

# 低酸素負荷及び肺血管床減少の血管外肺水分量 に及ぼす影響

京都大学結核胸部疾患研究所 臨床肺生理学部門

島 田 一 恵

(昭和60年4月8日受付)

## 要 旨

肺循環の変化が血管外肺水分量に及ぼす影響を調べるために、雑種成犬を用い、左肺全摘と右上葉切除に加えて、12%O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> バランスの低酸素負荷を行なった。これを、Diltiazem 投与群と非投与群とに分け、それぞれの残存肺の血管外肺水分量を測定した。予備実験として、左肺全摘に加えて、10~12%O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> バランスの低酸素負荷を行ない、残存肺の血管外肺水分量を測定した。各群とも、左房圧、心拍出量、体動脈圧等に差を認めなかった。血管外肺水分量は、肺動脈圧が高い程、また肺血流量が多い程高値を示した。Ca拮抗剤である Diltiazem は、低酸素性肺血管収縮反応を抑制し、肺高血圧症を軽減させた。

## 諸 言

急性低酸素症に關与するとされている肺水腫に、高地性肺水腫 (High altitude pulmonary edema, HAPE) があり、これは1937年に Hurtado によって初めて報告された<sup>1)</sup>。この HAPE の血行動態については、1962年に Fred 等<sup>2)</sup> により初めて報告され、この中で彼等は、肺動脈圧の上昇、動脈血酸素飽和度の低下、正常左房圧等を報告している。その後に行なわれた数々の HAPE の血行動態の研究においても同様の成績が報告されている<sup>3-5)</sup>。しかし、HAPE の成因については種々の説があり、例えば Wayne 等<sup>1)</sup> は、ラットの摘出環流肺に肺塞栓を起こさ

せる実験の結果、水腫液は肺動脈側からの漏出であり、これが HAPE の発生機序であろうと報告している。また Hultgren は<sup>6)</sup>、肺の局所において、低酸素性血管収縮が肺血管床に不均等な狭窄を起こし、その結果、狭窄されていない部位の毛細血管床への血流過剰が起こり、水腫液が漏出するのでであろうと報告している。いずれにせよ、HAPE の成因には、低酸素性血管収縮によって引き起こされた肺高血圧症が大きく関与しているものと考えられる。

今回、著者は、いわゆる、低酸素症に伴う肺水腫に、いかに肺高血圧症が関与しているかを調べるために、実験的に肺切除に加えて低酸素負荷を行ない、これにより種々の程度の肺高血圧症を作製し、この時の肺血流量と血管外肺水分量とを測定した。また Ca拮抗剤である Diltiazem を投与し、これの効果をも合わせて検討した。

## 実験方法

雑種成犬16頭 (平均体種 10.9 kg) を用い、8頭ずつ次の2群に分けた。

I 群：気管内挿管後2時間室内気で換気し血行動態等 (対照値) を観察した後、左肺全摘と右上葉切除を行ない、この血管外肺水分量 (Qwl/dQl) を測定した。(対照値) 続いて残存肺を30分間室内気で維持換気した後、12%O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> バランスの低酸素ガスに切り替え4時間換気した後摘出し、これの Qwl/dQl を測定した。尚、この間経時的に血行動態等を観察した。(実験値)

II群：I群と同様の操作を行ない，左肺全摘と右上葉切除後，Ca拮抗剤であるDiltiazemを0.3mg/kg/h投与し，残存肺を4時間前述の低酸素ガスで換気し，I群と同様の観察を行った。

各群ともPentobarbital sodium 50mg/kgの腹腔内注入により麻酔し，気管内挿管後Harvardレスピレーター，model 613を用い，2cm H<sub>2</sub>OのPEEPをかけて人工呼吸を行なった。また，大腿静脈，大腿動脈に21Gのエラスト針を留置し，補液，薬剤投与及び体動脈圧測定

に用いた。次に胸骨縦切開により両側開胸を行ない，電磁流量計プローベを上行大動脈に装置して，心拍出量を測定した。(日本光電MF-27)また直接肺動脈，左房にカニューレを挿入し，それぞれの圧測定を行なった。(圧トランスジューサーは，体動脈圧測定用には日本光電Model MPU-0.5A，肺動脈圧，左房圧測定用には日本光電Model LPU-0.1Aを使用した。)

実験中は1時間毎に動脈血ガス，心拍出量，体動脈圧，肺動脈圧，左房圧，及び心拍数を測定した。切除肺は一部を組織標本分とし，残り

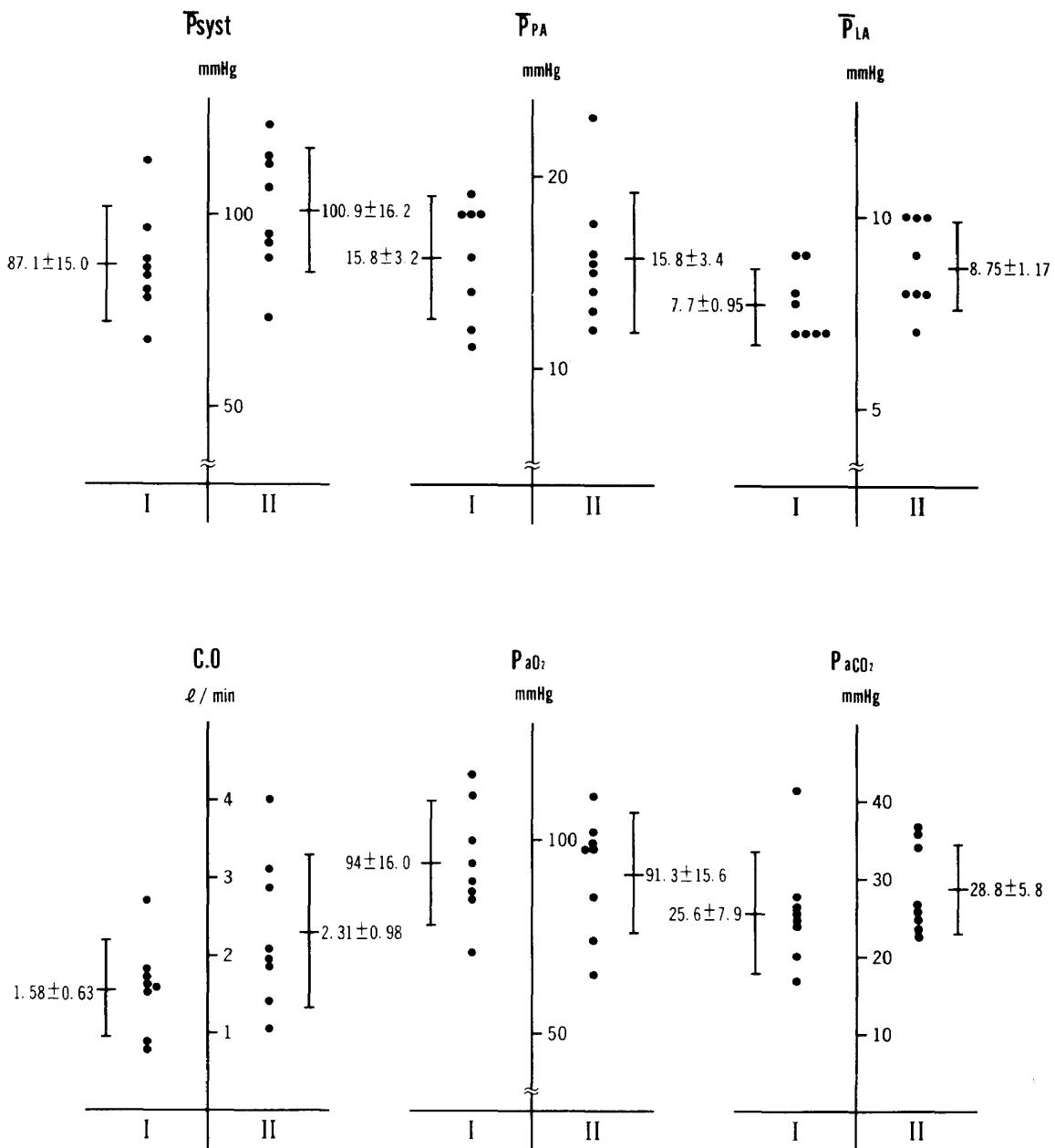


図1 2群間での対照値の比較。  
各パラメーターとも，2群間に差はみられず，群間にバラツキのないことを示している。

から Pearce 等<sup>7)</sup> の方法に準じて血管外肺水分量を測定した。この際のヘモグロビン測定は、シアンメトヘモグロビン法によった。組織標本はホルマリン固定の後、H・E 染色法により観察した。

実験成績

1) 2 群間での対照値の比較

対照値では、平均体動脈圧 ( $\bar{P}_{syst}$ ) は I 群で  $87.1 \pm 15.0$  mmHg, II 群で  $100.9 \pm 16.2$  mmHg, 平均肺動脈圧 ( $\bar{P}_{PA}$ ) は I 群で  $15.8 \pm 3.2$  mmHg, II 群で  $15.8 \pm 3.4$  mmHg, 平均左房圧 ( $\bar{P}_{LA}$ ) は I 群で  $7.7 \pm 0.95$  mmHg, II 群で  $8.75 \pm 1.17$  mmHg, 心拍出量 (C.O.) は I 群で  $1.58 \pm 0.63$  l/min, II 群で  $2.31 \pm 0.98$  l/min, 動脈血酸素分圧 ( $P_{aO_2}$ ) は I 群で  $94.0 \pm 16.0$  mmHg, II 群で  $91.3 \pm 15.6$  mmHg, 動脈血炭酸ガス分圧 ( $P_{aCO_2}$ ) は I 群で  $25.6 \pm 7.9$  mmHg, II 群で  $28.8 \pm 5.8$  mmHg であり、それぞれ 2 群間に差はみられなかった。(図 1) また、全肺血管抵抗 (TPR) は I 群で  $51.13 \pm 24.20$  mmHg $\cdot$ kg/l/min, II 群で  $41.71 \pm 26.71$  mmHg $\cdot$ kg/l/min であり、2 群間に差を認めなかった。なお、TPR を計算するにあたっては、体重の差による心拍出量の差を考慮し、( $\bar{P}_{PA} - \bar{P}_{LA}$ ) を (C.O./

体重) で徐して基準化した。

2) 左肺全摘、右上葉切除後の室内気換気時では、 $\bar{P}_{PA}$  は対照値に比し、I 群  $25.2 \pm 7.2$  mmHg ( $P < 0.05$ ), II 群  $25.7 \pm 6.1$  mmHg ( $P < 0.001$ ) とそれぞれ有意に上昇したが、2 群間に上昇の程度差はみられなかった。

3) 対照値と実験値との比較

残存肺に 12%O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> バランスの低酸素ガスで換気を行なった結果、 $P_{aO_2}$  は I 群で  $36.0 \pm 7.0$  mmHg, II 群で  $37.1 \pm 9.8$  mmHg,  $P_{aCO_2}$  は I 群で  $32.6 \pm 5.0$  mmHg, II 群で  $38.8 \pm 11.4$  mmHg となり、2 群間に差を認めなかった。C.O. は I 群で  $1.57 \pm 0.75$  l/min, II 群で  $2.22 \pm 1.08$  l/min,  $\bar{P}_{LA}$  は I 群で  $7.9 \pm 2.3$  mmHg, II 群で  $9.3 \pm 1.2$  mmHg となったが、おのおの対照値との間に有意差を認めなかった。また 2 群間でも、有意差はみられなかった。 $\bar{P}_{syst}$  は I 群で  $113.7 \pm 14.7$  mmHg であり、対照値との間に有意差を認めたが、( $P < 0.05$ ) II 群では  $110.1 \pm 25.3$  mmHg で対照値との間に有意差を認めなかった。また、I 群と II 群の間にも有意差はみられなかった。(図 2)  $\bar{P}_{PA}$  は I 群で  $38.6 \pm 8.9$  mmHg, II 群で  $29.2 \pm 6.1$  mmHg とそれぞれ対照値に比し有意に上昇した (それぞれ  $P < 0.001$ ) が、2 群間を比較すると I 群

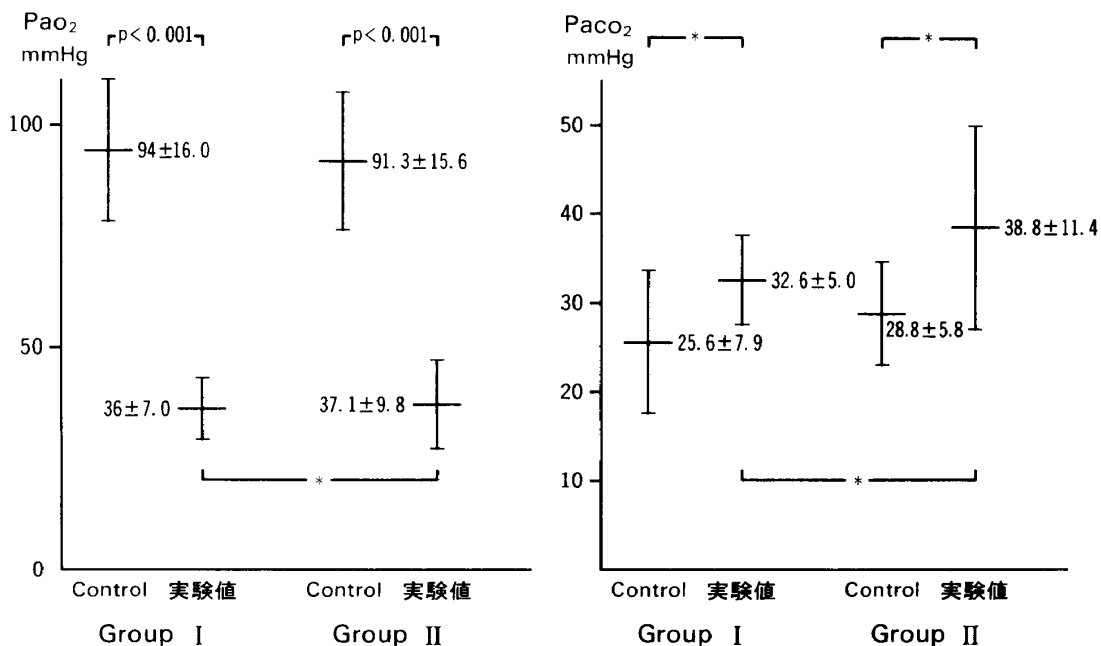


図2-1

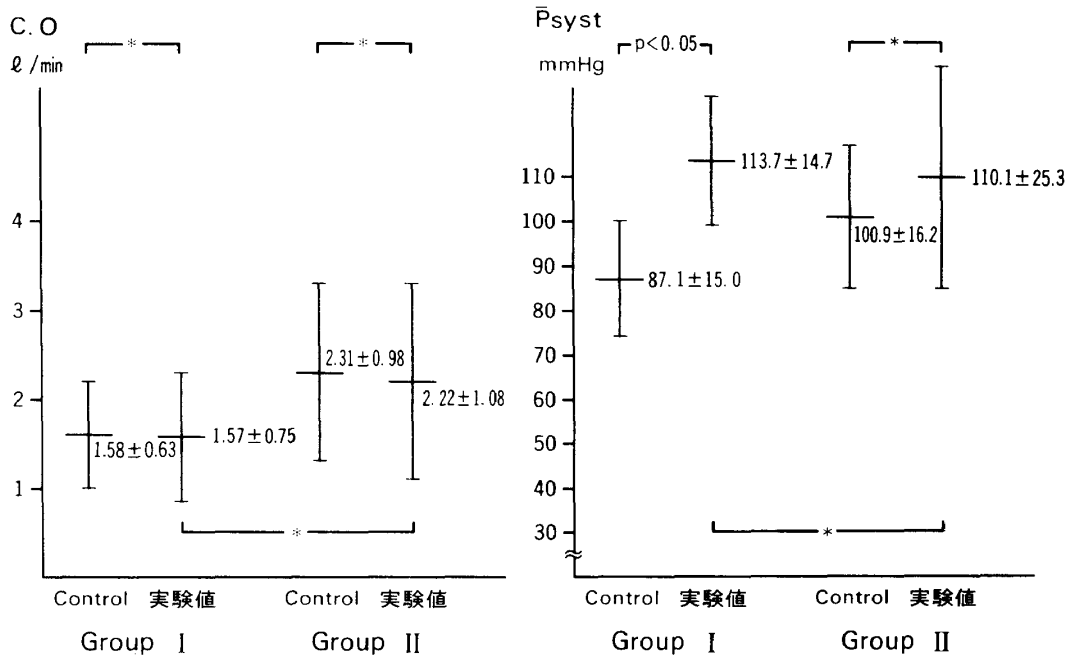


図2-2

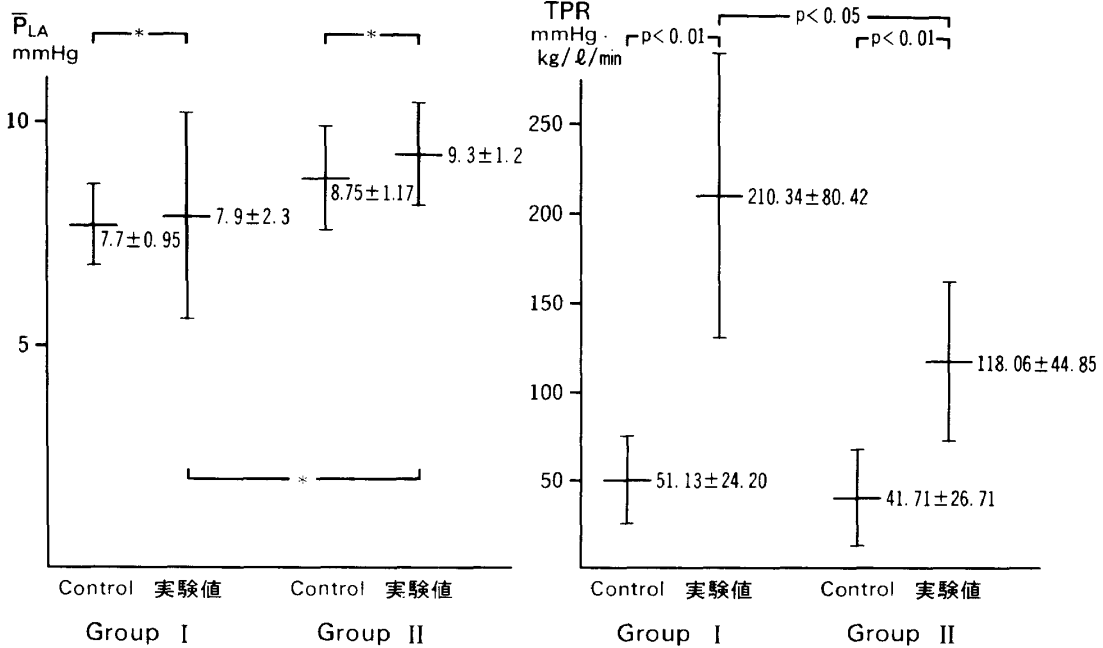


図2-3

図2 各群での対照値と実験値の比較。(PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, C.O., P<sub>syst</sub>, P<sub>LA</sub>, TPR) 同時に群間の比較も表わしている。I群において体動脈圧の上昇が認められた。\*:有意差無し

がII群より有意に高値であった。(P<0.05) (図3) TPRはI群で210.34±80.42 mmHg·kg/l/min, II群で118.06±44.85 mmHg·kg/l/minとそれぞれ対照値に比し有意に上昇した。(P<0.01) また、2群間ではI群がII群より有意に高値を示した。(P<0.05) (図2) なお、12%O<sub>2</sub>の低酸素ガスで換気中の各パラメーター値は、

実験中はほぼ一定の値を示した。(図4)

4) 2群間での血管外肺水分量の比較

Q<sub>wl</sub>/dQ<sub>l</sub>は対照値ではI群で3.54±0.28, II群で3.71±0.17と有意差を認めなかったが、残存肺に低酸素ガス負荷を行なった実験値では、おのおのI群4.53±0.45, II群4.14±0.16となり、各群とも有意に上昇した。(それぞれ P<

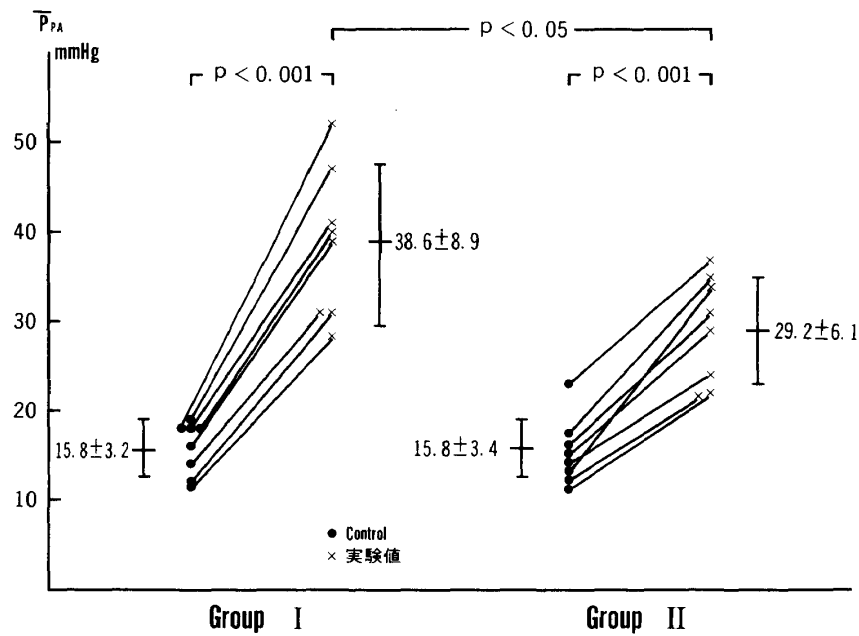
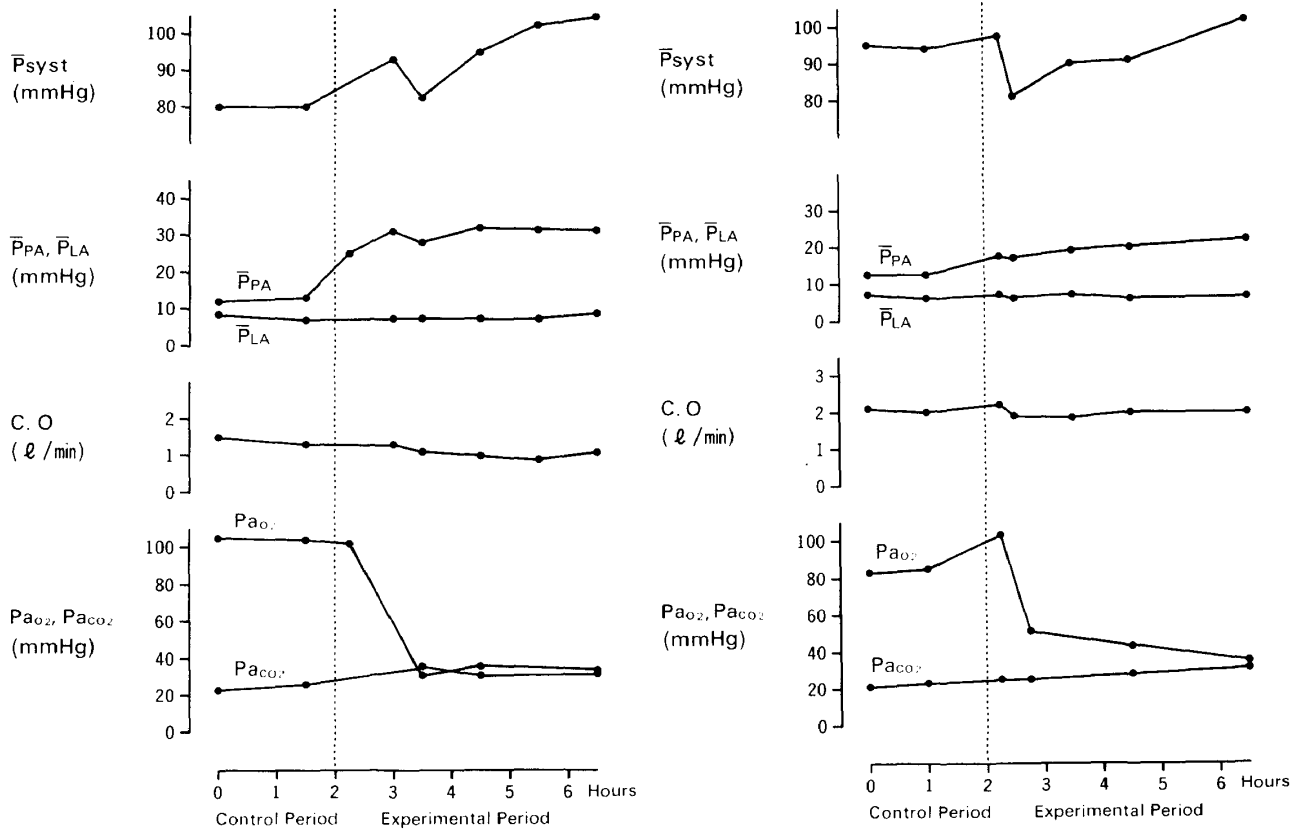


図3 各群での  $\bar{P}_{PA}$  の変化  
 それぞれ対照値に比べて、有意に上昇した。2群間の実験値を比較すると、I群がII群に比して有意に高値を示す ( $P < 0.05$ )



a) Group I の中の No. 6 の経過の図示

b) Group II の中の No. 6 の経過の図示

図4 実験経過の例示

a), b) 共に実験中はほぼ一定した状態にあることを示している。

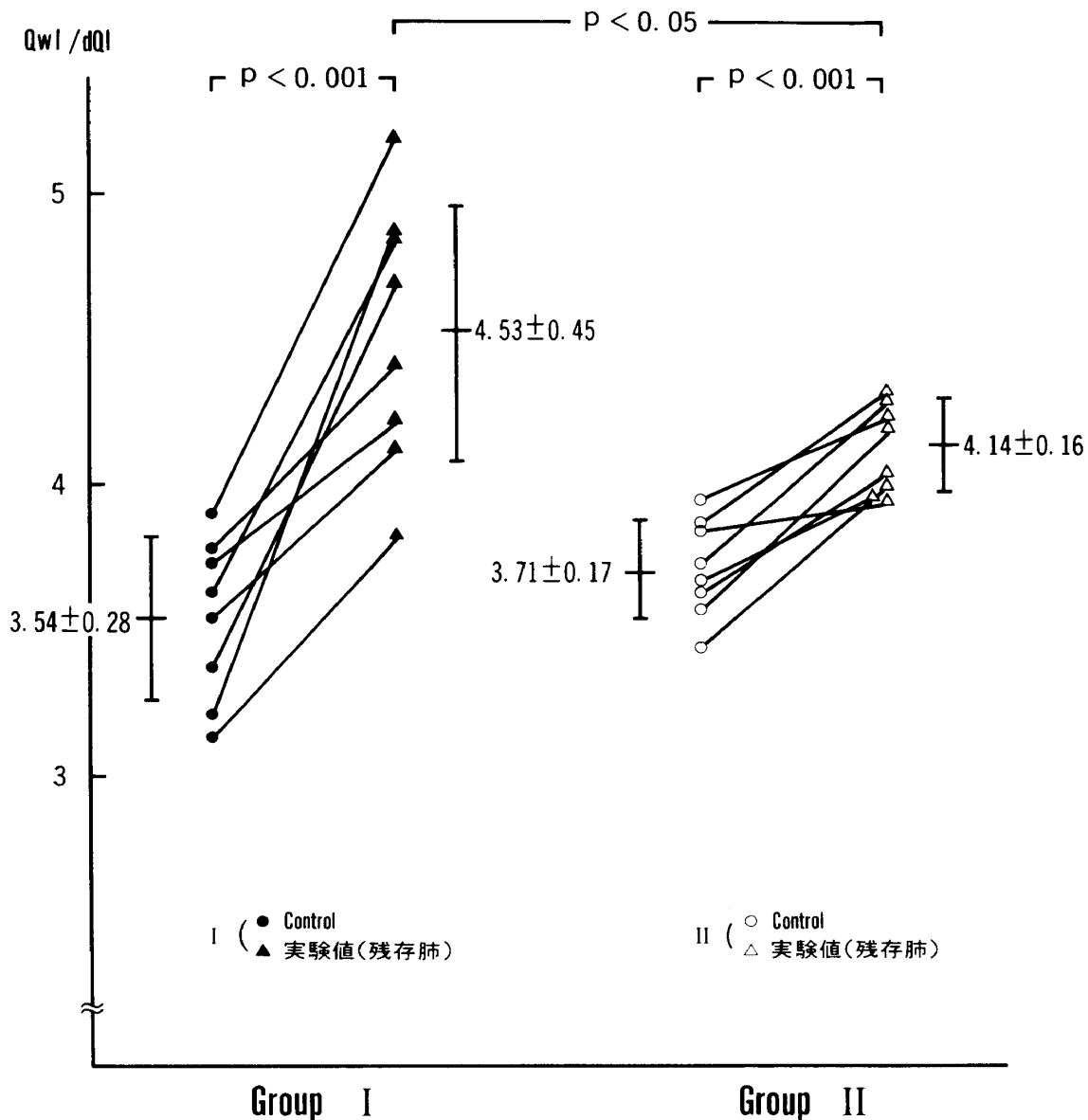


図5 各群での QwI/dQI の変化  
同時に群間の比較も表わしている。各群とも対照値に比し有意に高値を示し、I 群がII 群よりも高値を示した。

0.01) また2群間を比較すると、I 群が有意に高値であった。(P<0.05) (図5) さらに上昇率をみるため、各群の残存肺の QwI/dQI 値を対照値を100として表わすと、I 群で128.5±13.4、II 群で116.0±5.2となり、肺血管外水分量の割合はI 群の方が有意に大であった。(図6)

尚、ここに表わした測定値は(平均値±S.E.)として表わし、統計処理は、群間の比較には一元配置分散分析を用い、Paired の場合は t 検定を用いた。また、実験値は、低酸素ガス換気後4時間目の値である。

### 5) 組織学的検索

各群とも対照群ではほぼ正常像を示したが、残存肺でI 群に7例、II 群に5例の軽度の水腫像を認めた。

さて、本実験の前に、以下の予備実験を試みたので追記しておく。

### 予備実験

雑種成犬23頭(平均体重 9.6 kg)を用い、次の4群に分けた。

A 群：気管内挿管後6～8時間室内気で換気した後左肺全摘を行ない、この QwI/dQI を

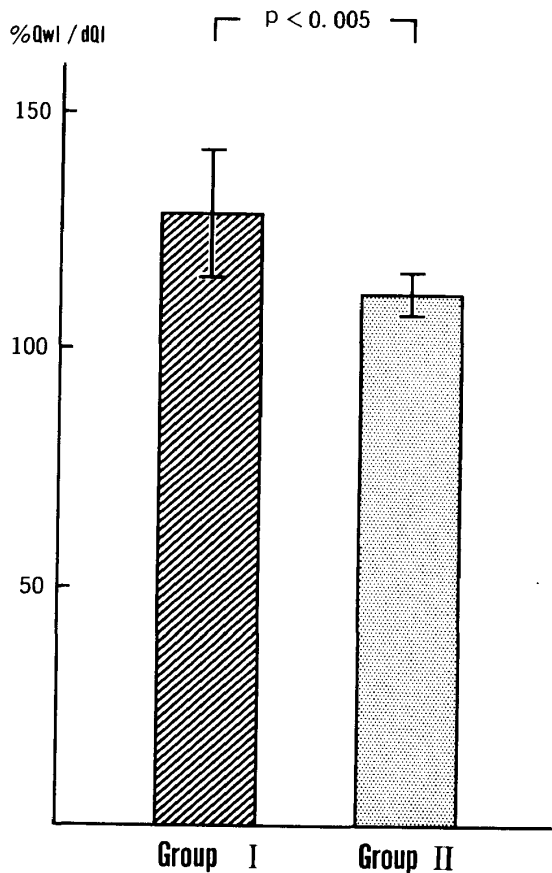


図6 各群の実験値  $Qw/dQl$  の対照値に対する百分比

測定した。(12例)

B群：気管内挿管後室内気で換気し、各種の対照値を測定した後左肺全摘を行ない、右肺を4～6時間室内気で換気し、これの  $Qw/dQl$  を測定した。(6例)

C群：気管内挿管後室内気で換気し、対照値

を測定した後、4～6時間、10～12% $O_2$ ,  $N_2$  バランスの低酸素ガスで換気した後、左肺全摘を行ない、これの  $Qw/dQl$  を測定した。(6例)

D群：C群と同じく対照値をとった後、左肺全摘を行ない、右肺を4～6時間、10～12% $O_2$ ,  $N_2$  バランスの低酸素ガスで換気した後、これの  $Qw/dQl$  を測定した。(11例)

### 実験方法

先に述べた本実験と同じである。

### 実験成績

1) 各群とも対照値では各パラメーター値に有意の差を認めなかった。

2) 各群とも実験中、 $\bar{P}_{syst}$ ,  $\bar{P}_{LA}$ , C.O. はほぼ一定の値を示した。 $\bar{P}_{PA}$  はC群, D群とも低酸素ガス換気で有意に上昇した。(各群とも  $P < 0.001$ ) (表1)

3)  $Qw/dQl$  は各群とも統計学的に有意の差を認めなかったが、組織学的にD群のうち6例に軽度の傍血管水腫像を認めた。

### 本実験と予備実験との比較

予備実験中、最も条件の厳しかったD群と本実験群とを比較すると、 $\bar{P}_{PA}$  はD群で  $29.0 \pm 6.0$  mmHg, I群  $38.6 \pm 8.9$  mmHg, II群  $29.2 \pm 6.1$  mmHg であり、D群とI群との間に有意差を認めた ( $P < 0.05$ ) が、D群とII群との間に有意差は無かった。 $Qw/dQl$  はD群  $3.65 \pm$

表1 予備実験における各群の各パラメーターの値

|                 | Group A          | Group B          |              | Group C          |                     | Group D          |                     |
|-----------------|------------------|------------------|--------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
|                 | Control room air | room air Control | room air 残存肺 | room air Control | hypoxia             | room air Control | hypoxia 残存肺         |
| $P_{syst}$ mmHg | 92±21            | 84±19            | 84±22        | 88±14            | 101±21              | 88±21            | 96±24               |
| $P_{PA}$ mmHg   | 12±2             | 13±3             | 18±5         | 12±3             | 26±6<br>$P < 0.001$ | 13±3             | 29±6<br>$P < 0.001$ |
| $P_{LA}$ mmHg   | 7±1.6            | 7±2              | 7±2          | 7±3              | 7±3                 | 7±2              | 8±2                 |
| C.O. l/分        | 1.6±0.62         | 1.34±0.23        | 1.43±0.54    | 1.3±0.6          | 1.90±1.1            | 1.70±0.67        | 2.09±0.75           |
| H.R             | 149±21           | 139±33           | 153±31       | 134±22           | 158±28              | 142±26           | 156±22              |
| P.H             | 7.376±0.078      | 7.435±0.032      | 7.360±0.136  | 7.460±0.08       | 7.419±0.09          | 7.437±0.076      | 7.421±0.062         |
| $Pa_{O_2}$ mmHg | 84.1±14.3        | 82.4±19.0        | 83.5±17.3    | 96.3±10.6        | 32.6±2.6            | 86.3±18.0        | 35.5±6.0            |
| $Paco_2$ mmHg   | 35.4±6.6         | 29.1±6.5         | 34.4±11.3    | 30.2±6.2         | 33.2±5.3            | 31.8±5.5         | 31.8±4.6            |
| $Qw/dQl$        | 3.44±0.32        |                  | 3.28±0.79    |                  | 3.34±0.26           |                  | 3.65±0.36           |

低酸素負荷された Group C, Group D に  $\bar{P}_{PA}$  に有意の上昇をみた。

0.36, I群 $4.53 \pm 0.45$ , II群 $4.14 \pm 0.16$ であり, D群とI群及びII群との間にそれぞれ有意差を認めた。 $(P < 0.01)$  また, C.O. 及び C.O./体重については, これら3群間に差を認めなかった。

## 考 察

急性肺胞性低酸素症に伴う肺水腫には, 肺高血圧症が大きく関与していると思われるが, 今回著者は肺切除に加えて低酸素負荷を行ない, 各段階における血圧, 血流量等の血行動態及び, 残存肺の血管外肺水分量を測定した。

また, 低酸素性肺血管収縮反応において, 低酸素刺激は, 肺血管平滑筋に直接作用するのか, あるいは mediator を介して間接的に作用するのかは今のところ不明であるが<sup>8)</sup>, 平滑筋の収縮には Ca の関与が不可欠と思われる。そこで Ca 拮抗剤 (Diltizem) の低酸素性肺血管収縮反応に及ぼす影響についても観察した。そして, これらの結果を比較検討し, 低酸素症が肺水腫の発生にどのように関与しているかについて, 考察を加えた。

### 1) 血管外肺水分量からみた肺水腫の発生要因

まず, 予備実験の結果をみると, 一番条件の厳しかったD群では, 他群との間に  $Q_{wl}/dQ_l$  の統計学的な有意差を認め得なかったが, 組織学的には54.5%に軽度の水腫像を認めた。肺水腫の成因は, 肺血管からの水分の漏出と, その排泄との間に生じる不均衡によるとされているが, 肺血流量約2倍, 平均肺動脈圧29.0 mmHgの条件下では, この間の均衡が辛くも保たれている事を示すものと思われる。左肺全摘に加えてさらに右上葉を切除し, 実験条件を厳しくしたのが, 本実験である。I群とII群とを比較すると,  $\bar{P}_{PA}$  の高いI群の方が,  $Q_{wl}/dQ_l$  も高値を示している。次にD群とI群, II群とを比較してみると, I群, II群とも有意に  $Q_{wl}/dQ_l$  は増加しているが, D群とII群との間に  $\bar{P}_{PA}$  の差は認められてはいない。これら群間の体重, C.O. 及び体重で基準化した C.O. について統計的に差を認めないことから, D群に比べ, 残存肺の単位容積あたりに流れる血流量の多いII群

の方に, 血管外への水分の漏出が多いことを示している。つまり, 肺動脈圧が高い程, また肺の単位容積あたりの血流量が多い程, 肺水腫は発生し易くなると思われる。実測値から, 低酸素症が関与する肺水腫は, 肺血流量が2倍あるいはそれ以上に増加しない限り, 平均肺動脈圧が29 mmHg以下では発生しにくいと思われる。これは犬での我々の実験であるが一方, HAPEの臨床例では, 平均肺動脈圧が46 mmHg<sup>6)</sup>と報告されており, しかも心拍出量の増加は認められていない。このことから, 上の実験結果は, HAPEの臨床例に近似しているものと思われる。

### 2) 低酸素性肺血管収縮反応に対する Ca 拮抗剤の効果

血管の性質は, その種や部位により変化が大きく複雑であるが, 血管平滑筋の収縮に Ca がどの様に関与しているかについては, 次の様に考えられている<sup>9)</sup>。

血管平滑筋の収縮は, Ca が電位依存性 Ca チャンネル (PDC) か, 受容体作動性 Ca チャンネル (ROC) を通って細胞内に流入することから始まる。ROC から流入した Ca は, 筋小胞体から Ca を放出させる。また細胞膜の内側からも Ca を放出させると思われる。細胞内 Ca 濃度が増加すると, Ca と Ca 受容蛋白である calmodulin が結合し, myosin lightchain kinase を活性化させ, myosin の lightchain に附燐酸反応を生ぜしめる。この結果, actin と myosin が相互に作用し, 筋収縮が起こる。さらに筋の収縮を持続させるには, もっと多量の Ca が PDO か ROC から流入しなければならない。

今回の実験で, Diltiazem 投与群 (II群) では非投与群に比し, 肺動脈圧の上昇が有意に抑制された。この事実は低酸素性肺血管収縮反応には Ca が関与していることを示唆するものである。Ca 拮抗剤の低酸素性肺血管収縮への影響については, 1976年に McMurty 等<sup>10)</sup> がラットの摘出環流肺を用いて, Verapamil が低酸素性肺血管収縮を抑制すると報告したのを始めとして, Nifedipine についても同様な報告がなさ



れている<sup>11)</sup>。これら Ca 拮抗剤が肺血管平滑筋の収縮反応のどの過程に、どの様にして働くかは、心筋への作用ほどには尚、明らかにされていないが、現在、次の様に考えられている<sup>9,12)</sup>。即ち、Verapamil は ROC を通る Ca 流入を抑制するのであろうと推測されており、Diltiazem はこの他に、Na-K ポンプや ATP 依存性 Ca ポンプに作用して、細胞内の Ca を減少させるのであろうと推測されている。その他に Ca が関与する血管作動物質の放出にも影響を及ぼす可能性があるが<sup>13)</sup>、作用機序がいかにあれ、Ca 拮抗剤が、肺の低酸素性血管収縮反応を抑制し、肺動脈圧の上昇を軽減させることは明らかである。

### 3) 肺疾患に対する Ca 拮抗剤の臨床応用

今回の実験により、Ca 拮抗剤が低酸素性肺高血圧症と血管外肺水分量の軽減に対し、効果が有ることが示されたが、これは低酸素が関与する肺水腫に対する治療薬として期待され得るものと思われる。従来から、Diltiazem は冠動脈攣縮の治療薬として広く使用されており、冠動脈の拡張、体動脈圧の低下、心拍数の低下、心拍出量の増加等の作用を持つものである。本実験でも Diltiazem 非投与群では、低酸素症の影響によると思われる体動脈圧上昇が認められたが<sup>14)</sup>、投与群では認められず、これは Diltiazem の抑制作用によるものと思われた。

Ca 拮抗剤の肺疾患への使用については、Simonneau ら<sup>15)</sup> が COPD の急性呼吸不全例に Nifedipine を用いて、肺動脈圧の低下、心拍量の増加、酸素運搬能の改善等を報告しており、Muramoto ら<sup>16)</sup> も COPD による肺高血圧症例に Nifedipine を使用して、同様な報告をしている。長期的な効果については推測の域を出ないが、Ca 拮抗剤は慢性呼吸不全例に対しても病態改善に生かされ得るものと期待される。

尚、本実験に Ca 拮抗剤の中から特に Diltiazem を選択した理由は、他剤に比し、心収縮力抑制作用が弱く、臨床に用い易いであろうと思われたことと、Verapamil や Nifedipine に関しては、他の研究者らによって報告されていたためである。

## 結 語

犬を用い、肺切除に加え、低酸素負荷を行ない、Diltiazem 投与群と非投与群とに分け、これら血行動態と、血管外肺水分量とを観察し、次の様な結論を得た。即ち、

1) 犬に左肺と右上葉切除を行ない、残存肺を 12%O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> バランスの低酸素ガスで換気した結果、肺動脈圧の上昇と、血管外肺水分量の増加をみた。

2) 肺動脈圧が高い程、また肺血流量が多い程、血管外肺水分量は高値を示した。

3) 低酸素による肺水腫の発生には肺血管収縮が関与し、Ca 拮抗剤が肺高血圧症及び、肺水腫の抑制に有効であることが示された。

## 文 献

- 1) T. Whayne, Jr., and J. Severinghaus. Experimental hypoxic pulmonary edema in the rat, *J. Appl. Physiol.*, 25 : 729-732, 1968
- 2) H. Fred, A. Schmidt, T. Bates and H. Hecht. Acute pulmonary edema of altitude. Clinical and physiologic observations, *Circulation*, 25 : 929-937, 1962
- 3) H. Hultgren, C. Lopez, E. Lundberg, and H. Millar. Physiologic studies of pulmonary edema at high altitude, *Circulation*, 29 : 393-408, 1964
- 4) D. Penalzoza and F. Sine. Circulatory dynamics during high altitude pulmonary edema, *Amer. J. Cardiol.*, 23 : 369-378, 1969
- 5) S. Roy et al. Haemodynamic studies in high altitude pulmonary edema, *Brit. Heart J.*, 31 : 52-58, 1969
- 6) H. Hultgren. High altitude pulmonary edema: N. C. Staub. Lung water and Solute exchange, Marcel Dekker, Inc. New York : p 438-469, 1978
- 7) Pearce, M. L., J. Yamashita, and J. Beazell. Measurement of pulmonary edema.
- 8) Fishman A. P. Hypoxia on the Pulmonary Circulation. How and Where it acts. *Circulation Res.* 38(4) : 221-231, 1976
- 9) Zelis R., Flaim S. "Calcium influx blockers" and vascular smooth muscle: Do we really understand the mechanisms? *Ann. Intern. Med.* : 94 : 124-126, 1981
- 10) McMurty I. F., et al. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by calcium antagonists in isolated rat lungs. *Circulation Res.* 38 (2) : 99-104, 1976
- 11) Kennedy T., MPH and Summer W. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by Nifedipine

- pine. the Am. J. of Cardiol.
- 12) Irwin JN, Flaim SF. Effects of Diltiazem on cellular  $^{45}\text{Ca}$  and  $^{22}\text{Na}$  in vascular smooth muscle. Fed. Proc. 1980, 39: 1071 Abstract
- 13) Rubin RP. The role of calcium in the release of neurotransmitter substances and hormones. Pharmacol. Rev. 22: 389-428, 1974
- 14) Sylvester J. T., et al. Hypoxic and CO hypoxia in dogs: hemodynamics, carotid reflexes, and catecholamines. Am J. Physiol. 236(1): H22-H28, 1979
- 15) Simonneau G. et al. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. N. Engl. J. Med. 304: 1582-1585, 1981
- 16) Muramoto A. et al. Nifedipine reduces pulmonary arterial pressure at a comparable cardiac output in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Circulation 64. Suppl. IV: IV-179f 1981

## THE EFFECT ON EXTRAVASCULAR PULMONARY FLUID BY LOADING HYPOXIA AND DECREASING PULMONARY VASCULAR BED

**Kazue Shimada**

*Department of Clinical Pulmonary Physiology, Chest Disease Research Institute, Kyoto 606, Japan*

Hypoxic loading of 12%O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> balans was performed in open-chest mongrel dogs with left pneumectomy and right upper lobectomy to examine the effect of change of pulmonary circulation on extravascular pulmonary fluid. Subsequently extravascular pulmonary fluid in residual lung was measured respectively in control group and Diltiazem group. In addition to left pneumectomy, hypoxic loading was performed in preliminary experiment and extravascular pulmonary fluid in residual lung was measured to result in no significant difference of left atrial pressure, cardiac out put and systemic blood pressure in both groups.

In the higher pulmonary artery pressure and the more pulmonary blood flow, extravascular pulmonary fluid demonstrated the higher value.

It was concluded that Diltiazem, Ca antagonist, suppressed hypoxic pulmonary vasoconstriction and reduced pulmonary hypertension.