

## ALI/ARDS 時の血管透過性と水分管理

信州大学医学部第一内科

津島健司、山本洋、小泉知展、久保恵嗣

### 要旨

肺は、換気だけでなく、網内系と同様に血液をプールすることが出来る重要な臓器である。それ故に、間質液が搬出能の限界を超えたときに肺腔内に浸出ないしは漏出し、肺水腫という病態を呈してくる。ARDS においては、心不全と異なり微小血管内皮および肺胞上皮細胞の障害を来しているため透過性亢進型肺水腫を呈しより複雑な病態になっている。

今回我々は、エンドトキシン肺損傷綿羊モデルを用い、肺損傷時の病態を検討し、治療法としてエンドトキシン吸着(PMX)を導入した。さらに、ARDS 症例において、PMX の導入を行うことによりその予後の改善を示した。臨床例では、PMX の治療効果発現の病態に関しては検討をすることが出来なかったが、動物実験で得たシャント率の改善と動脈血酸素分圧の改善がパラレルに動いていることから何らかの関与があるのではないかと推測された。今後、PMX が透過性亢進型肺水腫に与える影響に関しては検討するに値すると思われる。

**key word:** PMX 吸着、エンドトキシン肺損傷モデル、急性呼吸促拍症候群

### はじめに

急性呼吸促拍症候群(ARDS)は、50%以上の致死率であり、未だ確立された治療法は存在していない。したがって、その治療をおこなう上でその病態を理解しておくことは非常に大切であると考える。

ARDSの本質的な病態生理は、肺微小血管の蛋白透過型肺水腫である。各種メディアータにより血管透過性は亢進していることは明らかであるが、ARDSの原因とされている各種サイトカインに対する抗サイトカイン療法は動物実験レベルでは有効という結果を得るも、臨床応用の段階では治療効果をもつにはいたらなかった。また、ARDSの酸素化の障害は換気と血流の不均等分布および肺内シャントが重要な因子であり、肺内の血流分布を制御し、 $V_A/Q$ 比の不均等を是正するために人工呼吸器管理下で陽圧換気を適宜調節しバランスを保つように心がけている。しかし、陽圧換気を単純に施行したとしても、血管透過性は亢進し、適当な酸素化を得ることは非常に難しい。

そこで、われわれは、慢性肺リンパ瘻を作製した肺損傷モデルの綿羊を用い、エンドトキシン吸着(PMX)<sup>1</sup>を導入し血行動態および水分動態を検討した。また、動物による良好な治療効果からARDS症例に対してPMXを導入し治療効果を検討した。

### 対象と方法

1: 全身麻酔挿管下綿羊(体重30-40kg)に肺リンパ瘻を作製しスワンガンツカテーテルを挿入し使用した。PMX 使用群6匹、対照群5匹に対してエンドトキシン10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ を点滴静注30分、同時にヒトに使用するものと同様のPMXカラムで200ml・2時間の血液浄化を施行した。実験終了後、綿羊を脱血死させ、肺組織を採取した。測定項目は、血行動態、動脈血酸素分圧、肺リンパ動態、末梢血白血球数、肺組織内の好中球数とし、2群間で比較検討した。

2: 1994年 American European Consensus Conferenceで採択されたALI/ARDSの診断基準<sup>2</sup>に従い、診断確定とした時点で患者およびその家族の同意を得られた症例のみに気管支肺胞洗浄を施行し、その1時間後にPMXを2時間施行した。その24時間後に再度PMXを2時間施行した。患者群を呼吸器疾患群とその他の疾患群に基礎疾患の違いで分けた(Table 1)。測定項目として、血圧、脈拍、動脈血液ガスをPMXの施行前後で行った。治療効果は、血圧の変動、P/F比の変動、30日後の生存率で行った。PMX導入は敗血症の有無によらずに施行し、悪性腫瘍の末期、劇症肝炎症例は除外した。

Table 1. 症例呈示

基礎疾患	呼吸器疾患	その他の疾患
男性	8 症例	6 症例
女性	4 症例	2 症例
平均年齢 (歳)	64.8±15.6	62.1±14.6
APACHE II score	23.0±5.8	21.5±5.4
Lung injury score	3.0±0.6	2.9±0.3
PMXまでの経過日数 (日)	3.0	3.3
PaO <sub>2</sub> /FI <sub>O</sub> <sub>2</sub> 比 (Torr)	114±52	141±58
多臓器不全数	2.9±0.8	3.0±0.8
Endotoxin値		
<10 pg/ml	8 例	4 例
>10 pg/ml	4 例 (22.5±15)	3 例 (19.4±7.5)

Table 2. 結果

基礎疾患	呼吸器疾患		その他の疾患	
	PMX 前	PMX 後	PMX 前	PMX 後
SBP (mmHg)	101±23	130±17*	113±15	142±25*
DBP (mmHg)	58±19	77±17*	65±10	80±14*
HR (/min)	90±21	96±27	99±21	104±24
PaO <sub>2</sub> /FI <sub>O</sub> <sub>2</sub> 比 (Torr)	114±52	140±67*	141±58	173±82*
PaCO <sub>2</sub> (Torr)	39±6.0	38±5.3	34±6.8	35±5.1

p<0.05, PMX 前 vs PMX 後

結果

綿羊実験結果

体血圧(Fig.1)、動脈血酸素分圧(Fig.2)は、エンドトキシン投与直後に低下を示したが、PMX使用群では未使用群に比し、有意差をもって改善を示した。肺動脈圧(Fig.3)は上昇を示し、心拍出量(Fig.4)は低下を示したが、PMX使用群および未使用群にそれぞれ有意差をもった改善を認めなかった。シャント率(Fig.5)は、PMX使用群では有意差を持って改善を認め、動脈血酸素分圧の改善と併行しており、そのシャント率の改善が動脈血酸素分圧の改善に関与しているのではないかと考えられた。肺リンパ流量(Fig.6)は、2群間で明らかな差を認めなかったが、PMX使用群では低値を示す傾向がうかがえた。この結果は、肺損傷の治療では間質の浮腫を軽減させる必要があるという視点からすると逆の結果であった。末梢白血球数は低下を示したが、2群間で変化は認めなかった。組織学的所見は、間質、肺胞内の浸出・浮腫および好中球を主体とした炎症細胞浸潤を呈していたが、PMX使用にて明らかな病理学的変化を認めなかった。以上をまとめると、エンドトキシンにより惹起された綿羊肺損傷モデルにおいてはショックおよび酸素化能の改善においてその有用性が示された。

ARDS 症例結果

30 病日での生存率は 20%と当院でのそれまでの死亡率 (70%以上) に比し明らかな改善を示した。PMX 施行前後において収縮期血圧、拡張期血圧および動脈血酸素分圧はともに有意差をもって改善を示した(Table 2)。PMX 施行中に尿量を測定したところ、施行直後から尿量が増加した群で動脈血酸素分圧の改善傾向は認めら

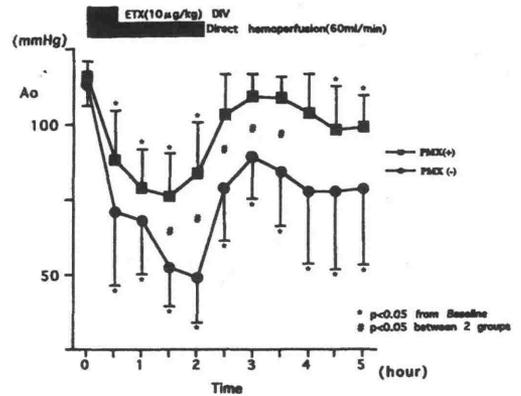


Fig 1

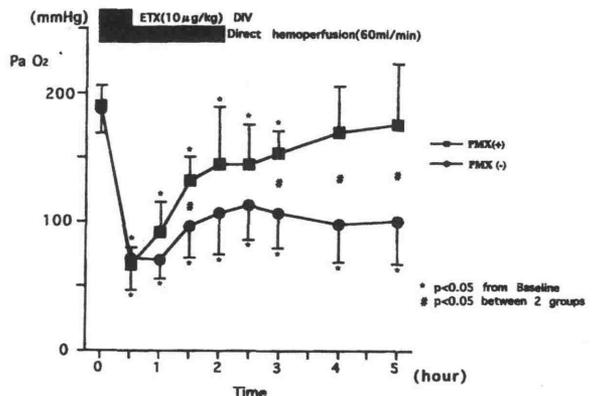


Fig 2

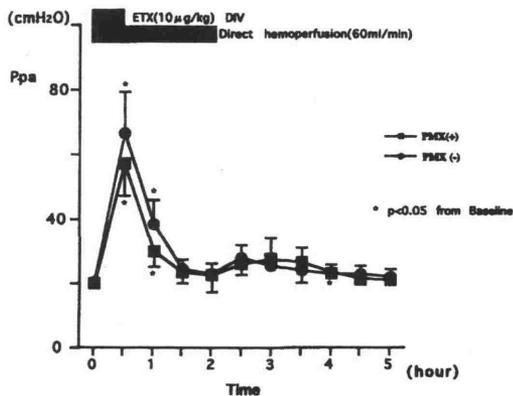


Fig 3

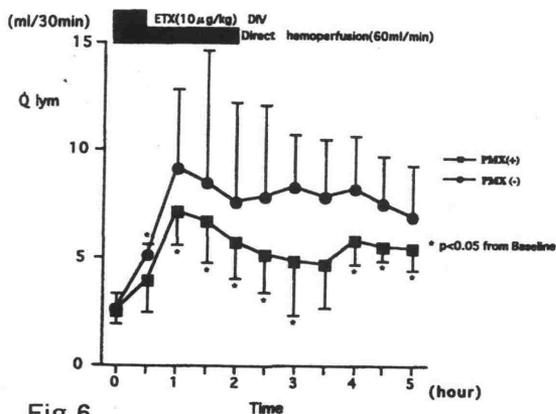


Fig 6

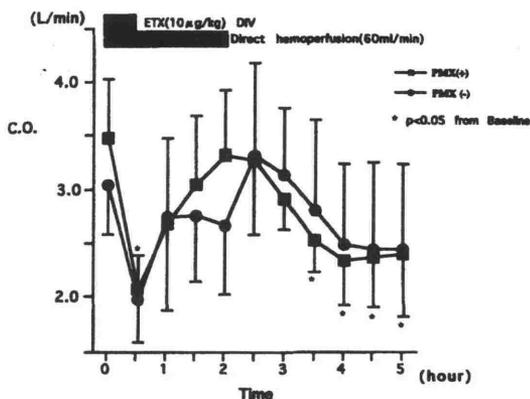


Fig 4

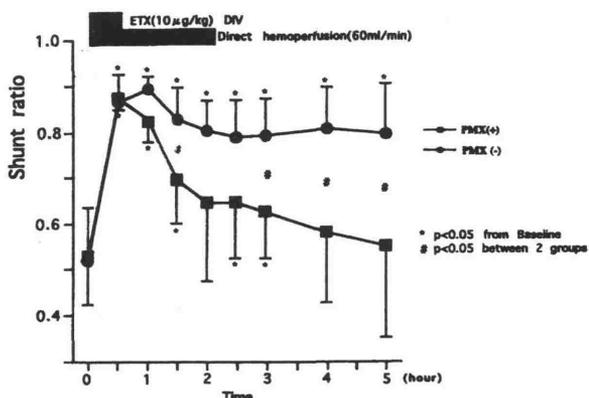


Fig 5

れた。尿量の増加により、間質および気管支血管周囲に漏出した水分が血管内に移動し得た可能性を推測できた。

考案

ARDSは、蛋白透過型肺水腫であり、水分と蛋白の移動が起こり血管内皮細胞は損傷していることが多いため血漿蛋白のような高分子蛋白の移動を抑制できない状態になっている。理論的にはStarlingの法則からその水分バランスは推測できるが、臨床の現場では、スワンガンツカテーテルを挿入し静水圧上昇型か血管透過型かを鑑別することが多い。一般に、肺水腫とは肺血管外に異常な水分貯留がある病的状態と定義されている。肺血管内皮細胞の電顕写真では、毛細血管はthin side、thick sideに分かれており、thick sideに間質が存在するためガス交換にはあまり関与していない<sup>3</sup>。軽度肺水腫の場合には間質に水分が移動し、酸素化の悪化を防ぐ働きがあるといわれている。さらに、間質からの体液の排出には2つの独立した機序が存在し、互いが独立して働いているといわれている。1つは肺リンパ管からの排出<sup>4</sup>で、健常人では1時間あたり約20ccが排液され、もう1つは気管支血管周囲の間質であり、約500ccほどの体液の保持が可能といわれている<sup>5</sup>。これらは、胸部レントゲン写真にて肺紋理の増強やKarley B lineとして認められ、胸部CTでは、小葉間隔壁の肥厚像や気管支血管周囲束の肥厚像と

して捉えられる。これらの排出能を越えたときに肺胞内へと浸出してくるといわれている。急性左心不全時にはこれらの予備能があるためある時点から急速に呼吸状態の悪化を示すことが認められるが、急性肺損傷時には、肺胞上皮障害や血管内皮障害が急速に進行し、その結果として水分移動も急速に進行する。このような病態では、わずかな左房圧の上昇により容易に血管外へと浸出が起こる。低蛋白血症単独では肺水腫はあまり問題とならないが、血管内の膠質浸透圧が低下している状態ではさらに高度の血管外への浸出を助長することになる。したがって、ARDSの治療困難性はそのあたりにも一因があると推測される。

綿羊を用いたエンドトキシン肺損傷モデルでは、PMXの導入により体血圧、動脈血酸素分圧、シャント率の改善が認められた。肺動脈圧に関しては変動を認めていないため単なる肺循環の改善ではなく、シャント率の改善がガス交換の改善に寄与している可能性が示唆された。肺内シャントの原因としては、毛細管血流量の低下が存在しているか、肺胞換気量の低下が生じていることが考えられるが、このモデルではエンドトキシンを静脈内に投与しているため、前者の要素が強いと考えられる。また、肺リンパ流量は、未使用群に比し低下している傾向にあるため間質に移動した水分移動に関してはそれほど影響を与えていない可能性が示唆された。以上より、PMXはエンドトキシンを除去すると同時に、体血圧には変動を与えるも肺動脈圧に対して変動を認めていないことから毛細管血流量に関して何らかの関与をしている可能性がある」と推測している。

この動物モデルの結果からARDS症例に対してPMXを導入し検討してみた。導入の結果、死亡率は低下し、さらに体血圧の上昇やPF比の改善に関して有意差をもって示すことが可能であった。スワンガンツカテーテルを挿入していないため肺動脈圧の測定を行うことは出来なかったが、PMXは、換気量や気道内圧などの呼吸動態への変動を示すことはなかった。しかし、PMX施行中、明らかな尿量の増加を認めており、また、予後不良

例ではその増加が悪いことから肺内の水分移動に関しての何らかの関与があることが推測された。臨床では、肺内水分管理をモニターすることは非常に難しく、さらにPMXのみで水分管理をすることは非常に難しい。平澤らは持続血液濾過透析を導入し、独自の水分移動の算出法を考案し、肺内間質水分移動を考慮に入れた治療を試みているので、臨床に取り入れて検討してみるのも一考かもしれない。

ARDS患者に対して陽圧換気の有用性はシャントを減少させ、VA/Qを改善し、動脈酸素分圧を上昇させることはよく知られている。しかし、肺内の水分移動にも少なからず影響を与えることは明らかである。現在の人工呼吸器管理は高い陽圧換気が主流であるが、この状態では肺の拡張と同時に肺動脈圧も上昇し、間質圧が相対的に低くなることで、同部に向かって体液の移動は増加する。この点だけを考慮すると、高い陽圧換気は避けるべきということになり、この点に関して未だはっきりとした結論は得られていないため今後の検討の必要があると思われる。

## 文献

- 1:Kodama M, Tani T, Hanasawa H, et al. Treatment of sepsis by plasma endotoxin removal: Hemoperfusion using a polymyxin-B immobilized column. *J Endotoxin Res* 1997;4:293-300.
- 2:Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3, Pt. 1): 811-824.
- 3:Murry J. *The normal lung*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1976.
- 4:Staub NC. The pathogenesis of pulmonary edema. *Prog Cardiovasc Dis* 1980;23:53-80.
- 5:日本呼吸器学会卒後教育委員会 編集. 急性肺損傷・急性呼吸促拍症候群の基礎と臨床 1998.