

Hyperventilating

IPPB(間歇的陽庄過呼吸)による肺コンプライアンス
の変化:〔 I 〕 気管支周囲緊縛の作用

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/4594

Hyperventilating IPPB (間歇的陽圧過呼吸)による 肺コンプライアンスの変化

〔I〕 気管支周囲緊縛の作用

金沢大学医学部麻酔学講座 (主任: 黒田恭一教授)

小 林 勉

(昭和49年11月25日受付)

本論文の主旨は第20回日本麻酔学会関西地方会に発表した。

今日、間歇的に気道内に陽圧を加えて換気する IPPB (intermittent positive pressure breathing) は、無呼吸におちいった患者の救命に、あるいは、呼吸不全の著明な症例の治療に欠くべからざる方法として汎用されている。しかし IPPB が長時間にわたって実施された場合、コンプライアンスが低下し呼吸管理に困難をきたす症例を経験することが少なくない^{1)~6)}。

コンプライアンスは肺の弾性を示す指標で、肺に一定の圧差が加わったときに変化する肺気量で表わされ、換気能力を左右する重要な因子の1つである。人工呼吸中にコンプライアンスが低下した場合は、加圧時気管内圧を高めて必要な換気量を確保しなければ、血液ガス分圧を正常に維持できない。しかし、加圧時気管内圧を高めた hyperventilating IPPB を行なうと、肺表面活性物質が障害されて、コンプライアンスは一層低下するといわれており^{7)~9)}、この問題は長時間にわたる呼吸管理上の隘路となっている。

Hyperventilating IPPB による肺表面活性物質の障害の機序については、いまだに不明の点が多い。著者ら¹⁰⁾は、気管支周囲を緊縛することにより、肺表面活性物質の調節機序に変化がおこることをすでに指摘したが、研究の目的が異なっていたため、hyperventilating IPPB による肺表面活性物質障害の機序については不十分な考察に終わっている。

今回は、hyperventilating IPPB 下のコンプライアンス及び肺表面活性物質の変化に及ぼす気管支周囲緊縛の影響を明確にするために、下記の実験を行なった。

実験材料および方法

体重8.5~12.4kgの雑種成犬13頭を使用し、30mg/kgの ketamine と 0.5 mg の atropine の筋注麻酔後背位に固定して実験を行なった。左大腿動・静脈にそれぞれカテーテルを挿入し、動脈側は血圧測定と動脈血採集に、静脈側は輸液と薬剤注入にあてた。経口挿管後、先ず空気による normoventilating IPPB (加圧時気管内圧 6 cm H₂O, 呼吸回数 1 分間 22 回) 下に胸骨横断両側開胸を行なった。その後、手術操作に従って、動物を右気管支周囲緊縛群 (6 頭) と左気管支周囲緊縛群 (7 頭) の 2 群にわけた。

右気管支周囲緊縛群 (以下、右気管支群) では、上大静脈の外背より鈍的に剥離をすゝめて気管分岐部に到達し、右気管支基部を充分露出したうえでその周囲に糸をかけた。その後、頸部に気管切開を加え、それを介して本実験用に改造した Carlens tube を挿入、tube の先端を右気管支に嵌入し、air tight になるように右気管支の基部周囲を糸で緊縛した。この操作により、左右の肺はそれぞれ別個に換気できるようになるが、これと同時に右気管支壁にそって右肺に入る神経を一部遮断したことになる。なお、この他の条件については、両肺の間に差はないものと見なし得る。

一方、左気管支周囲緊縛群 (以下、左気管支群) では、大動脈弓部の外下方より鈍的に剥離をすゝめて左気管支分岐部に到達し、左気管支基部の周囲に糸をかける操作を行なった。その後、右気管支群と同じく頸部気管切開孔より Carlens tube を挿入、その先端を左気管支に嵌入して左気管支基部を糸で緊縛した。

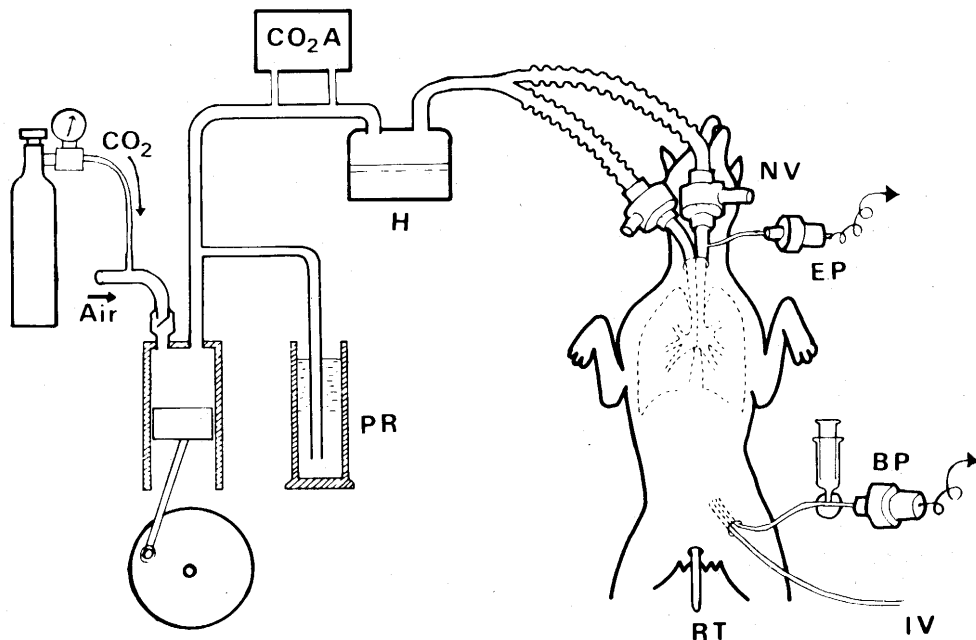
この操作においても、左右両肺を別個に換気できるようにするとともに、左気管支壁にそって左肺に入る神経を一部遮断したことになる。

以上の操作を終了したのち、図1に示すような人工呼吸回路を組み、左右肺に対して調節呼吸を行なった。すなわち、人工呼吸器としては電動式ポンプを用い、水圧を利用した圧調整装置をつけることにより、time cycled, pressure limit type の IPPB を行ない得るようにした。ポンプからの空気は28~32°C に保った heated flow-over type の給湿器で加温・加湿されたのち、Yピースにより左右にわけられてそれぞれの肺へ送りこまれた。なお、人工呼吸器回路と Carlens tube の間に Sierra の非再呼吸弁を間入させた。この場合、両側の気管内圧を頻回に測定し左右差のないことを確かめるとともに、実験中は念のため2時間おきに左右の弁を交互に入れかえた。また、10~15時間の実験中、2時間おきにコンプライアンスと肺圧量曲線を測定したが、測定にあたって胸廓の影響が加わるのを防ぐために両側開胸のまゝと

し、さらに gallamine triethiodide 20mg を静注して完全に筋肉を弛緩させるようにした。創部は、保温と乾燥防止のためにビニール膜で被覆した。

両肺の in vivo における静的コンプライアンスおよび肺圧量曲線の測定にあたっては、図2に示すような自家製の twin spirometer を使用した。すなわち、bellow の上に“重り”をのせて、2.5、5.5、11.5、18.0、24.0 および 30.0 cm H₂O の気管内圧をかけ、そのとき肺に送りこまれる空気量を記録するようになっている。一般の spirometer と異なり、30cm H₂O という高い圧が加えられるため、内筒外筒の間には水に代えて比重の大きい水銀を充填した。測定は両肺同時に行ない、まず気管内圧を 0 cm H₂O にして6秒間放置したときの点を求め、これを便宜上肺気量 0 の点とした。これを基準として、気管内圧を順次高めながら肺気量を測定し、気管内圧が 30.0 cm H₂O のところを最高点として、その後は逆に順次減圧、測定した。一段階の加圧または減圧には5秒づつをかけた。なお、in vivo で 30.0 cm H₂O にまで段階的

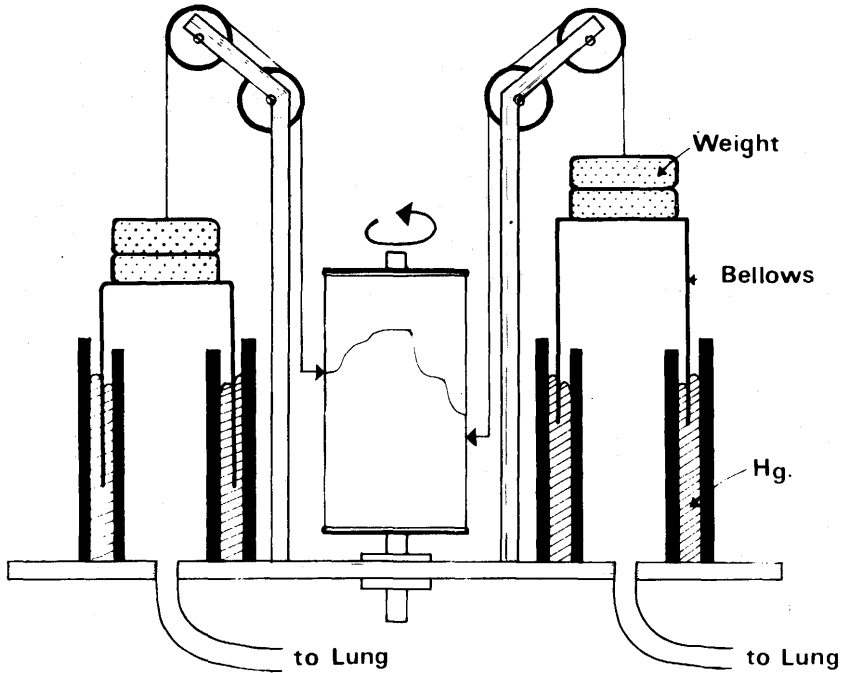
図1 Experimental setup



BP=Blood Pressure
EP=Endotracheal Pressure
IV=Intravenous Infusion
PR=Pressure Regulator

CO₂A=CO₂ Analyzer
H=Humidifier
NV=Non-rebreathing Valve
RT=Rectal Temperature

図2 肺圧量曲線測定用の twin spirometer



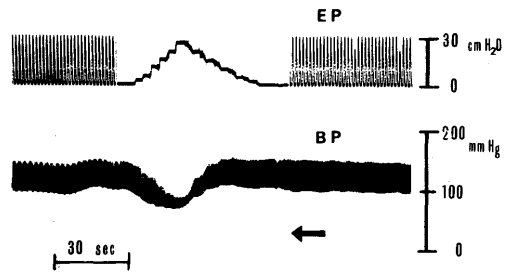
に加圧したときの血圧の変動を図3に示す。この図で明らかなように、加圧時にはかなり血圧が低下するので、in vivoでの静的肺加圧はこの程度が限界であろうと考えられた。

コンプライアンスは、気管内圧を11.5 cm H₂Oから2.5 cm H₂Oに減圧したとき、肺から呼出される空気量で求めた。

肺圧量曲線は、気管内圧を横軸に、肺気量を縦軸にプロットして求めた。この際の肺気量は、30 cm H₂O加圧時の肺気量を最大肺気量 (V_{max}) とし、 V_{max} に対する百分率で表わした。この方法によれば加圧時と減圧時の2種類の肺圧量曲線が得られる。しかし、加圧時の肺圧量曲線には、閉塞した肺胞や細気管枝を開くためのいわゆる opening pressure による影響が加わるので、信頼性は少ないとされている⁽¹⁾。したがって、減圧時の肺圧量曲線のみを測定の対象とし、この曲線の所見から肺表面活性物質の状態を推定した。

肺表面活性物質の状態を論ずるために2つの数値を肺圧量曲線から算出した。その1つは、気管内圧が11.5 cm H₂Oのときの肺気量 $V_{11.5}$ と V_{max} の比、すなわち $V_{11.5}/V_{max}$ である。他の1つは Gruenwald⁽²⁾ の lung stability index である。この index は原

図3 In vivo 肺圧量曲線測定時の血圧変動



上段は気管内圧 (EP)、下段は血圧 (BP)。

法に準じて下記の式により計算した。

Gruenwald's lung stability index =

$$\frac{2V_{5.5} + V_{11.5} - 3V_0}{2(V_{max} - V_0)}$$

$V_0, V_{5.5}, V_{11.5}$: 気管内圧が 0, 5.5, 11.5 cm H₂O のときのそれぞれの肺気量。

V_{max} : 気管内圧が 30 cm H₂O のときの肺気量。

Lung stability index は図4に示したように、肺圧量曲線によって区画される面積 S_1 と面積 S_2 の比、すなわち S_2/S_1 をあらわし、この値が小さいほど肺表面活性物質の活性度は弱いとされている⁽²⁾⁽¹³⁾。

実験に先立って、まず normoventilating IPPB (加圧時気管内圧 6 cm H₂O, 呼吸回数 1 分間22回) 下でのコンプライアンスと肺圧量曲線を両肺について測定し、これを対照値とした。その後、加圧時気管内圧 30 cm H₂O, 呼吸回数 1 分間32回という hyperventilating IPPB に変え、以後これを10~15時間つづけた。この hyperventilating IPPB 中の気管内圧の変化を Carlens tube の部で測定した結果は、図5に示すように、吸気時には圧がほぼ直線的に増加し、呼気時には圧が急激に零点まで下降するタイプであり、吸気時間と呼気時間の比は1:1.4、平均気管内圧は約9 cm H₂Oである。

この条件で空気のみによる IPPB をつづけると、動脈血 Pco₂ は8~12 mmHgにまで低下し、高度の呼吸性アルカローシスをきたす。動脈血 Pco₂ を正常値域内に保つために、吸気中の炭酸ガス濃度が4.0±0.2% となるよう赤外線炭酸ガス分析計 (堀場 MCD-1)

でコントロールしながら、ポンプの手前のところで炭酸ガスを添加した。その他、3時間おきに動脈血を採集し、Po₂, Pco₂, pH, base excess を測定した。また、血圧を持続的に測定しながら乳酸加リンゲル液を 4 cc/kg/hr の割合で投与し、直腸温を測定しつつ電気毛布を用いて体温の低下を防いだ。浅麻酔の徴候が出現するつどに pentobarbital を追加静注して一定の麻酔深度を維持した。

実験終了後、一部の動物では、股動脈から急速脱血を行なって屠殺し、両肺を剔出して in vitro の肺圧量曲線を測定した。その測定方法は、Faridyら⁽³⁾の方法に準じたが、詳細については著者ら⁽¹⁾がすでに報告しているので省略する。なお、in vivo での肺圧量曲線と剔出肺での in vitro 肺圧量曲線との相関々係を検討した。図6は、in vivo での圧量曲線と、その測定直後に脱血屠殺した同じビヌの剔出肺での in vitro 圧量曲線から算出されたそれぞれの Gruenwald's lung stability index を比較したものである。

結 果

まず、実験中の血液ガスおよび酸塩基平衡について述べる。空気を用いて hyperventilating IPPB (加圧時気管内圧 30 cm H₂O, 呼吸回数 1 分間32回) を行なうと、動脈血の Pco₂ は8~12 mmHgに低下する。これに対して、吸気中に4.0±0.2%の炭酸ガスを添加することにより、動脈血の Pco₂ を正常値域内の38.5±3.5 mmHgに調節することができる。この値は実験の全経過を通じてほぼ一定に保たれた (図7

図4 肺圧量曲線

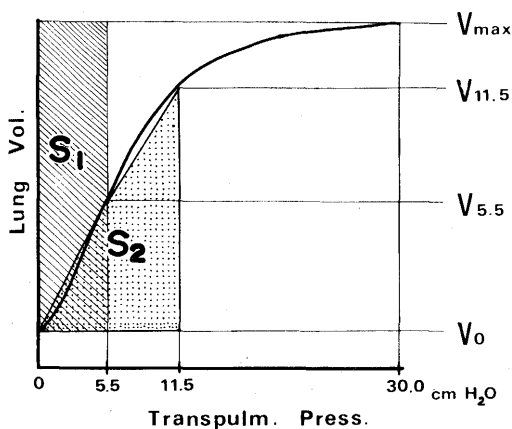
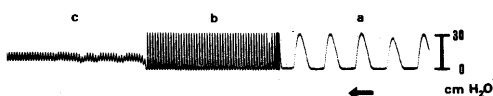


図5 Hyperventilating IPPB 中の気管内圧



a = 紙送り速度 1 cm/sec
b = 紙送り速度 1 mm/sec
c = 平均気管内圧

図6 In vivo と in vitro で測定された Gruenwald's lung stability index の相関

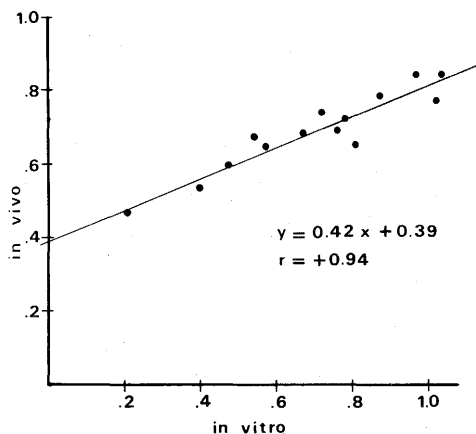
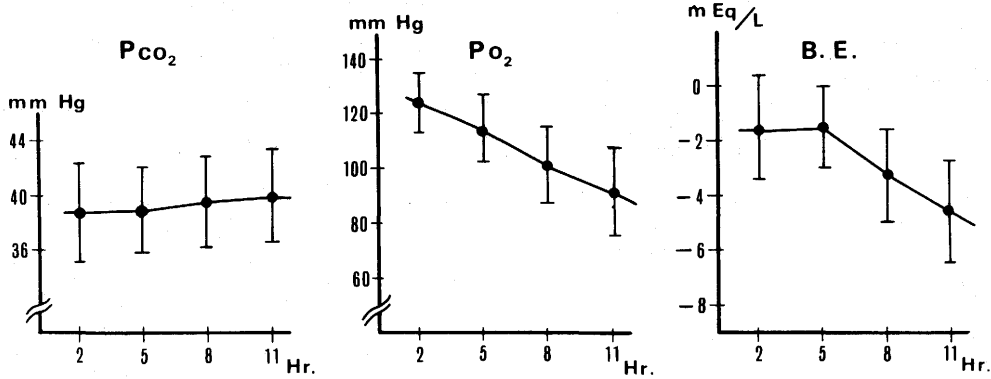


図7 Hyperventilating IPPB 中の動脈血 P_{O_2} , P_{CO_2} , および base excess



13頭のイヌの平均値と標準偏差

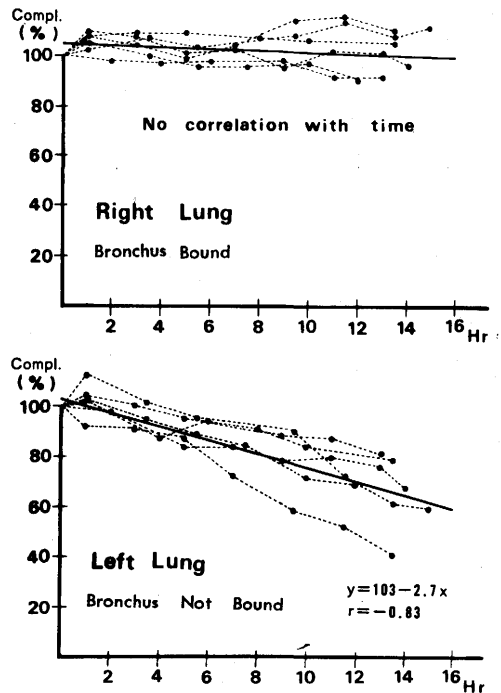
P_{CO_2})。吸気中の酸素濃度は4%の炭酸ガス添加により若干低下し、Scholander micro-gas analyzer法での測定値は20.1%であった。一方、動脈血の P_{O_2} は、hyperventilating IPPB 開始後2時間目には 124 ± 11 mmHgであったが、時間の経過とともに低下する傾向を示し、5時間後には 114 ± 11 mmHg、8時間後には 101 ± 14 mmHg、11時間後には 91 ± 16 mmHg となった(図7 P_{O_2})。Base excess (以下、B.E.) は、hyperventilating IPPB 2時間後に -1.6 ± 2.0 mEq/Lであった。この値はほぼ正常値域内にあると云ってよい。しかし、B.E. も IPPB の経過とともに低下する傾向を示し、8時間後には -3.3 ± 1.7 mEq/L、11時間後には -4.6 ± 1.9 mEq/L となった。ただし、全経過を通じて -8.0 mEq/L 以下となった例はなかった(図7 B.E.)。

次に、コンプライアンスの変化について述べる。

図8は、右気管支群で測定された左右肺の静的コンプライアンスの経時変化を示す。この場合、hyperventilating IPPB を行なう直前に測定したコンプライアンスを対照値とし、その後の増減を百分率であらわした。気管支周囲が緊縛された右肺のコンプライアンスは、12時間から15時間におよぶ hyperventilating IPPB によっても変化していない。これに対し、気管支が緊縛されていない左肺のコンプライアンスは時間とともに低下し、12時間後には対照値の $72 \pm 5\%$ (mean ± S.E.) となった。その時間との相関係数は $r = -0.83$ ($p < 0.001$) であり、明らかに有意の変化と見做された。

図9は、左気管支群でのコンプライアンスの変化を示す。この所見を図8に示した右気管支群のそれと比

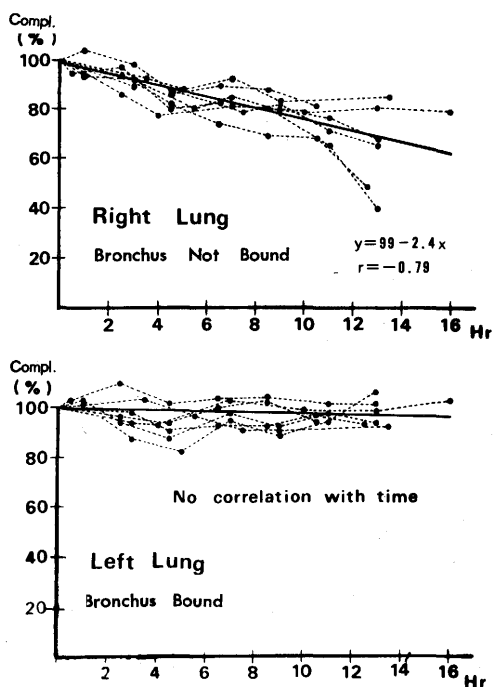
図8 右気管支周囲緊縛群における hyperventilating IPPB 中のコンプライアンス



回歸方程式で y はコンプライアンス、 x は時間を示す。 r はコンプライアンスと時間の相関係数。

較すると、左右の関係は逆転しているが、気管支周囲緊縛、非緊縛の影響は両群においてほとんど等しい結果をもたらしている。すなわち、気管支周囲を緊縛された左肺のコンプライアンスには変化がみられない。

図9 左気管支周囲緊縛群における hyperventilating IPPB 中のコンプライアンス



y, x, および r は図8と同じ

一方、非緊縛の右肺のコンプライアンスは12時間の hyperventilating IPPB で対照値の $69 \pm 5\%$ に低下し、時間との相関係数は $r = -0.79$ ($p < 0.001$) であった。

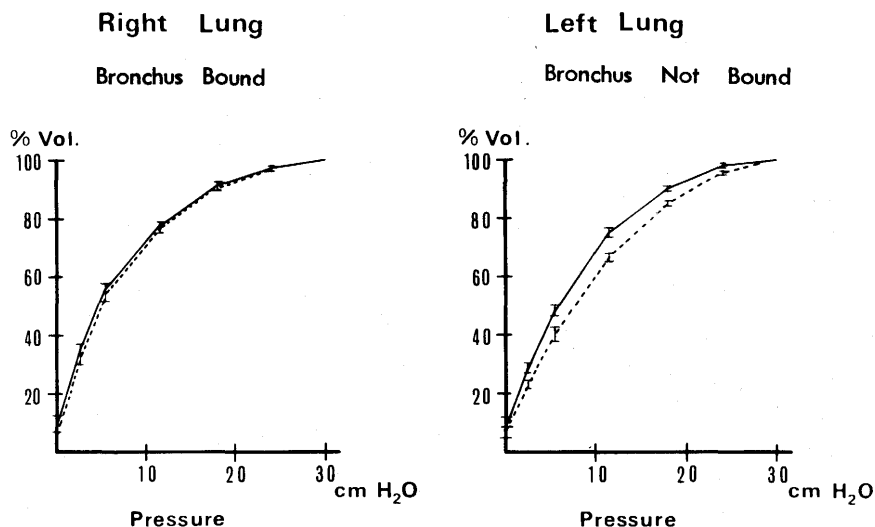
以上の結果から、推計学的に1%以下の危険率で、hyperventilating IPPB 中、気管支周囲非緊縛肺のコンプライアンスは低下するが、気管支周囲が糸で緊縛された肺では、コンプライアンスの低下がおこらなると云い得る。

次に、肺圧量曲線の変化について述べる。

図10は、in vivo で測定された右気管支群での減圧時肺圧量曲線を示す。実線は対照値であり、点線は12時間の hyperventilating IPPB 後に得られたものである。表1はこの測定値および統計処理結果を示したものである。気管支周囲緊縛肺の圧量曲線は12時間の hyperventilating IPPB によっても変化を認めない。一方、非緊縛肺の圧量曲線は12時間後にあきらかな低下を示しており、とくに、気管内圧が $11.5 \text{ cm H}_2\text{O}$ の点での対照値との差は、推計学上高度に有意 ($P < 0.001$) である。

図11は、in vivo で測定された左気管支群での肺圧量曲線であり、対照値(実線)と、hyperventilating IPPB 12時間後に得られたもの(点線)である。表2にその測定値を示す。この場合もコンプライアンスと同様、左右の関係は逆転しているが、気管支

図10 右気管支周囲緊縛群での in vivo 肺圧量曲線



実線は対照値、点線は12時間の hyperventilating IPPB 後に測定したもので、平均値と平均誤差を示す

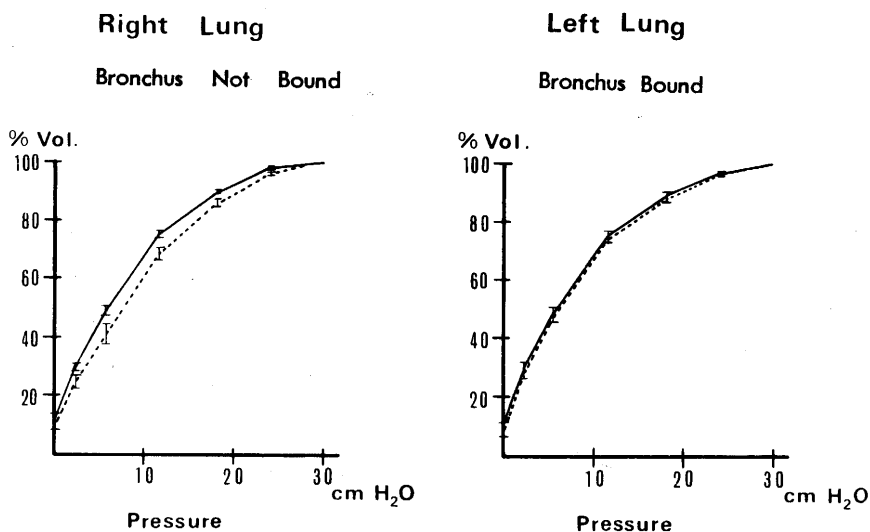
表1 右気管支周囲緊縛群における肺圧量曲線測定値

	Trans-pulmonary Pressure	Mean Volume (% Vmax)		Paired Difference (% Vmax)		
		Control	12 hr. Hypervent.	Mean	S.E.	P
Right Lung Bronchus Bound (n=6)	30.0	100	100	0.0	0.0	*
	24.0	97.2	96.5	0.7	0.5	*
	18.0	90.7	89.6	1.1	0.7	*
	11.5	77.5	76.2	1.3	0.9	*
	5.5	55.9	52.6	3.3	1.3	*
	2.5	35.1	30.9	4.2	1.0	*
	0.0	8.9	7.0	1.9	1.2	*
Left Lung Bronchus Not Bound (n=6)	30.0	100	100	0.0	0.0	*
	24.0	97.6	95.9	1.7	0.4	P<0.05
	18.0	89.7	85.3	4.4	0.5	P<0.005
	11.5	74.8	66.8	8.0	0.7	P<0.001
	5.5	48.2	40.6	7.6	0.4	P<0.01
	2.5	28.1	23.4	4.7	0.9	P<0.05
	0.0	8.1	7.7	0.4	1.2	*

* No statistical difference

対照値と12時間の hyperventilating IPPB 後にみられた値の差
Vmax = 最大肺気量

図11 左気管支周囲緊縛群での in vivo 肺圧量曲線



実線は対照値、点線は12時間の hyperventilating
IPPB 後に測定したもので、平均値と平均誤差を示す

表2 左気管支周囲緊縛群における肺圧量曲線測定値

	Trans-pulmonary Pressure	Mean Volume (% Vmax)		Paired Difference (% Vmax)		
		Control	12 hr. Hypervent.	Mean	S.E.	P
Right Lung	30.0	100	100	0.0	0.0	*
Bronchus	24.0	97.8	96.3	1.5	0.5	*
Not Bound	18.0	89.4	86.2	3.2	0.9	P<0.05
Bound	11.5	74.6	68.1	6.5	1.2	P<0.025
(n=7)	5.5	49.0	40.9	8.1	2.4	P<0.05
	2.5	29.1	25.1	4.0	2.4	*
	0.0	8.2	8.6	-0.4	1.8	*
Left Lung	30.0	100	100	0.0	0.0	*
Bronchus	24.0	97.1	96.0	1.1	0.4	*
Not Bound	18.0	89.2	87.4	1.8	1.3	*
Bound	11.5	75.4	73.7	1.7	1.1	*
(n=7)	5.5	49.4	46.3	3.1	1.8	*
	2.5	29.9	27.2	2.7	1.1	*
	0.0	8.2	7.9	0.3	0.9	*

* No statistical difference

対照値と12時間の hyperventilating IPPB 後にみられた値の差
Vmax = 最大肺気量

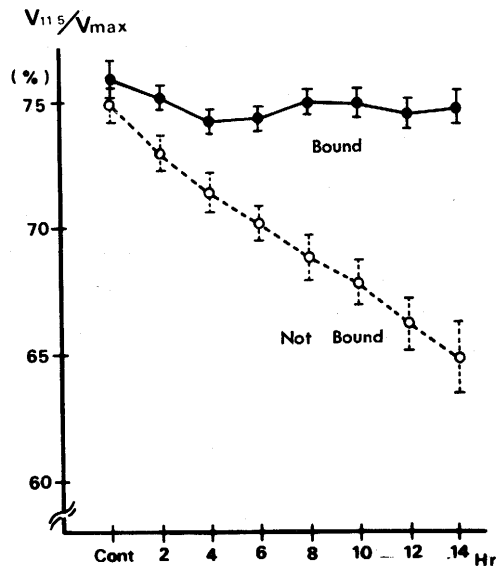
周囲緊縛の影響に関しては、右気管支群とほぼ等しい結果を示している。

図12は、 $V_{11.5}/V_{max}$ の経時的変化を示したものである。すなわち、右気管支群の6頭と、左気管支群の7頭をあわせた計13頭について、気管支周囲緊縛肺と非緊縛肺とにわけて統計処理したものである。その結果、気管支周囲緊縛肺における $V_{11.5}/V_{max}$ の経時的変化は明瞭でないが（時間との相関係数 $r = -0.08$, $p > 0.5$ ）、非緊縛肺の $V_{11.5}/V_{max}$ は IPPB がながびくとともに低下し、その相関係数は $r = -0.85$ ($p < 0.001$) であった。

以上の実験成績から、10~15時間におよぶ hyperventilating IPPB を行なっても、気管支周囲を緊縛した肺では $V_{11.5}/V_{max}$ の値は低下しないが、非緊縛肺ではその値が有意に低下すると云い得た。

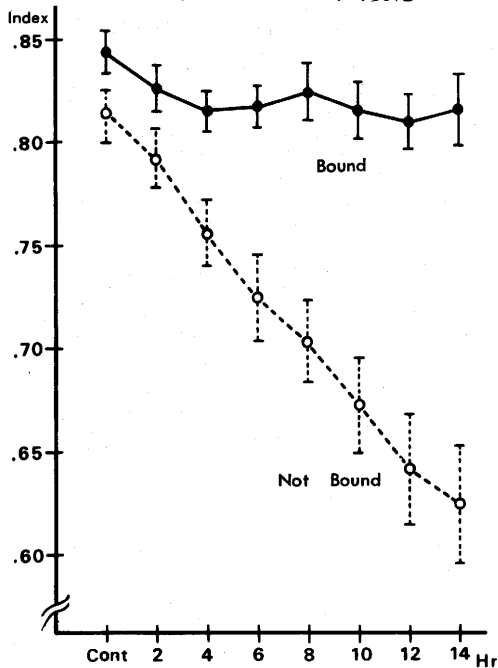
図13に、in vivo の肺圧量曲線から算出された Gruenwald の lung stability index の経時的変化を示す。すなわち、13頭のイヌでの index を、気管支周囲緊縛肺と非緊縛肺にわけて統計処理したものである。その結果、気管支周囲緊縛肺での lung

図12 In vivo で得られた $V_{11.5}/V_{max}$ の経時的変化



13頭のイヌの平均値と平均誤差を示す

図13 In vivo で得られた Gruenwald's lung stability index の経時的変化



13頭のイヌの平均値と平均誤差を示す

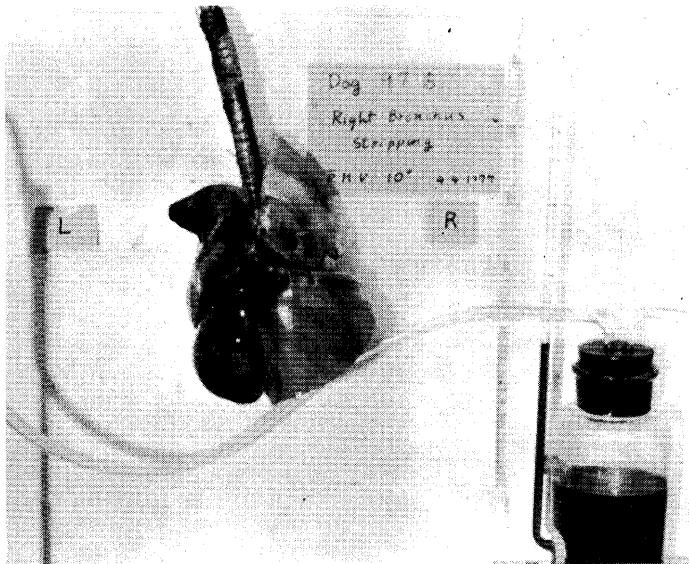
stability index には経時的変化がみられない。これに反し、非緊縛肺では、対照値が 0.81 ± 0.02 (mean \pm S.E.)であった index は、6時間の hyperventilating IPPB で 0.73 ± 0.02 , 12時間で 0.64 ± 0.03 に低下した。すなわち、気管支周囲緊縛肺の index と比べた場合 IPPB が6時間以上におよぶと有意の差 ($p < 0.01$) を生じた。

Hyperventilating IPPB を10時間行なったのち、急速脱血により屠殺した動物の剔出肺を写真1に示す。これは、右気管支群のイヌの肺であるが、剔出後最大加圧 (気管内圧 $40 \text{ cm H}_2\text{O}$) を加えたのち徐々に減圧して、気管内圧が $10 \text{ cm H}_2\text{O}$ に達したときの肺の外観である。右肺 (気管支周囲緊縛肺) の拡張は良好であるが、これに比べて左肺 (非緊縛肺) はあきらかに収縮しており、部分的に無気肺が発生している。次に、剔出肺で測定された in vitro での肺圧量曲線を図14に示す。この図で明らかにみられるように、in vitro 圧量曲線の $V_{10.0}/V_{\text{max}}$ 値は、左右肺の間で28%もの開きがあり、左右差は in vivo 値よりもさらに著明にあらわれた。

考 察

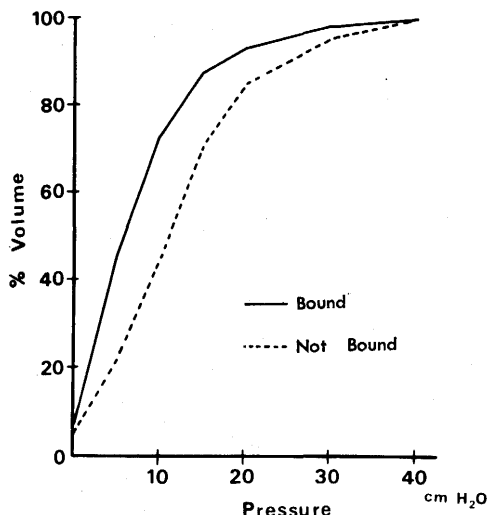
動脈血のガス分圧を正常に保つためには数多くの必

写真1 右気管支周囲緊縛犬の剔出肺
10時間の hyperventilating IPPB を施行した後のもの



最大加圧 ($40 \text{ cm H}_2\text{O}$) から $10 \text{ cm H}_2\text{O}$ に減圧したときの様子を示す。左肺 (非緊縛肺) には無気肺を認める。左肺の収縮は右肺より強い。

図14 10時間の hyperventilating IPPB を施行したイヌの剔出肺圧量曲線



実線＝気管支周囲緊縛肺（右肺）
点線＝気管支周囲非緊縛肺（左肺）

要条件が考えられるが、まず肺泡換気的良好であることが第一条件である。良好な肺泡換気を得るためには、気道の開通性が良いことと肺のコンプライアンスが正常であることが不可欠である。

従来から、人工呼吸に際して、一定の換気量で長時間 IPPB をつづけるとコンプライアンスの低下することが知られているが、その原因を microatelectasis の発生に伴う肺気量の減少に求めるものが多い^{1)~6)}。また、これを防ぐために、IPPB 中にときどき加压時気管内圧を高めて深呼吸を行なわせると良いという報告もみられる^{15)~17)}。一方、Greenfield ら⁷⁾、Faridy ら⁸⁾、McClenahan ら⁹⁾は、気管内圧を高めた hyperventilating IPPB を長時間つづけると、肺泡の過伸展により、肺表面活性物質の膜が破壊されて、通常の圧で IPPB を行なったときよりもさらに強いコンプライアンスの低下がもたらされると報告している。Hyperventilating IPPB に関する今回の実験でも、気管支に処置が加えられなかった肺では、Greenfield ら⁷⁾の報告と同様に、コンプライアンスの低下と肺表面活性物質の減少を示唆する肺圧量曲線の低下を認めた。これに対し、気管支周囲が緊縛された肺では、14時間の hyperventilating IPPB によっても、コンプライアンスや肺圧量曲線に変化を認めなかった。この成績は、人工呼吸中に発現するコンプライアンス低下の機序が完全に解決されていない現段階

では、注目に値するものである。

静的肺コンプライアンスは、肺表面活性物質の性状、肺気量の大小、肺組織の弾性などによって影響をうけるとされている¹⁸⁾。なかでも、肺表面活性物質とコンプライアンスの関係は近年とくに注目されている。しかし、肺表面活性物質の代謝機序や測定方などに関しては、まだ十分に解明されていない現状である。著者は、in vivo で肺圧量曲線を測定し、それから肺表面活性物質の性状を推定した。しかし、この測定法についても問題がないわけではないので、考察をすすめるに当たって、まず表面活性物質の生理学的意義ならびにその測定法についてふれたのち、それをもとにして気管支周囲緊縛操作とコンプライアンスの関係について論ずる。

気体と液体の接する界面では、分子間力に不均衡が生じ、それによって表面張力が発生しており、水と空気とで成りたっている界面の場合、この表面張力は72 dyne/cm (25°C) である¹⁹⁾。当然、肺泡ガスと肺泡壁表面の液体とが接する界面にも同様の機序によって表面張力が発生し、この力は肺泡を収縮させるように作用している²⁰⁾。さらに、界面の曲率半径が小さくなるほど表面張力による収縮力が大きくなるので²⁰⁾²¹⁾、表面張力を72 dyne/cmと仮定した場合、半径40 μ の肺泡が無気肺とならないためには、約36 cm H₂Oの胸腔内陰圧が必要となる計算になる²²⁾。しかし、正常な肺泡では、リン脂質を主成分とする表面活性物質が、親水基を肺泡壁の液体面に、疎水基を気体面に向けた単分子膜を形成して存在しているため²³⁾²⁴⁾、実際の表面張力の最小値は5 dyne/cm前後にまで小さくなっており、胸腔内圧が-3~-5 cm H₂Oの陰圧になっても肺泡は虚脱しない²⁵⁾²⁶⁾。何等かの原因で肺表面活性物質が減少したり、その単分子膜が破壊されたりした場合は、肺泡の収縮力が異常に強くなり、コンプライアンスは低下することになる。

肺表面活性物質の状態を検索する方法には肺切片をすりつぶしたものと気管洗浄液から表面活性物質を抽出し、化学的に定量する、あるいは、物理化学的性状を分析する直接的な方法と、減圧時の肺圧量曲線から推定する間接的な方法とがある。直接的な方法は表面活性物質そのものを測定するという利点はあるが、抽出方法に問題がある。すなわち、表面活性物質の変化が肺全体に一樣でない場合や気道の閉塞があった場合、抽出された表面活性物質がはたして肺全体の性状を反映するものかどうか疑問が残る。また、表面活性物質の抽出率が不安定であることも直接的な方法の弱点である。以上のことから、Johnson ら²⁷⁾、

Yokoyama²⁸⁾, Chernick ら²⁹⁾ は、表面活性物質の変化をみるためには、減圧時の肺圧量曲線から推定する間接的な方法のほうが、肺全体に関する値を読みとることができ、しかも抽出率の問題にわずらわされることがないので、有利であると述べている。加えて、直接的な方法では同一個体での経時的測定が困難なので、今回の実験では肺圧量曲線から表面活性の性状を推定する間接的な方法を採用した。

減圧時の肺圧量曲線は図10や図11にみられるように“上に凸”の曲線をえがく。これは、肺表面活性物質が単分子膜であるために、伸展や収縮に際して復歴性を有することに原因している²³⁾。表面活性物質が減少すれば、復歴性の低下により圧量曲線の“上に凸”の度合が小さくなる。また、肺胞収縮力の増加により肺圧量曲線は右方に移動する。表面活性物質の減少によるこのような圧量曲線上の変化を端的に表現する指標として V_{10}/V_{max} 値や Gruenwald の lung stability index が一般に用いられており、これらと直接的方法で測定された表面活性物質の量や物理化学的性質との間に、高い相関関係のあることも実証されている²⁷⁾²⁹⁾³⁰⁾。

しかし、精密な肺圧量曲線の測定はかなり困難である。すなわち、胸廓の影響を含まないこと、気道抵抗や測定器の抵抗を含まないということを前提条件として、最大加圧から完全脱気までの肺気量と圧の関係が測定されなければならない。しかし、in vivo でこのような条件を完全にみたすことは不可能に近いので、肺圧量曲線に関する報告は剔出肺についての測定が大部分をしめている。この場合、極めて重要なことは、剔出肺での測定では、経時的に変化を追跡できないという致命的な問題のほかに、剔出肺での圧量曲線は血流や神経の影響を無視した死後の変化を測定しているものであり、これをもって生体内での変化に代えることはできないということである。今回の実験で著者が採用した in vivo での肺圧量曲線測定法は、生体での経時的変化をみることができるといって極めてユニークな方法と考えられる。しかし、in vivo であるため、測定値の正確度がかなり犠牲になっていることは否定できない。すなわち、著者の in vivo 測定法では、まず第1に残気量の測定が不確実である。たゞし、この問題は、残気量の多寡とは関係のない Gruenwald の lung stability index を用いることによって解決できる。第2に、気管内圧を30 cm H₂O に加圧しても有効肺胞が全部開くとはかぎらない。しかしながら、前にも述べたように、in vivo で段階的に肺を加圧する場合、かなり血圧が低

下するので、30 cm H₂O を静的肺加圧の安全限界と考えた。第3に、開胸に加えて筋弛緩剤を使用しているとはいえ、胸廓の影響を完全に除外することができない。

このような問題点を解決するために、肺表面活性物質との関連性についてその意義が一般に評価されている剔出肺での in vitro 肺圧量曲線と、in vivo でのそれとの相関々係を検討した。その結果は図6に示すように、両者の間にはある程度測定値の差はあるが、かなり良い相関々係 ($r = +0.94$ $p < 0.001$) を認めた。すなわち、in vivo の肺圧量曲線は肺表面活性度の絶対値を示すものではないが、同一個体での経時変化をうかがうためには有用な方法であると考えられた。

次に、肺圧量曲線に関する上述の考察をふまえて、今回の hyperventilating IPPB の実験結果を検討する。

気管支非緊縛肺では、図8および図9に示した如く、コンプライアンスが低下した。その原因は、肺圧量曲線の変化から推察すると、Greenfield ら¹⁾の報告と同じく肺表面活性物質の減少によるものと考えてよい。このことは、in vivo の肺圧量曲線のみでなく、剔出肺の圧量曲線によっても裏付けられた。

Greenfield ら¹⁾ は、hyperventilating IPPB によって肺表面活性度が低下する原因について、表面活性物質の主力をなすリン脂質の単分子膜が肺胞の過伸展によって壊され、活性を失ったためであると推論している。しかし、気管支周囲が緊縛された肺では、同じ条件で14時間 hyperventilating IPPB されたにもかかわらず、コンプライアンスの低下を認めず、肺表面活性度にも変化を認めなかった。したがって、hyperventilating IPPB によって肺表面活性度が減少する原因を、肺胞の過伸展による表面活性物質単分子膜の機械的破壊のみで説明するには問題がある。この点を解明するには、表面活性物質の合成、分泌、除去などを詳しく検討する必要がある。

肺表面活性物質に関しては、その本体はリン脂質であり、なかでも dipalmitoyl phosphatidylcholine がその主役をなしていること^{25)31)~33)}、生産される部位が肺胞の type II 細胞 (granular pneumocyte) であり、とくに細胞中の lamellar inclusion body と表面活性物質の間に密接な関係があること^{34)~36)}、その合成過程では Kennedy の経路が主役をなしていること³³⁾³⁷⁾など、近年明らかになった事実が多い。さらに、Tierney ら³⁸⁾は、肺胞の表面活性物質の半分が14時間で新しいものと入れ替ることを認めて

おり、その新陳代謝速度が早いことから、合成、分泌、除去などに対する調節機構の存在が予想されている²⁴⁾。しかし、生産部位や合成過程が明確になりつつあるにもかかわらず、その調節機構については、現在のところまだ不明の点が多い。

肺には、交感・副交感の両自律神経が豊富に分布しており、これら自律神経系が表面活性物質の調節機構に関与している可能性は否定できない。Goldenbergら³⁹⁾は、ラットの両側迷走神経を頸部において切断すると、数時間後には肺胞の type II 細胞中にある inclusion body に変性がおこり、同時に表面活性物質が減少することを認めている。同様の報告は他にも多数あり^{40)~42)}、表面活性物質の調節機構に迷走神経が関与しているという説の根拠となっている。

他方、Waldhausen ら⁴³⁾は肺移植の実験結果から、自律神経系の遮断は肺圧量曲線や表面活性物質に変化を与えないと結論し、Goldenberg らの意見と対立している。すなわち、片側肺を肺門部で完全に切断、剔出したのち、気管支および肺動・静脈を再縫合して自家肺を再移植し、術後 8 日目までの肺圧量曲線や表面活性物質の測定を行なった。この場合、迷走神経は完全に切断されているにもかかわらず、再移植肺における表面活性物質の減少は認められなかったとし、自律神経系と肺表面活性物質の関連性を否定している。

しかし、この相対する二つの見解をもたらした実験には、方法論上大きな相違がある。すなわち、肺表面活性物質の減少を認めた頸部迷走神経の切断実験では、副交感神経線維は遮断されるものの、胸髄より発して肺に入る交感神経線維は温存されたままである。一方、肺表面活性物質に変化がおこらなかったとする自家肺の再移植実験では、交感・副交感両方の神経線維が完全に遮断されている。つまり、交感神経系に関しては、この二つの実験は全く異なった処置を行なったものと云える。

Beckman ら⁴⁴⁾⁴⁵⁾は、ネコやサルを使った実験で、星状神経節を電気刺激すると、つまり、交感神経に刺激を加えると、コンプライアンスの低下と肺表面活性物質の減少がおこったと報告している。また、頭部外傷や胸推の手術操作などに際して、交感神経系が過緊張状態に陥った場合、肺が虚脱してしまう現象は、かなり以前から注目されている^{46)~49)}。これらの報告は、交感神経が肺表面活性物質の作用に対して抑制的に働らくものであることを示唆している。この見解を裏付けする実験として、phenoxybenzamine を投与して交感神経の α 受容器を薬物学的に遮断しておく、頭部外傷による肺表面活性物質の減少が抑止され

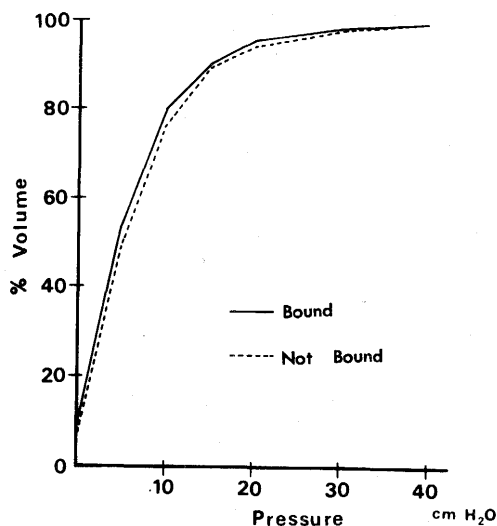
たという報告もある⁵⁰⁾。

著者は phenoxybenzamine を投与したのち、14 時間にわたって hyperventilating IPPB を行なってみた。その結果、図 15 に示したように、左肺での肺圧量曲線低下が予測される右気管支緊縛犬で、in vivo および in vitro の肺圧量曲線に左右差を認めなかった。

以上のことから、14 時間の hyperventilating IPPB によっても気管支周囲緊縛肺のコンプライアンスが低下しなかったという今回の実験結果は、気管支にそって肺に入る交感神経が遮断されたために起こった現象であると説明できる。つまり、交感神経は肺表面活性物質に対して抑制的作用を有すると云い得る。

肺表面活性物質が不足すると考えられる疾患には、hyperventilating IPPB 以外に、新生時の特異性呼吸障害症候群^{51)~53)}、人工心肺施行後の post-perfusion lung syndrome^{54)~56)}、エンドトキシンや脱血ショック^{57)~59)}などがある。肺表面活性物質の合成機構が未熟なためにおこる新生児特異性呼吸障害症候群は別として、post-perfusion lung syndrome やショックでは、交感神経が過緊張状態にあることは、その病態からして想像に難くない。これらの疾患において、表面活性物質が減少する機序は現在のところ不明であるが、今回の実験結果から類推して、交感神経の

図 15 Phenoxybenzamine 投与後、14 時間の hyperventilating IPPB を施行したイヌの別出肺圧量曲線



実線＝気管支周囲緊縛肺（右肺）と点線＝非緊縛肺（左肺）の間に差を認めない

関与している可能性が大きいように思われる。したがって、今回の実験結果は、hyperventilating IPPBにかぎらず肺表面活性物質が減少する疾患に対して、なんらかの方法で交感神経を遮断すれば、肺におこる病変を予防ないしは治療できるという可能性を示唆している。

しかし、交感神経が肺表面活性物質の調節機構にどのように関与しているかについては、今回の実験から結論を引き出し得ない。また、肺に入る神経は、気管支壁を通るものだけではなく、血管周囲や気管支の外膜を通るものも多い^{60)~62)}。これら気管支壁以外に分布する自律神経線維のほかに、肺のリンパ系経路と肺表面活性物質との関係なども、今回の実験では未解決のまま残されており、今後の研究段階で検討を重ねる必要があるものと考えられる。

結 論

イヌを用いて hyperventilating IPPB によるコンプライアンスの変化と、それに対する気管支周囲緊縛の影響を、左右肺分離法により検索した。一側肺の気管支基部周囲を糸で緊縛し、他側の肺は非緊縛のまま、両肺を同じ条件の hyperventilating IPPB により14時間換気した。その間、両肺のコンプライアンスと肺圧量曲線を経時的に観察し、次の結論を得た。

1. 気管支に緊縛操作が加えられなかった肺のコンプライアンスは、hyperventilating IPPB により経時的に低下する。その主な原因は、肺表面活性物質の減少にある。

2. 気管支周囲が緊縛された肺では、14時間の hyperventilating IPPB によっても、コンプライアンスの低下はおこらない。これは、気管支周囲の交感神経が遮断された結果、肺表面活性度の低下が抑止されたことによる。交感神経は、肺表面活性物質に対して抑制的に働いているものと考えられる。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜った村上誠一助教授に謹んで感謝の意を表します。また、本研究遂行にあたり、多大の御助力を頂いた金沢大学医学部麻酔学教室の各位に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Mead, J. & Collier, C. : J. appl. physiol., 14, 669 (1959).
- 2) Hedly-Whyte, J., Laver, M. B. & Bendixen, H. H. : Am. J. Physiol., 206, 891 (1964).
- 3) 沼田克雄 : 麻酔, 15, 1299 (1966).
- 4) Norlander, O., Herzog, P., Nordén, I., Hossli, G., Schaer, H. & Gattiker, R. : Acta anesthes. scand., 12, 135 (1968).
- 5) Rolly, G. : Anaesthetist, 20, 85 (1971).
- 6) 奥津芳人・井上一衛・天羽敬祐 : 麻酔, 23, 24 (1974).
- 7) Greenfield, L. J., Ebert, P. A. & Benson, D. W. : Anesthesiology, 25, 312 (1964).
- 8) Faridy, E. E., Permutt, S. & Riley, R. L. : J. appl. Physiol., 21, 1453 (1966).
- 9) McClenahan, J. B. & Urtnowski, A. : J. appl. Physiol., 23, 215 (1967).
- 10) 小林 勉・村上誠一 : 臨床生理, 3, 288 (1973).
- 11) Radford, E. P. : Handbook of Physiology, Section 3, Respiration 1, p. 429, Washington, D. C., American Physiological Society, 1964.
- 12) Gruenwald, P. : J. appl. Physiol., 18, 665 (1963).
- 13) 小林 勉・村上誠一 : 医学と界面活性, 4, 265 (1973).
- 14) Ferris, B. G. Jr. & Pollard, D. S. : J. clin. Invest., 39, 143 (1960).
- 15) Bendixen, H. H., Smith, G. M. & Mead, J. : J. appl. Physiol., 19, 195 (1964).
- 16) 池田和え : 人工呼吸の基礎と臨床 (山村編), 24頁, 東京, 真興交易株式会社, 1968.
- 17) Comroe, J. H. Jr., Forster, R. E. II., DuBois, A. B., Briscoe, W. A. & Carlsen, E. : The Lung, 2nd ed., p. 173, Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1971.
- 18) Hodgman, C. D., Weast, R. C. & Selby, S. M. : Handbook of Chemistry and Physics, 4th ed., p. 2142, Cleveland, Chemical Rubber Publishing Co., 1958.
- 19) Clements, J. A. & Tierney, D. F. : Handbook of Physiology, Section 3, Respiration 2, p. 1565, Washington, D. C., American Physiological Society, 1965.
- 20) Neergaard, K. v. : Z. ges. exp. Med., 66, 373 (1929).
- 21) Clements, J. A. : Physiologist, Wash., 5, 11 (1962).
- 22) Watkins, J. C. : Biochim. biophys. Acta, 152 (L9), 293 (1968).
- 23) 藤原哲郎 : 呼吸と循, 18, 854 (1970).

- 25) Brown, E. S. : *Am. J. Physiol.*, **207**, 402 (1964).
- 26) 野崎正彦 : *医療*, **21**, 321 (1967).
- 27) Johnson, J. W. C., Permutt, S., Sipple, J. H. & Salem, E. S. : *J. appl. Physiol.*, **19**, 769 (1964).
- 28) Yokoyama, E. : *Am. Rev. resp. Dis.*, **105**, 594 (1972).
- 29) Chernic, V., Hodson, W. A. & Greenfield, L. J. : *J. appl. Physiol.*, **21**, 1315 (1966).
- 30) Clements, J. A., Hustead, R. F., Johnson, R. P. & Gribetz, I. : *J. appl. Physiol.*, **16**, 444 (1961).
- 31) Fujiwara, T., Hirono, H. & Arakawa, T. : *Tohoku J. exp. Med.*, **85**, 33 (1965).
- 32) Morgan, T. E., Finley, T. N. & Fialkow, H. : *Biochim. biophys. Acta*, **106** (L4), 403 (1965).
- 33) 藤原哲郎 : *医学と界面活性*, **3**, 197 (1972).
- 34) Brumley, G. W., Chernick, V., Hodson, W. A., Normand, C., Fernner, A. & Avery, M. E. : *J. clin. Invest.*, **46**, 863 (1967).
- 35) Kikkawa, Y., Motoyama, E. K. & Gluck, L. : *Am. J. Path.*, **52**, 177 (1968).
- 36) 岡田慶夫 : *医学と界面活性*, **3**, 204 (1972).
- 37) Spitzer, H. L. & Norman, J. R. : *Archs intern. Med.*, **127**, 429 (1971).
- 38) Tierney, D. F., Clemnts, J. A. & Trahan, H. J. : *Am. J. Physiol.*, **213**, 671 (1967).
- 39) Goldenberg, V. E., Buckingham, S. & Sommers, S. C. : *Lab. Invest.*, **16**, 693 (1967).
- 40) Tooley, W., Gardner, R., Thung, N. & Finley, T. : *Fedn Proc. Fedn Am. Socs exp. Biol.*, **20**, 428 (1961).
- 41) Klaus, M., Reiss, O. k., Tooley, W. H., Piel, C. & Clements, J. A. : *Science, N. Y.*, **137**, 750 (1962).
- 42) Ballinger, W. F. II., Scicchitano, L. P., Branski, E. J. & Camishion, R. C. : *Surgery, St Louis*, **55**, 574 (1964).
- 43) Waldhausen, J. A., Giammona, S. T., Kiman, J. W. & Daly, W. J. : *J. Am. med. Ass.*, **191**, 1002 (1965).
- 44) Beckman, D. L. & Mason, K. F. : *Life Sci.*, **12**, 43 (1973).
- 45) Beckman, D. L., Bean, J. W. & Baslock, D. R. : *J. Trauma*, **14**, 111 (1974).
- 46) Weisman, S. : *Surgery, St Louis*, **6**, 722 (1939).
- 47) 石山福二郎 : *日整外会誌*, **16**, 216 (1941).
- 48) 佐藤玄 : *医研*, **18**, 547 (1944).
- 49) 舛田忠亮 : *医研*, **18**, 113 (1944).
- 50) Beckman, D. L., Bean, J. W. & Baslock, D. R. : *J. appl. Physiol.*, **30**, 394 (1971).
- 51) Avery, M. E. & Mead, J. : *Am. J. Dis. Child.*, **97**, 517 (1959).
- 52) Adams, F. H., Fujiwara, T., Emmanouilides, G. C. & Rãihã, N. : *J. Pediat.*, **77**, 833 (1971).
- 53) Morgan, T. E. : *New Engl. J. Med.*, **284**, 1185 (1971).
- 54) Hepps, S. A., Roe, B. B., Wright, R. R. & Gardner, R. E. : *Surgery, St Louis*, **54**, 232 (1963).
- 55) Mandelbaum, I. & Giammona, S. T. : *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, **48**, 881 (1964).
- 56) 弥政洋太郎 : *医学と界面活性*, **3**, 253 (1972).
- 57) Henry, J. N., McArdle, A. H., Bounous, G., Hampson, L. G., Scott, H. J. & Gurd, F. N. : *J. Trauma*, **7**, 691 (1967).
- 58) Harrison, L. H., Beller, J. J., Hinshaw, L. B., Coalson, J. J. & Greenfield, L. J. : *Surgery Gynec. Obstet.*, **129**, 723 (1969).
- 59) 富田正雄・足立 晃・内山雄三・柴田紘一郎・關 丞治・辻 泰邦・中山 巖 : *医学と界面活性*, **4**, 254 (1973).
- 60) Daly, M. d. & Mount, L. E. : *J. Physiol. Lond.*, **113**, 43 (1951).
- 61) 長石忠三・稲葉宣雄 : *肺その構造*, 下巻, 131頁, 東京, 医学書院, 1958.
- 62) 福山右門 : *臨床呼吸生理*, **3**, 109 (1970).

Abstract

Effects of bronchial binding on pulmonary compliance under hyperventilating IPPB were studied.

Thirteen dogs were anesthetized by intravenous administration of pentobarbital, and they were intubated endotracheally with a Carlens double-lumen tube, permitting ventilation of each lung separately. Following bilateral thoracotomy, the base of bronchus in which a tip of the Carlens tube was inserted was bound by a thread. The right bronchial base was bound in 6 dogs and the left in other 7. Both lungs were equally ventilated by a pressure preset and time cycled respirator for 14 hours with 30 cm H₂O of inspiratory pressure and frequency of 32 per minute. This type of breathing was hyperventilating IPPB for these animals, therefore, 4% of CO₂ was added to the inspiratory air to maintain the normal arterial CO₂ tension. At intervals of 2 hours during the hyperventilating IPPB, compliances and pressure-volume curves (P-V curve) of both the lungs were measured in vivo.

The compliances of the lungs which bronchi were not bound decreased to $70 \pm 5\%$ of the control value in 12 hours of the hyperventilating IPPB. Gruenwald's indexes, which were calculated from the P-V curves, also decreased from 0.81 ± 0.02 to 0.64 ± 0.03 in 12 hours of the IPPB. On the other hand, the compliances and P-V curves of the lungs of which bronchi were bound did not change throughout the hyperventilating IPPB. The change of compliances had a close correlation with the change of P-V curves believed to indicate the pulmonary surfactant activity.

To investigate the nature of the bronchial binding effects, the same type of hyperventilating IPPB study was carried out after administration of phenoxybenzamine, an alpha-sympathetic blocking agent. In consequence of the pharmacological sympathetic nerve block, any decrease of the compliances and P-V curves was not found in both of "bound" or "unbound" lungs.

It was concluded from the above-mentioned results that the hyperventilating IPPB brought about the decrease of compliance by damaging the pulmonary surfactant, but that a sympathetic nerve blockade of the bronchial wall could prevent this phenomenon.
