

肺微小血管壁の透過性

岐阜大学医学部第二内科

荒川 迪生, 神原健治郎

肺微小血管壁を介する水分移動

微小血管壁を介する水分移動は Starling の式で表される；

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

ここで Q_f = 水分移動量, K_f = 濾過係数, P_{mv} = 微小血管静水圧, P_{pmv} = 微小血管周囲組織静水圧, σ = 蛋白の反射係数, π_{mv} = 微小血管膠質浸透圧, π_{pmv} = 微小血管周囲組織膠質浸透圧である。この式中には、肺微小血管壁の透過性を表す指標として、それぞれ水分に対する透過性 (K_f) と蛋白に対する透過性 (σ) を表す係数とが含まれている。

肺微小血管壁の透過性を推定する方法を表 1, 2, 3 に示す。これらの方法の詳細は優れた総説を参照して頂きたい^{1,2,3)}。今回は自験例をもとに、1) 標識蛋白の血漿—肺リンパ液間平衡到達速度, 2) 肺リンパ液—血漿間の蛋白濃度比 (L/P 比), 3) 濾過係数の成績を示す⁴⁾。

肺微小血管壁の蛋白透過性

—高分子物質輸液の影響—

高分子物質溶液の輸液により、血漿—肺間質液高分子浸透圧較差を増加させて、肺微小血管壁からの水分濾過を減少させることを目的とする治療法がある。デキストラン-70は血漿量を有効に維持させ、外傷性ショックに続発する ARDS を予防するとされる⁵⁾。デキストラン-40は血漿量を増加させるが、血漿—肺リンパ液高分子浸透圧較差を増加させず、蛋白透過性を亢進させるとされる⁶⁾。

したがって正常慢性覚醒涵羊の肺微小血管において、デキストラン-70は血漿—肺間質液高分子浸透圧較差をどのように増加させようのか、肺微小血管壁の蛋白透過性を亢進させようのかを研究した。

Staub らの方法により慢性肺リンパ瘻を有する綿羊 (6 頭) を作成し、各綿羊につき時期を変えて 3 種類の実験をし、無処置の対照群, 0.9% 食塩水投与 (1 L を 30 分で輸液) の生食群, 0.9% 食塩水溶解 6% デキストラン-70 投与 (1 L を 30 分で輸液) のデキストラン群に分けた。2 時間の対照観察期 (baseline, BL) の後、8—10 時間実験観察した。肺微小血管壁の蛋白透過性を見るために、

- 1) 肺リンパ液と血漿との蛋白濃度比 (L/P 比),
- 2) 標識ヒトアルブミン (^{125}I albumin) を静注

表 1 肺微小血管壁透過性の推定方法

1. 微小血管内皮細胞の透過性
標識蛋白の血漿—肺リンパ液間平衡到達速度
肺リンパ液—血漿総蛋白濃度比 (L/P 比)
濾過係数
多重指示薬希釈法
2. 肺胞上皮細胞の透過性
DTPA clearance 法
肺胞洗浄液或いは肺水腫液採取による方法

表 2 肺微小血管壁蛋白透過性の指標

1) 肺リンパ液—血漿総蛋白濃度比 (L/P 比)
条件: 肺リンパ液と肺微小血管周囲組織液とが同じであること (蛋白濃度の一致)
肺リンパ流量が正常の 3—5 倍以上であると σ を推定できる
2) 標識アルブミンの血漿—肺リンパ液間平衡到達速度
条件: 肺リンパ液と肺微小血管周囲組織液とが同じであること (蛋白濃度の一致)

表 3 肺微小血管壁水分透過性の指標

Kf の推定: 単位時間・単位血管静水圧当たりの水分移動量を表わす
灌流肺での重量変化
条件: Zone 3
肺微小血管静水圧以外の因子は一定

し、血漿と肺リンパ液とのアイソトープカウント数をアルブミン濃度で除し規準化した後、血漿と肺リンパ液間の標識アルブミンの差（指数関数表示）と時間との変数を最小2乗法で fit して、アルブミン平衡到達時間を求めた⁷⁾。対照群の実例を図1に示す。

無処置対照群、生食群、デキストラン群の諸量の時間経過を図2、3に示す。デキストラン群では、肺リンパ流量は2時間値まで有意に増加し、その後も増加傾向が続いた(図2)。肺リンパ液の総蛋白濃度は2時間値で最低値となり、その後も低値のままであった。血漿総蛋白濃度はBL値で5.5 g/dl、輸液直後に最低値となり、その後徐々に増加した。総蛋白濃度のL/P比はBL値で0.78、輸液直後に最高値となり、その後は指数関数的に減少したが有意に高値であった(図3)。このことは蛋白透過性が亢進したのか、あるいは血漿蛋白が希釈されたためなのか、のどちらかを意味する。

血漿膠質浸透圧はデキストラン輸液後8-10時間有意に増加したが、血漿-肺リンパ液間の膠質浸透圧較差は輸液終了直後にだけ増加し、その後はBL値とほぼ同じであった。したがって、デキストランは肺間質に容易に流出し、血漿-肺リンパ間膠質浸透圧較差をより高く維持することはできないと考えられる。血漿-肺リンパ間の標識ア

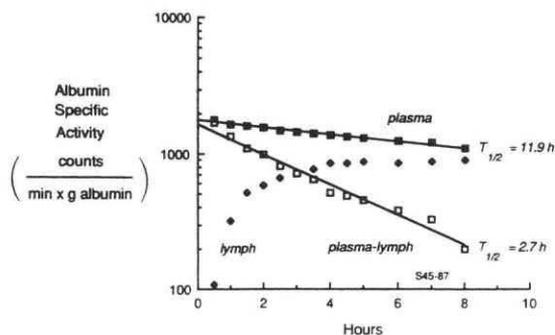


図1 標識ヒトアルブミンの血漿-肺リンパ間平衡到達時間の測定方法例
慢性肺リンパ瘻を有する覚醒綿羊の無処置対照群の1例で half time は2.7時間である。

ルブミン平衡到達時間 (half time, 時間) は対照群、生食群、デキストラン群でそれぞれ 2.2 ± 0.6 , 2.0 ± 0.6 , 2.3 ± 0.6 (mean \pm SD) で、これは肺蛋白透過性がデキストラン投与によって影響されないことを意味する⁴⁾。

Kramer ら⁸⁾は綿羊に第3度の熱傷を起こさせ、デキストラン-70を輸液し、肺リンパ流量および肺リンパ液-血漿の総蛋白濃度比 (L/P 比) を観察した。肺リンパ流量は対照値よりも50%減少し、

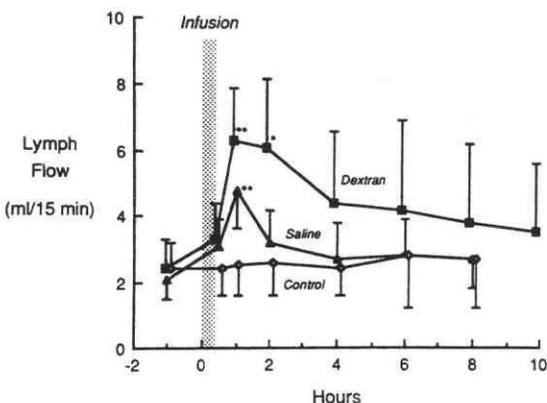


図2 慢性肺リンパ瘻を有する覚醒綿羊の肺リンパ流量の時間経過
デキストラン群では流量が2時間有意に増加し、その後も増加傾向がある。

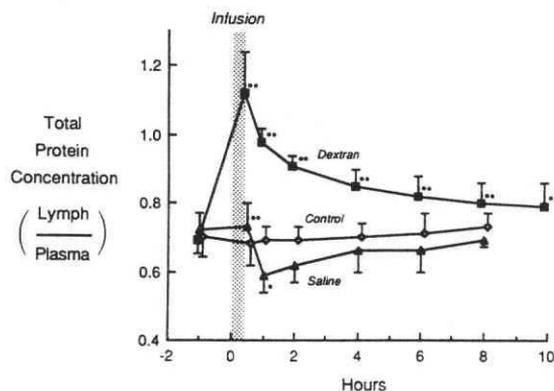


図3 慢性肺リンパ瘻を有する覚醒綿羊の肺リンパ液-血漿総蛋白濃度比 (L/P比) の時間経過
デキストラン群では、L/P比はデキストラン投与後10時間にわたって、対照値よりも有意に高い。

L/P 比は対照値よりも増加したが、リンパ液蛋白クリアランス（リンパ流量と L/P 比の積）は増加しなかったことから、肺微小血管壁の蛋白透過性は亢進しなかったと報告している⁸⁾。一方、Toyofukuらは正常の慢性覚醒緬羊にデキストラン-40を輸液し、デキストラン-40の蛋白透過性に及ぼす影響を検討した。その結果肺微小血管圧は上昇し、肺リンパ流量は増加したが、肺リンパ液-血漿の総蛋白濃度比（L/P 比）は不変であったことより、デキストラン-40によって肺微小血管壁の蛋白透過性が亢進する可能性を報告している⁹⁾。

肺リンパ液-血漿間の総蛋白濃度比（L/P 比）によって肺微小血管壁の蛋白透過性を評価する方法の問題点を考えてみる。正常肺では肺微小血管内圧を上昇させた時、肺リンパ流量の増大とともに L/P 比は減少するが、肺リンパ流量が対照値の 3-5 倍程に増加すると L/P 比はほぼ一定の値となる⁹⁾。L/P 比で蛋白透過性を評価するためには肺リンパ流量を 3-5 倍ほどに増加させて、総蛋白の反射係数を求めるのが正確である。アルブミンの L/P 比は緬羊の正常肺、圧亢進型肺水腫、透過性亢進型肺水腫でそれぞれ 0.87 ± 0.06 , 0.63 ± 0.14 , 0.77 ± 0.24 (mean \pm SD) である⁷⁾。

アイソトープ標識アルブミンが血漿から肺リンパに移行する速度を測定して（アルブミン平衡到達時間, half time), 肺微小血管壁の蛋白透過性を評価する方法は信頼性の高いものであると考えられている。最近肺リンパ流量が増加し、half time が短縮しているにもかかわらず肺水分量が増加していない実験成績が報告され、本法の未解決な問題点が提起されている³⁾。

デキストラン-70は高分子多糖物質で、平均分子量は68,000(範囲は26,000~114,000,分画は30,000以下が20%,30,000~80,000が50%,80,000以上が30%)である。したがって、低分子量のデキストランがより速やかに肺間質に濾過され、また腎臓から排泄される。高分子物質の血管壁透過性を規定する因子として、分子量、分子形態、分子荷電状態がある。正常慢性覚醒緬羊で測定した血漿-肺リンパ間のデキストラン平衡到達時間(half time)は、例えば Stokes-Einstein の式に

よる分子半径の35 Å と45 Å とのものでは、荷電状態が中性の場合にはそれぞれ平均152分と310分であるが、陰性荷電の場合にはそれぞれ平均46分と100分と極めて短い¹⁰⁾。また正常慢性覚醒緬羊での血漿-肺リンパ間のヒトアルブミン平衡到達時間(half time)は平均174分⁷⁾であった。アルブミンは球形で、分子量は66,000、分子半径は36 Å である。デキストランの分子量が66,000の時、分子半径は58 Å とより大きい。アルブミンの分子半径と同等であるデキストラン(35 Å, 分子量25,000)では、陰性荷電のデキストランはアルブミンよりも3-4倍速く血管壁を通過するが、中性デキストランはアルブミンとほぼ同じ速度で通過することになる。

肺微小血管壁の水分透過性

—アロキサソ投与の影響—

イヌ肺を用い自家血で肺動脈から肺に灌流し、肺静脈血を左房から再び venous reservoir に戻すという回路(constant flow and outflow pressure model)を作成した。肺微小血管壁の濾過係数(Kf)の測定には、reservoir の高さを調節して左房圧を10~20mmHgの間で3段階に上昇させ、Zone 3の状態下で各段階をそれぞれ5分間維持した。肺重量は、左房圧上昇直後に vascular volume shift

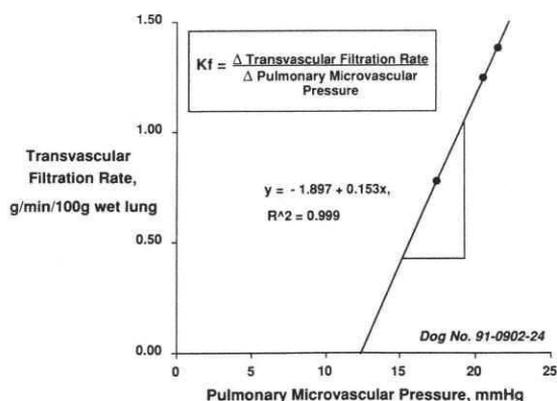


図4 重量法による肺微小血管壁の濾過係数の測定方法例

これは対象群の1例で、濾過係数は0.153 (ml/min · mmHg · 100 g肺重量) である。

と考えられる可変的な見かけ上の増加を示すが、約3分後からは直線的で持続的な増加が観察される。この様に肺重量変化率の計測を3段階行い、その値を X-Y プロットの Y 軸にとり、各段階の圧力の変化すなわち肺微小血管圧を X 軸にとり、その Slope から Kf 値を求めた (図4)。この操作中、Starling の式における血漿膠質浸透圧、肺微小血管周囲組織静水圧、及び肺微小血管周囲組織膠質浸透圧の変化は起こらず、圧力の変化分は肺微小血管静水圧の変化のみであると仮定した¹¹⁾。Kf 値は対照 (生食) 群では $0.114 \pm 0.046 \text{ ml} \cdot \text{min} \cdot \text{mmHg} \cdot 100 \text{ g}$ 肺重量 (mean \pm SD) であった。アロキサン投与 (約 1 g / 1 - 1.5L) 群では生食水群の約10倍に増加した (1.133 ± 0.509)。

おわりに

動物実験で肺微小血管壁の透過性を推定する方法を例示した。Starling の式での水分移動は、形態的・機能的に不均一な肺を全体的に捉えたものであり、微小循環の不均一 (上肺野と下肺野とでの内圧差)、水分・蛋白透過性の不均一 (水分透過性は下肺野で大きい)、微小血管の長軸方向における透過性の不均一、微小循環傷害部位の不均一性などがあることに十分留意することが大切である。

文 献

- 1) Staub NC : Lung liquid and protein exchange. *Appl Cardiopulm Pathophysiol* (1988) **2**, 117-123.
- 2) Drake RE, Glen AL : Pulmonary microvascular permeability to fluid and macromolecules. *J Appl Physiol* (1988) **64**, 487-501.
- 3) Staub NC, Hyde RW, Crandall E : Workshop on techniques to evaluate lung alveolar-microvascular injury. *Am Rev Respir Dis* (1990) **141**, 1071-1077.
- 4) Arakawa M, Jerome EH, Enzan K et al : Effects of dextran 70 on hemodynamics and lung liquid and protein exchange in awake sheep. *Circ Res* (1990) **64**, 852-861.
- 5) Modig J : Effectiveness of dextran-70 versus Ringer's acetate in traumatic shock and adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* (1986) **14**, 454-457.
- 6) Toyofuku T, Kubo K, Kobayashi T : The effect of dextran solution on pulmonary plasma-lymph barrier in awake sheep. *Respir Physiol* (1987) **68**, 239-250.
- 7) Vaughan TR Jr, Erdmann AJ III, Brigham KL, et al : Equilibration of intravascular albumin with lung lymph in unanesthetized sheep. *Lymphology* (1979) **12**, 217-223.
- 8) Kramer GC, Gunther RA, Nerlich ML et al : Effect of dextran-70 on increased microvascular fluid and protein flux after thermal injury. *Circ Shock* (1982) **9**, 529-541.
- 9) Parker RE, Roselli RJ, Harris TR et al : Effects of graded increases in pulmonary vascular pressures on lung fluid balance in unanesthetized sheep. *Circ Res* (1981) **49**, 1164-1172.
- 10) Glauser FL, Fairman RP, Millen JE : Facilitated transport of anionic dextrans in the pulmonary microvasculature of normal sheep. *Microcirculation* (1982) **2**, 305-313.
- 11) Drake R, Gaar K, Taylor AE : Estimation of the filtration coefficient of pulmonary exchange vessels. *Am J Physiol* (1978) **234**, H266-274.