

非心臓性肺水腫の臨床的検討

久保 恵嗣¹⁾ 小林 俊夫¹⁾ 福島 雅夫¹⁾
吉村 一彦¹⁾ 芝本 利重¹⁾ 平井 一也¹⁾
川嶋 彰¹⁾ 小山 関哉¹⁾ 八木 ひかる¹⁾
吉川 佐和子¹⁾ 平林 秀光²⁾ 清水 幹夫²⁾

1) 信州大学医学部第1内科学教室
2) 長野県がん検診・救急センター

Clinical Study of Noncardiogenic Pulmonary Edema

Keishi KUBO¹⁾, Toshio KOBAYASHI¹⁾, Masao FUKUSHIMA¹⁾
Kazuhiko YOSHIMURA¹⁾, Toshishige SHIBAMOTO¹⁾, Kazuya
HIRAI¹⁾, Akira KAWASHIMA¹⁾, Sekiya KOYAMA¹⁾, Hikaru
YAGI¹⁾, Sawako YOSHIKAWA¹⁾, Hidemitsu HIRABAYASHI²⁾
and Mikio SHIMIZU²⁾

1) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*
2) *Nagano Prefectural Institute for Emergency Medicine and Detection of Cancer*

Pulmonary edema is classified physiologically into highpressure edema and increased permeability edema, and clinically into cardiogenic edema (CE) and noncardiogenic edema (NCE).

We have had 52 patients with NCE. They were classified into 7 groups from the viewpoint of the main disease: overinfusion (2 cases) accompanied by pulmonary tuberculosis and lung cancer, spontaneous pneumothorax (re-expansion pulmonary edema, 1 case), pheochromocytoma (2 cases), subarachnoidal hemorrhage (neurogenic pulmonary edema, 1 case), paraquat toxicity (3 cases), adult respiratory distress syndrome (ARDS, 6 cases), and high altitude pulmonary edema (37 cases). We presented a typical case from each group and reviewed briefly the pathogenesis of pulmonary edema. *Shinshu Med. J.*, 36: 465—478, 1988

(Received for publication January 11, 1988)

Key words: pulmonary edema, noncardiogenic pulmonary edema, clinical study

肺水腫, 非心臓性肺水腫, 臨床的検討

緒 言

肺水腫は肺間質での異常な液体貯溜であり, 肺微小血管壁から流出した液体が肺リンパによる搬出能を凌駕した時に発生する¹⁾。臨床的に, 肺水腫は, 主として左心系疾患に起因する cardiogenic edema (CE)

と, 非心臓性疾患による noncardiogenic edema (NCE) とに分類される²⁾。さらに, 原因疾患別にも分類される³⁾。臨床的に経験する肺水腫の多くは CE であり, NCE は比較的まれである⁴⁾。CE の原因疾患の種類は少ないが, NCE の原因疾患は多種多様である³⁾⁴⁾。また, NCE の肺水腫の発生機序は複雑であり

不明な事が多い。

本稿では、我々が経験した NCE 症例の典型例を呈示し、一般検査成績、右心カテーテル検査、水腫液の生化学的分析結果および従来の報告を参照してこれらの肺水腫の発生機序について若干の考察を加えたい。

症例呈示

1977年から1987年までの11年間に我々が経験した NCE 症例を原因疾患別に分類³⁾し、その内訳を表1に示す。表に従い典型例を呈示する。

症例1 (肺結核症, 過剰輸液): 24歳, 女。

主訴: 咳嗽, 呼吸困難。

現病歴: 昭和59年3月より発熱, 咳嗽が出現するも, 放置。5月より咳嗽が増強し呼吸困難も出現し, 近医受診, 当科へ転送された。入院までの約3時間に3,000 ml の輸液をうけた。

現症および経過: 意識は昏迷状態で, 泡沫状の痰を喀出。呼吸促進でチアノーゼあり。血圧は触診で84 mmHg。脈拍156。顔面, 四肢に浮腫あり。両肺に湿性ラ音を聴取。心音, 奔馬調。肝腫大あり。胸部X線写真(図1A)で右肺および左中下肺野にスリガラス様陰影を認める。検査成績(表2)は著明な低酸素血症, DIC, 肝機能障害, CRP 高値を示した。入院後ただちに気管内挿管し, 心肺管理をおこない, 肺水腫は改善したが, 喀痰より抗酸菌が検出(Gaffky 8号)され, 胸部X線写真(図1B)で播種型肺結核症と診断した。抗結核剤投与により陰影は改善し退院した。

症例2 (自然気胸): 25歳, 男。

主訴: 右胸痛, 呼吸困難。

現病歴: 昭和55年10月26日突然, 右胸痛および呼吸困難が出現し, 28日某院に入院した。右気胸を認め, 脱気術をうけるも軽快せず, 11月21日当科へ転院した。

現症および経過: 意識清明でチアノーゼなし。血圧140/100mmHg。脈拍90, 整。呼吸数12/分。右胸部は膨隆し鼓音を呈し, 呼吸音は著明に低下。心音は純で心雑音なし。腹部異常なし。右肺虚脱率は90%(図2A)で, 右胸腔内圧は+17cmH₂O と高値であり, 900ml 脱気後も+7cmH₂O と陽圧であったため, 22日午後3時トラカールチューブを挿入し, 17cmH₂O の吸引圧で持続脱気を開始した。開始約3時間後より呼吸困難を覚え, 次第に増強し, 咳嗽, 喀痰, 頻脈, チアノーゼも出現した。右肺に湿性ラ音および胸膜摩擦音を聴取し, 左肺にも軽度の湿性ラ音を認めた。胸部X線写真(図2B)で右肺は浸潤影を呈し, 室内気下動脈血ガス分析で pH7.38, PCO₂ 33.8torr, PO₂ 49.0 torr と低酸素血症を認めた。ただちに, 吸引圧を下げ, 酸素吸入を開始した。26日には陰影は消失し PO₂ も正常化した。肺水腫の存在中チューブより胸水の流出を認め, その生化学的分析では総蛋白5.2g/dl, アルブミン3.5g/dl, LDH 738mIU であった。同時期の血液生化学では, それぞれ6.5g/dl, 4.0g/dl, 213mIU であった。12月1日には気胸も軽快し, 退院した。

症例3 (褐色細胞腫): 54歳, 男。

本例の詳細についてはすでに報告⁵⁾した。2~3年前より狭心痛があり, 昭和52年4月15日午後4時頃仕

表1 非心臓性肺水腫の分類

過剰輸液	
肺結核	1
肺 癌	1
自然気胸 (re-expansion pulmonary edema)	1
褐色細胞腫	2
クモ膜下出血 (neurogenic pulmonary edema)	1
パラコート中毒	3
Adult respiratory distress syndrome	
エンドトキシンショック	1
敗血症	2
脊椎カリエス	1
原因不明	2
高地肺水腫	37
計	52

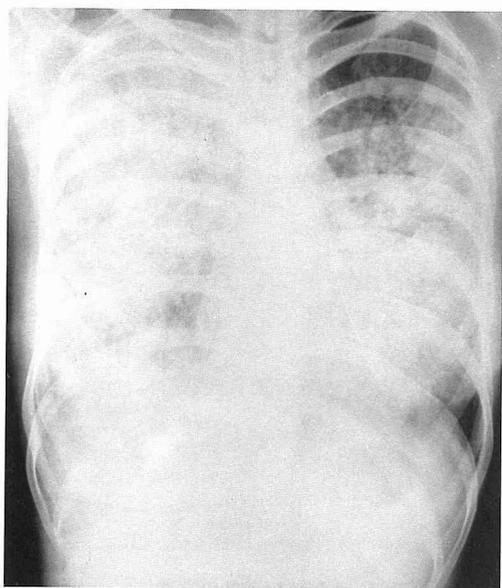


図 1A 入院時胸部X線写真

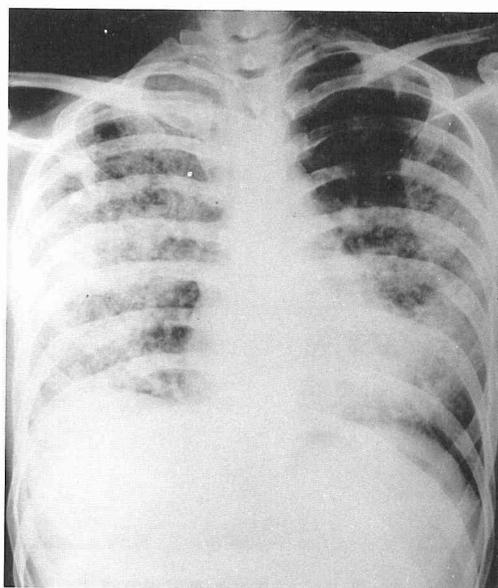


図 1B 肺水腫回復時胸部X線写真



図 2A 入院時胸部X線写真

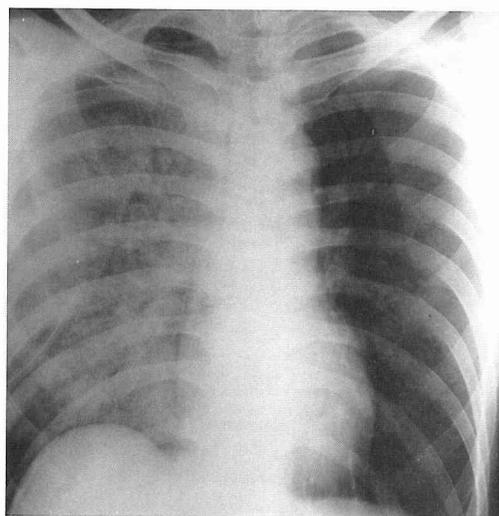


図 2B 脱気後胸部X線写真

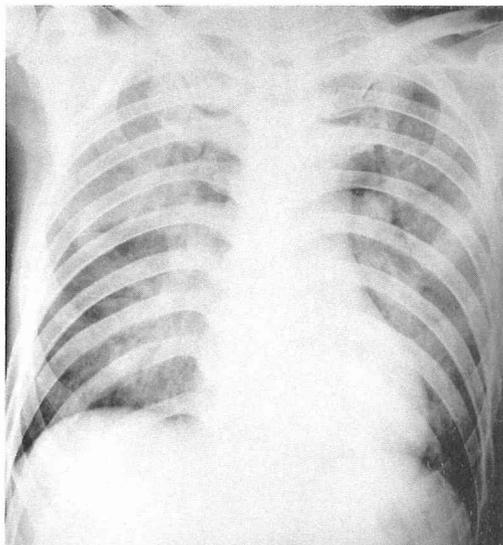


図 3A 入院時胸部X線写真

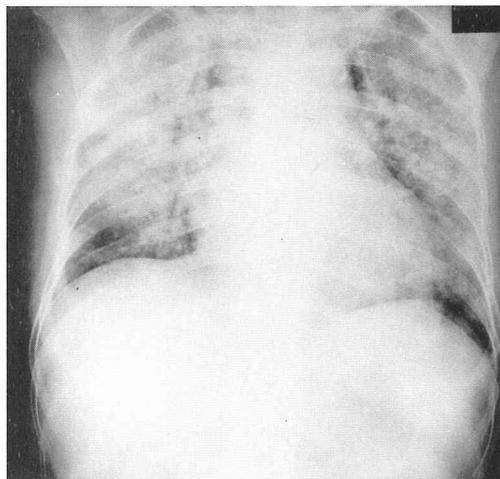


図 4 入院時胸部X線写真

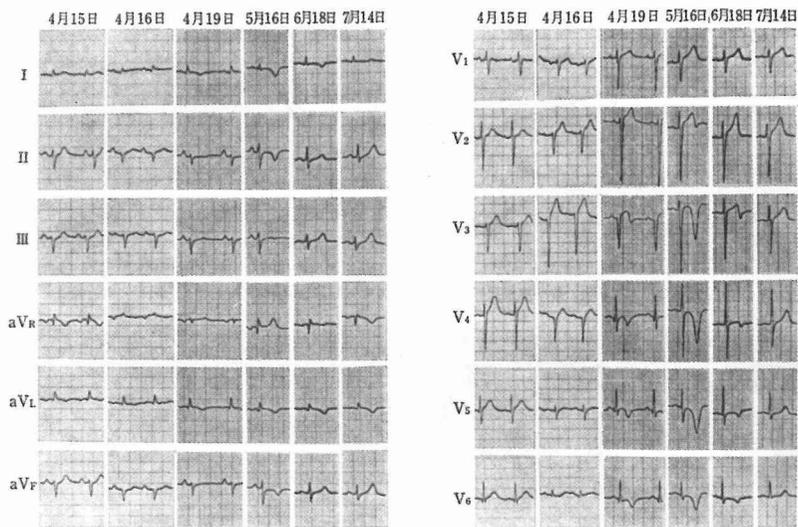


図 3B 心電図の変化

非心臓性肺水腫の臨床的検討

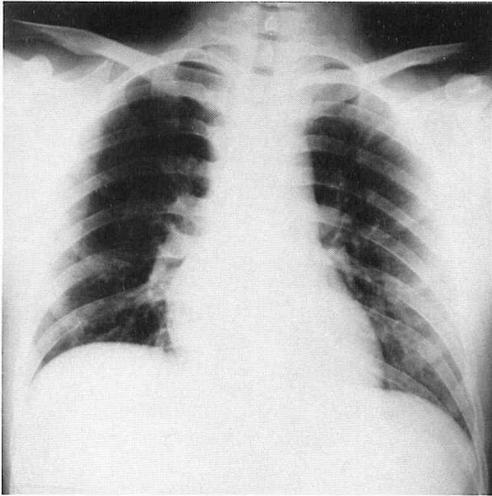


図 5A 入院時胸部X線写真

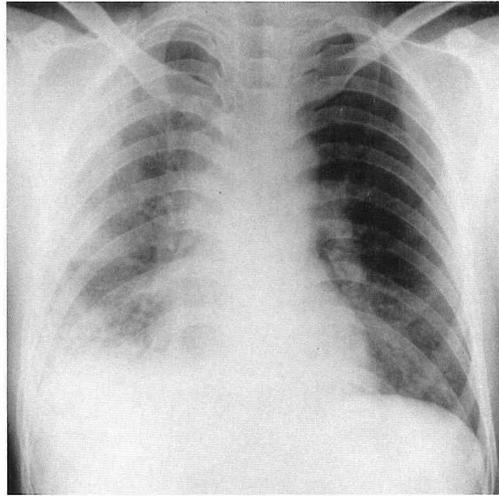


図 5B 入院後4日目の胸部X線写真

表2 入院時検査成績(症例 1)

Peripheral blood		Blood chemistry	
Hb	10.1 g/dl	T. P.	6.0 g/dl
RBC	$397 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Alb	2.7 g/dl
Ht	30.8 %	GOT	555 K. U.
Plt	$6.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$	GPT	150 K. U.
WBC	$5,700 / \text{mm}^3$	LDH	1,554 mIU
Stab.	56 %	T. Bil.	2.7 mg/dl
Seg.	41 %		
Lym.	3 %		
Coagulation		Renal function	
PT	20.1 sec	BUN	32 mg/dl
PTT	41.1 sec	Creat.	1.5 mg/dl
Fib.	53 mg/dl	Na	135 mEq/l
FDP	32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (normal < 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	K	3.5 mEq/l
		Cl	91 mEq/l
ESR	3 mm/hr	Arterial blood gas (O_2 , 5.0 l/min)	
CRP	(+++)	pH	7.20
Sputum	Gaffky 8	PO_2	43.1 Torr
		PCO_2	40.7 Torr
		HCO_3^-	15.4 mEq/l

事中に強い胸内苦悶感, 冷汗, 悪心, 嘔吐を覚え, 呼吸困難も出現したため, 午後6時緊急入院した。入院時, 顔面蒼白で手足は冷たく, チアノーゼあり。血圧124/86mmHg。脈拍86, 整。呼吸数32/分。心音純で心雑音なし。両肺に湿性ラ音を聴取。右側腹部に手拳

大の腫瘤を触知。下肢に浮腫なし。検査成績では, 核左方移動を伴う白血球増多, 赤沈促進, CPK, GOT, GPT および LDH の高値がみられた。入院時胸部X線写真(図3A)では, 心拡大なく, 右上中肺野と左中肺野にスリガラス様陰影があり, 心電図(図3B)

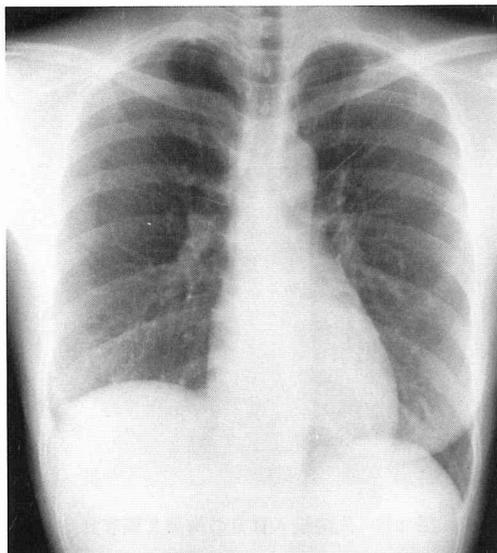


図 6A 外来時胸部X線写真

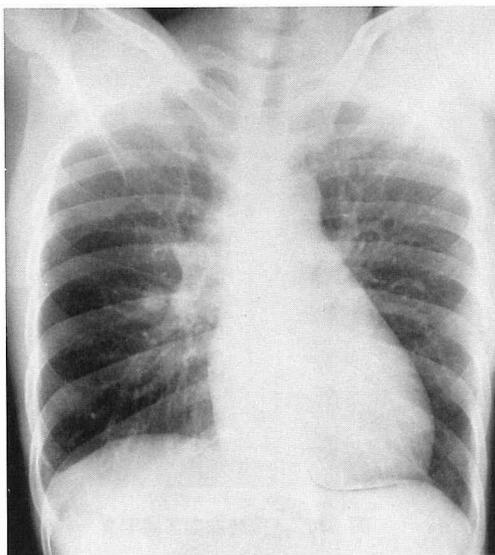


図 6B 入院時胸部X線写真

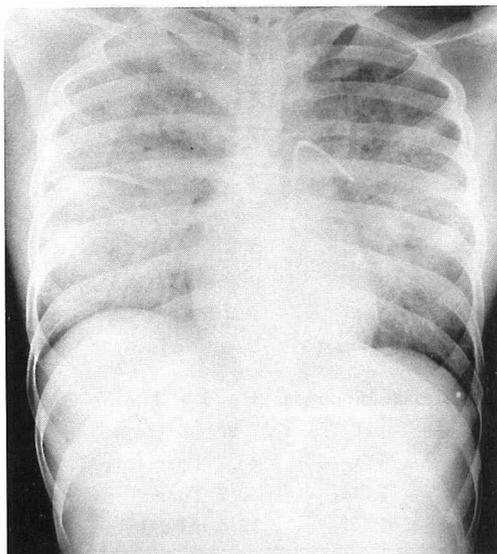


図 6C 翌日の胸部X線写真

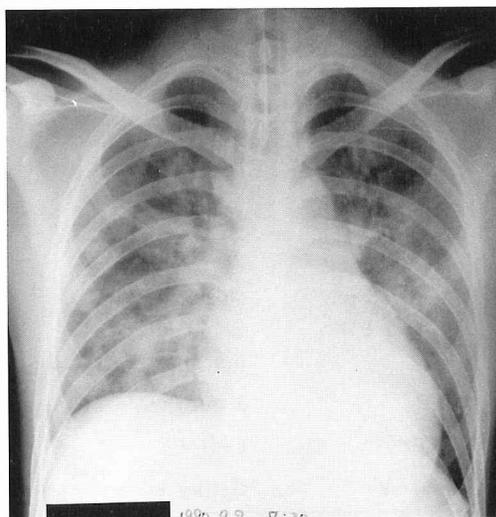


図 7 入院時胸部X線写真

表3 入院時検査成績(症例 4)

Peripheral blood		Arterial blood gas (FiO ₂ , 0.6)	
Hb	16.4 g/dl	pH	7.43
RBC	520×10 ⁴ /mm ³	PO ₂	76.5 Torr
Ht	47.7 %	PCO ₂	31.6 Torr
Plt	22.3×10 ⁴ /mm ³	HCO ₃ ⁻	21 mEq/l
WBC	12,700/mm ³	Hemodynamic data	
Blood chemistry		ABP	165/62 (84) mmHg
T. P.	6.7 g/dl	PAP	14/12 (12) mmHg
Alb	2.9 g/dl	PAWP	3 mmHg
GOT	26 K. U.	CO	3.58 l/min
GPT	6 K. U.	CI	2.44 l/min/m ²
ALP	56 mIU	Intracranial pressure	
T. Bil.	0.6 mg/dl	54	(normal 10-18) cmH ₂ O
LDH	444 mIU		
CPK	582 mIU		

では、V₃-V₆にSTの軽度上昇を認めた。肺水腫を合併した心筋梗塞と考え治療をおこない、20日には異常影は消失した。心電図(図3B)の経過では、II, III, aV_F, V₃, V₄で異常Q波, I, aV_L, V₄-V₆で冠性T波がみられた。これらの心電図異常は7月14日には正常化した。その後、腹部腫瘍マッサージを施行したところ、狭心痛が出現し、血圧は収縮期圧が124から260 mmHgに、また、拡張期圧も78から110 mmHgと著明に上昇し、regitine 5mgの筋注によりマッサージ前値に下降した。マッサージ時に尿中カテコールアミンは高値を示した。以上より、発作型褐色細胞腫と診断し、当院第2外科で腫瘍摘出術をおこない軽快退院した。

症例4(クモ膜下出血): 55歳, 女。

主訴: 意識障害。

現病歴: 昭和59年3月18日, 台所仕事中倒れているのを発見され, 某院入院しクモ膜下出血と診断され, 19日, 長野県がん検診・救急センターへ転院した。

現症および経過: 昏迷状態。瞳孔は左右差ないが対光反射消失。項部強直。右不全麻痺で病的反射あり。チアノーゼあり。血圧160/70 mmHg。脈拍107, 整。呼吸数40/分。全肺で湿性ラ音聴取。心音純, 心雑音なし, 腹部異常なし。胸部X線写真(図4)では両側びまん性にスリガラス様陰影がみられ, 動脈血ガス分析(表3)ではFiO₂ 0.6でPO₂は76.5 torrであった。一般検査成績では末血白血球増多, LDHおよびCPKの高値の他特に異常を認めなかった。脳圧は

54 cmH₂Oと高値を示し(表3), Swan-Ganzカテテルによる肺循環動態の検索では肺動脈圧(PAP)および肺動脈楔入圧(PAWP)は正常で, 心係数(CI)は軽度低下していた。

症例5(パラコート中毒): 25歳, 男。

当院精神科に精神分裂病で入院中外出し自殺目的にてGramoxone®を6 ml服用した症例である。服用4時間後に帰院した。帰院時意識清明。咽頭痛あり。血圧140/70 mmHg。脈拍120, 整。胸腹部異常なし。ただちに, 胃洗浄, 下剤およびケイキサレートの投与, 洗腸をおこない, 血液透析(直接血液灌流)を開始した。一般検査成績(表4)では白血球増多, 肝機能障害があり, CPK高値, 便潜血反応強陽性であった。室内気下動脈血ガス分析でPO₂は53.9 torrと低値を示したが, 胸部X線写真(図5A)はほぼ正常であった。透析を頻回おこなうも, 肝機能障害は悪化し, 腎障害も出現し, 服薬4日目にはPO₂は35.1 torrと著明に低下し, 胸部X線写真(図5B)にて右肺野および左中下肺野にスリガラス様陰影が出現し, 6日目呼吸不全にて死亡した。

症例6(Adult respiratory distress syndrome, ARDS): 41歳, 女。

主訴: 意識障害, 呼吸促迫, 発熱。

現病歴: 昭和62年8月24日, 発熱, 右胸痛が出現し, 急性肺炎として近医に入院。8月30日右胸腔穿刺を施行され, 20 mlの黄色透明の胸水が採取された。蛋白は5.5 g/dl, Rivalta反応は陽性で浸出液であったが,

表4 入院時検査成績(症例 5)

Peripheral blood		Blood chemistry	
Hb	13.0 g/dl	T. P.	7.3 g/dl
RBC	$421 \times 10^4/\text{mm}^3$	Alb	4.4 g/dl
Ht	38.8 %	GOT	46 K. U.
Plt	$25.5 \times 10^4/\text{mm}^3$	GPT	49 K. U.
WBC	20,800/mm ³	LDH	321 mIU
		CPK	1,119 mIU
Urinalysis		Renal function	
pH	5	BUN	5 mg/dl
Protein	(+)	Creat.	0.8 mg/dl
Glucose	(-)	Na	129 mEq/l
Occult blood	(-)	K	5.6 mEq/l
Stool		Cl	92 mEq/l
Occult blood	(+++)		
Arterial blood gas (room air)			
pH	7.50		
PO ₂	53.9 Torr		
PCO ₂	35.5 Torr		
HCO ₃ ⁻	28.0 mEq/l		

表5 外来時検査成績(症例 6)

Peripheral blood		Blood chemistry	
Hb	10.8 g/dl	T. P.	8.2 g/dl
RBC	$400 \times 10^4/\text{mm}^3$	Alb	3.5 g/dl
Ht	33.4 %	T. Bil.	0.4 mg/dl
Plt	$30.4 \times 10^4/\text{mm}^3$	GOT	33 K. U.
WBC	3,700/mm ³	GPT	22 K. U.
		ALP	52 mIU
Urinalysis		LDH	292 mIU
Protein	(-)	ZTT	20.8 K. U.
Glucose	(-)	TTT	19.9 K. U.
Occult blood	(-)	Renal function	
ESR	100 mm/hr	BUN	10 mg/dl
IgA	789 mg/dl	Creat.	0.7 mg/dl
IgM	116 mg/dl	Na	140 mEq/l
IgG	3,212 mg/dl	K	3.9 mEq/l
		Cl	106 mEq/l

細菌検査は陰性であった。その後高熱が持続し、抗生物質に反応しないため、9月7日当科外来に紹介された。理学的にはほぼ正常であった。胸部X線写真(図6A)に異常陰影なく、検査成績(表5)では、赤沈の高度促進、ZTTとTTTの高値、IgG高値以外特に異常を認めなかった。帰院後、夕方より下肢の疼痛

と脱力感、皮疹、チアノーゼが出現し、9月8日意識障害も認められたため、午後4時当科に緊急入院した。

現症および経過：昏迷状態で体温40°C。呼吸数38/分。脈拍152。血圧84/62mmHg。紅斑様の皮疹を多数認める。胸腹部特に異常なく、浮腫なし。腱反射は左右差なく病的反射なし。胸部X線写真(図6B)で

非心臓性肺水腫の臨床的検討

表6 入院時検査成績(症例 6)

Peripheral blood		Blood chemistry	
Hb	12.0 g/dl	T. P.	2.9 g/dl
RBC	$433 \times 10^4/\text{mm}^3$	Alb	1.4 g/dl
Ht	35.1 %	T. Bil.	0.5 mg/dl
Plt	$12.0 \times 10^4/\text{mm}^3$	GOT	1,595 K. U.
WBC	$10,400/\text{mm}^3$	GPT	825 K. U.
Urinalysis		ALP	101 mIU
Protein	(-)	LDH	3,509 mIU
Glucose	(+)	ZTT	1.2 K. U.
Occult blood	(+)	TTT	1.0 K. U.
ESR	6 mm/hr	Amylase	548 Somogyi
IgA	184 mg/dl	Renal function	
IgM	36 mg/dl	BUN	57 mg/dl
IgG	556 mg/dl	Creat.	5.0 mg/dl
Arterial blood gas (O_2 , 5.0 l/min)		Na	127 mEq/l
pH	7.44	K	5.4 mEq/l
PO_2	75.4 Torr	Cl	94 mEq/l
PCO_2	20.4 Torr	FDP	37,650 ng/ml
HCO_3^-	13.5 mEq/l		

表7 入院時検査成績(症例 7)

Peripheral blood		Blood chemistry	
Hb	15.7 g/dl	T. P.	6.5 g/dl
RBC	$521 \times 10^4/\text{mm}^3$	Alb.	3.6 g/dl
Ht	45.1 %	T. Bil.	1.4 mg/dl
Plt	$16.7 \times 10^4/\text{mm}^3$	GOT	63 K. U.
WBC	$16,300/\text{mm}^3$	GPT	37 K. U.
Stab.	31 %	ALP	50 mIU
Seg.	56 %	LDH	293 mIU
Lym.	13 %	CPK	2,136 mIU
ESR	1 mm/hr	Renal function	
CRP	4(+)	BUN	27 mg/dl
Urinalysis		Creat.	1.6 mg/dl
Protein	(++)	Na	142 mEq/l
Glucose	(-)	K	4.7 mEq/l
Occult blood	(-)	Cl	106 mEq/l
		Arterial blood gas (room air)	
		pH	7.47
		PO_2	34.3 Torr
		PCO_2	33.3 Torr
		HCO_3^-	23.7 mEq/l

は両側上肺野に淡いスリガラス様陰影を認め、鼻腔カテーテルによる酸素吸入下 (5.0 l/min) 動脈血ガス分析では、pH7.44, PCO₂ 20.4 torr, PO₂ 75.4 torr であった。Warm shock と判断し昇圧剤, 利尿剤, 抗生物質を投与し、気管内挿管による調節呼吸をおこなったが、病状は改善せず、翌日には聴診上両肺で湿性ラ音が出現し、胸部X線写真上(図6C)両肺びまん性にスリガラス様陰影を認めた。この時気管チューブより得られた浮腫液の総蛋白およびアルブミン濃度はそれぞれ2.6g/dl, 1.4g/dl であり LDH は1,400mIU と著明な高値を示した。一般検査成績(表6)では、肝および腎機能障害があり、DICの所見を示した。喀痰および血液培養で *Citrobacter freundii* の発育を認め、血中エンドトキシンは47 pg/ml (normal < 5 pg/ml) と異常高値を示した。同日夜死亡した。

症例7 (高地肺水腫): 22歳, 男。

主訴: 動悸, 息切れ。

現病歴: 昭和55年8月27日, 上高地より入山。28日酒沢(2,400m)を経て, 29日北穂岳(3,100m)に登頂し, 槍が岳(3,180m)に向かった。この頃より, 動悸, 息切れが出現し, 次第に増強した。31日朝, 意識混濁, 呼吸促進, チアノーゼが認められ, 9月1日下山, 当院ICUに収容された。

現症および経過: 昏迷状態で, 尿失禁あり。除脳硬直肢位を示した。体温39°C。全身にチアノーゼ著明。血圧144/92mmHg。脈拍80, 整。呼吸数42/分。両肺で湿性ラ音聴取。心音純で心雑音なし。腹部異常なし。下肢に浮腫なし。眼底所見では乳頭浮腫を認め, 両側に線状およびほぼ乳頭径の網膜出血が散在してみられた。両側で腱反射は亢進し, 病的反射を認めた。胸部X線写真(図7)では両肺野に斑状影が散在し, 室内気動脈血ガス分析で pH7.47, PCO₂ 33.3 torr, PO₂ 34.3 torr と高度の低酸素血症を認めた。検査成績(表7)では, 核左方移動を伴った白血球数増多, CRP 陽性, GOT, LDH 高値, CPK の著明な上昇を認めた。入院後ただちに気管内挿管し 5cmH₂O の呼吸終末陽圧換気にて呼吸管理をおこなった。腰椎穿刺にて初圧は330mmH₂O で髄液は軽度キサントクロミーを認めた。細胞数は2/3, 総蛋白濃度は38mg/dl, Nonne-Apelt および Pandy 反応は陰性であった。頭部CT scan で脳白質は low density であり, 脳波はα波優位で, θ波が散在し, 巣病変なく, びまん性脳機能障害が疑われた。以上より, 脳浮腫による意識障害と考え, 副腎皮質ステロイド剤, 脳代謝賦活剤の

投与, 低体温療法などをおこなった。9月5日には, 胸部異常影は消失し, 9月中旬より意識障害も徐々に回復し, 諸検査成績も正常化し, 11月21日軽快退院した。なお, 気管内挿管時に得られた水腫液の分析では, T. P. 8.2g/dl, Alb. 5.1g/dl, LDH 1,732mIU であった。

考 案

肺微小血管壁を介する液体の移動は, Starling の式により規定される⁶⁾。

$$Q_f = K_f [(P_{mv} - P_{pmv}) - \sigma (\pi_{mv} - \pi_{pmv})] \quad (1)$$

Q_f は血管外へ流出する液体量, K_f は濾過係数, P および π はそれぞれ静水圧および膠質浸透圧, mv および pmv はそれぞれ血管内および血管外を意味する。σ は反撥係数で, 血管壁での蛋白質の透過性を規定する。(1)式は P_{mv} - P_{pmv} を ΔP, π_{mv} - π_{pmv} を Δπ とすると,

$$Q_f = K_f (\Delta P - \sigma \Delta \pi) \quad (2)$$

ΔP - σΔπ は液体を血管外へ押し出す driving pressure である。

肺水腫の発生機序は, 理論的には, driving pressure の増加, すなわち ΔP の上昇および Δπ の低下による high pressure edema (HP) と, 肺血管透過性の亢進, すなわち K_f の増加および σ の減少による increased permeability edema (IP) とに分類される⁵⁾。

CE は P_{mv} (肺静脈圧) の上昇による HP である。一方, NCE の発生機序は複雑であり, 一般的には, IP による肺水腫の事が多いが, HP によるものあるいは両者の因子による事もある³⁾⁴⁾。

呈示した各々の症例の肺水腫の発生機序につき考察したい。

症例1: 過剰輸液では P_{mv} の上昇および π_{mv} の減少⁷⁾⁸⁾があり, (1), (2)式より driving pressure は上昇し, HP にもとづく肺水腫が惹起される。しかし, 肺リンパの搬出能を凌駕し, 肺胞内水腫を引き起こすには4-5 l/hr の大量の輸液が必要⁹⁾とされている。Paré と Fraser⁴⁾は過剰輸液による肺水腫は心不全などの他の要因が存在する時に問題となると述べている。本例の輸液量は約1 l/hr であり, 肺水腫の原因として輸液以外の要因も考慮する必要がある。本例は広範な播種型肺結核であり, 肺血管床の減少が推定される。肺微小血栓および肺動脈閉塞などによる肺血管減少時には開通している血管での overperfusion が

表8 肺水腫における血漿および浮腫液の蛋白濃度*

Condition	Patients N	Edema Fluid (g/dl)	Plasma (g/dl)	Edema Fluid/ Plasma (Range)
HP	23	3.6±1.0	6.8±1.2	0.52±0.12 (0.26-0.70)
IP	50	4.6±1.3	5.2±1.4	0.90±0.28 (0.51-2.68)

*From Crandall (Ref. 5). HP ; highpressure edema, IP ; increased permeability edema, N ; number.

発生し肺水腫が惹起される¹⁰⁾。また、本例は重症肺結核によると思われる DIC を合併しており、DIC による肺血管透過性の亢進⁹⁾も推定される。そして、(1)、(2)式より透過性の亢進は σ 値の減少および Kf の増加で表現される。 $\sigma \Delta \pi$ の減少は血漿膠質浸透圧による水分の血管内保持作用の減少を意味し、 σ が高度に減少した時は、 $Q_f = K_f \cdot \Delta P$ となりわずかな Pmv の上昇でも Q_f は著明に増加する¹¹⁾。

症例 2 : Re-expansion pulmonary edema (REPE) は気胸あるいは胸水貯留時の胸腔穿刺による脱気あるいは胸水除去の際に主として病側肺に発生する肺水腫である⁴⁾。肺虚脱の程度、その持続期間および吸引圧の大なるほどその発生頻度は増加する⁴⁾¹²⁾。本例も高度の肺虚脱が長期間持続していた。REPE の発生機序として、吸引時の胸腔内圧の低下、肺虚脱に伴う肺 surfactant の減少、リンパ管および肺静脈の鬱滞、血管透過性物質の出現等の種々の因子が考えられている⁴⁾¹³⁾。

HP と IP の鑑別は、肺水腫液の蛋白濃度を血液のそれと比較することにより可能である。IP では水腫液中の蛋白濃度は上昇しており、水腫液と血液との蛋白濃度比は 0.70 以上である (表 8)。

本例で吸引された胸水は肺水腫液と考えられるが、胸水と血清との蛋白濃度比は 0.80 であった。Marland と Glauser は REPE 症例の肺水腫液と血清との蛋白濃度比は 0.85 と報告しており、REPE の発生機序として IP の関与も考えられる¹⁴⁾と述べている。また、本例の胸水中の LDH は異常高値を示したが、これは肺、肺血管内皮細胞の傷害¹⁵⁾を示唆し、REPE が IP による肺水腫である可能性を推定させる。

症例 3 : 本例の肺水腫の発生機序としては、その心電図変化により左心不全に伴う HP によるものと考え

えられる⁶⁾。しかし、DeLeeuw ら¹⁶⁾は、その臨床像が norepinephrine の静脈内投与と類似しており、褐色細胞腫における肺水腫の発生機序として非心臓性の因子も考えられると報告している。

症例 4 : 本例はクモ膜下出血に伴う肺水腫で neurogenic pulmonary edema (NPE) と呼ばれている。NPE は急性で重症の中樞神経系障害に伴う肺水腫である。主な発生機序としては、脳室圧の上昇が、交感神経系の興奮あるいは血中 norepinephrine および epinephrine の増加を惹起し、左室機能不全あるいは肺静脈収縮により Pmv が上昇し HP タイプの肺水腫が発生するものと考えられている¹⁷⁾¹⁸⁾。一方、NPE 発現 16 時間後の右心カテーテルで肺動脈圧は正常で、さらに、水腫液と血清との膠質浸透圧比がほぼ等しいことにより本症の発生機序として IP の関与を推定する報告¹⁹⁾もある。本例は発症後約 24 時間経過していたが、肺動脈圧および肺動脈楔入圧は正常であった。また、NPE のその他の発生要因として、肺微小血栓¹⁸⁾²⁰⁾および交感神経系の興奮による肺リンパ管の収縮¹⁸⁾なども考えられている。

症例 5 : 除草剤として市販されている paraquat, 1, 1-dimethyl-bipyridolium 4, 4-dichloride, は free oxygen radicals を産生する²¹⁾。Free oxygen radicals は細胞膜脂質の酸化、変性を惹起し細胞死を引き起こす²¹⁾。Shibamoto と Kobayashi²²⁾は覚醒時細羊を用いた実験で paraquat 30mg/kg の静脈投与により、著明な IP が惹起され、全例が 10 時間以内に死亡することを報告した。肺 paraquat 中毒の組織学変化は、20 時間前後より認められ、早期には胞隔のうっ血、水腫、肺胞腔内巣状出血がみられ、その後、硝子膜形成、大量出血がおこり、約 1 週間後には線維化する²³⁾。したがって、本症では服毒早期には呼吸器症状

に乏しく、胸部X線写真も正常の事が多い。また、本症の肺の組織学的変化は不可逆的であり、多くの症例は呼吸不全で死亡する²³⁾。本例も典型的な肺paraquat中毒の経過を示し、服毒6日目に呼吸不全で死亡した。

症例6：本例は endotoxin ショックによると思われる adult respiratory distress syndrome (ARDS) により死亡した症例である。本例の水腫液と血液との総蛋白およびアルブミンの濃度比はそれぞれ0.9および1.0であり、先に述べたごとく、これは本例の肺水腫が高度な IP によることを意味する。また、水腫液の LDH の異常高値は、肺あるいは肺血管細胞傷害を示唆する¹⁵⁾ものと思われる。Kubo と Kobayashi²⁴⁾は綿羊を用いた実験でショックを呈しない程度の少量の endotoxin 投与により著明な IP が発生することを報告した。綿羊での endotoxin による肺傷害は人の ARDS の実験モデルと考えられており、その発生機序について多くの研究がなされている²⁵⁾。Endotoxin の直接的な肺血管内皮細胞障害、白血球・肺胞 macrophage の関与、プロスタグランジン・ロイコトリエン・oxygen radicals などの血管作動性物質が肺血管透過性亢進の発生機序として考えられている²⁵⁾。

症例7：高地肺水腫 (high altitude pulmonary edema, HAPE) は心肺疾患のない健康人が海拔約2,700m以上の高地に急速に到達した際に、発症するNCEである²⁶⁾が、その発生機序は未だ十分解明されていない。本例の水腫液と血液との総蛋白およびアルブミンの濃度比は、それぞれ1.26および1.41であり、これは本例の肺水腫が IP によることを意味する。ま

た、本例は、頭部CT、腰椎穿刺、眼底所見、脳波等より脳浮腫の合併も示唆された。我々は、従来より、HAPEの発生機序を解明するために臨床的²⁷⁾⁻²⁹⁾および実験的研究²⁷⁾³⁰⁾⁻³²⁾をおこなっている。本症にはこれまでの臨床報告により本症に罹患しやすい体質的素因、すなわち、susceptibilityの存在が知られている²⁸⁾²⁹⁾が、その病態はほとんど解明されていない。我々のHAPE既往者を用いた検討で、既往者群では低酸素換気応答能の有意な低下および低酸素性肺血管収縮反応の有意な亢進が認められた²⁹⁾。また、従来より本症の発症要因として考えられている低酸素、運動、寒冷等のほかに低圧の関与が重要であることを綿羊を用いた動物実験で明らかにした³⁰⁾⁻³²⁾。

結 語

以上、我々が経験した種々の非心臓性肺水腫についておのおのの典型例を呈示した。さらに、それらの肺水腫の発生機序について、一般検査成績、右心カテテル検査、水腫液の生化学的分析等よりおよび文献的に若干の考察を加えた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました信州大学第1内科学教室草間昌三教授に深謝いたします。また、貴重な症例を診察する機会をあたえて下さった信州大学医学部精神神経学教室、泌尿器科学教室、同付属病院ICU、透析治療部の諸先生方にも深謝します。

なお本研究の一部は文部省科学研究費補助金一般研究B(No.60480216, 61480194, 62480203)、一般研究C(No.61570371)および厚生省国立循環器病センター受託研究費による事を付記する。

文 献

- 1) Visscher, M.B. : The pathophysiology of lung edema. *Lancet*, 82 : 43-47, 1962
- 2) Sprung, C.L., Rackow, E.C., Fein, I.A., Jacob, A.I. and Isikoff, S.K. : The spectrum of pulmonary edema : Differentiation of cardiogenic, intermediate, and noncardiogenic forms of pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis*, 124 : 718-722, 1981
- 3) Robin, E.D., Cross, C.E. and Zelis, R. : Pulmonary edema (Second of two parts). *N Engl J Med*, 288 : 292-304, 1973
- 4) Paré, J.A.P. and Fraser, R.G. : Synopsis of diseases of the chest. pp.482-520, Saunders Co., Philadelphia, 1983
- 5) 久保恵詞, 木暮文博, 大久保信一, 藤井忠重, 草間昌三, 中沢真知子 : 心筋梗塞様心電図変化と急性肺水腫を伴った異所性褐色細胞腫の1例. *内科*, 49 : 777-782, 1984
- 6) Crandall, E.D. : Recent developments in pulmonary edema. *Ann Intern Med*, 99 : 808-822, 1983

- 7) Bland, R.D. and Bressack, M.A. : Lung fluid balance in awake newborn lambs with pulmonary edema from rapid intravenous infusion of isotonic saline. *Pediat Res*, 13 : 1037-1042, 1979
- 8) Toyofuku, T., Kubo, K. and Kobayashi, T. : The effect of dextran solution on pulmonary plasma-lymph barrier in awake sheep. *Respir Physiol*, 68 : 239-250, 1987
- 9) Peters, R.M. and Hogan, J.S. : Mechanism of death in massive fluid infusion. *J Trauma*, 20 : 452-459, 1980
- 10) Ohkuda, K., Nakahara, K., Weidner, W.J., Binder, A. and Staub, N.C. : Lung fluid exchange after uneven pulmonary artery obstruction in sheep. *Circ Res*, 43 : 152-161, 1978
- 11) Staub, N.C. : Pulmonary edema. Physiologic approaches to management. *Chest*, 74 : 559-564, 1978
- 12) Pavlin, J. and Cheney, F.W. Jr. : Unilateral pulmonary edema resulting from treatment of spontaneous pneumothorax. *Am Rev Respir Dis*, 104 : 119-121, 1971
- 13) Shaw, T.J. and Caterine, J.M. : Recurrent re-expansion pulmonary edema. *Chest*, 86 : 784-786, 1984
- 14) Marland, A.M. and Glauser, F.L. : Hemodynamic and pulmonary edema protein measurements in a case of reexpansion pulmonary edema. *Chest*, 81 : 250-251, 1982
- 15) Brigham, K.L., Meyrick, B., Berry, L.C. and Repine, J.E. : Antioxidants protect cultured bovine lung endothelial cells from injury by endotoxin. *J Appl Physiol*, 63 : 840-850, 1987
- 16) DeLeeuw, P.W., Waltman, F.L. and Birkenhager, W.H. : Noncardiogenic pulmonary edema as the sole manifestation of pheochromocytoma. *Hypertension*, 8 : 810-812, 1986
- 17) Minnear, F.L. and Malik, A.B. : Mechanisms of neurogenic pulmonary edema. *Ann NY Acad Sci*, 384 : 169-190, 1982
- 18) Malik, A. B. : Mechanisms of neurogenic pulmonary edema. *Circ Res*, 57 : 1-18, 1985
- 19) Fein, I.A. and Rackow, E.C. : Neurogenic pulmonary edema. *Chest*, 81 : 318-320, 1982
- 20) Fein, A., Grossman, R.F., Jones, J.G., Overland, E., Pitts, L., Murray, J.F. and Staub, N.C. : The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema. *Am J Med*, 67 : 32-38, 1979
- 21) Freeman, B.A. and Crapo, J.D. : Biology of disease. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest*, 47 : 412-426, 1982
- 22) Shibamoto, T. and Kobayashi, T. : Acute effect of paraquat on lung fluid balance and prostanoïd in awake sheep. *Am Rev Respir Dis*, 134 : 1252-1257, 1986
- 23) ニノ村信三 : パラコート中毒症40剖検例の肺病変についての検討. *日胸痰会誌*, 24 : 437-445, 1986
- 24) Kubo, K. and Kobayashi, T. : Effects of OKY-046, a selective thromboxane synthetase inhibitor, on endotoxin-induced lung injury in unanesthetized sheep. *Am Rev Respir Dis*, 132 : 494-499, 1985
- 25) Brigham, K.L. and Meyrick, B. : Endotoxin and lung injury. *Am Rev Respir Dis*, 133 : 913-927, 1986
- 26) Houston, C.S. : Acute pulmonary edema of high altitude. *N Engl J Med*, 263 : 478-490, 1960
- 27) 小林俊夫, 久保恵嗣 : 高地肺水腫の臨床的検討および覚醒時綿羊の低圧・低酸素による肺傷害について. *日胸痰会誌*, 22 : 1098-1104, 1984
- 28) Kobayashi, T., Koyama, S., Kubo, K., Fukushima, M. and Kusama, S. : Clinical features of patients with high altitude pulmonary edema in Japan. *Chest*, 92 : 814-821, 1987
- 29) 草間昌三 : 高地肺水腫の病態. *日胸痰会誌*, 26 : 205-213, 1988
- 30) Kubo, K., Kobayashi, T., Fukushima, M., Yoshimura, K., Shibamoto, T., Hirai, K., Sakai, A. and Ueda, G. : Effects of simulated high altitude (6,600m) and alveolar hypoxia on pulmonary hemodynamics and lung fluid balance in unanesthetized sheep. *Jpn J Appl Physiol*, 18 : 41-47, 1988

- 31) Hirai, K., Kobayashi, T., Kubo, K. and Shibamoto, T. : Effects of hypobarica on lung balance in awake sheep. J Appl Physiol, 64 : 243-248, 1988
- 32) Levine, B.D., Kubo, K., Kobayashi, T., Fukushima, M., Shibamoto, T. and Ueda, G. : The role of barometric pressure in pulmonary fluid balance and oxygen transport. J Appl Physiol, 64 : 419-428, 1988

(63. 1. 11 受稿)
