

氏名(本籍)	福江真隆 (福岡県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第1,222号
学位授与年月日	平成8年10月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	The role of Pulmonary and bronchial circulation in the clearance of interstitial liquid during recovery from edema (肺水腫からの回復過程での間質液排除における肺循環と気管支循環の関与の研究)
主査	筑波大学教授 医学博士 杉下靖郎
副査	筑波大学教授 医学博士 下條信弘
副査	筑波大学教授 医学博士 中山凱夫
副査	筑波大学教授 医学博士 長谷川鎮雄
副査	筑波大学教授 医学博士 三輪正直

## 論文の内容の要旨

### (目的)

様々な病態で惹起され、致命的でさえあるため临床上重要な問題である肺水腫は、その発生機序解明のため多くの研究がなされてきたが、回復過程に関する知見は少ない。肺水腫の本態をなす過剰な肺間質液の排除の経路として、肺・気管支循環、リンパ管、胸腔、縦隔、気道等があるが、肺水腫発生機序の相違による回復過程の違いと各々の経路の関与の全容は解明されていない。肺間質へ移動した血清が、スターリングの法則に基づき肺微小循環での血管内外の静水圧差と膠質浸透圧差により血液内に吸収されるとすれば、肺水腫時の間質液の膠質浸透圧と負の相関をもって再吸収すると考えられる。この仮説の妥当性を検討するため、1) 肺循環内圧の上昇、2) 肺循環液の膠質浸透圧低下、3) 肺血管透過性の亢進、以上3つの機序の異なる肺水腫モデルを作製し、その回復過程における肺循環、気管支循環、リンパ管の関与を検討する事を目的とした。

### (対象と方法)

実験動物として雑種綿羊を用いた。チオペンタール麻酔下に気管内挿管し、換気と麻酔を維持した。縦隔リンパ節 (caudal mediastinal node) 輸出管に挿管しリンパ瘻を作製、肺からのリンパ液を採取した。深麻酔下に脱血の後、肺動脈と左房に挿管したカニューラを灌流回路に接続し、定常流ポンプで灌流した。肺灌流入・出圧、気道内圧、灌流回路リザーバーの重量、リンパ流出量を持続的に計測した。リザーバー重量の変化は肺灌流液総量の変化を示し、肺の血管内と間質との水の移動を示した。機序の異なる肺水腫モデルの灌流液量が100 g 減少するように行った。A群) 低浸透圧負荷として、灌流液の膠質浸透圧を4 cmH<sub>2</sub>Oとし回復過程ではこれを22cmH<sub>2</sub>Oのものとの交換した。B群) 高血管内圧負荷として、灌流流出路圧(左房圧)を15-30cmH<sub>2</sub>Oとし、回復過程では5 cmH<sub>2</sub>Oとした。C群) 血管透過性亢進型肺水腫として、灌流液中にEDTAを加えカルシウム濃度を検出値以下とし、回復過程ではカルシウムを加え正常値に復させた。灌流液量の増加から肺水腫回復過程における肺循環への再吸収の程度の差を検討した。

つぎに、肺水腫時の過剰間質液の気管支循環への再吸収を検討した。同様に雑種綿羊の灌流肺とリンパ瘻のモデルに加え、気管支動脈を固定し挿管した。1% bovine serum albumin を含む Krebs-Henseleit buffer で希釈し

た自家血 (Ht = 5%) に分子量の異なる 3 つの標識物質,  $^{125}\text{I}$ -albumin,  $^{57}\text{Co}$ -cyanocobalamin,  $^{14}\text{C}$ -mannitol を加え灌流した。この低浸透圧負荷により約 200 g の灌流液減少をきたした。肺循環内の標識物質除去のため 2000 ml の磷酸緩衝液で灌流の後, 気管支動脈から浸透圧を正常に調整した希釈自家全血を 2 時間注入した。気管支動脈注入部, 左房, 奇・半奇静脈から灌流液を採取し, Ht 値, 標識物質の放射線活性を測定した。気管支循環内への再吸収量は左房, 奇・半奇静脈からの流出灌流液量とそれらの Ht 値, および気管支動脈からの注入液の Ht 値から算出した。また, それぞれの標識物質の循環流出部での総放射線活性と肺循環内での放射線活性からも算出した。肺内に残存した放射線活性は, 肺生検材料と均等質化した肺の放射線活性から算出した。

(結果)

肺循環への再吸収は肺水腫モデル 3 群で負荷前値, 回復期における肺動静脈圧値に差はなかった。低浸透圧液灌流開始 72 ± 28 分で灌流液 102 ± 8 g が間質へ漏出した。負荷解除 1 時間で 40 ± 22% の灌流液が血管内へ再吸収された。肺循環圧負荷群では 41 ± 21 分で 124 ± 27 g が漏出, 負荷解除後 1 時間で 15 ± 11% が再吸収された。透過性亢進負荷群では, 102 ± 22 g が 31 ± 25 分で漏出したが, カルシウム投与後の再吸収は認められなかった。リンパ総量から算出した負荷解除後 1 時間の過剰間質液のリンパへの排除量は, 3 群で各々 5 ± 3%, 4 ± 2%, 3 ± 2% であった。

気管支循環への再吸収に関しては, 肺水腫作製群では, 188 ± 42 g の灌流液が漏出した。Ht 値の希釈率から算出した再吸収量は肺水腫群で 41 ± 16 ml, 対象群で 20 ± 15 ml あり, 21 ml (11%) が気管支循環への再吸収量となる。左房流出部での再吸収量は肺水腫群で 31 ± 19 ml, 対象群で 14 ± 13 ml であった。 $^{125}\text{I}$ -albumin,  $^{57}\text{Co}$ -cyanocobalamin,  $^{14}\text{C}$ -mannitol を用いて算出した血管内再吸収量は, それぞれ 12 ml, 43 ml, 59 ml, 肺水腫時 44 ml, 93 ml, 108 ml であり, 2 時間の気管支灌流後肺内に残存した間質量量は 19 ml, 76 ml, 59 ml であった。Ht 値の希釈率による再吸収量に対して,  $^{125}\text{I}$ -albumin から算出した再吸収量の差は蛋白質の反射係数による制限のため少なく, また他の 2 核種は, 小分子量物質の拡散が加わったため多く見積もられたものと考えられる。

(結語)

肺水腫からの回復過程において, 血管内から漏出した過剰な間質液が肺循環に再吸収される割合は, 低浸透圧による肺水腫で最大で 40% であるが, 血管透過性亢進型肺水腫では間質液との間に浸透圧差を形成せず再吸収量はみられない。肺水腫発生機序の如何に関わらず, 過剰な間質液がリンパ液中へ排出される割合は小さく 5% 程度と考えられた。気管支循環は血管内低浸透圧により誘発された肺水腫において過剰な間質液の約 10% を再吸収し, 肺水腫からの回復過程の重要な機序のひとつと考えられる。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

肺水腫は, 臨床上重要な病態であり, 従来その発生機序については, 多くの研究がなされたが, 回復過程についての研究は少なかった。とくに肺水腫発生機序の相違による回復過程の違いと, その各々における肺間質液の排除の経路としての肺・気管支循環, リンパ管, などの関与が不明であった。

本研究においては, 雑種綿羊を用いて, 1) 肺循環内圧の上昇, 2) 肺循環液の膠質浸透圧低下, 3) 肺血管透過性の亢進, の 3 つのモデルについて検討した。過剰な間質液が肺循環に再吸収される割合は, モデルにより異なったが, リンパ液中への排出は, いずれにおいても小さかった。気管支循環は, モデルによっては回復過程の重要な機序であった。

これらの知見は, 今後の臨床応用に貢献すると思われ, すぐれた研究と判定された。

よって, 著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。