

講演

# 急性呼吸不全と肺循環障害

天羽 敬 祐\*

座長 引き続きまして、2番目に急性呼吸不全と肺循環障害に関しまして、天羽先生にお願いしたいと思います。

天羽先生は、昭和33年東京医科歯科大学を卒業され、ニューヨークに留学されております。それから医科歯科大学の助教授を経て、横浜市大の麻酔科の教授に昭和45年になっておられます。昭和54年には東北大学の麻酔科の教授になられまして、昨年の秋、11月、東京医科歯科大学の教授としてこの地区に戻られたわけでございます。ご承知のように呼吸不全の病態生理とか、人工呼吸のことに非常に詳しい学問をお持ちでございます。

それでは、天羽先生お願いいたします。

天羽 ご紹介いただきました天羽でございます。

私は、呼吸不全のことはずっと長くやっておりますが、肺循環の問題は専門にやっているわけではございません。したがって、ここでまとめたお話ができるかどうかはなほだ自信がありません。ただ、昨年の年末に事情があつてまた東京に戻ってきたときに、今そこに座っておられる慶応の長野教授と日大の山本亨教授から、せっかく東京に戻ってきたんだから、ぜひこの会で話すようにと強く言われまして、それでこの話を引受けたわけではありますが、どうも余り自信がありません。ただ、今まで自分がやってきた実験なり、あるいは臨床成績なりを混ぜ合わせまして、これから急性呼吸不全と肺循環のことを少しお話ししたいと思います。

ご承知のように、肺循環は大循環と血行動態が

Comparison of Pressures(mmHg) in Systemic and Pulmonary Circulations.

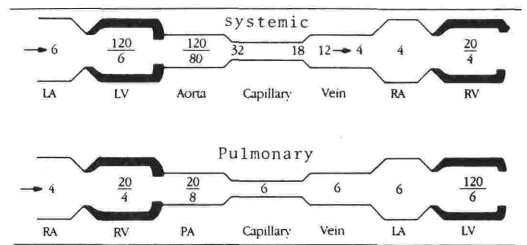


図 1

著しく違っております。例えば図1の上は大循環、下が肺循環で、それぞれの場所における圧がmm/Hgで示してあります。

大循環では、aortaのところで圧が大体120から80、capillaryでは32から18ぐらいになっています。これに対して肺循環では、肺動脈で大体20から8ぐらい、capillaryでは大体6ぐらい、大循環より著しく低圧系になっております。このように肺循環が低圧系である理由は、肺の血管抵抗として働く筋性動脈が大血管に比べますと、内腔が非常に広い、それから壁が薄くて、しかも中膜筋層の発育が非常に悪いという形態学的な特徴によるものであります。

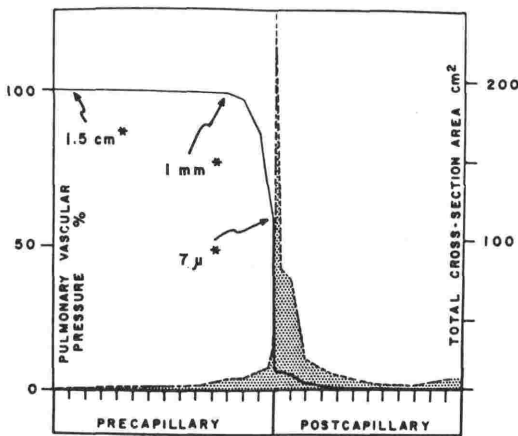
表1は、Comroeのテキストからとつたもので、肺血管の直径と数、それに断面積の総和を示したものであります。肺動脈の直径は15.5mmぐらい、それが11, 5, 1とだんだん細くなっていき、そのあたりで飛躍的にcapillaryの数がふえ断面積が急速にふえる。この表で言いますと、肺の毛細血管の断面積は、肺動脈の本管の断面積の大体130倍ぐらいに理論的にはなるわけでありまして。図2はFishmanのものですが、今申し上げたように肺血管の断面積が飛躍的に増加する肺毛細血管

\*東京医科歯科大学麻酔学教室教授

表1 Pulmonary Vessels of a Dog\*

Pulmonary Vessel	No.	Diameter (mm)	Cross-sectional Area (mm <sup>2</sup> )
Pulmonary artery	1	15.5	181
R and L pulmonary artery branches	2	11.5	208
Lobar arteries	8	5.96	223
3d order arteries	1021	1.0	801
Capillaries	600,000,000	0.007	23,000
3d order veins	1021	1.22	1194
Lobar veins	8	6.12	290
Pulmonary veins	4	13.75	756

\* From Knisely, W. H., in Abamson, D. L (ed): *Blood Vessels and Lymphatics* (New York: Academic Press. 1962). p. 296. (Comroe, J: Physiology of Respiration)



(Fishman, 1963)

図2

管、太さで言うと大体  $7\mu$  くらいのところであり、ここでも血管の断面積が急速にふえるために、肺の血管抵抗は、そこで急速に落ちてしまうこととなります。要するに肺の血管系の抵抗の中で、毛細血管の部分が占める抵抗は極めてわずかであり、これは、ちょうど気道の small air way が全気道抵抗の約10%を占めるに過ぎないのと非常によく似た構造と言えます。

ある固いパイプの中を流体が流れるときの内圧と抵抗の関係を見ても、流量  $Q$  がふえるにつれて、抵抗  $R$  は大体一定ですが、内圧  $P$  は次第に上昇していくわけであり、ところが、肺循環のように低圧で、しかも拡張性に富んだ血管系

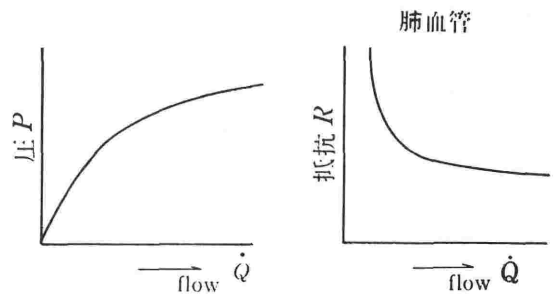


図3

の場合には、流量  $Q$  が増加しますと、血管系が拡張（これを distension という）したり、あるいは今まで血流のなかったところに血流が通る（これを recruitment という）ことによって、圧  $P$  の上昇はわずかですが、抵抗はむしろ減少するようになります（図3）。これが、例えば心拍出量が正常の2倍にふえても、肺動脈圧は余り上昇しないという理由の一つであります。

一側の肺切除術を受けました6人の成人患者について、手術前と肺切1日後の肺動脈圧、それから PCWP を見てみますと、肺切除術後に PAP はほとんど術前値と同じでありまして、変わっておりません（表2）。こうしたことから考えますと、肺の血管系は非常に予備力に富んだ系であると言えるように思います。

肺の循環系のこうした予備力は、例えば病的状態に陥った場合に、正常な機能を維持しようとす

表2 Pulmonary Hemodynamics in Pre-and Post-Pncumonectomy

	Pre-OP	Post-OP	
PAP (mmHg)	Systolic	22.3±6.1	24.3±7.2
	Diastolic	9.8±3.2	10.6±3.5
PCWP (mmHg)	7.1±2.8	7.6±3.0	
C. I. (L/min/m)	4.2±0.9	3.9±1.2	

(n=6, means+S. D., supinc position)

る代償機能としてもとらえることができます。

これは以前にやった実験ですが、実験的に一側の肺動脈を閉塞していろいろ変化を調べたことがあります。調節呼吸をしているイヌに、図4のように一側の肺動脈を cuff で急激に閉塞いたしまして、肺動脈の本管のところで PAP をはかります。このほかに心拍出量や end tidal CO<sub>2</sub>、血液ガスを測定しております。図5は実際の記録ですけれども、一側の肺動脈を閉塞しますと、この図のように肺動脈圧は直ちに上昇いたします。そして呼気終末の CO<sub>2</sub> の濃度は低下してきます。ところが動脈圧とか心電図はほとんど変化がありません。図6は肺動脈圧の変化を示す12例の平均値と standard deviation で、平均値の左上の印が、コントロールに比べてその変化が統計的に有意だということを示しております。閉塞後の肺動脈圧は急激に上昇しまして、その後約1時間はほぼ同

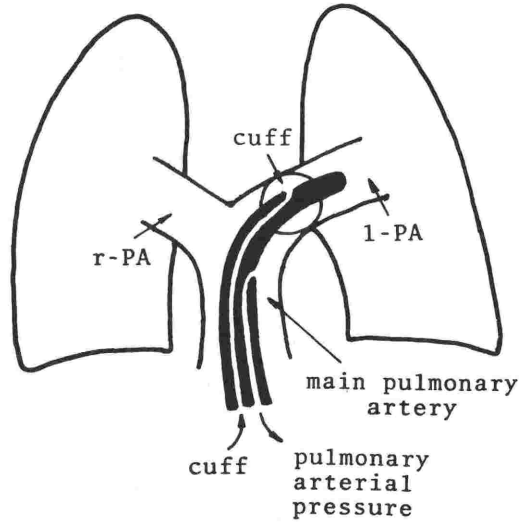


図4

じレベルの圧を維持しております。心拍出量はどうか。これは閉塞前の値を100%としてその変化を見てみますと、閉塞の前後で統計的に有意な変化を示しておりません(図7)。また動脈圧や脈拍数もこの場合変化しておりません。

図8は CO<sub>2</sub> の変化であります。コントロールのときの動脈血 PCO<sub>2</sub> を大体35から 38 mmHg くらいに保つように調節呼吸をしておいた7例の動物について、閉塞後の動脈血と呼気終末の PCO<sub>2</sub> の変化を示したものであります。この図8

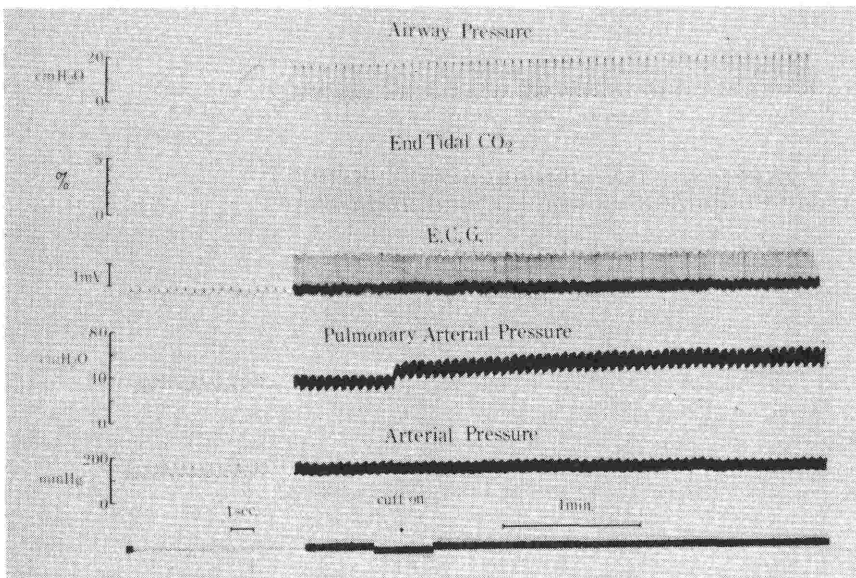


図5

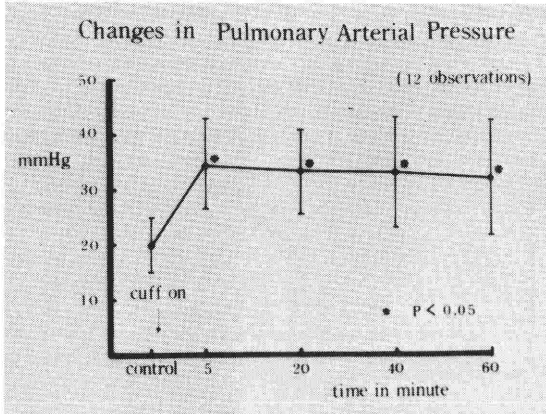


図 6

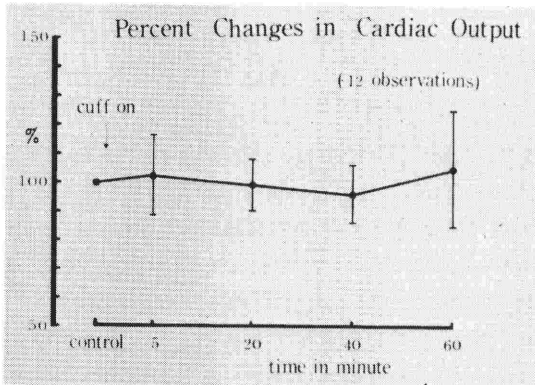


図 7

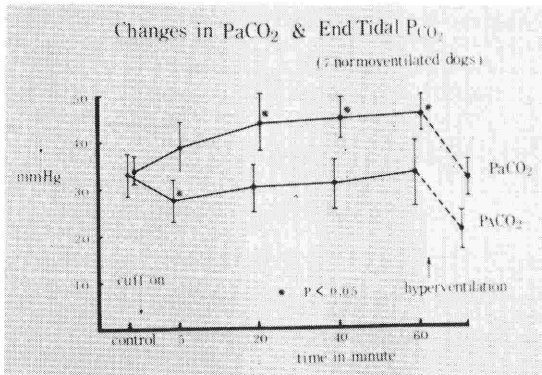


図 8

のように、閉塞後に動脈血の  $PCO_2$  は徐々に上昇して、閉塞60分後には大体 46 mmHg になっています。ところが、換気量をそれまでの2倍にして、10分間くらい換気しますと、動脈血の  $PCO_2$  はほぼコントロールの値に戻っております。

一方、終末呼気の  $PCO_2$  (end tidal の  $CO_2$ ) は

大体閉塞して5分後には明らかに低下いたしますが、以後は次第に上昇して、大体60分後ではコントロールの値となっております。ところが過換気を行うと、この end tidal  $CO_2$  の方も明らかに減少いたします。この2つの  $PCO_2$  の差が a-APCO<sub>2</sub> difference というわけですが、閉塞5分後に急激にふえて、以後は同じような値を保っているわけでありませう。

こういう事実から考えられることは、一側肺の血流が遮断されると、その側の肺泡レベルの死腔が急激にふえると同時に、健側肺では血流が増加して、総体的な低換気になる。そのために動脈血の  $PCO_2$  がだんだん上昇していく。そしてこの動脈血の  $PCO_2$  の上昇の結果、一度低下した呼気終末の  $PCO_2$  も再び上昇してくる。ところが、換気量をそれまでの2倍にいたしますと、健側肺の換気血流比はほぼ正常となります。そして動脈血の  $PCO_2$  はコントロールの値に戻る。しかし肺泡レベルの死腔の絶対量はふえているので、呼気終末の  $PCO_2$  は著しく低くなって、結局 a-APCO<sub>2</sub> difference は同じレベルに保たれていると考えられます。

ここで同じような実験をしているほかの人たちのデータを見てみたいと思います。

表3は今までに発表された3人の報告者のデータであります。まず1の報告者は、自発呼吸のイヌの一側肺に embolie を起こした実験であります。コントロールでは、分時換気量が 7.1 L/min,  $PaCO_2$  が 43 mmHg, a-ADCO<sub>2</sub> は 5 mmHg ありますが、embolie で片肺の動脈を閉塞いたしますと、換気量が 12.3 L/min と大体2倍近くに増加して、 $PaCO_2$  は 39 mmHg とほぼコントロールと同じに維持されます。ただ、a-ADCO<sub>2</sub> が 19 mmHg と大きく開いております。

2番目の報告も大体同じでありまして、自発呼吸の場合には、一側肺動脈を閉塞すると、換気量が 5.95 から 10.05 L/min にふえておりまして、 $PaCO_2$  は全く同じレベルに維持されています。

3番目の報告は調節呼吸のときの実験で、この場合は換気量が一定であります。embolie で片方の肺動脈を閉塞すると、 $PaCO_2$  が 33 から 42.3 mmHg に明らかに上昇してくる。つまり、自然呼吸の場合には、一側の肺動脈が突然閉塞されるという事態が起こっても、換気量が大体2倍にふえ

表 3

		Control	Embolism	Remarks
1	VE (L/min)	7.1	12.3	Spont. Respiration
	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	43.1	39.0	Autogenous Thrombi
	a-ADCO <sub>2</sub> (mmHg)	5.0	19.0	
2	VE (L/min)	5.95	10.05	Spont. Respiration
	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	45.5	45.5	Occluded the artery to one lung with a balloon
	a-ADCO <sub>2</sub> (mmHg)	3.5	13.5	
3	VE (L/min)	2.4	2.3	Controlled Resp.
	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	33.0	42.3	Autogenous Thrombi
	a-ADCO <sub>2</sub> (mmHg)	3.0	11.0	

て、動脈血 PCO<sub>2</sub> がふえると、動脈血の PCO<sub>2</sub> はほぼ正常に維持されるようであります。そして調節呼吸でも換気量をそれまでの2倍にふやせば、大体コントロールと同じレベルの PCO<sub>2</sub> が維持できるということになるわけであります。

PO<sub>2</sub> の方はどうかと言いますと、動脈血の PO<sub>2</sub> は閉塞直後から明らかに低下いたします。60分後にはやや改善するような傾向でありますけれども、この場合にも換気量を2倍にしてやるとコントロールのレベルまで回復しております(図9)。この PO<sub>2</sub> の低下の原因については、健側肺の血流増倍によるガス交換時間の短縮をあげている人もいますが、肺が正常の2、3倍の血流を通して、十分なガス交換ができるという生理学的な特徴と、心拍出量がふえていないという事実からも考えにくい原因であります。

この7例のうちの5例について、コントロールのときと60分、70分の時点で、100%の酸素を与

えてみますと、PO<sub>2</sub> は閉塞の前後で有意の変化を示していません。また別のイヌのグループで、コントロール時の動脈血 PCO<sub>2</sub> を大体23から 26 mmHg になるように hyperventilation をしておいて同じような実験を行いますと、この場合には、PO<sub>2</sub> は閉塞の直後にやや低下する傾向はありますが、全経過を通じて PO<sub>2</sub> には余り変化がない。このような結果から見ますと、PO<sub>2</sub> の低下は、いわゆる shunt がふえるというのではなくて、低換気が最も有力な原因じゃないかと考えられます。つまり、非閉塞側の肺動脈血流が増加して、そこに総体的な換気不足が生じたために起こるのではないかということになります。

こういうことから考えますと、肺という臓器は、例えば一側の肺動脈が閉塞されるという異常事態が突然生じてても、PAP は上昇しますが、心拍出

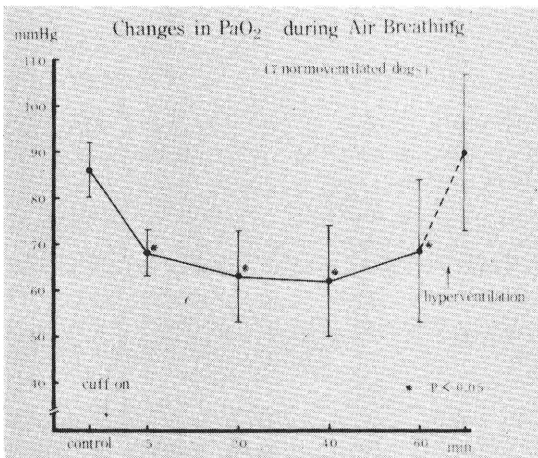


図 9

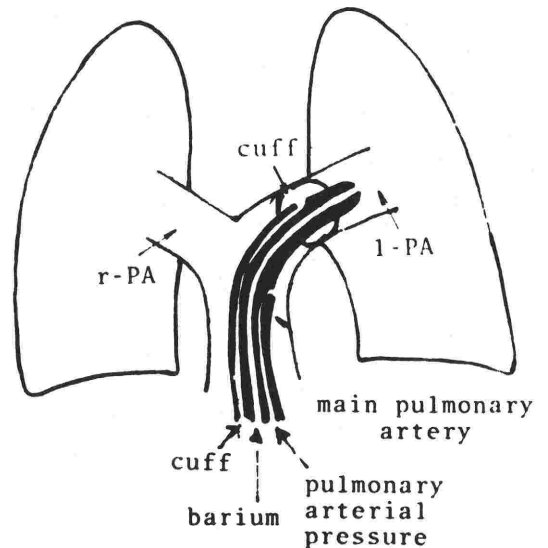


図10

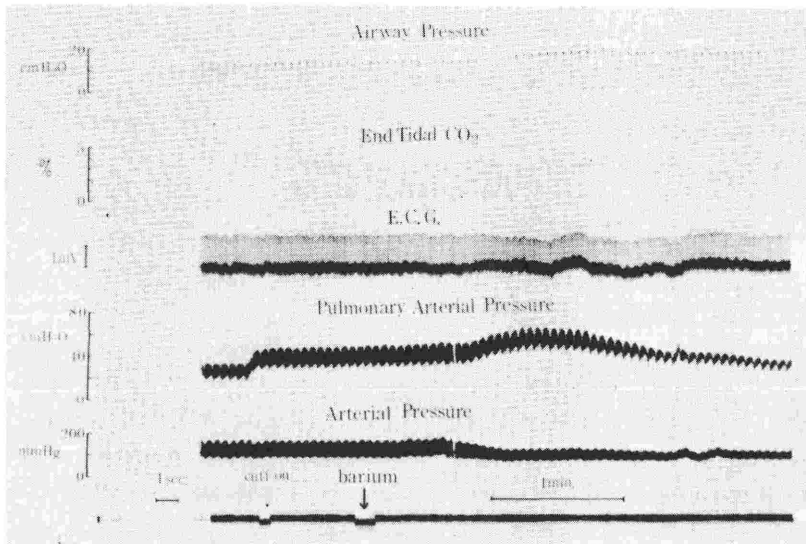


図11

量や脈拍には変化がなくて、また換気量が2倍にふえることによって、ガス交換もほぼ正常に維持できるわけであります。つまり、異常事態に対する代償能力の非常に大きな臓器だと言えるのではないかと思います。

ここでもう一つ実験をいたしました。図10のように3孔のカテーテルを一側肺動脈に入れます。まず最初に cuff を膨らませます。そして次に真ん中の穴から閉塞部位から先の方に硫酸バリウムの粒子を注入いたしまして、末梢血管に微少塞栓を作成してみます。硫酸バリウムは大体数  $10\mu$  くらい大きさですが、肺の capillary は通過できないと言われております。ですから、ここにひっかかるわけであります。

図11はそのときの記録であります。まず cuff を膨らませて、一側肺動脈を閉塞いたしますと、肺動脈圧が上昇いたします。そのときは血圧など余り変わらないんでありますが、閉塞された先に硫酸バリウムを注入して、微少塞栓を末梢の方につくりましますと、PAP がさらに上昇いたしております。そしてそのときになってはじめて血圧は低下してきます。ただ、肺動脈圧の上昇は一過性で、大体1分ぐらいで元に戻るようであります。

この結果を見ますと、cuff で閉塞した場合は、反対側へ血流が shift して、反対側の血流が増加したために起こるいわば機械的な肺動脈圧の上昇

であろう。ところが閉塞部位よりももっと末梢に側線をつかった場合には、局所的な液性の調節機構のようなものが働いて、反対側にも PAP の上昇する機構が働くのではないかと考えられるわけであります。これらの詳しいことは不明でありますけれども、要するに太い血管が詰まったときと末梢の血管が詰まったときでは反応が全く違うように思います。

このように予備力あるいは代償機能を十分に備えた肺循環は、急性呼吸不全のときにはどうなるのかというのは大変興味ある所であります。

急性呼吸不全は、初期には肺の血行動態は余り大きな変化はないと言われております。ところが重症になりますと、肺血管抵抗 (PVR) は上昇するというのが一般的な考えであります。図12は、急性呼吸不全のために ICU で人工呼吸中の患者36名、214回の測定結果から得た cardiac index と PVR の相関であります。

CGS 単位であらわしますと、PVR の正常値は大体100から200くらいでありますから、人工呼吸中という条件を勘案しても、急性呼吸不全では PVR は明らかに高値を示すものが多いようであります。

肺に異常のない全身麻酔中の患者10名を対象に、同じように cardiac index と PVR の関係を図12の下の方に回帰直線が示してあります。これ



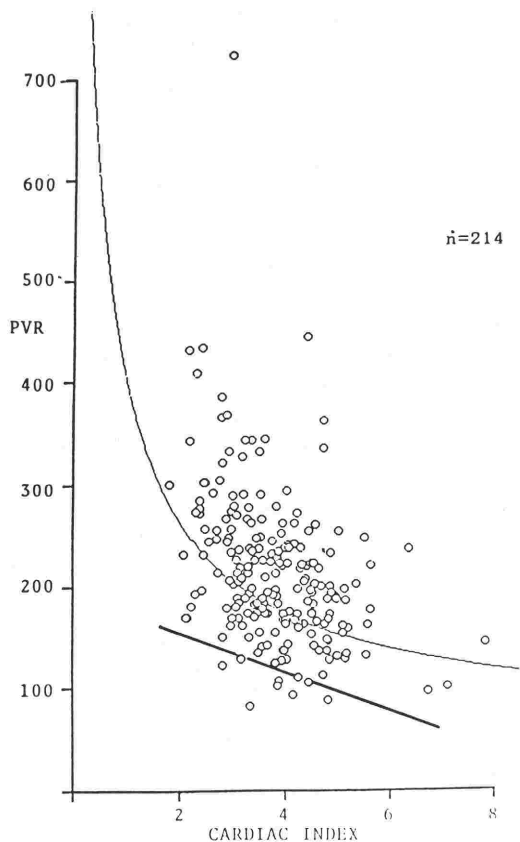


図12

を見ますと、cardiac index が増加するにつれて PVR は減少しております。これは初めに申し上げましたように、肺血管は血流がふえると distention とか、recruitment によって、血管床の断面積が増加いたしますので、そこで抵抗が減少する。そのためにこのような負の勾配の直線になるわけです。

急性呼吸不全の患者の場合も、やはり cardiac index の増加に伴って PVR が減少しておりますけれども、正常範囲に比べますと、その相関曲線は明らかに上の方に移動しております。つまり抵抗がふえているわけです。これは肺血管床の断面積が何らかの原因で減少して、右心室のアフターロードがふえたためであろうと一般的には考えられております。そしてその成因には、先ほどのイヌの実験に見られるような末梢血管の閉塞が考えられております。

一方、こういう PVR の増加は、急速呼吸不全の重症度、特に肺における oxygenation の能力の

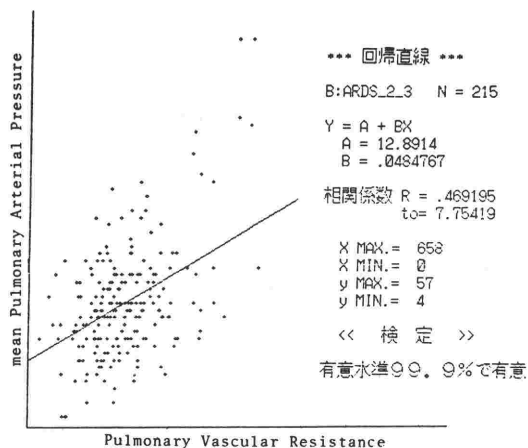


図13

障害程度に相関するかどうかを調べるために、PaO<sub>2</sub> を FIO<sub>2</sub> で割った値が200以上のものと200以下のものに分けてみましたが、両者の間には差は認められませんでした。さらに条件を厳しくして、PaO<sub>2</sub> を FIO<sub>2</sub> を割った値が250以上のものと、150以下と分けてみましたが、やはり両者の間に差は認められません。要するに、肺における血液の酸素化の障害程度から見た場合、PVR と cardiac index の相関に差はない。言いかえますと、急性呼吸不全の比較的初期から PVR は上昇しておりまして、晩期になっても余り変化しないようであります。

このように PVR は上昇していますが、PVR と平均肺動脈圧の関係を見てみますと、両者の間には強い正の相関が認められます(図13)。したがって、平均肺動脈圧の上昇は、PVR の増加によるものだろうということが推測できるわけです。同じような報告は今までも数多く見られておりまして、慶応の小林先生も同じような結果を既に報告されております。これも cardiac index が横で、縦軸が PVR の曲線であります(図14)。

図15は、Zapol らの報告で30名の重症呼吸不全患者について調べた結果であります。左側が PAP と cardiac index, 右が PVR と cardiac index の関係です。急性呼吸不全の患者は黒丸、三角が正常人ですが、急性呼吸不全患者は正常人の平均値に比べますと、PAP も PVR も明らかに高い値を示しております。そして、この右側の図

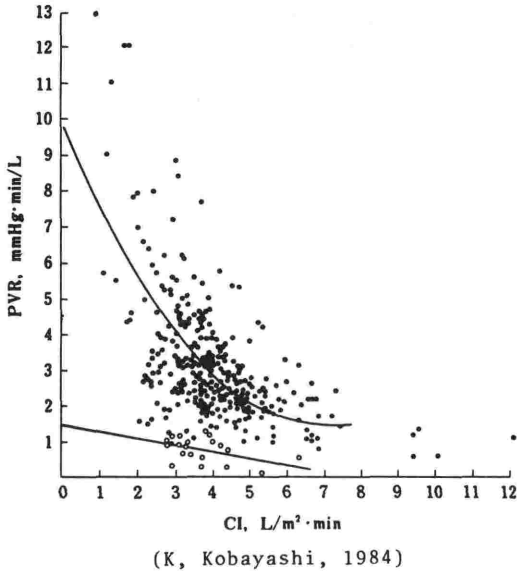


図14

でわかるように、PVR は cardiac index が大きくなるほど低くなっており、これは先ほど来の図で何回もお示ししたとおりであります。

図16は同じく Zapol の論文からのものでありますが、左側は CI と右室1回拍出仕事係数の関係であります、これは、正常人よりも明らかに高い値であります。そして cardiac index が増加するにつれて大きくなっており、逆に、左室の1回拍出仕事係数、これは右側に示してありま

すが、それは正常の場合よりも逆に低下しております。こういう結果を見ますと、急性呼吸不全では、何らかの原因で肺血管床断面積が減少し右心への負荷が非常に増加していると考えられます。そして、この負荷に対する右心系の予備力が患者の予後を決める一つの因子のように考えられます。

肺血管床の断面積が減少したときに、循環系にどんな変化が起こるか考えてみますと、大体図17のようになると思います。断面積が減少する。まず右室に負荷がかかる。そして肺動脈圧が上がって、右室拡張期圧が上昇する。心臓は心嚢に包まれており右室が拡張すると、右室壁の compliance が減少する。そのために右室の冠血流が減少することになる。そして ischemia が起こって、右心の機能が低下する。もう一つは、心室中隔が左方に移動することによって、左心への end diastolic pressure も上がるだろう。

一方、血管床が断面積が減少しますと、左室の前負荷が減少する。そして左室の一回拍出量が減少して、冠血流が減少し、左室機能の低下が起こってくる。一般的には右室の方が先にこういう変化が起こると思いますが、とにかく全体的にはこういう循環系の変動が起こるだろうと考えられます。そして、肺循環動態の詳細な観察データは、呼吸不全がどこまで進行しているかを推測する一つのデータとして使えるのではないかと思います。

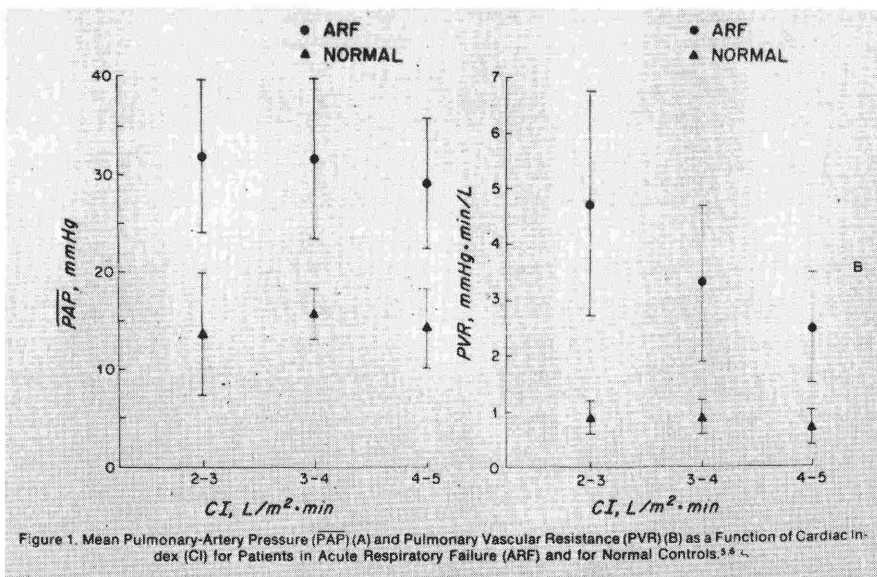


図15



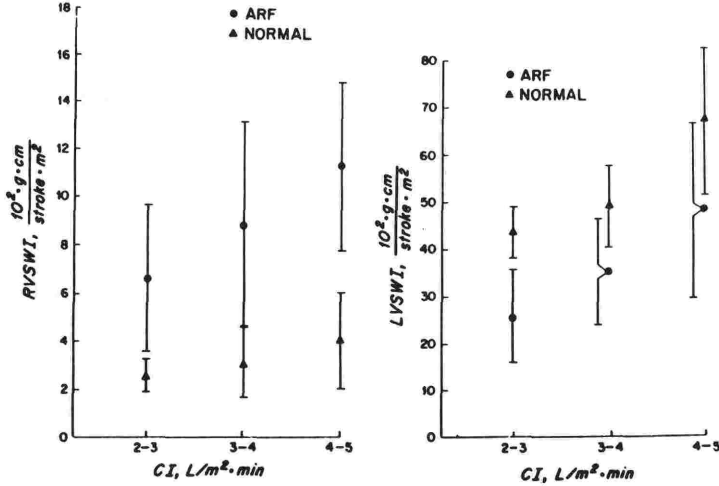


図16

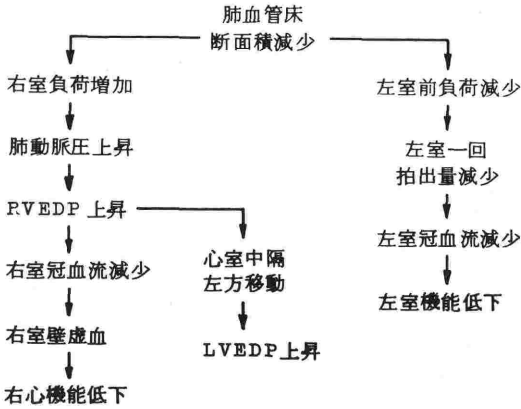


図17

す。そういうことに着目して、幾つかの研究がなされております。

図18はちょっと図がごちゃごちゃしていますが、Shoemaker が1980年に発表した論文の中からのものです。これは外傷とか、出血性ショックの患者で、いわゆる ARDS と言われるような重症呼吸不全に陥った患者たちが、図の右端の時点で ARDS と診断がつけられたわけですが、診断がつく前の経過で、循環系はどういうふうに変化をしているか見た図です。一番著名な変化は、PAP と PVR だったということでありまして。つまり、この斜線の部分は、正常範囲のレベルを示しているわけですが、ARDS の診断がつく36時間くらい前から、もう既に PAP の値は正常値よりも高い値を示し、PVR も非常に高い値

PULMONARY HEMODYNAMIC VALUES AFTER HEMORRHAGE & TRAUMA IN SURVIVORS & NONSURVIVORS (Shoemaker W et al, 1980)

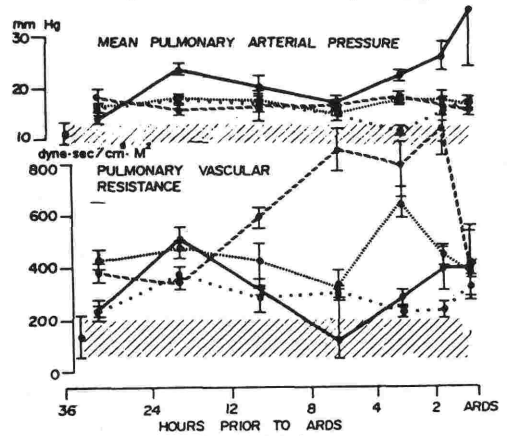


図18

を示している。そして、外傷と出血性ショックから呼吸不全になった患者をそれぞれ死亡したものと生存したものの4君に分けているんですが、大体の傾向としては、死亡したものは、経過中非常に高い値を示しているということが言える。こういうことから、この著者たちは、PVR と PAP を特に注意してモニターすべきだと言っております。しかし、実際にこの値を観察しても、全く変化しない場合もありまして、これは必ずしも常に見られる現象とは思えません。

急性呼吸不全のときに、PVR とか PAP が上

表4 Possible Causes for Pulmonary Hypertension in ARF

- 1) Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction (Acute Hypoxia)
- 2) Alterations of Lung Architectures (Chronic Hypoxia)
- 3) Vascular Occlusion by Embolus or Thrombus

表5 Pulmonary Hypoxic Vasoconstriction

- 1) Direct Effect of Hypoxia
- 2) Histamine, Catecholamines, Prostaglandins, Serotonine
- 3) Sympathetic Nerve
- 4) Mixed Venous pH, PCO<sub>2</sub>

昇してくる原因は何だろうかと考えますと、大体3つの機序が考えられます(表4)。

1つは、先ほどのお話にもございましたが、hypoxic な constriction であります。これは、急性の hypoxia に対して起こってくる反応であります。

もう一つは、肺の構築といいますか、組織学的にいろいろ変化が起こってくるのが原因として考えられている。

もう一つは、embolie とか thrombus によって血管がつまるということ。この3つが考えられるわけであります。

例えば1番目の hypoxic な constriction の機序としては、大体表5に挙げたようなことが考えられると思います。1つは hypoxia の直接作用です。これは、さっきの今井先生のお話にもありましたが、血管周囲の平滑筋の Na K ポンプ作用に異常が生ずるのではないかとこの考えのようであります。それから histamine, catecholamine, prostaglandin, serotonin とか、そういった体液性の因子が一つは関係があるだろう。それから交換神経を介する作用も考えられる。それから混合静脈血の中の pH とか PCO<sub>2</sub> も、やはりこういう血管収縮に関係があるようであります。

こういうふうに幾つかの説がありますが、これはなかなか複雑でありまして、例えば体液性因子についてもいろいろの原因が考えられます。

これは、以前私たちがやった実験の一部であり

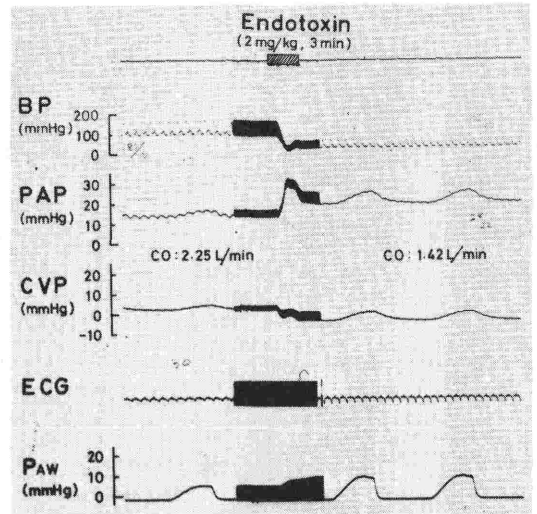


図19

ます(図19)。イヌにエンドトキシンを投与いたしますと、心拍出量は著明に減少いたします。そして血圧が急激に下がり、PAP は上昇します。これは、アラキドン酸由来のトロンボキサンによるものであって、これが sepsis のような重症の感染症における急性呼吸不全の一因だろうという論文もあるわけです。

そこで、トロンボキサンの合成阻害剤 OKY 046 をあらかじめ投与しておいてからエンドトキシンを与えますと、PAP の上昇も、血圧の低下も見られない(図20)。これは非常に有望な薬だとは思っておったんですが、その後の動物実験では、少なくとも我々のデータでは、OKY 046 には予防効果はありますが、一度発症

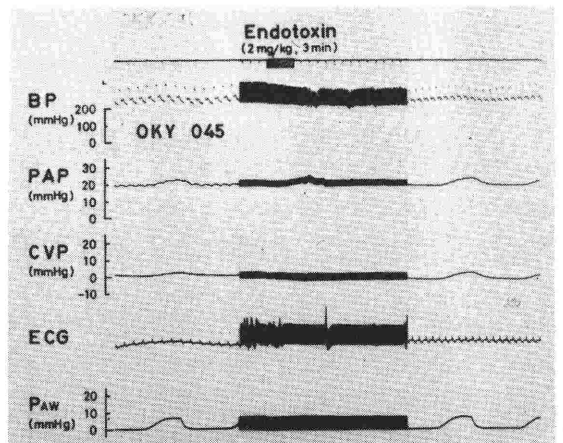


図20

した急性呼吸不全に対しては、余り治療効果がないということがわかり、臨床的には余り使えません。しかし、このトロンボキサンが PAP の上昇に関係があることは確かなようであります。しかしエンドトキシン投与による PAP の上昇は、トロンボキサンのためだけではないようであります。

図21は、1983年に『クリティカル・ケア・メルシン』に載った論文で、エンドトキシンを投与しますと、PVR が著明に上昇します。ところが、serotonine の拮抗薬である ketanserin を投与しておきますと、この PVR の上昇が明らかに抑制されるという報告があります。したがって、serotonine も、このエンドトキシンによる PAP の上昇には関係しているということが考えられるわけでありませう。このような体液性因子のほか、例えば混合静脈血の pH が関与するという報告もあります。また先ほど申し上げましたように、肺動脈圧上昇の因子である肺の形態学的な変化、あるいは肺血管の血栓、塞栓による閉塞なども関与するわけで、その機序はなかなか複雑なようであります。

今まで述べてきたように機能的なものにせよ、あるいは形態学的なものにしても、とにかく重症呼吸不全患者には肺高血圧症が存在するということが事実のようであります。そしてその程度が患者の予後を左右するという人もおります。敗血症

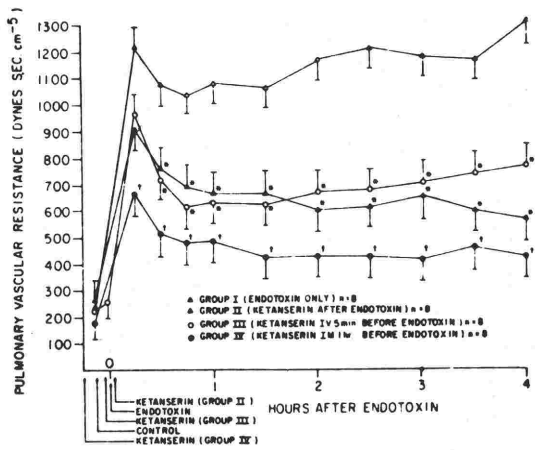


FIG. 5. The relationship between pulmonary vascular resistance and time after endotoxin administration. Values are mean  $\pm$  SEM. \* indicates  $p < 0.05$  compared to group 1. † indicates  $p < 0.05$  compared to groups 1, 2, and 3.

図21

から急性呼吸不全になった患者で、死亡したものと生存したものを比較してみますと、両者の間に最もはっきりした差は PVR と PAP で、PAP も PVR も死亡したものの方がはるかに高い、という報告もあります。

急性呼吸不全では、肺血管床の減少による右心のアフターロードが増加して、右心の負荷がふえている。これがある程度以上になりますと右心不全に陥るわけです。もともと右心室は収縮力を増加させて行く代償機能は弱いわけでありませう。したがって、右心の後負荷に対しては、収縮力増加よりもむしろ前負荷を増して対抗しようとする性質があります。例えば PEEP をかけますと、右心室の後負荷が上がります。すると、大体心臓が4回か5回収縮するうちに、右室の end diastolic volume が上昇するという報告もございませう。

それならば、肺血管の拡張剤を用いて、右心の高負荷を軽減して状態を改善しようという考えが浮かぶわけでありませう。

ところが、肺血管の拡張剤を用いるには問題が2つあります。1つは、hypoxia pulmonary vasoconstriction を抑制して shunt がふえる。その結果、 $PO_2$  が下がるということです。もう一つは、systemic な血管抵抗を減少して血圧が下がる。この2つの点であります。

図22は、1983年に Anesthesiology に発表され

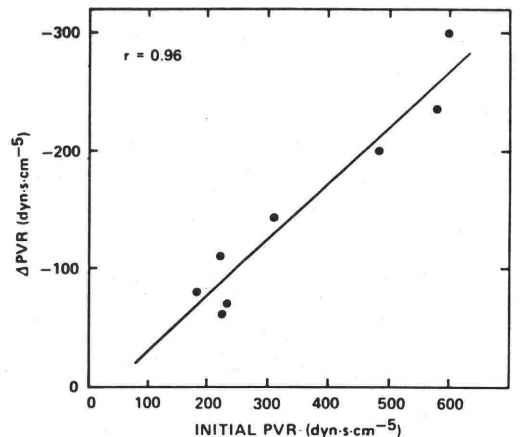


FIG. 1. Change in pulmonary vascular resistance ( $\Delta$ PVR) in  $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$  during nitroglycerin (TNG) administration as a function of initial PVR prior to TNG.

\* Nitroglycerin resulted in a marked decrease in  $PaO_2$  ( $79 \pm 19 \text{ mmHg} \rightarrow 52 \pm 6 \text{ mmHg}$ ). (Pearl et al: Anesthesiol, 1983)

図22

た論文で、オレイン酸による肺水腫では、PVR が著しく上昇するが、これにニトログリセリンを投与しますと PVR が急激に下がるという内容です。この図は、横軸がニトログリセリン投与前の PVR、縦軸がニトログリセリンによる PVR 低下の大きさを示しています。要するに、PVR が高いものほどニトログリセリン投与による PVR 低下の割合が大きいということが示されているわけです。ただし、この図の下に示してありますように、 $PO_2$  は平均79から 52 mmHg に著明に減少しております。この著者らは、これが hypoxia pulmonary vasoconstriction の抑制の結果だろうとしております。

また別の報告でも、calcium channel blocker の diltiazem を原発性肺高血圧症に使ってみると、PAP は著明に低下するが、血圧は余り変わらず、cardiac index が非常にふえるという報告もあります。ただ、こういう論文で PVR を議論するときに注意すべきは心拍出量でありまして、前にも申し上げたように肺循環は、心拍出量がふえますと、血管床の増加のために PVR が減少するわけです。したがって、PVR の減少は、果たして薬物そのものの作用なのか、心拍出量増加の結果なのかわからないということになりまして、その解釈に注意しなければいけないと思います。

私たちも nicardipine という calcium channel blocker を使って同じような実験をしたことがありますが、今回は、急性呼吸不全5名の患者についての結果だけを申し上げたいと思います。いずれも平均肺動脈圧が 15 mmHg 以上のものを対象にしております。nicardipine は 0.01 mg/kg、を bolus で投与、投与後経時的にいろいろな循環パラメーターを測定しました。

nicardipine を投与しますと、PAP が投与前に 60 mmHg という高い値を示した1例だけが明らかな低下を示しまして、PVR もその1例だけが著しく減少しております。しかし nicardipine 投与前の PAP が、16から 30 mmHg ぐらいのものでは、nicardipine で余り変化が見られません。平均動脈圧も nicardipine 投与によって全例減少しておりますが、投与前の値が高値のものほど低下の割合が大きい傾向であります。心拍数は不明であります。SVR も nicardipine によって減少いたしまして、平均動脈圧と同様に nicar-

dipine 投与前の値が大きいものほど減少の割合が大きいようであります。心係数は、1例に軽度の増加が見られたほかは変化はありません。

非常に著明な肺高血圧があった1例だけの変化をまとめてみますと、図23のようになります。nicardipine を投与しますと、平均肺動脈圧や PVR は著しく減少いたしまして、その結果、右室の stroke work index も減少いたします。そして cardiac index もやや増加いたしますが、これは SVR の減少によるものだろうと思います。つまり、平均肺動脈圧が著しく高い値のときには、nicardipine は systemic vascular resistance よりむしろ PVR を大きく減少させるようであります。

結局 nicardipine による循環系への作用を要約いたしますと、nicardipine は大循環に対しては常に一定の血管拡張作用を示しまして、その結果 SVR が減少する。左心の高負荷は軽減する。血圧は低下いたしますが、心拍出量はむしろ増加することになります。

一方肺循環に対しては、大循環ほど明らかな血

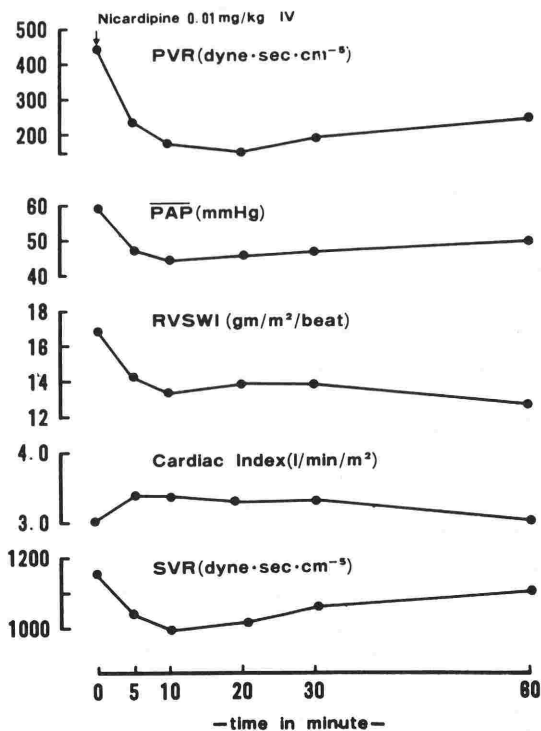


図23

管拡張作用は認められませんが、ただ、高度の肺高血圧症を有するときには、肺血管拡張作用が明らかになるようでありまして、この場合には右心の高負荷の軽減に有用な薬物だと思います。ただ一般的に言って、平均肺動脈圧が大体15から 30 mmHg ぐらいの程度の上昇例には余り期待した効果はないようであります。

次は  $PO_2$  への影響であります(図24)。nicardipine の投与によって、 $PCO_2$  はすべて減少し、shunt はおおむね増加傾向が見られました。対象のうち、nicardipine 投与20分以内に  $PaO_2$  が最も低下した症例では大体 80 mmHg の低下、また shunt の最大の増加は12%でありました。この増加は、恐らく hypoxia pulmonary vasoconstriction の抑制だろうと思われませんが、 $PO_2$  が既に著しく低下している場合には注意を要する点だろうと思えます。

calcium channel blocker に nifedipine というのがありますが、これを原発性肺高血圧症の2例

に使用して、multiple innate gas illumination technic で、 $V_A/Q$ deterioration の変化を調べた報告があります。これによりますと、nifedipine を投与すると、図25の下のように血流分布が  $V_A/Q$  のわりあい低い部分にシフトする。これは shunt 血流がふえるわけで好ましくない変化であります。ところが、 $V_A/Q$  がこういうふうに変化したにもかかわらず、 $PaO_2$  は、むしろ上昇したという結果を報告しております。

その理由を、筆者たちはこういうふうの説明しております(表6)。 $V_A/Q$  の悪化によって、 $PaO_2$

Patients with ARF(n=5)

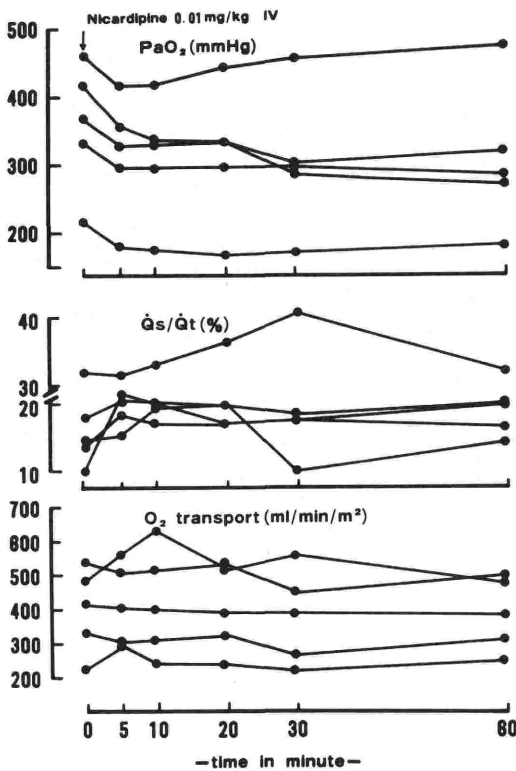


図24

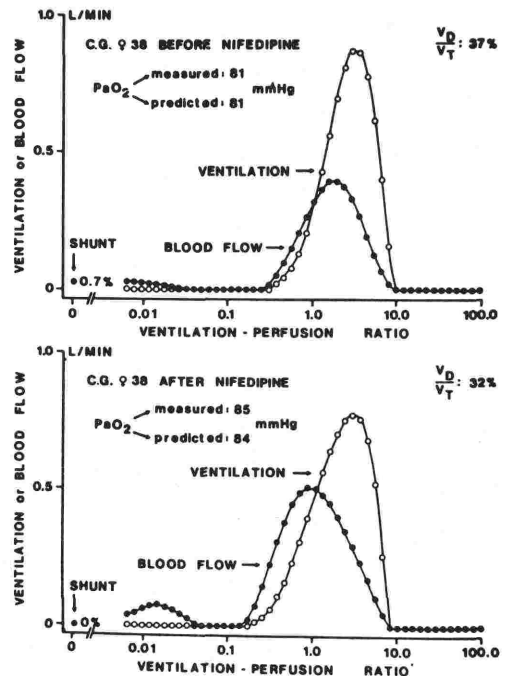


FIGURE 2.  $V_A/Q$  distributions before and after nifedipine, 20 mg sublingually, in patient 2.

図25

表6 Theoretical Effects of Nifedipine-induced Changes on Arterial  $PO_2$  in Patient With Primary Pulmonary Hypertension

Baseline Arterial $PO_2$	81 mmHg
Nifedipine-induced changes	
$V_A/Q$ deterioration	-15 mmHg
Shunt decrease	0
Mixed venous $PO_2$ increase due to cardiac output increase	+18 mmHg
Resulting arterial $PO_2$	84 mmHg

は 15 mmHg だけ低下する。しかし心拍出量が増加することによって、混合静脈血の  $PO_2$  の上昇がもたらす  $PaO_2$  の上昇分が大体 18 mmHg になる。したがって、初め 81 だった  $PO_2$  は 84 になるというふうに、心拍出量の増加がこういう結果をもたらすんだということを言っておるわけであり、nitroprusside とか、あるいは isoproterenol を肺血管の緊張緩和のために投与すると、肺のガス交換を調べてみますと、それは明らかに障害される方に動くんですが、やはり同様の機序によって、結果的には  $PaO_2$  は低下しない、あるいは少し増加するという報告があります。この辺の問題は、今後検討に値する問題点だろうと思います。

以上、急性呼吸不全と肺循環について、あまりまとまりのないお話を申し上げましたが、従来とかく呼吸不全の治療というと、換気面からのアプローチが主になされておりましたけれども、肺循環を中心とした循環面からのアプローチもこれからは重要な課題であるということをお願いして、私の話を終わりにしたいと思います。

ご清聴ありがとうございました。

**座長** 天羽先生どうもありがとうございました。

急性呼吸不全における肺循環障害の一番難しい問題点を全部挙げていただきまして、それからそういう場合の薬剤はどのような収縮を受けるか、PA 圧を下げるだけがいいというのは現在問題になっているということを明快に我々にお示しくださいました。

どなたかここで天羽先生にご質問はありますか。

**諏訪** (東京大学) 1つ教えてください。初めの方のスライドで、ガス交換の説明は非常によくわかったんですが、hemodynamics の数値がヒトとイヌが非常に違っていたように私には思えたんですけれども、先生がお示しになられた術者のデータでは、アウトプットが減っていない。患者のデータでは、一側肺をとったときに、アウトプットは変わらないで、PA も変わっていないのに対して、今度イヌのときには、アウトプットは変わらないで、PA が倍増でもないけれども、7割ぐらい上がっていますね。それはもちろん動物も違うし、時間のスペースも違うし、片方は肺をとってしまうし、片方は肺は残っていて、ventila-

tion しているわけなので、違うと言えば違うからあたりまえかもしれないんだけど、リザーブが大きいということ先生が非常に強調されていたところから見ると、イヌであんなに上がるのは納得いかないように思えたし、ヒトは余り上がらないですよ。

**天羽** そうですね。ヒトの方が capacity というか予備力はイヌよりは大きいと思うんです。普通ヒトの場合は、心拍出量が2倍、3倍にふえても PA は変わらない。ところがイヌだと、片方を閉塞すると必ずあのぐら子上がります。

**諏訪** ヒトだと、8割とらなくちゃ上がらないという statement が本に載っているくらいですね、とっていったときのデータですと。私、意外に思ったんですけども、大体あんなものですか。

**天羽** はい、上がります。何でそうなるかと言われてもちょっとわからないんですが、とにかくあのように上がりますね。

**印南** 今の諏訪先生の質問に似た質問ですけども、先生のイヌにフィラリアはいませんでしたか。フィラリアがいますとが一つ上がるんですね。ところが、開いてみてフィラリアのいないのは上がらないんです。その辺が、ヒトとイヌで少し違うんじゃないかと思えますけれども。

**天羽** ただ、ほかの教科書でも、例えば動物実験でイヌの一方の肺動脈をあいうふうには balloon で閉塞したときに、同じ程度に上がっていますね。それはフィラリアがいたかどうか書いていないけれども、恐らくもつとお金を使った実験ですから、フィラリアのいないイヌを使ってやった実験だと思うんです。やはりイヌの場合は、一側の肺動脈を balloon で急速に閉じると、あのぐらいは上がるみたいです。フィラリアがもつとそれを増強するかもしれませんが。

**大村** (帝京大溝口病院) 肺高血圧症に対する血管拡張薬を用いての治療ということで、今イヌと人間の話が出ましたけれども、人間でも昔、一次性、あるいは二次性の肺高血圧症に対して apresoline が非常にいいと言われた時期がありましたね。その後2カ所からいろいろな問題があるんだと。1つには、心拍出量が非常にふえて、結果的に、先生のイヌとちよつと似ているんですけども、肺動脈圧が非常に上がって、胸部苦悶感とか、非常に悪い症状が出てしまった。いわゆる



全身血管と両方に働くので、そういう心拍出量が増えることによって、非常に具合が悪くなる、あるいはまた全身の血圧が下がって悪くなるという例もあったと思いますけれども、またその後の報告を読んでみますと、同じ肺高血圧症に対して、1つの薬がある患者には非常にいいけれども、ある患者には悪い。先生がおっしゃった肺動脈圧差による差かもしれませんが、ところが今度は、同じ患者にはある種の薬がよくて、ある種の薬が悪いということだけじゃなくて、逆に今度は、非常にいいと思えた薬が、似たような状況でほかの患者に使うと非常に悪いというように反応差が非常にあります。普通、我々体循環を見ているとき、これほどひどい差はないだろうと思うんですね。

そういう点で、右室の後負荷をとるということでは肺血管拡張薬を使うことに関して非常に不安を感じるんですけども、果たしてこの薬がほかの薬よりいいと、あるいはこういう状況で使えば必ずいいんだという公約数みたいなものがどこから出てくる、あるいはそういったものがあるんでしょうか。

天羽 むずかしい質問で私の方が教わりたいくらいです。全く先生のおっしゃるとおりで、ICUの患者で、肺高血圧症が明らかにある患者に、同じように calcium channel blocker を使っても、期待した効果と全く逆の効果が出てくることもあります。だから、常に一定の効果を得るには、もう少し選択的に肺循環に対して血管を拡張させるような薬が見つからない限りは、確実な期待通りの効果を得るのは、なかなか難しいように思

ます。

ただ、calcium channel blocker について1つだけ言えるのは、非常に高い、例えば平均肺動脈圧量が60とか70という患者には、わりと有効な薬である、と思っています。

大村 その場合、機質的な変化よりも、機能的な HPV みたいなものが強いときなんでしょうか。

天羽 もちろんそうだと思います。

大村 もう一つ、これは去年の American review of respiratory disease で報告されたと思うんですが、呼吸不全の患者に肺高血圧があるということで、血管拡張剤を使って、右室の後負荷を減らしてやると、end diastolic pressure も下がるし、end diastolic volume も下がるし、ejection function もふえた。見かけ上はいいけれども、実際には心係数が下がってしまったということで、さっきも先生が肺高血圧になると途端に右室が前負荷を増して代償するとおっしゃいましたが、ですから実際に、今度は後負荷をとってやるということが、一見ある数値はよくなっても別の数値が悪くなるということもあるんじゃないでしょうか。

天羽 そういうこともあると思います。

座長 この問題につきましては、今後また同じような内容のことが続きますし、後でまた議論したいと思うんですけども、動物実験は大部分が acute な実験が多いですし、我々が扱っている患者さんは、数週間の単位に渡っているわけですから、非常に難しい問題だと思います。

天羽先生、ありがとうございました。