



Experimental studies on the pulmonary edema investigation with special reference to permeability of the pulmonary capillary from the standpoint of pulmonary lymphatic return

岡, 清泰

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1975-06-04

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0347

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000347>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・本籍	おか 岡 清 泰 (兵庫県)
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医博ろ第 2 8 2 号
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与の日付	昭和 5 0 年 6 月 4 日
学位論文題目	EXPERIMENTAL STUDIES ON THE PULMONARY EDEMA INVESTIGATION WITH SPECIAL REFERENCE TO PERME- ABILITY OF THE PULMONARY CAPILLARY FROM THE STANDPOINT OF PULMONARY LYMPHATIC RETURN (肺水腫に関する実験的研究 特に肺リンパ還流よりみた肺毛細血管透過性に関する検討)

審 査 委 員	主査 教授 友 松 達 弥
	教授 岡 本 彰 祐 教授 麻 田 栄

〔 緒 言 〕

肺水腫の発生は肺における水腫液の産生機転と吸収機転の不均衡によるが、その産生機転の増大因子としては流体力学的機序による漏出の増大と肺毛細血管自体の透過性の亢進とが挙げられる。この内心肺の血行動態については多くの臨床的、実験的研究があり肺水腫発生に重要な役割を演じていることが逐次明らかにされてきた。一方生体において直接に肺毛細血管の透過性を知ることが観察手技上極めて困難であるが肺水腫発生時には水腫液排除機転として肺リンパ管系による過剰水分排泄作用がたかまり肺リンパ流量は増加する。そこで本研究は肺水腫発生時の肺リンパ動態を観察することにより肺毛細血管の透過性を解明する為に企図した。

〔 方 法 〕

雑種成犬を用い麻酔下で先ず右鎖骨下静脈と左外頸静脈との分岐部において右側胸管に内径 0.7 mm のポリエチレン管を直接挿入し他端は 1 ml のメスピペットに連結し肺リンパ流量を計測した。次で第 4 肋間腔において両側開胸を行い還流血液を右心耳より右房内に挿入したカニューレを通じて体外貯留槽に導いた上でロータリーポンプを介して肺動脈に送入した。即ち右心バイパス方法を用いた。これにより肺血流量を調節し得るようになった。又肺動脈主幹部、左房及び股動脈の内圧を測定した。特に左房内圧を一定値以下に保つ為に左房にカニューレを挿入し一定圧以上に達した場合に左房内血液を溢出せしめるようにした。呼吸についてはレスピーターにより 100 % 酸素ガスを用いて人工陽圧呼吸を行った。又経時的に血清蛋白量、肺リンパ蛋白量及びヘマトクリット値を測定した。

〔 成績並びに考察 〕

I 左房圧及び肺血流量の肺リンパ動態に及ぼす影響

正常犬23頭の平均肺リンパ流量は $0.55 \pm 0.23 \text{ ml} / 5 \text{ min}$ であった。先ず右心バイパス方法により肺血流量を一定に維持して単位時間当りの肺リンパ流量が安定するのを待って左房内に挿入したバルーン付カテーテルにより左房閉塞を起し左房内圧を段階的に上昇させた。肺リンパ流量は平均左房圧が 20 mmHg を超えると次第に増加しはじめその増加率は左房圧の上昇と正の関係を示した。

次いで左房カニューレを用いて左房圧を一定に維持して右心バイパス方法による肺動脈への送血量即ち肺血流量を段階的に増加させた。肺リンパ流量は肺血流量の増加に伴い増加した。

さて肺リンパ流量をもって肺毛細血管透過性を知る指標とみなすには肺リンパ動態に影響を及ぼす因子、即ち肺毛細血管圧、肺血流量及び呼吸を一定にした実験条件を設定しなければならない。従って次項で述べる実験の肺水腫作成時には、① 左房圧は $6 \sim 7 \text{ mmHg}$ ② 肺血流量は $50 \sim 60 \text{ ml} / \text{kg} / \text{min}$ ③ 呼吸は人工陽圧呼吸 10 mmHg にて1分間12回を設定した。この条件下では実験動物を可及的安定した状態に維持できることが確かめられた。

Ⅱ エピネフリンの肺リンパ動態に及ぼす影響

前述の如き実験条件に犬を設置した上で、エピネフリンを $5 \text{ mcg} / \text{kg} / \text{min}$ の割合で30～40分間持続注入した。肺リンパ流量はエピネフリン注入開始後5～10分で注入前値に比し平均31%増加したが10分後から漸次減少し、30分後では平均48%の減少を認めた。しかしレセルピン処置犬に同様のエピネフリン負荷を行った場合は肺リンパ流量は非処置犬に比し著明に増加し減少は認めなかった。次に両側頸部迷走神経切断犬に対し同様のエピネフリン負荷を行った。この場合も肺リンパ流量は増加し非迷切犬でみられたエピネフリン投与後期の減少相は認められなかった。以上の実験結果よりエピネフリン負荷時には肺リンパ流量は初期増加、後期減少の相反する2相を呈することが明らかになった。即ちこの実験条件下での肺リンパ流量増加はエピネフリンによって直接的に肺毛細血管透過性が亢進した結果と考えられる。エピネフリンのこの作用はレセルピン処置によって著しく増強された。一方エピネフリン投与後期の肺リンパ流量減少は迷走神経切断によって防ぐことが出来たことから副交感神経効果が肺毛細血管透過性に対し抑制的に関与していると考えられる。

Ⅲ 低酸素負荷の肺リンパ動態に及ぼす影響

人工呼吸用のガスを10% O_2 ガスに切換え低酸素負荷を行った。この時の肺リンパ流量は負荷開始後5～10分で平均23%増加したが約10分後から漸次減少し30分後では平均45%減少した。この肺リンパ流量パターンは前述のエピネフリン投与後のパターンと相似した。次にレセルピン処置犬に低酸素負荷を行ったところ肺リンパ流量は増加せず、むしろ減少傾向を示した。一方迷走神経切断犬に低酸素負荷を行った場合は肺リンパ流量は増加し負荷後期にも減少しなかった。

以上のことから低酸素負荷時にも肺リンパ流量はエピネフリン負荷時と同様に初期増加、後期減少の2相を認めた。この初期の肺リンパ流量の増加は低酸素負荷によって交感神経活動の亢進を来し、カテコラミンの分泌が増加し、肺毛細血管透過性を亢進した為と考えられる。一方負荷後期の肺リンパ流量の減少が迷走神経切断によって防がれたことは副交感神経効果が肺毛細血管透過性に対し抑制的に働いたことを示している。

〔結 語〕

肺水腫発生機序の内、肺毛細血管透過性について肺リンパ動態面より考察した。

(I) 雑種成犬を用い麻酔、開胸下で右側胸管に直接カニューレを挿入し、肺リンパ流量を測定した。肺リン

パ流量は肺毛細血管圧の上昇、肺血流量増加に伴う肺血管床漏出面積の増大により増加し、且呼吸の影響を受ける。

(II) 次に右心バイパス法及び左房カニューレを使用し肺循環血行動態を一定に維持する実験条件を設置した。この際の肺リンパ流量をもって肺毛細血管透過性を知る指標とし次の結果を得た。

- a) 実験的肺水腫作成のためエピネフリン及び低酸素負荷を行い、肺リンパ流量が増加し、肺毛細血管透過性が亢進することを観察した。
- b) この肺毛細血管透過性の変化に関し交感神経効果は促進的に、副交感神経効果は抑制的に作用すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

肺水腫発生機序として肺毛細血管透過性の変化は極めて重要である。肺水腫において水腫液排除機転として肺のリンパ管系による過剰水分排泄に関与し肺リンパ流量が増加することが考えられる。本研究は肺水腫発生時の肺リンパ動態を観察し、肺毛細血管の透過性を解明することを企図したものである。

雑種成犬を用い麻酔下に右鎖骨下静脈と右外頸静脈との分岐部において右側胸腔に内径 0.7 mm のポリエチレン管を直接挿入し肺リンパ流量を計測した。次で第 4 肋間腔において両側開胸し、右房内に挿入したカニューレを通じて還流静脈血を体外貯留槽に導いた上でロータリーポンプを介して肺動脈に導入した。すなわち右心バイパス法を用いて肺血流量を調節した。肺動脈主幹部、左房及び股動脈の内圧を測定した。左房内圧を一定値以上に上昇しない様に左房カニューレにより過剰血液を溢出させるようにした。呼吸は呼吸器より 100% 酸素を用いて人工陽圧呼吸を行った。又経時的に血清蛋白量、肺リンパ蛋白量、ヘマトクリット値を測定した。

正常犬 23 頭の平均肺リンパ流量は $0.55 \pm 0.23 \text{ ml} / 5 \text{ min}$ であった。右心バイパス法により肺血流量を一定に維持して、左房内にバルーン付カテーテルを挿入左房内圧を上昇させると、肺リンパ流量は平均左房圧が 20 mmHg を超えると増加し始め、左房圧上昇と増加率は正の相関を示した。左房圧を一定にし、肺血流量を増加させると肺リンパ流量は肺血流量の増加に伴い増加した。

肺リンパ流量をもって肺毛細管透過性を知る指標とするため、左房圧を $6 \sim 7 \text{ mmHg}$ 、肺血流量 $50 \sim 60 \text{ ml} / \text{kg} / \text{min}$ 、呼吸は人工陽圧 10 mmHg 1 分間 12 回の条件下で肺リンパ流量を測定した。

エピネフリン (Ep) $5 \text{ mcg} / \text{kg} / \text{min}$ 30~40 分間持続注入すると肺リンパ流量は 5~10 分間平均 31% 増加し、10 分後に漸次減少し始め 30 分後は平均 48% の減少を見た。しかし、レセルピン処置犬に Ep を与えた時は著明に増加し、又両側頸部迷走神経切断犬に Ep を与えた時は後期に起る減少が認められず、増加を維持した。以上より Ep 負荷により肺リンパ流量が初期増加、後期減少の 2 相性の反応を示すことが分った。この実験条件下においては Ep によって直接的に肺毛細管透過性を亢進させた結果と考えた。すなわちレセルピンによって著しくリンパ流量は増加される、一方迷走神経切断によって後期減少が阻止されたからである。副交感神経効果は肺毛細管透過性に対して抑制的にはたらくと考えられる。

10% 酸素ガスで呼吸させると、肺リンパ流量は低酸素呼吸開始後 5~10 分で平均 23% 増加し、10 分以後減少し始め 30 分後には平均 45% 減少した。この肺リンパ流量の変動は Ep による場合と相似した。しかしレセルピン

処置犬では低酸素呼吸によって増加することなく減少し、迷走神経切断犬では後期減少相を認めなかった。低酸素呼吸時の肺リンパ流量の初期増加は低酸素呼吸による交感神経活動の亢進によるカテコラミン分泌増加によって惹起されたものであり、後期減少相は副交感神経効果による抑制である。

更にノルエピネフリン (NE) 5 mcg/kg/min 、とイソプロテレノール (Ip) 2 mcg/kg/min の負荷試験によって、NEにより肺リンパ流量の増加を、Ipによって殆んど影響を受けない。このことによって交感神経効果は一層明かにされた。

本研究は肺水腫に於ける肺リンパ流量について研究したものであるが、肺リンパ流量の測定の技術上の問題もあって従来あまり多くの研究をみななかったのであるが、肺リンパ流量を肺毛細血管透過性の指標として肺毛細血管透過性を生体において観察し交感神経、副交感神経の影響を受けていることを明したもので価値ある業績であると認める。よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。