

急性肺水腫の発生と迷走神経切断との関係に 関する実験的研究 (続報)

京都大学医学部外科学教室第2講座 (指導: 青柳安誠教授)

稲 井 健

〔原稿受付: 昭和34年12月11日〕

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE PATHOGENESIS OF ACUTE PULMONARY EDEMA, WITH SPECIAL REFERENCE TO THE ROLE OF VAGOTOMY (SUPPLEMENTARY REPORT)

by

TAKESHI INAI

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

As there were many cases of acute pulmonary edema following transthoracic operations for carcinoma of the esophagus, Dr. MASAYA KIMURA, one of our collaborators, has tried to clarify the role of vagotomy, in the development of acute pulmonary edema and demonstrated his experimental results.

The author has undertaken some supplementary experiments. Such experimental animals, as dogs, rabbits and guinea pigs, were used without selection as for sex or strain. The results obtained are shown as follows:

1) The development of acute pulmonary edema following vagotomy was influenced by the kind of experimental animal. That is, it developed easily in using the guinea pigs, but it was difficult to cause such pulmonary edema in dogs.

2) It was shown in the comparative investigation of autonomic nervous tone of the experimental animals, that the rabbit was sympathicotonic, but the guinea pig was rather vagotonic and the dog behaved midway between these two, and showed the most stable autonomic nervous tone.

3) The measurement of pulmonary arterial pressure on dogs has shown that the vagotomy alone can not be a decisive factor in the development of acute pulmonary edema, but it resulted in the conspicuous elevation of pulmonary arterial pressure, developing into the pulmonary edema, combining with such factors, as a large quantity of saline infusion, blood loss with its reinfusion and the pulmonary resection.

4) Typical pulmonary edema has been successively developed following the intratracheal pouring of a large quantity of methylene blue solution. Moreover,

bilateral cervical vagotomy intensified such pulmonary edema.

5) The deligation of the right lymphatic and thoracic duct of dogs did not cause the elevation of pulmonary arterial pressure, and furthermore, the pulmonary edema.

6) The edematous lungs of vagotomized guinea pigs showed the enhanced hyaluronidase activities, as compared with the normal lungs. The origin of increased capillary permeability induced by anoxia was also discussed.

目 次

はしがき	(1) 開胸時における肺動脈圧の変動
実験1 試獣の種類の差異にもとづくいわゆる迷走神経性肺水腫の発生の難易と、犬、家兎およびモルモットにおける自律神経緊張度の差異について	(2) 両側頸部迷切後24時間の肺動脈圧
第1章 犬におけるいわゆる迷走神経性肺水腫について	(3) 開胸および閉胸操作前後における肺動脈圧の変動
第1節 実験方法	(4) 閉胸後の大気呼吸の影響
第2節 実験成績	(5) 大量輸液の肺動脈圧に及ぼす影響
(1) 開胸および迷切の影響	(6) 脱血および還血の肺動脈圧に及ぼす影響
(2) 開胸、輸液および迷切の影響	(7) 肺切除施行時における肺動脈圧
第2章 モルモットにおけるいわゆる迷走神経性肺水腫について	(8) 右リンパ総管および胸管を結紮した場合における肺動脈圧
第1節 実験方法	(9) 気管内メチレン青水溶液注入の影響
第2節 実験成績	(10) 開胸操作を加えないで、気管内注入、輸液および両側頸部迷切を組合わした場合の変化
第3章 犬、家兎およびモルモットにおける自律神経緊張度について	第3章 小 括
第1節 実験方法	実験3 いわゆる迷走神経性水腫肺のヒアルロナーゼ活性について
第2節 実験成績	第1章 実験材料ならびに実験方法
(1) ノルアドレナリンの影響	第1節 実験材料
(2) アドレナリンの影響	第2節 測定方法
(3) ピロカルピンの影響	第2章 実験成績
(4) アトロピンの影響	第1節 純酵素を使用した基礎実験
第4章 小 括	第2節 正常肺および水腫肺におけるヒアルロナーゼ活性度の比較検討
実験2 実験犬の肺動脈圧に及ぼす迷切単独またはこれと諸因子とを組合わした場合の影響	第3章 小 括
第1章 実験方法	総括ならびに考按
第2章 実験成績	むすび

は し が き

先に共同研究者木村正也³⁷⁾は開胸的食道癌手術施行後には肺合併症とくにその中でも急性肺水腫などの閉塞性肺合併症の発生頻度が大であつて、しかも心不全を伴いがちな疾患、肺の予備血管床の減少を伴う肺

切除術の術後における発生率をはるかに上廻つている事実に注目し、まず食道癌手術後の肺合併症の原因となる諸因子について検討を加え、更にこのような急性肺水腫の成因の解明においては、神経性因子(迷走神経損傷)、縦隔リンパ節郭清に伴うリンパの還流障害、低蛋白低栄養状態、(心不全、低酸素症)などが、とく

に考慮すべき要因であることを指摘した。そしてモルモットを試獣として、主として迷走神経切断(以下迷切と略す)が肺水腫の発生に及ぼす影響を及ぼすかについて検討を加え、このような肺水腫の発生様相、諸種自律神経遮断剤投与のその発生に及ぼす影響

などについて吟味し、得られた実験成績にもとずいて、いわゆる迷走神経性肺水腫の成因と考えられる諸因子について理論的解明を行なった。

私はこのようないわゆる迷走神経性肺水腫について、以下の3項目について実験的検討を加えた。

実験 1. 試獣の種類の違いにもとずくいわゆる迷走神経性肺水腫の発生難易と、犬、家兎およびモルモットにおける自律神経緊張度の差異について

第 1 章 犬におけるいわゆる迷走神経性肺水腫について

第 1 節 実験方法

体重10kg内外の成熟雄犬を用い、イソミタール約50mg/kgの静脈内麻酔下に気管内挿管を行なって開胸し、開胸中は閉鎖循環式麻酔器によつて酸素のみの補助呼吸を行なって、種々の高さで迷走神経を切断した。条件を一定にする為開胸時間は1時間となし、閉胸8および24時間後に100mg/kgのイソミタールの大量急速静注によつて屠殺した。迷切の高さは胸腔内の迷走神経を3つの部分に分けて、胸腔上端より気管分岐部までの部分を上部、気管分岐部の高さを中部、気管分岐部より横隔膜裂孔までの部分を下部となした。屠殺後ただちに肋軟骨部で開胸し、両肺を肺門部において気管支および肺血管を一括して大きな Kocher 氏鉗子ではさんで切断し、ただちに肺門部を下にして鉗子はずし、肺血管内にうづ滞している血液を除去するように努めた。

肺水腫の有無および発現程度は表1に示すような Jordan 氏法分類にもとずいた肉眼的剖面所見によつて判定し、肺水分量の測定は大抵 Eaton¹⁵⁾の方法に準じて行なった。両側肺または左右肺下葉の一部を切除して化学天秤で重量を秤量し、秤量後60℃の乾燥器内に1週間放置したのち再び秤量し、乾燥前後の重量差より肺水分量を計算し、百分率であらわした。健康犬の肺水分量の平均値は、Skelton78.70%、本間78.86%²⁴⁾、Jordan 79.00%、Eaton 79.34%¹⁵⁾となつてゐるが、脇坂順一教授らは Jordan 氏分類で1度以上を呈するか、組織学的にも明らかに肺胞内に水腫液の貯溜をみとめ、肺水分量も79.5%以上に増加しているものについて肺水腫という概念をあてはめた。

第 2 節 実験成績

表 1 Jordan 氏法分類

0度	うづ血なく、気腔にも漏出液を認めない場合
C度	肺は暗赤色か赤色を呈してうづ血を示すが、気腔に漏出液を認めない場合
1度	気管支に漏出液を認めないが、微弱な圧で肺割面より漏出液が湧出する場合
2度	肺割面より漏出液が湧出し、微弱な圧で泡沫液が第2肺葉気管支から湧出する場合
3度	肺に圧を加えることなくして主肺葉気管支に泡沫液を認める場合
4度	肺に圧を加えることなくして気管内に泡沫液を認める場合

(1) 開胸および迷切の影響

閉胸24時間後に屠殺、検査した成績は表2に示すようであつて、肉眼的には Jordan 氏分類でC~1度の所見を呈しており、肺水分量もやや増加していた。

表 2 開胸および迷走神経切断の影響 (24時間後)

	肺水分量 Jordan 氏分類 %	分類
対 照	79.3	0
開 胸 の み	78.8	C
開胸+両側下部迷切	79.9	C
〃 + 両側中部迷切	80.5	1
〃 + 左頸部および右下部迷切	80.1	C
〃 + 右頸部および左下部迷切	78.6	C

(2) 開胸、輸液および迷切の影響

手術開始と同時に股静脈より生理的食塩水(以下生塩水と略す)を毎分80~100滴の速度で点滴静注し、50cc/kgの全量を約1時間の間に注入し、上記と同様に迷切を行ない、閉胸8時間後に屠殺した。その結果は表3に示すようであつて、Jordan 氏分類ではC~1度の所見を呈し、肺水分量もやや増加していた。なお開胸、輸液のみで24時間後に屠殺したものでは、Jor-

表3 開胸、輸液および迷走神経切斷の影響(8時間後)

	肺水分量 %	Jordan の分類
開胸+輸液のみ	80.5	1
開胸+輸液+両側下部迷切	80.8	1
〃 + 〃 +両側中部迷切	80.4	1
〃 + 〃 +両側上部迷切	79.2	C
〃 + 〃 +左頸部および右下 部迷切	78.7	C
〃 + 〃 +右頸部および左下 部迷切	80.7	1
〃 + 〃 +両側頸部迷切	78.6	C

dan 氏分類ではC度の所見を呈し、肺水分量もほぼ正常値にまで低下していた。

第2章 モルモットにおけるいわゆる迷走神経性肺水腫について

第1節 実験方法

体重350g内外の雑系モルモットを用い、イソミタール約50mg/kgの腹腔内麻酔下に背位に固定し、前頸部において両側頸部迷走神経を露出、剝離し、切断した。

第2節 実験成績

両側頸部迷切後1~2時間で鼻腔または口腔から淡赤色漿液性泡沫液を排出して、特有な肺水腫症状を起して全例死亡した。症状の発現をみた時、イソミタールの大量急速静注によつて屠殺し、ただちに開胸して両側肺を気管と共にとり出し、気管内の浮腫液の有無、肉眼的肺所見、肺割面所見(血液、水腫液)、肺水分量および肺の組織学的所見などを検したところ、共同研究者木村正也がすでに報告したように³⁷⁾、定型的な肺水腫が発生していることを確認した。

第3章 犬、家兎およびモルモットにおける自律神経緊張度について

第1節 実験方法

体重10kg内外の成熟雑犬、2kg内外の雑系家兎、350g内外の雑系モルモットを使用して、人間における自律神経機能検査法と同様の方法をもつて、アドレナリン、ノルアドレナリン、アトロピンおよびピロカルピンを人間の40倍量を投与して測定した。無麻酔下では判定が困難である為、イソミタール50~60mg/kgの静脈内または腹腔内麻酔を行ない、麻酔の浅いものや深過ぎるものは除去して測定した。

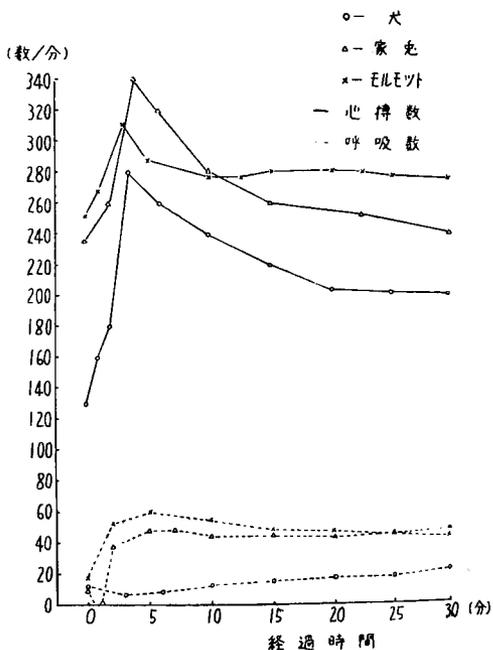
第2節 実験成績

家兎やモルモットに人間の10倍量の上記薬剤を使用した。各試獣の間に有意の差は認められなかつた。またモルモットに対して人間の約80倍量のアドレナリンを使用すると、無呼吸、心搏不整、脈搏数減少、チアノーゼをきたし、人工呼吸によつて一時回復しても後に肺に水泡音を聴取し、まもなく鼻孔より淡赤色泡沫液を出して、アドレナリン肺水腫の状態に死亡したので、人間の40倍量を使用して測定することとした。

(1) ノルアドレナリンの影響(図1)

ノルアドレナリン0.5mg/kgの皮下注射を行なつて、脈搏数および呼吸数を測定したところ、家兎およびモルモットは犬にくらべて呼吸数の増加が著明であつた。とくに家兎においては注射後一時呼吸停止をきたしたが、まもなく回復した。

図1 ノルアドレナリン0.5mg/kg



(2) アドレナリンの影響(図2)

塩化アドレナリン0.5mg/kgの皮下注射を行なつたところ、家兎およびモルモットにおいては呼吸数の増加がみられ、とくに家兎においては注射後一時呼吸が停止し、後に回復して、ノルアドレナリン投与の場合に類似していた。

(3) ピロカルピンの影響(図3)

塩酸ピロカルピン2.5mg/kgを皮下注射したところ、家兎およびモルモットにおいては心搏の不整、脈搏数

図2 アドレナリン 0.5mg/kg

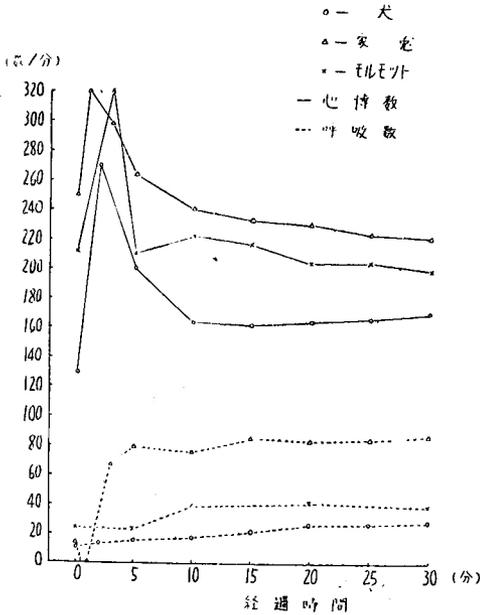
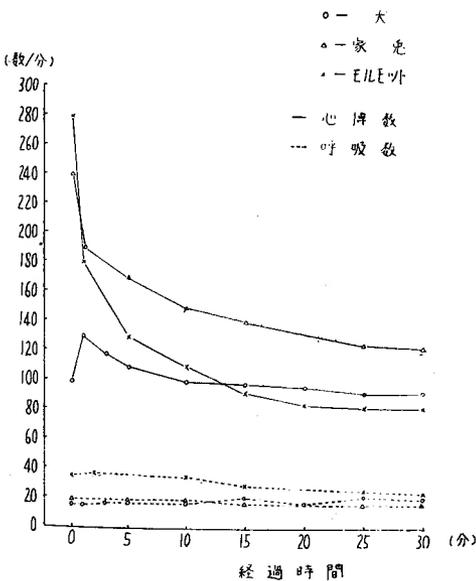


図3 ビロカルピン 2.5mg/kg

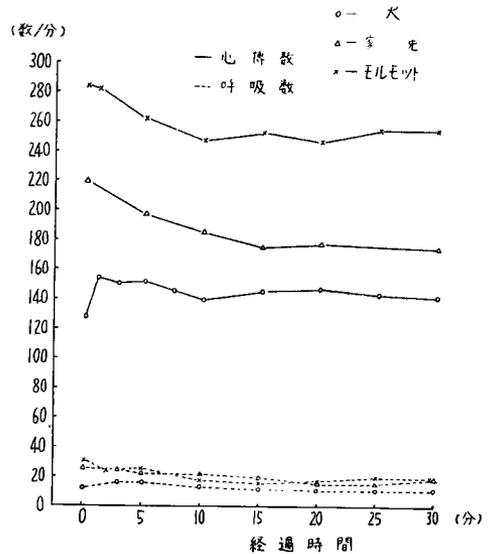


の減少がみられ、とくにモルモットにおいて著明であつたが、犬においては著明な変化は認められなかつた。

(4) アトロピンの影響 (図4)

硫酸アトロピン 0.5mg/kg を皮下注射したところ、各試験動物もほぼ同様の経過をたどつたのであつて、3者

図4 アトロピン 0.5mg/kg



の間には有意の差は認められなかつた。

第4章 小 括

試験動物として犬を用いた場合には、両側頸部迷切、更にこれに開胸操作や輸液などの因子が加わつても、肺水腫は発生しにくかつたが、モルモットにおいては両側頸部迷切のみによつて容易に著明な肺水腫を発生した。このことに関係して、犬、家兎およびモルモットについて自律神経機能を検査したところ、家兎においては交感神経の感受性が強く、モルモットにおいては迷走神経の感受性が強く、犬はそれらの中間の態度を示し、かつ自律神経緊張状態において最も安定していることが明らかとなつた。

実験2. 実験犬の肺動脈圧に及ぼす迷切単独またはこれと諸因子とを組合わした場合の影響

肺水腫の発生には大別して、①心肺血行動態の変動にもとづく肺毛細管圧の上昇、②肺毛細管透過性の亢進、③血漿膠滲圧の低下、④リンパおよび静脈系よ

りの再吸収の障害の4因子が関係している。Hayward, G. R.²³⁾が肺毛細管圧あるいは左心房圧の上昇がなくては肺水腫は発生しないとさえ極言しているよう

に、①は最も重要な因子であると考えられるもので、千葉智世⁷⁾も独特の肺動脈昇圧法を考案し、肺水腫は肺動脈圧を上昇せしめるだけで充分発生し、その発生率および程度は圧上昇度に比例して増大するとのべている。一方共同研究者木村正也³⁷⁾はモルモットにおいて両側頸部迷切によつて肺水腫を発生せしめ、その発生機序について種々の検討を加え、肺の特殊な血管支配にもとづく hemodynamics の変動、すなわち迷切によつておこる肺静脈の収縮が肺毛細血管のそれより強度である為、Burch, G. F. & R. B. Romney らのいわゆる pulmonary venous throttle mechanism という機転が招来されることが重要な役割を演じているという結論に到達した。

以上によつて、本編においては迷切単独、またはこれと諸因子とを組合わせた場合の実験犬における肺動脈圧の変動を中心として検討を加えた。モルモットを試験とすると、小動物である為、肺動脈圧の測定が困難となるので、あえて犬を試験として用いたのである。

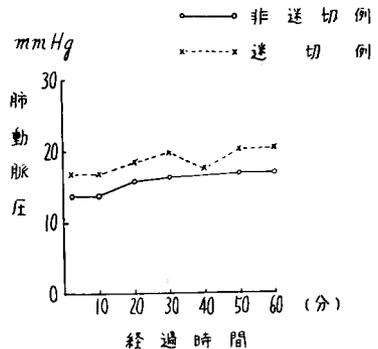
第1章 実験方法

肺動脈圧および肺毛細管圧の測定には一般に心カシーター法が行われているが、操作が複雑であるので、すべて直接法によつて測定を行なつた。体重10kg内外の成熟雑犬を用い、ミントール静脈内麻酔下に気管内挿管を行ない、開胸後右下葉動脈よりカシーターを挿入し、三方括栓を通じて水銀柱および点滴装置に接続し、凝固を防止するため生塩水を毎時100ccの割合に滴下し、開胸中は閉鎖往復式麻酔器によつて酸素のみの補助呼吸を行なつた。圧の測定には推定値よりも高く水銀柱を上昇せしめて後、括栓を開いて連結し、人工呼吸を中止して、水銀柱が低下安定した後の平均圧を読んだ。肺水分量の測定には約5gの肺を採取し、実験1と同様の方法によつて測定した。

第2章 実験成績

(1) 開胸時における肺動脈圧の変動(図5)：肺動脈圧および左心房圧の開胸後の時間的変動は、平均値(3頭平均)についてみると、ほぼ平行して徐々に上昇したが、まもなく一定値を示した。これには開胸による加圧呼吸や圧測定中における少量の生塩水の点滴注入もいくらか影響しているのかも知れない。両側頸部迷切を加えてもほぼ同様な傾向を示したか、肺動脈圧については、迷切群は非迷切群にくらべてごく軽微な

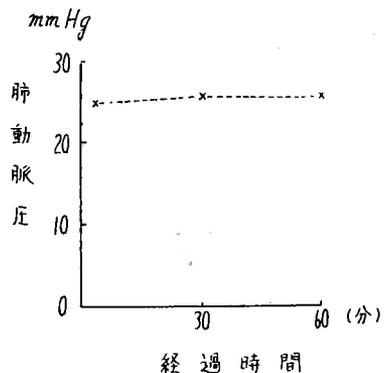
図5 開胸時における肺動脈圧の変動



がら高値を示した。

(2) 両側頸部迷切後24時間の肺動脈圧(図6)：正常犬にくらべて肺動脈圧はやや上昇していた。開胸直後に採取した肺葉の一部は肉眼的所見も正常であつて、肺水分量は77%、組織学的所見においてもほぼ正常像を示していた。なお両側頸部迷切23時間後に元気に歩いていた犬が急に痙攣をおこし、チアノーゼを来たして死亡した一例があつたが、原因は不明であつた。肺は肉眼的にやや充血を示し、Jordan 氏分類では一度に相当し、肺水分量は79.4%、組織学的には間質内の処々に出血像を示していた。

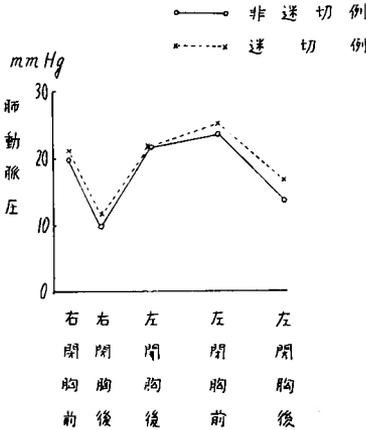
図6 両側頸部迷切24時間後における肺動脈圧



(3) 開胸および閉胸操作前後における肺動脈圧の変動(図7)：右側より開胸して肺動脈圧の測定を行ない、30分後に閉胸、次いで他側開胸を行ない、同様30分後に閉胸し、閉胸中も酸素のみの吸入を行なつた。開胸によつて肺動脈圧は上昇し、閉胸によつて下降した。他側閉胸後の肺動脈圧は片側閉胸後にくらべて高値を示した。両側頸部迷切群の肺動脈圧は非迷切群のそれと大差がなかつた。迷切群および非迷切群の肺水

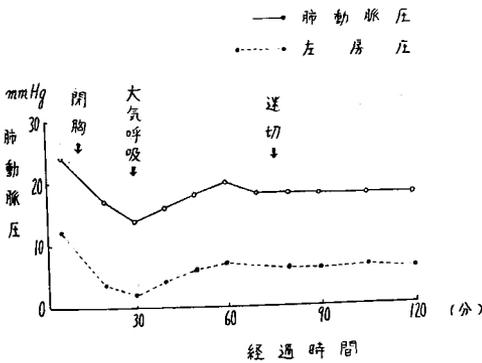
分量の平均値はそれぞれ 81.6%, 81.0%であつて, Jordan 氏分類ではC~1度の肉眼的所見を呈していた。

図7 開胸および閉胸操作前後における肺動脈圧の変動



(4) 閉胸後の大気呼吸の影響(図8): 開胸して肺動脈圧の測定を行ない, 30分後に閉胸し, 充分肺を再膨脹せしめた後に大気を呼吸せしめた。肺動脈圧は再び徐々に上昇をきたし, 約30分後にはほぼ一定し, その後両側頸部迷切を加えても肺動脈圧には変動を認めなかつた。この際の肺水分量は81.4%であつた。

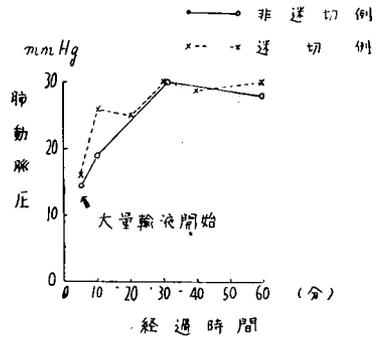
図8 閉胸後の大気呼吸における肺動脈圧



(5) 大量輸液の肺動脈圧に及ぼす影響(図9): 実験1においては1時間に50cc/kgの輸液を行なつたが, 肺水分量や肺割面所見にはほとんど変化をみとめなかつたので, 輸液量をまして200cc/kgとなした。肺動脈圧は迷切群, 非迷切群共に著明な上昇を示し, 30~40分後にはほぼ最高に達したが, 迷切群の方が平均して高値を示した。肺水分量は迷切群, 非迷切群それぞれ

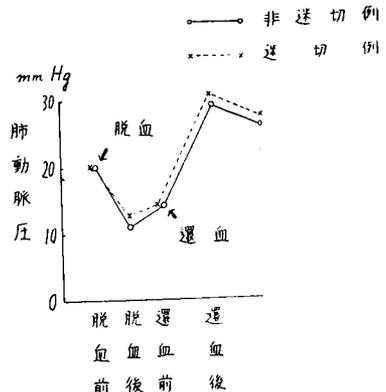
84.7%および85.3%であつて, Jordan氏分類では2~3度の肉眼的所見を示した。

図9 大量輸液の肺動脈圧に及ぼす影響 (1時間200cc/kg)



(6) 脱血および還血の肺動脈圧に及ぼす影響(図10): 開胸して肺動脈圧を測定してから30分後に閉胸し, 20cc/kgの血液を股動脈から採取し, 還血は肺動脈内に挿入したカシーターより行なつた。肺動脈圧は脱血によつて著明に低下し, その後は徐々に上昇した。そして約30分後に還血したところ, 肺動脈圧は急速に上昇して脱血前値より高くなり, その後は漸次下降した。還血後の圧の上昇は点滴速度にも関係しており, 点滴速度の速いものほど圧の上昇も著明となる傾向を示した。迷切群においても同様な経過がみられたが, この場合は非迷切群にくらべてごく軽度ながら高値を示した。肺水分量は迷切群, 非迷切群それぞれ83.3%, 84.0%であつて, Jordan 氏分類では共に2~3度の肉眼的所見を示していた。

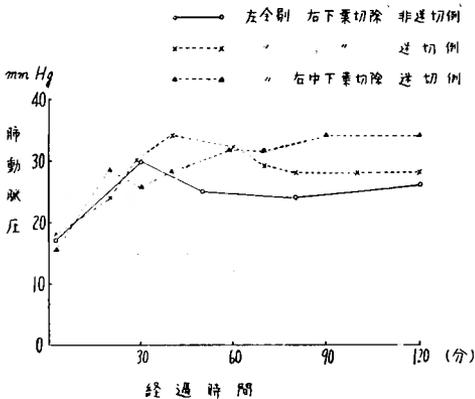
図10 脱血および還血の肺動脈圧に及ぼす影響



(7) 肺切除施行時における肺動脈圧(図11): 開胸して肺動脈圧を測定した後, 肺切除を行うと, 単なる開

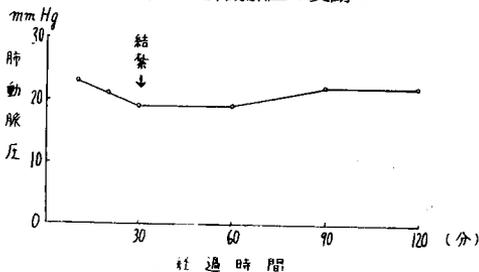
胸の場合にくらべて著明に肺動脈圧が上昇した。片側全剔除、片側下葉切除 + 他側全剔除、片側中下葉切除 + 他側全剔除の順に、すなわち切除範囲が大きくなるにしたがつて肺動脈圧もより著明に上昇し、肺動脈圧は後にはほぼ一定し、徐々に日に戻る傾向を示した。片側下葉切除 + 他側全剔除の場合には、迷切群においては、非迷切群にくらべて肺動脈圧の上昇がやや著明であった。肺水分量は切除範囲にしたがつて増加し、片側全剔除79.4%、片側下葉切除 + 他側全剔除83.2%、片側中下葉切除 + 他側全剔除 85.6%となり、肉眼的所見においても水腫傾向が著明となっていた。

図11 肺切除施行時における肺動脈圧



(8) 右リンパ総管および胸管を結紮した場合における肺動脈圧 (図12): Warren, M. F. & C. K. Drinker⁸⁰⁾ および Cordell, A. R. et al⁸¹⁾によると、犬の約50%以上においては、左肺の上部を除く他のすべての部分のリンパは右リンパ総管に注ぎ、左肺の上部のそのみは胸管に注ぐという。開胸して肺動脈内にカシーターを挿入して後、閉胸し、前頸部において右リンパ総管および胸管を結紮してリンパの還流障害を惹起せしめて、約2時間肺動脈圧の変動を調べたが、圧

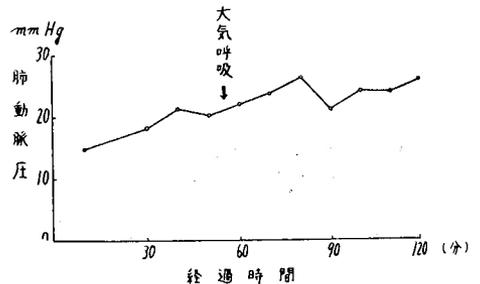
図12 右リンパ総管および胸管を結紮した場合における肺動脈圧の変動



の上昇はみとめられなかつた。

(9) 気管内メチレン青水溶液注入の影響 (図13): 最初は右リンパ総管の発見を容易とする目的で施行した。開胸してカシーターを肺動脈内に挿入して後、気管内にメチレン青水溶液の注入を行なつた。2.5cc/kgの半量をまず一侧を下にして注入し、10分後に残りの半量を他側を下にして注入した。輸液としては1時間50cc/kgの割合に生塩水を注入した。肺動脈圧は徐々に上昇し、1時間後大気呼吸に移つたところ、喀痰の排出が著明となり遂には肺水腫の症状を呈するに至つたが、肺動脈圧は必ずしも高値を示さなかつた。

図13 気管内にメチレン青溶液を注入し、輸液した場合の肺動脈圧の変動



(10) 開胸操作を加えないで、気管内注入、輸液および両側頸部迷切を組合わせた場合の変化: 注入操作のために気管内挿管を行なつたが、開胸操作や酸素吸入は行わなかつた。したがつて肺動脈圧の測定は行なつていない。

(i) 蒸溜水 2.5cc/kgを両肺に半量づつ注入 + 生塩水を毎時 50cc/kg 2時間静注の場合: 肺割面の肉眼的所見は Jordan 氏分類で一度であつて、肺水腫は発生しなかつた。

(ii) メチレン青水溶液 2.5cc/kg注入の場合: 4時間後の肺割面の肉眼的所見および気管内泡沫液の状態は Jordan 氏分類で3~4度の所見を呈していた。

(iii) メチレン青水溶液 2.5cc/kg注入 + 生塩水を毎時100cc/kg 2時間静注の場合: 著明な肺水腫の症状を示し、Jordan 氏分類では4度の所見を示していた。

(iv) メチレン青水溶液 2.5cc/kg注入 + 両側頸部迷切の場合: 1~2時間後に著明な肺水腫を惹起した。

(11) 肺の病理組織学的所見: 一般にうつ血、出血を主とするものが多く、その程度は種々であつたが、肺水分量とは必ずしも一致せず、また著明な症状を呈した水腫肺においても、軽度の所見を示すものがあつた。

第3章 小 括

試験として犬を用い、肺動脈圧の変動を示標として、両側頸部迷切の際の心肺 hemodynamics の変動を追求した。大量輸液、脱血および還血、肺切除などの操作は著明な肺動脈圧の上昇を惹起し、更にこれらに両側頸部迷切を行なうと、迷切を行なわない場合に比べて、より著明な上昇をきたした。一方また右リンパ

総管および胸管を結紮して、肺リンパの還流障害をおこさせても、肺動脈圧の上昇、更に肺水腫の発生をきたさしめることはできなかつた。更にメチレン青水溶液の大量を気管内に注入すると、同量の生塩水を注入した場合とはことなつて、著明な肺動脈圧の上昇、肺水腫の発生を惹起し、しかもこれに輸液や両側頸部迷切などの因子を加えると、肺水腫の程度が増強することを知つた。

実験 3. いわゆる迷走神経性水腫肺のヒアルロニダーゼ活性について

ヒアルロン酸は結合および支持組織の細胞間物質として生体内に広く分布して、1936年 Meyer, K. によつて命名されたヒアルロニダーゼは動物においては組織の透過性の調節、受精などに密接な関係をもっているものである。肺水腫の発生には肺毛細血管透過性の亢進も重要な一因子である点に鑑みて、モルモットを試験として両側頸部迷切によつて肺水腫を作製し、水腫肺のヒアルロニダーゼ活性を対照肺のそれと比較しながら測定した。

第1章 実験材料ならびに実験方法

第1節 実験材料

- (1) ヒアルロン酸：人臍帯や関節液から抽出、精製されるが、純度を統一する為、本実験においては持田製薬の製品を使用した。
- (2) 0.1M 醋酸緩衝液 (pH 6.0) : 0.5M 醋酸 3 cc, 0.5 M 醋酸ソーダ 97 cc および食塩 4.384 g を 500 cc の蒸溜水に溶解せしめて作製した。
- (3) 0.5M 醋酸緩衝液 (pH 4.2) : 0.5M 醋酸ソーダ 130 cc と 0.5M 醋酸 370 cc とを混合して作製した。
- (4) 酸性血清 (pH 3.1) : 人血清に pH 4.2 の 0.5 M 醋酸緩衝液を加えて10倍にうすめ、4 N 塩酸で pH 3.1 となし、沸水中に30分間浸して後、冷却せしめて作製した。
- (5) 標準酵素：スプレーゼ(持田製薬)を使用した。
- (6) 酵素材料：体重 350 g 前後の雑系モルモットを用いて、実験1と同様の方法によつて両側頸部迷切を行なつて肺水腫を発生せしめた後、肺組織の一部を採取し、以下のような3種の酵素源を作製した。すなわち、

- (i) 正常肺および水腫肺をそれぞれ 500 mg とり、0.1M 醋酸緩衝液 (pH 6.0) 10 cc を加えて磨砕抽出し、1時間後に遠心沈澱して、その上清液をとつて酵素液

となした。

- (ii) 肺組織自身による混濁度を一定にし、また血清中に含まれている抑制因子を除去する為、生塩水によつて肺組織を灌流し、肺内血液を流出せしめて後、

(i) と同様の操作によつて酵素液を作製した。

- (iii) 正常肺および水腫肺をそれぞれ約 1 g とり、蒸溜水約 10 cc を加えてホモジェナイズし、遠心沈澱後、その上清液のみをとり、瓶に入れて、アセトンドライアイスによつて瓶の内面に薄く一様に凍結せしめ、真空装置に連絡して乾燥粉末となした。使用に際しては正常肺と水腫肺の乾燥粉末の同量をそれぞれ 0.1M 醋酸緩衝液 10 cc に溶かし、1時間抽出後濾過して、上清液を酵素源となした。

第2節 測定方法

Tolksdorf の比濁法¹⁾によつた。基質も酵素も共に 0.1M 醋酸緩衝液 (pH 6.0) に溶解し、基質液 0.5 cc に酵素液 0.5 cc を加えて 37.0°C に 30 分間反応させて後、60°C に 10 分間加熱し、水中で急速に冷却し、これに 0.5M 醋酸緩衝液 (pH 4.2) 3 cc と酸性血清 (pH 3.1) を加えて室温に 30 分間放置、光電比色計によつて 600 m μ のフィルターでその濁りを測定した。37°C に 30 分間反応せしめる前の組成についても、同様の操作によつて混濁を生ぜしめて測定した。対照として基質液 0.5 cc に 0.1M 醋酸緩衝液 0.5 cc を加えた組成、および酵素液 0.5 cc に 0.1M 醋酸緩衝液 0.5 cc を加えた組成を同時に反応せしめた。また一方標準酵素溶液による実験をも同時に行なつた。

第2章 実験成績

第1節 純酵素を使用した基礎実験

- (1) 基質濃度と透過率との関係(図14)：ヒアルロン酸を 0.1M 醋酸緩衝液 (pH 6.0) にとかして種々の濃度の基質溶液を作り、その 0.5 cc をとつて、酵素液の代

図14 ヒアルロン酸の濃度と透過率との関係

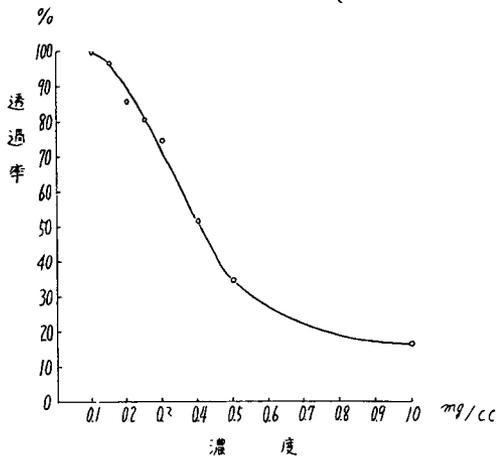


図15 ヒアルロン酸 1 mg/ccにおける酵素濃度と透過率との関係

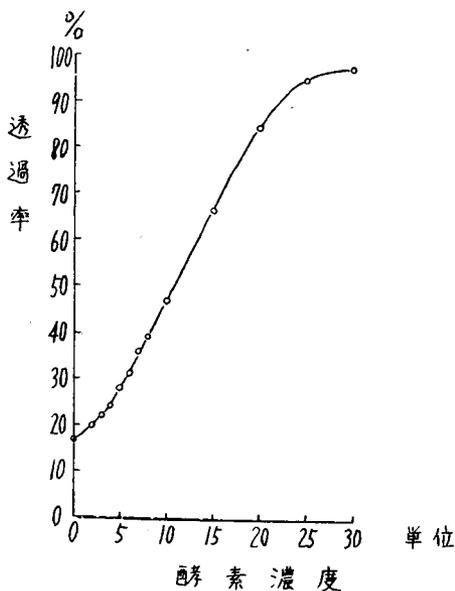
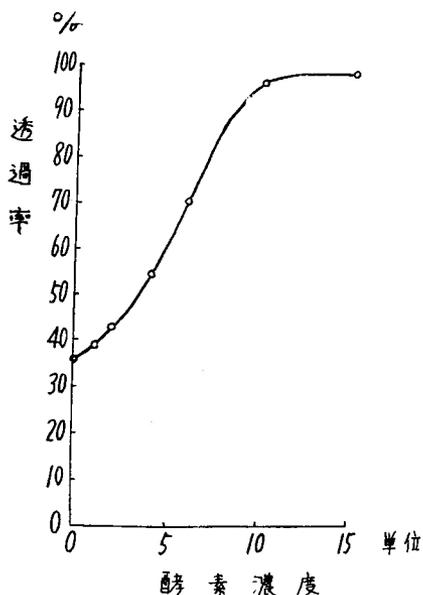


図16 ヒアルロン酸 0.5 mg/ccにおける酵素濃度と透過率との関係



微量の酵素能をも測定しうることが明らかになった。

第2節 正常肺および水腫肺におけるヒアルロニダーゼ活性度の比較検査

- (1) 非灌流肺組織を酵素源とした場合 (表4)
- (2) 灌流肺組織を酵素源とした場合 (表5)

いずれの場合でも酵素液に緩衝液を加えたものの透過率は必ずしも一定していなかつた。また明らかな酵素作用が検出できない場合が多く、したがつて正常肺と水腫肺とについて酵素活性度を比較することができなかつた。

(3) 肺組織冷凍乾燥粉末抽出液を酵素源とした場合 (表6) : 肺組織自身による混濁はほとんど消失した。ヒアルロン酸の濃度を 0.4mg/ccとなし、酵素濃度は粉末の重量 mg/cc であらわした。水腫肺においては、正常肺にくらべて軽度ながらヒアルロニダーゼ活性が亢

りに 0.1 M 醋酸緩衝液を加えて、前述の方法によつて透過率を測定した。光電比色計の感度の最も鋭敏な 50% 附近の透過率を示すところはヒアルロン酸 0.4mg/cc の濃度に相当した。

(2) 一定の基質濃度における酵素濃度と透過率との関係(図15, 16) : 酵素としてはスブラーゼを使用し、その力価を種々に変えて透過率を測定した。ヒアルロン酸 1 mg/cc の場合には図15 のような関係となり、ヒアルロン酸 0.5mg/cc の場合には図16 のように 1 単位の

表4 水腫肺におけるヒアルロニダーゼ活性 (非灌流肺組織を酵素源とした場合)

組成 酵素源	酵素濃度		
	基質のみ	酵素のみ	酵素+基質
正常肺	44	44	27
水腫肺	〃	50	34
正常肺	50	88	61
水腫肺	〃	64	62

数値は反応後の透過率を示す

表5 水腫肺におけるヒアルロニダーゼ活性 (灌流肺組織を酵素源とした場合)

組成 酵素源	組成		
	基質のみ	酵素のみ	酵素+基質
正常肺	46	64	33
水腫肺	〃	46	29
正常肺	49	69	37
水腫肺	〃	64	37

数値は反応後の透過率を示す

表6 水腫肺におけるヒアルロニダーゼ活性 (精製酵素を酵素源とした場合)

酵素源	酵素量mg		
	0.5	1.0	1.5
正常肺	39.2	48.5	
水腫肺	43.2	44.8	
正常肺	45.5	45.0	45.2
水腫肺	49.2	48.2	45.0
正常肺	44.5	46.2	45.0
水腫肺	48.0	46.2	48.8

数値は反応後の透過率を示す

進していた。

第3章 小 括

モルモットにおけるいわゆる迷走神経性水腫肺のヒアルロニダーゼ活性を比濁法を用いて対照肺のそれと比較検討した結果、精製酵素を使用した際には、水腫肺においては、正常肺にくらべて軽度ながらヒアルロニダーゼ活性が亢進していることが明らかとなった。

総括ならびに考按

Jores³¹⁾ が両側頸部迷切によつて肺水腫を発生せしめて以来、いわゆる迷走神経性肺水腫について多くの実験がなされて来た。脇坂順一教授、足立正幸³⁾ は犬において両側頸部迷切を行なつて30分後に、肺2葉切除および生塩水60cc/kgの急速輸液を行ない、12例中9例、83.3%に肺水腫の発生をみとめた。さらに同門下の宮武品子⁴⁸⁾ は両側頸部迷切のみによつても実験犬の約80%に肺水腫を発生せしめ、しかも約50%がJordan氏分類3~4度の高度の肺水腫であつたと報告している。私の実験成績はこれらとはややことなり、試

験として犬を用いた場合には、両側頸部迷切、更にこれに開胸操作や輸液 (人間に換算すれば毎時3000ccという量に相当する) などの因子を加えても、肺水腫は発生しなかつた。これに反してモルモットを試験とした場合には、両側頸部迷切のみによつても容易に著明な肺水腫を発生した。

以上の成績から、いわゆる迷走神経性肺水腫は試験の種類によつて発生し易い場合と発生しにくい場合のあることが考えられたので、この点に関係して各試験の自律神経緊張度を比較検討した。動物における自律神経機能検査においては、無麻酔下では測定が困難であり、また同一の動物についても日によつて同量の麻酔薬を投与しても麻酔深度が必ずしも一定せず、更には同一種属についても麻酔剤の用量は体重当りの投与量として算出しにくいなどの理由によつて、各試験の間に正確な比較を行なうことは困難であると考えられている。しかし以上にのべた方法によつて、家兎、モルモットおよび犬について自律神経機能を検査した成績より判定すると、家兎においては交感神経の感受性が強く、モルモットにおいては迷走神経の感受性が強く、犬はその中間の態度を示し、かつ自律神経緊張状態において最も安定しているものと考えられた。いわゆる迷走神経性肺水腫は迷走神経の感受性の強いモルモットにおいては発生し易いが、犬においては発生しにくいことは、この種の肺水腫の発生機序の一面を裏書きする事実として、真に興味深いものがある。

肺水腫の発生には心肺血行動態の変動にもとづく肺毛細管圧の上昇という因子が大きな意義を有しており、このことはモルモットにおけるいわゆる迷走神経性肺水腫についても妥当性を有するであろうことは共同研究者木村正也も指摘しているところである³⁷⁾。なんらかの原因によつて肺動脈圧が上昇し、その程度および持続が高度な場合に、間質や肺胞への濾出が大となつて、肺水腫を発生するものと考えられる。千葉智世⁷⁾ は独特の肺動脈圧昇圧法を用いて、肺動脈圧が20~25mm Hgに30分間維持された場合には肺水腫の発生率は14.3%、30mm Hgでは50.0%、40~50mm Hgでは78.3%となることを報告している。しかし一般的には、他に水腫発生閾値を低下せしめる因子がなければ、肺毛細管圧が血漿膠滲圧25~30mm Hgをこえると肺水腫傾向を生ずるものと考えてよからう。

脇坂順一教授らは実験犬において、両側頸部迷切のみによつても高率に肺水腫を発生せしめ、しかも6例中2例に4~5時間目に高度の肺動脈楔入圧の上昇を

みたと報告しているが、私の実験成績によると試獣として犬を用いた場合には両側頸部迷切を加えるだけでは肺水腫は発生しにくく、したがって肺動脈圧の著明な上昇をみることもなかつた。

ところが肺水腫発生に対して促進的な因子となるといわれる大量輸液 (Altschule, M. D.¹¹⁾、開胸操作 (柿坂輝夫³²⁾)、急性大量出血 (Mc Michael, G. et al, Eaton, R. M.¹⁵⁾、柿坂輝夫³²⁾、本間史朗²⁴⁾)、脱血および還血 (綿貫苗)、肺切除 (とくに片側下葉切除と他側全別除とを併施した場合) (石川七郎他²⁷⁾、金井真³³⁾、長石忠三他⁵⁰⁾)などを施行した場合には肺動脈圧は著明に上昇した。一方これらの因子に加うるに、迷切を行なつた群と行なわなかつた群とについて肺動脈圧の上昇度を比較してみたところ、いずれの場合においても迷切群の方が高値を示すことが明らかとなつた。両群の差異はとくに大量輸液の場合において著明であつた。

低酸素症は肺小動脈抵抗の上昇 (Wescott, R. N. et al)、肺血管床の縮小 (笹本浩)、肺毛細管透過性の亢進 (Altschule, M. D.¹¹⁾)、頸動脈稜を介する反射的な心搏出量の増加 (渡辺昌平⁸²⁾)などの機序によつて肺水腫発生に対して促進的にはたらくといわれており、Drinker, C. K.¹⁴⁾も端的にこれを実証している。以上の実験において、肺動脈圧はかなり著明な上昇を示しているにもかかわらず、明らかな水腫症状をおこさないことがあつた。これは実験条件を統一する為に行なつた術中、術後の純酸素の吸入によつて、一次的または二次的な低酸素症という大きな因子が除外された為と考えられる。

食道癌開胸手術の際の縦隔リンパ節の郭清に伴うリンパの還流障害が肺水腫の発生に対してある役割を演じているのではないかという考えから、実験犬の右リンパ総管および胸管を結紮して肺動脈圧の変動を調べたが、著明な圧の上昇を実証することはできなかつた。肺リンパの吸収経路は上記の2経路のみに限つていないかも知れないが、リンパのうづ滞という末端因子が肺動脈圧の上昇をおこすまでには相当な距離があることがこの成績から理解されるのである。メチレン青水溶液を気管内に注入した場合には、少量ではただちに吸収されてしまつたのであるが、大量では同量の生塩水を注入した場合はことなつて肺水腫を発生した。気管内の泡沫にはメチレン青の着色をみとめず、注入時とは全くことなつた血性泡沫液がみとめられた。このような肺水腫の発生にはメチレン青水溶液

の注入にもとづく低酸素症、努力呼吸による肺胞内陰圧の亢進、リンパ節の填塞、肺構成成分の変性などが関係しているのであろう。メチレン青注入に加うるに輸液や両側頸部迷切を行なつた際にはより著明な肺水腫が発生した。

すなわち試獣として犬を用いて、肺動脈圧の変動を示標として検討した結果では、迷切そのものは単独では肺水腫発生の決定的な因子とはなり得ないが、心肺血行動態に相当著明な変化を惹起して、水腫発生閾値を低下せしめ、肺水腫準備状態を招来するものと考えられた。

以上にのべたように、肺水腫の発生には肺毛細管内圧が血漿膠滲圧を凌駕することが必要であるが、このような因子に対して血管透過性亢進などが急速な液体濾出を促進する因子として加わりうるのである。肺毛細管血管透過性の亢進は一次的には、低酸素症、薬物あるいは毒物、すなわち Histamine, Phosgen, ANTU (α -Naphthyl-thiourea)、麻酔剤、細菌毒、必須脂肪酸の欠乏状態などでおこるといわれているが、肺動脈圧の上昇、更には肺毛細管圧の上昇によつて、二次的に血管壁を構成する細胞あるいは間質に変化がおこつて、肺毛細管壁透過性の亢進をきたす場合もあると考えられる。事実岡田慶夫⁵³⁾は水腫肺を電子顕微鏡によつて観察し、肺胞上皮細胞と毛細管内皮細胞の細胞質内における空泡形成、血管内皮の破綻によると思われる赤血球および静注された墨汁粒子の血管外への漏出をみとめている。

このような肺水腫発生に関係する肺毛細管透過性の亢進あるいは血管の破綻を惹起する酵素としては、ヒアルロニダーゼ、線維素溶解酵素系、カテプシンなどがまず考えられよう。ヒアルロニダーゼ測定方法としては、ムチン凝塊防止法、粘稠度測定法¹²⁾、混濁度測定法¹³⁾、皮肉内の色素の拡散をみる方法、ヒアルロン酸の完全水解によるN-アセチルグルコサミンおよびグルクロン酸の還元力を測定する方法などがあるが、このうち Tolksdorf の比濁法¹¹⁾を使用して、正常肺および水腫肺のヒアルロニダーゼ活性をまず粗酵素を使用して比較検討してみた結果は、水腫肺にはヒアルロニダーゼ活性の亢進を思わせる場合もあつたが、常に一定した成績をうることができなかつた。ただヒアルロニダーゼ活性測定法として比濁法を用いる場合に注意すべきことは、酵素力が弱い場合とか、反応の初期には混濁度の増加がみとめられることである。ヒアルロニダーゼの反応は専ら分解的であるが、

グリコシド結合の開裂は末端よりおこるのでなく、比較的内部的結合よりおこるので、初期分解産物が酸性血清に対して混濁を与えるに充分なほど高分子であるならば、混濁度はむしろ増加するものと考えられる。

一方精製酵素を使用した際には、水腫肺においては正常肺にくらべてヒアルロニダーゼ活性が亢進していた。この成績は臨坂教授らの成績とよく一致していた。このようなヒアルロニダーゼ活性の亢進は、水腫動物の肺以外の臓器においてもみとめられる現象か否か、また肺水腫発生時に血清中のヒアルロニダーゼ抑制因子、すなわちantiinvasin I (Haas, E.)の量の増減があるかどうかについては、今後の検討を要するものと考えられる。

Chain, E. & E. S. Duthie 0.05 M iodoacetate (SH基と反応する)はヒアルロニダーゼを抑制することを見出し、また Glick, D. & M. Kaufmann²⁰⁾はSH基がヒアルロニダーゼの作用および抑制因子の作用に関係をもっている可能性を実証し、またcysteine, glutathioneなどの存在下ではヒアルロン酸は自発的にdepolymerizationをおこすとも述べている。これらの成績は本酵素の活性が酸化還元電位によつて左右されることを示しており、水腫肺におけるヒアルロニダーゼ活性の亢進や肺水腫発生の重要因子といわれている低酸素症の肺毛細血管透過性亢進作用の本態を解明する上に、有力な手掛りを与えるものといえよう。Weiser, J.⁸⁴⁾は鼠において一側迷切を行なうと、死後気管内に注入されたメチレン青、indigocarminなどの色素は健側肺にくらべて術側肺から容易に拡散することを見出し、迷切は肺毛細血管の透過性を亢進せしめるものと考えている。しかしながら低酸素症によつてヒアルロニダーゼ活性の亢進がおこるとすれば、この際の毛細管透過性の亢進のよつて来るところについては、充分慎重な判定が必要であると考えられる。

む す び

開胸的食道癌根治手術を施行した場合に、術後急性肺水腫が高率に発生している点に注目し、試獣として犬、家兎およびモルモットを使用して、主として迷走神経切断が肺水腫の発生に対していかなる影響を及ぼすかについて検討を加えて、次の実験成績を得た。

(1) いわゆる迷走神経性肺水腫は試獣の種類によつてその発生に難易があつて、モルモットにおいては容易に著明な肺水腫を発生せしめ得たが、犬においては

これを発生せしめることは困難であつた。

(2) 犬、モルモットおよび家兎の3者について自律神経緊張度を比較検討し、モルモットにおいては迷走神経の感受性が強く、家兎においては交感神経の感受性が強く、犬は両者の中間の態度を示し、かつ最も安定した自律神経緊張状態を示すことを明らかにした。

(3) 試獣として犬を用い、肺動脈圧の変動を示標として検討した結果、両側頸部迷走神経切断は単独では肺水腫発生の決定的な因子とはなり得ないが、これに大量輸液、脱血および還血、肺切除などの因子を組合わした場合には、対照例にくらべてより著明な肺動脈圧の上昇を招来して、肺水腫を発生せしめうることを実証した。

(4) メチレン青水溶液の大量気管内注入によつて肺水腫を発生せしめうることに成功し、両側頸部迷走神経切断はこのような肺水腫の程度を増強せしめることを実証した。

(5) 実験犬において右リンパ総管および胸管を結紮して肺リンパの還流障害をおこさせても、肺動脈圧の上昇、更には肺水腫を惹起せしめ得ないことを知つた。

(6) モルモットにおけるいわゆる迷走神経性水腫肺においては、正常肺にくらべてヒアルロニダーゼ活性が亢進していることを実証し、低酸素症における肺毛細血管透過性の亢進の由来について独自の考案を加えた。

稿を終るに当り、御助言を戴いた教室木村忠司助教授、また始終御懇切な御教示ならびに御鞭撻を戴いた石上浩一講師に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) Altschule, M. D.: Acute pulmonary edema, Grune & Stratton, 1954.
- 2) 阿部 貞: 肺水腫の実験的研究, 日外会誌, 59, 8, 1301~1315, 昭33
- 3) 足立正幸: 術後急性肺水腫持にこの発生病理に及ぼす自律神経遮断の影響に関する実験的研究, 久留米医誌, 21, 7, 1668~1684, 昭33
- 4) Cameron, C. R. & S. N. D.: Experimental pulmonary edema of nervous origin. J. Path. & Bact., 61, 375-387, 1947.
- 5) Campbell, G. S. et al.: Circulatory changes and pulmonary lesion in dogs following increased intracranial pressure, and the effect of atropine upon such changes. Am. J. Physiol., 158, 11, 96-102, 1946.

- 6) Chapman, W. P. et al: Electrical stimulation of the central end of the vagus nerve in the unanesthetized dog. *Surg. Gynec. & Obst.*, **98**, 353-362, 1954.
- 7) 千葉智世: 急性肺水腫に関する実験的研究, 特に肺動脈圧上昇の意義とその血管壁に及ぼす変化に就て, *日胸外会誌*, **7**, 9, 1030~1053, 昭34
- 8) Cordell, A. R. et al: Pulmonary lymph in experimental pulmonary edema. *J. Thorac. Surg.*, **36**, 4, 543-548, 1958.
- 9) Cournand, A.: Recent observation on the dynamics of the pulmonary circulation. *Bull. New York Acad. Med.*, **23**, 27, 1947.
- 10) Daly, J. et al: Pulmonary vasomotor nerve activity. *Quat. J. Exper. Med.*, **23**, 27, 1947.
- 11) Dirkin, M. N. J. & H. Heemstra: Agents acting on the lung circulation. *Quart. J. Exper. Physiol.*, **34**, 227-241, 1948.
- 12) Dorfman, A.: The kinetics of the enzymatic hydrolysis of hyaluronic acid. *J. Biol. Chem.*, **172**, 377, 1948.
- 13) Dorfman, A. & M. L. Ott: A turbidimetric method for the assay of hyaluronidase. *J. Biol. Chem.*, **172**, 367, 1948.
- 14) Drinker, C. K.: Clinical physiology of the lung. THOMAS, 1954.
- 15) Eaton, R. M.: Pulmonary edema. Experimental observations on dogs following acute peripheral blood loss. *J. Thorac. Surg.*, **16**, 668-694, 1947.
- 16) von Euler, U. S.: A vaso-constrictor action of acetylcholine on the rabbits pulmonary circulation. *J. Physiol.*, **74**, 271-278, 1932.
- 17) Farber, S.: Studies on pulmonary edema. I. Consequences of bilateral cervical vagotomy in the rabbit. *J. Exper. Med.*, **66**, 397-404, 1937.
- 18) Farber, S.: Neuropathic pulmonary edema. Further observation. *Arch. Path.*, **30**, 180-197, 1940.
- 19) Gamble, J. E. & H. D. Patton: Pulmonary edema and hemorrhage induced by hypothalamic lesions in rats. *Science*, **113**, 626-628, 1951.
- 20) Glick, D. & M. Kaufmann: Mucolytic enzyme systems. XIII. Effect of compounds on hyaluronidase and its inhibition by human serum. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **74**, 2, 279-285, 1950.
- 21) Harrison, W. & A. A. Liebow: The effect of intracranial pressure on the pulmonary circulation in relation to pulmonary edema. *Circulation*, **5**, 824, 1952.
- 22) 林寛治・他8名: 術後急性肺水腫に関する諸問題, *肺*, **4**, 3, 242~253, 昭32
- 23) Hayward, G. R.: Pulmonary edema. *Brit. Med. J.*, **4926**, 1361, 1955.
- 24) 本間史朗: 術後急性肺水腫発生に及ぼす出血の影響, *久留米医誌*, **21**, 1, 211~233, 昭33
- 25) 飯村一猛: 神経性肺水腫に関する実験的研究, *日胸外会誌*, **7**, 6, 720~731, 昭34
- 26) 猪口嘉三: いわゆる Vago-vagal Reflex の予防に関する研究, *日胸外会誌*, **5**, 8, 765~795, 昭32
- 27) 石川七郎他: 肺切除に伴う術後急性肺水腫, *胸部外科*, **8**, 10, 915~921, 昭30
- 28) 石川七郎・他5名: 外科領域における急性肺水腫の病態生理, *呼吸器診療*, **11**, 5, 339~346, 昭31
- 29) Jaques, R.: Acute pulmonary edema and histamine. *Brit. J. Exp. Path.*, **33**, 484, 1952.
- 30) Jarisch, A. et al: Zentrogenes Lungenödem. *Klin. Wochenschr.*, **18**, 622, 1939.
- 31) Jores: Über experimentelle-neurotisches Lungenödem. *D. Arch. Klin. Med.*, **87**, 389, 1906.
- 32) 柿坂輝夫: 出血と肺水腫との関係, 特に補液の影響に就いての実験的研究, *東北医誌*, **49**, 34~39, 昭29
- 33) 金井真: 肺切除術に伴う術後急性肺水腫の成因に関する実験的研究, *日胸外会誌*, **6**, 12, 1186~1202, 昭33
- 34) 片桐鎮夫・他1名: 急性肺水腫の発生病理, *呼吸器診療*, **11**, 5, 333~338, 昭31
- 35) 勝木司馬之助他: 肺水腫の中樞性発生機転に関する実験的研究, *日循会誌*, **20**, 241, 昭31
- 36) 勝木司馬之助他: 実験的肺水腫と脈管外通液路, *肺*, **4**, 3, 209~215, 昭32
- 37) 木村正也: 急性肺水腫の発生と迷走神経切断との関係に関する実験的研究, *日外宝*, **28**, 6, 2204~2221, 昭34
- 38) 木村忠司: 内臓知覚二重支配学説の進展, *日本臨床*, **11**, 2, 85~94, 昭28
- 39) Korner, P. I.: The effect of noradrenaline induced systemic vasoconstriction on the formation of pulmonary edema. *Austral. J. Exper. Biol.*, **31**, 405, 1953.
- 40) Landis, E. M.: The passage of fluid through the capillary wall. *Am. J. Med. Soc.*, **193**, 297, 1937.
- 41) Larsell, O. & R. S. Dow: The innervation of the human lung. *Am. J. Anat.*, **52**, 125, 1933.
- 42) Lcrber, V.: Lung edema following bila-

- teral vagotomy. *J. Exper. Med.*, **70**, 117-130, 1939.
- 43) Luisada, A. A.: Beitrag zur Pathogenese und Therapie des Lungenödems und des Asthma bronchiale. *Arch. f. Exp. Pathol. & Pharmakol.*, **132**, 313-329, 1928.
- 44) Luisada, A. A. & S. J. Sarnoff: Paroxymal pulmonary edema consequent to stimulation of cardio-vascular receptor. *Am. Heart J.*, **31**, 270-307, 1946.
- 45) Luisada, A. A. & L. Cardi: Acute pulmonary edema, pathology, physiology & clinical management. *Circulation*, **13**, 113-135, 1956.
- 46) Mac Kay, E. M.: Experimental pulmonary edema. IV. Pulmonary edema accompanying trauma to the brain. *Proc. Exp. Biol. & Med.*, **74**, 695, 1950.
- 47) 松井裕隆: Veratrin 溶液の後頭下注入による肺水腫の発生機転, 大阪医誌, **56**, 758, 昭17
- 48) 宮武品子: 両側頸部迷走神経切断による肺水腫に関する実験的研究, 久留米医誌, **22**, 8, 3236~3247, 昭34
- 49) 森甲三: いわゆる迷走神経反射に関する研究, 慈恵医誌, **71**, 4, 721~746, 昭31
- 50) 長石忠三・他11名: 肺結核外科における急性肺水腫の発生機転に関する臨床的並びに実験的研究, 肺, **4**, 3, 261~282, 昭32
- 51) 中村武・他4名: 食道癌根治手術後における肺合併症の検討, 日胸外会誌, **4**, 5, 501~502, 昭31
- 52) Nisell, O. I.: The action of oxygen and carbonic dioxide on the bronchioles and vessels of the isolated perfused lungs. *Acta Physiol. Scandinav.*, **21**, 73, 1950.
- 53) 岡田慶夫・他11名: 実験的肺水腫の病理組織学的並びに電子顕微鏡的観察, 呼吸と循環, **6**, 3, 201~209, 昭33
- 54) Paine, R. et al: Observation on mechanisms of edema formation in the lung. *J. Lab. & Clin. Med.*, **34**, 11, 1544-1553, 1949.
- 55) Puestow, C. B., M. S. Sadove & C. Allison: Postoperative management of patients undergoing transthoracic gastroesophageal operations. *Arch. Surg.*, **59**, 3, 734-741, 1949.
- 56) Reichsman, F.: Studies on the pathogenesis of pulmonary edema following bilateral vagotomy. *Am. Heart J.*, **31**, 5, 590-616, 1946.
- 57) Reynolds, J. T. et al: Role of tracheotomy in the postoperative care of patients subjected to esophagectomy. *Arch. Surg.*, **61**, 2, 211-228, 1950.
- 58) 斎藤十六他: 肺水腫の発生に関する神経性因子, 呼吸と循環, **2**, 176~178, 昭29
- 59) 榊原干他: 心臓手術の合併症, 胸部外科, **8**, 10, 854~860, 昭30
- 60) 佐川弥之助・他8名: 肺結核外科における心肺性危機, 特に心肺機能面からする考察, 呼吸と循環, **4**, 1, 119~129, 昭31
- 61) 佐川弥之助: 肺結核外科に於ける急性肺水腫の発生病理, 日胸外会誌, **6**, 5, 569~581, 昭33
- 62) Sarnoff, S. J. & L. C. Sarnoff: Neurohemodynamics of pulmonary edema. I. Autonomic influence on pulmonary vascular pressure and acute pulmonary edema state. A preliminary report. *Dis. Chest*, **22**, 685-698, 1952.
- 63) Schmitt, G. H. & F. H. Meyers: Characterization of the acute pulmonary edema that follows vagal section in the guinea pig. *Am. J. Physiol.*, **190**, 1, 89-92, 1957.
- 64) Schwartzmann, J. & M. Levbarg: Hyaluronidase. *J. Pediatr.*, **36**, 1, 79-85, 1950.
- 65) Schuler, R. A. et al: The differential effects of respiration on the left and right ventricles. *Am. J. Physiol.*, **157**, 620, 1942.
- 66) Smith, D. J. & J. W. Coxe: Reaction of isolated pulmonary blood vessels to anoxia, epinephrine, acetylcholine and histamine. *Am. J. Physiol.*, **167**, 3, 732-737, 1951.
- 67) 滝野増市: 人体自律神経の病態生理—呼吸器を中心として, 昭25, 東京修文館
- 68) 田中惇: 肺血管に対する自律神経毒の作用について, 福岡医誌, **47**, 10, 1644~1658, 昭31
- 69) 田内力: 一次的両側横隔膜神経切断術及び一次的両側迷走神経切断術の心肺動態に関する実験的研究, 名古屋医学, **78**, 2, 526~539, 昭34
- 70) 友松達弥他: 肺水腫に関する研究, 日循会誌, **20**, 4, 240~241, 昭31
- 71) Tolksdorf, S. et al: The turbidimetric assay of hyaluronidase. *J. Lab. Clin. Med.*, **34**, 74, 1949.
- 72) 上田英雄: 急性肺水腫—パネルディスカッション, 呼吸と循環, **3**, 6, 393~401, 昭30
- 73) 卜部美代志他: 中枢性肺水腫の研究, 呼吸と循環, **6**, 3, 193~199, 昭33
- 74) 脇坂順一他: 肺水腫に関する実験的研究, 呼吸と循環, **5**, 3, 175~183, 昭32
- 75) 脇坂順一他: 術後肺水腫発生に及ぼす輸液の影響について, 臨床と研究, **34**, 3, 299~306,

- 昭32
- 76) 脇坂順一：術後急性肺水腫の発生病理並びにその病態生理，呼吸と循環，**6**, 3, 148~169, 昭33
- 77) 脇坂順一：術後肺水腫の病態生理，日胸外会誌，**6**, 5, 551~568, 昭33
- 78) 脇坂順一他：術後急性肺水腫の発生に及ぼす自律神経遮断剤の影響について，臨床と研究，**35**, 8, 995~999, 昭33
- 79) Warren, M. F. & C. K. Drinker: The flow of lymph from the lungs of the dog. *Am. J. Physiol.*, **136**, 3, 207-221, 1942.
- 80) Warren, M. F., D. K. Peterson & C. K. Drinker: The effects of heightend negative pressure in the chest, together with further experiments upon anoxia in increasing the flow of lung lymph. *Am. J. Physiol.*, **137**, 4, 641-648, 1942.
- 81) 渡辺昭：胸部食道癌術後肺合併症について，日胸外会誌，**5**, 11, 1031~1042, 昭32
- 82) 渡辺昌平：肺水腫・肺うつ血に関する考察，呼吸と循環，**3**, 4, 205~219, 昭30
- 83) Wearn, J. T., A. C. Ernstene & A. W. Bromer: The behavior of pulmonary vessels, as determined by direct observation in the intact chest. *Am. J. Physiol.*, **85**, 3, 410, 1928.
- 84) Weiser, J.: Zur Frage der sogenannten Vaguspnemonie. *Ztschr. f. Ges. Physiol.*, **231**, 68, 1932.
- 85) 矢野博道：肺水腫の発生に及ぼす輸液の影響に関する実験的研究—主として組織水分，血清電解質の変動について，日胸外会誌，**4**, 15, 1368~1392, 昭31
- 86) 吉原好之：心臓手術に関連する肺水腫の研究，日胸外会誌，**6**, 5, 589~595, 昭33