

原 著

迷 走 神 經 肺 水 腫 の 研 究

〔第1篇〕 病 理 形 態 学 的 研 究

京都大学結核研究所 外科学部（主任 教授 長石 忠三）

鄭 茂 松

〔目 次〕

緒言

第1章 実験材料ならびに実験方法

第1節 実験動物

第2節 実験方法

I 実験方法ならびに標本作成法

II 肺血管ならびにその随伴気管

支の計測法

第2章 実験成績

第1節 肺胞の変化

第2節 肺血管の変化

第3章 綜括ならびに考按

結論

文献

緒 言

両側頸部迷走神経切断による肺水腫は Valsalva¹⁾ が1740年に報告して以来、その発生機序について多数の研究がなされている^{2)~14)}。

これら、多くの研究も実験方法の相違や観察方法の違いなどのため、今でも明確な統一された結論が得られていない現状であるが、所謂迷走神経肺水腫の成因として示唆されてきた数多くの研究は次のように要約される。

すなわち、

1) 両側迷走神経切断に随伴する喉頭神経麻痺と気管、気管支粘膜の感受性の低下によって惹起される窒息。

2) 心肺血行動態の変動による肺脈管外への血液成分の漏出の増加とその異常な貯溜：

A) Hering-Breuer 反射の遮断による肺胞内陰圧の増加

B) 肺血管運動神経の変調による血管緊張の変化

C) 胸廓内圧の変化に伴う静脈還流の変動

D) 肺漏過面積の増加や肺毛細血管透過性の亢進

3) 肺平滑筋緊張の失調

4) 血漿膠滲圧の低下など全身性循環体液の変化などがその成因であるとされている。

これらのうち、両側の迷走神経切断によって、肺血管にどのような変化が惹起されるかは、実験的にたしかめられていない。

そこで私は両側頸部迷走神経切断後、肺血管に起こりうる病理形態学的な変化を Staub が考案した生体臓器の急速冷凍法¹⁵⁾を応用して観察した。

第1章 実験材料ならびに実験方法

第1節 実験動物

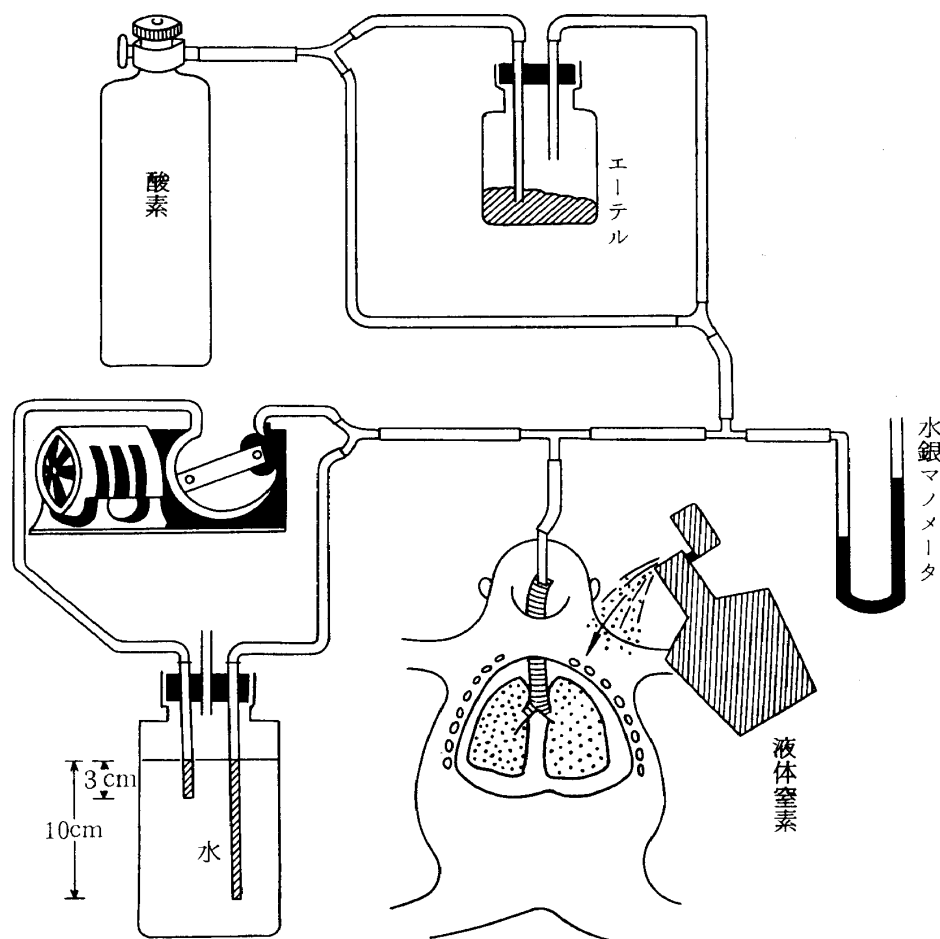
実験動物はモルモット40匹で、これを13匹の対照群と27匹の切断群とに分けた。

第2節 実験方法

I 実験方法ならびに標本作成法

実験方法としては、まずエーテル麻酔下で気管にカニューレを挿入し、次いで両側の頸部迷走神経を切断

図 1 急速冷凍法の実験図



した後、経時的に呼吸の変化と肺水腫症状の発生とを観察し、その後、気管内圧を陽圧(呼吸時+3cm H₂O, 吸気時+10cm H₂O)に保ちつつ直ちに開胸して肺を充分露出させ、右下葉に液体窒素を急速に注いで、肺を瞬間的に固定した。(第1図)

冷凍後すみやかに右下葉から固定された肺組織を2, 3片取り出し、その肺組織を-30°Cのもとで、第1表に示す固定液を用いて冷凍置換法で3ないし5週間固定した。

その後、標本を-30°Cの低温下で純アルコールに、

表 1 生体臓器の急速冷凍法に用いた標本固定液(3A液)

1) Alcohol, absolute ethyl	2700c.c.
2) Aceton	900c.c.
3) 5% Acetic acid, glacial	180c.c.
4) 5% Mercuric chloride	180Gm.
5) 5% Picric acid	180Gm.
6) ½ Teaspoon K ₂ C ₇ O ₇	

4ないし12時間、2回浸し、3回目には室温のもとで純アルコール・エーテル混合液に浸した。

以上の固定が済んだ標本にツエロイディン (Zelloidin) 包埋を行なって、10μと30μとの連続切片を作成した。

なお、組織の染色にはファスト・グリーン (Fast Green) とクロモトロプ (Chromotrope) とを用いた。本染色法では、筋線維、赤血球、細胞核などは赤色に染まり、網状線維や膠原線維などは緑色に染まるので、肺血管とその随伴気管枝の観察ならびに計測に役立った。

両側迷走神経切断後の観察時間は15分、25分、35分、45分、65分、90分および135分などである。

対照群では、迷走神経の切断は行わずに、ポリエチレン製の気管カニユーレの挿入のみを行ない、切断群の場合と同様な観察と標本作成を行なった。

なお、私は気管カニユーレからの血性泡沫性漏出液と漿液性液体の排出とをもって肺水腫症状の招来とみなした。この際、特にエーテルの刺激により招来され

表 2 肺水腫症状の発来頻度表

群 別	経過時間(分)							
	15	25	35	45	65	90	135	合 計
対 照 群	0/3	0/2	0/2	0/1	0/1	1/2	0/2	1/13
迷 走 神 經 切 断 群	0/3	0/4	1/4	1/3	2/5	4/4	4/4	12/27

た滲出液との鑑別に注意した。

II 肺血管ならびにその随伴細気管枝の計測法

肺動脈系の変化の程度は肺動脈血管の最短内外径の比率および肺動脈とその随伴気管枝との最短外径の比率とで表わしてみた。

肺静脈系の変化の程度は、それに随伴する気管枝に缺けているため、比較計測が難かしく、単にその組織学的所見のみを観察した。

第 2 章 実験成績

時間的にみた肺水腫症状の発来頻度は第 2 表の通りである。すなわち、対照群では90分群の1匹を除いて、肺水腫症状は認められず、切断群では切断後35分から症状が現われ、その後、時間の経過とともに症状の発来頻度が高くなり、90分以後では全例に肺水腫の症状が現われている。

また、両側頸部迷走神経切断後の変化の中で、最も著明にみられることは、第 3 表に示すように、Hering-Breuer 反射の遮断による著じるしい呼吸数の減少および吸気相、呼気相の変化、特に吸気相の著じるしい延長である。

第 1 節 肺 胞 の 変 化

第 2 図で見られるように、対照群13匹中2匹に異常所見が認められたが、その程度は軽く、散在性に肺胞壁の肥厚、融合を認められるに過ぎなかった。

これに反し、切断群では27匹中15匹に異常所見が認められた。特に90分群と135分群では第 3 図および第 4 図で示すように、肺胞の実質化と肺動脈の強度の屈曲縮小、内径の不同および閉鎖断裂などが数多く認められた。

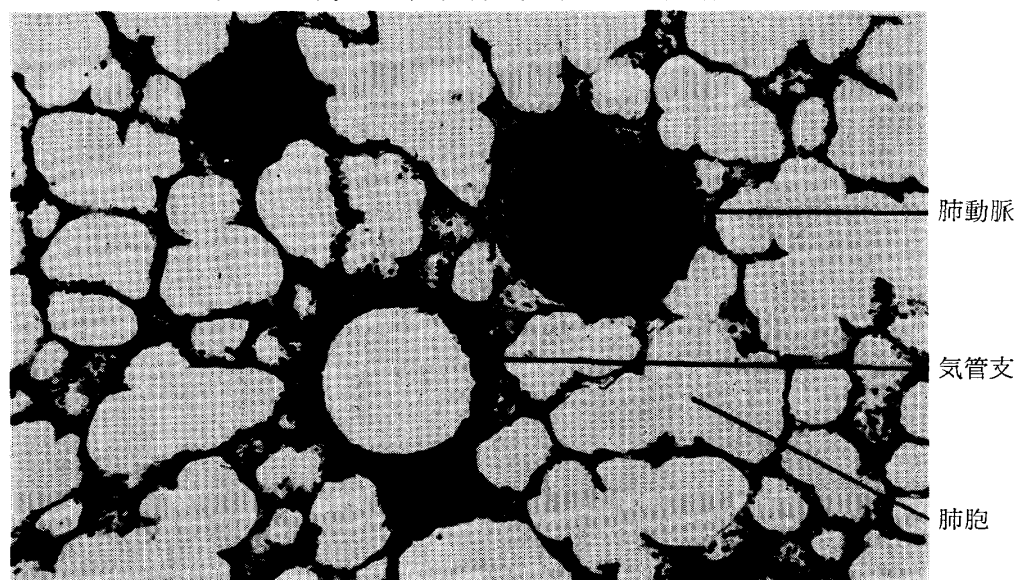
第 2 節 肺 血 管 の 変 化

対照群および切断群での肺血管の経時的変化を、肺動脈血管の最短内外径の比率および肺動脈とその随伴気管枝の最短外径の比率とで表わすと、第 4 表から第 7 表にしめす通りである。すなわち、まず肺動脈とそ

表 3 呼吸の変動及び肺水腫の発来頻度

実験群別	実験番号	呼 吸 数		肺 水 腫 症 状	組織学的肺水腫所見
		術 前	術 後		
対 照 群	15	20 23 36	72 92 102	80 90 96	— — —
	25	19 22	76 80	64 84	— —
	35	21 37	92 96	80 90	— —
	45	35	98	88	—
	65	39	92	84	—
	90	34 40	94 102	92 72	— +
切 断 群	135	25 27 32	92 72 116	84 67 88	— — +
	15	11 14 15	74 84 96	18 20 30	— — —
	25	2 7 10	78 76 104	12 12 18	— — +
	35	1 8 9 4	138 86 90 88	22 22 23 13	— — — —
	45	3 12 17	86 72 100	8 28 24	— — +
	65	5 6 13 16 18	94 80 72 88 72	18 14 28 24 22	— — — — +
群	90	29 31 33 38	68 94 92 86	16 22 18 18	— — — —
	135	24 26 28 30	92 92 84 88	18 12 24 24	— — — —

図 2 対照群 (90分例) 肺 の 組 織 像



肺泡ならびに肺動脈に変化がみられない。

の随伴細気管枝との外径比率についてみると、第4表にみるように、対照群ではカニューレの挿入後45分より比率がやや増大する傾向がみられる。一方、第5表にみるように、切断群では神経の切断後、35分群までは対照群に比べてなんら変りもないが、その後、時間

の経過とともに、著明な減少を示して来る。これらの関係は第5図のように各々の平均値についてみるとさらに明らかになって来る。

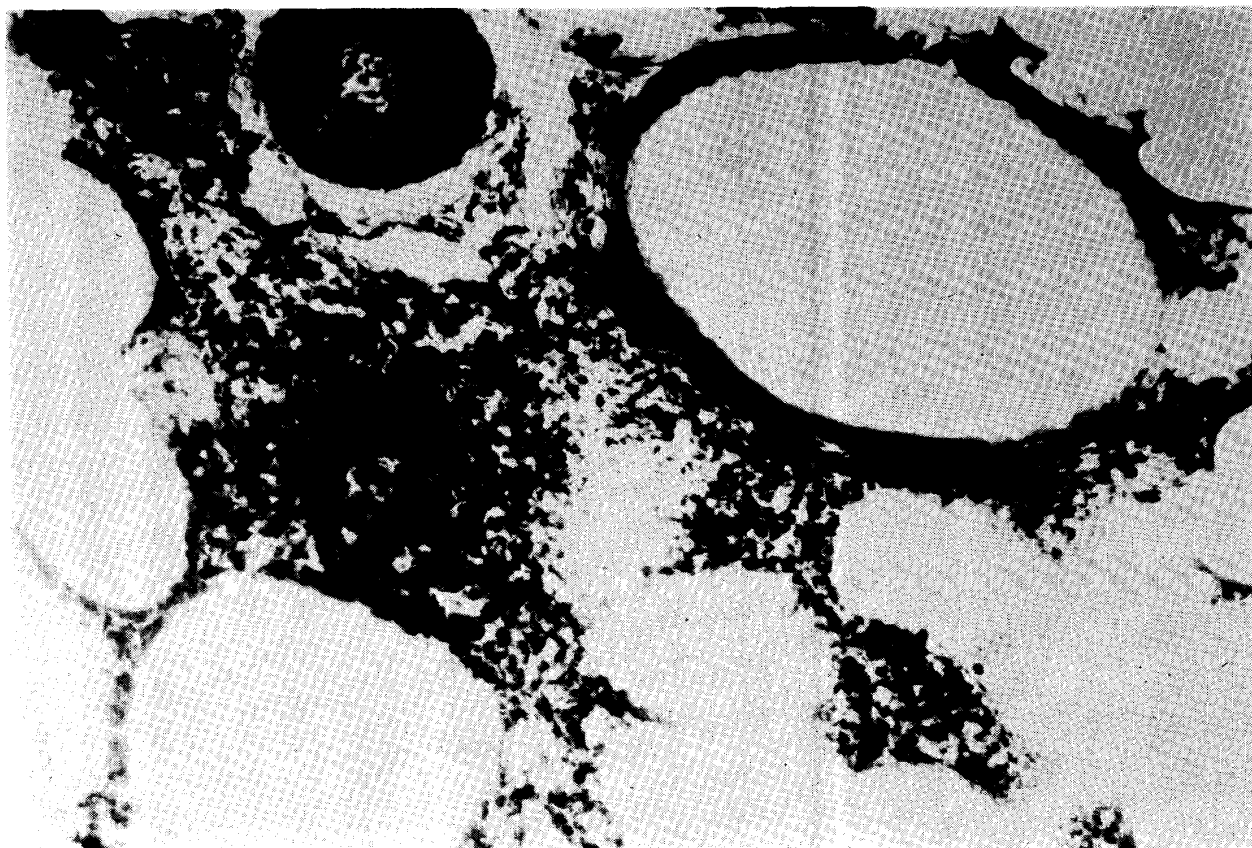
次いで、肺動脈の血管内外径の比率についてみると、第6表にみるように、対照群では90分群を除いて

図 3 切断群 (90分例) 肺 の 組 織 学 的 変 化



漏出液の貯溜による肺動脈周囲部のリンパ腔の拡大、肺動脈の収縮、ならびに肺泡の実質化がみられる。

図 4 切断群(135分例)肺の組織学的変化



肺胞の融合，毛細管の鬱血，それに肺動脈の著じるしい収縮がみられる。

は一般に大差がみられないようである。しかし，第7表にみるように切断群では15分群は対照群に比べて格別な変化は認められないが，その後時間の経過とともに著明な減少を示している。特に筋層の厚い直径 250μ から 400μ の細動脈では変化の程度が著じるしいようである。この関係を第6図の平均値でみると，さらに明らかになって来る。

肺静脈の変化は気管枝との位置的関係から，比較計測により，数字でもってその縮小，拡大を表わすことは難かしいが，組織学的に観察してみると，第7図に示すように，両側迷走神経切断後早期から切断群では，対照群に比べて，より大きく満月様に拡張され，血管壁はそのため薄くなり，また，異常に拡大された血管内腔には赤血球が緻密に充満されていることが認められる。このような肺静脈の鬱滞像は，切断後，時間の経過とともに著しくなる傾向のあることが見られている。

以上のように，肺水腫の発来に当っては，肺動脈では血管の狭少がみられ，肺静脈では血管の拡大が見られている。

第3章 綜括ならびに考按

表 4 肺動脈とその随伴気管枝との直径比率(対照群)

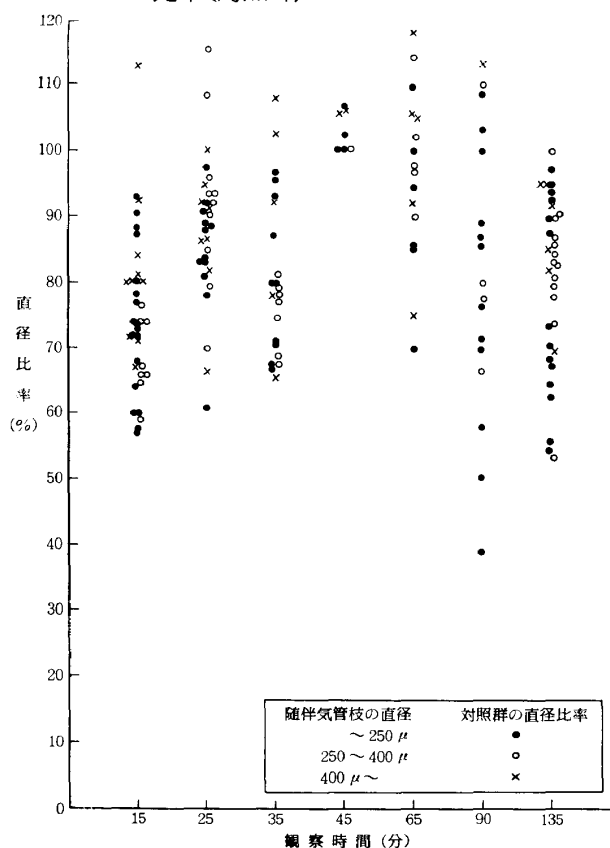


表5 肺動脈とその随伴気管枝との直径比率(切断群)

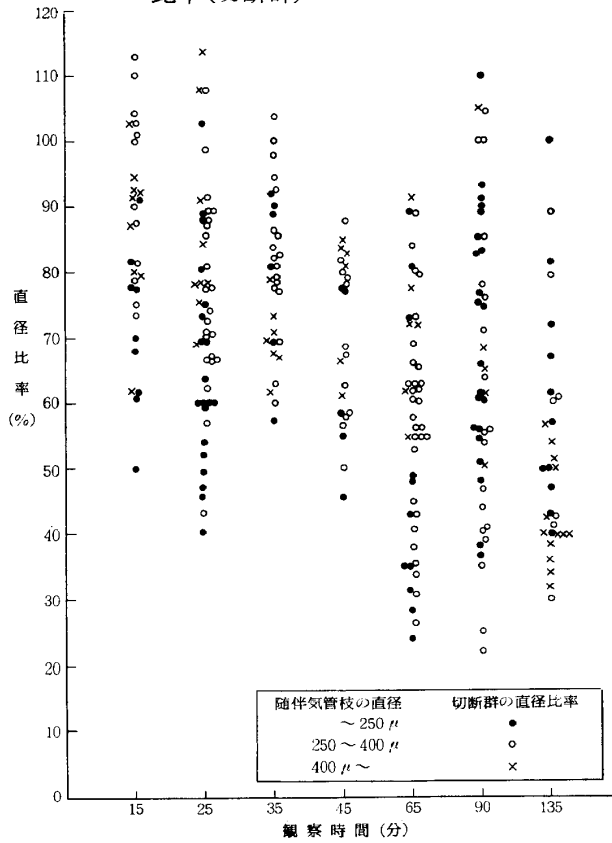


表6 肺動脈内外径の比率(対照群)

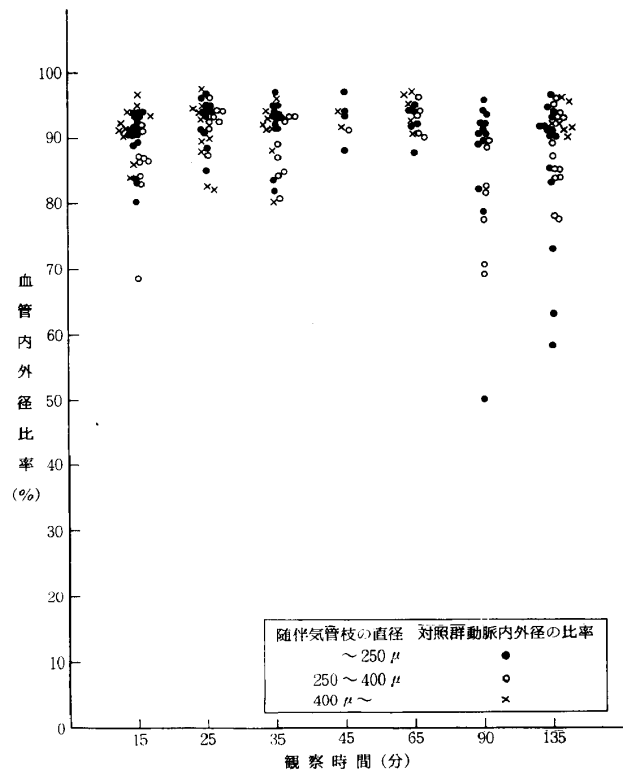


図5 肺動脈とその随伴気管枝との直径比率(平均値)
(肺動脈：随伴気管枝)

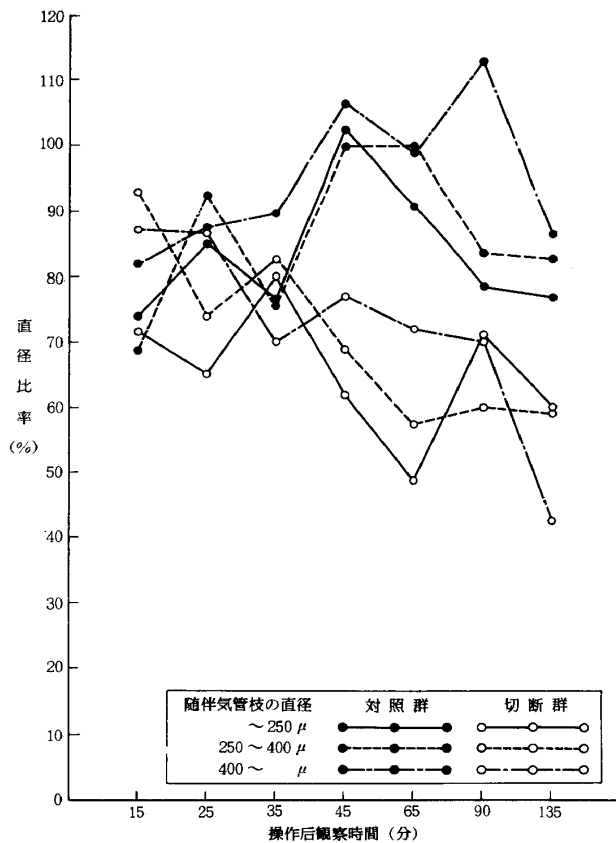


表7 肺動脈内外径の比率(切断群)

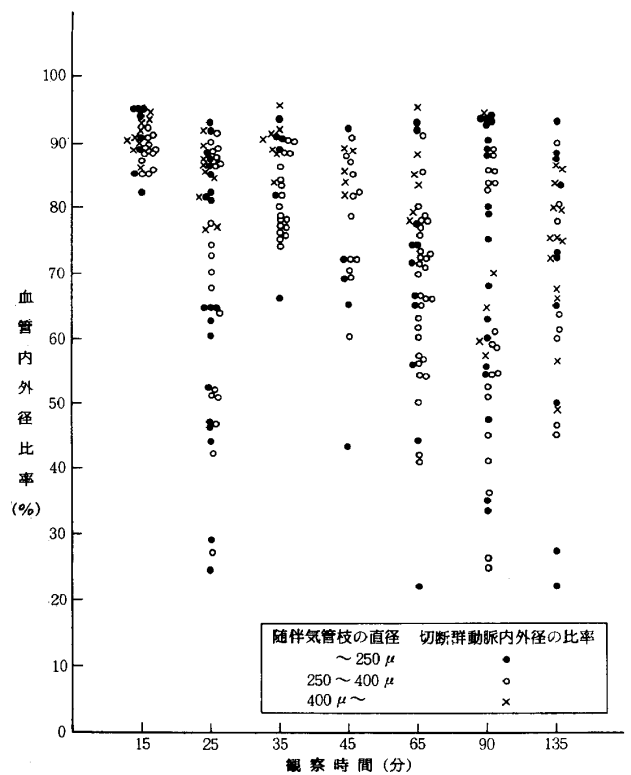
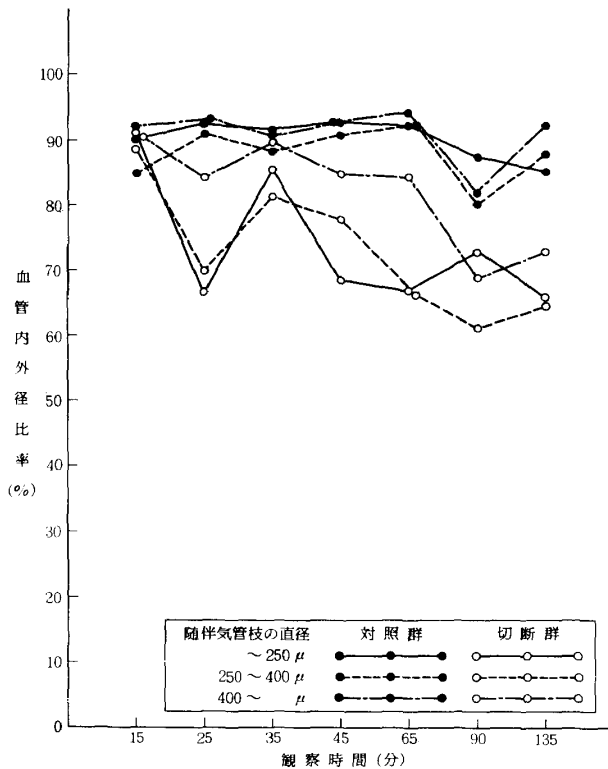


図6 肺動脈内外径の比率(平均値)



両側迷走神経の切断によって、なんらかの機序で、肺の血管外への水分の異常な貯溜を惹起することは、古くから知られてきた。

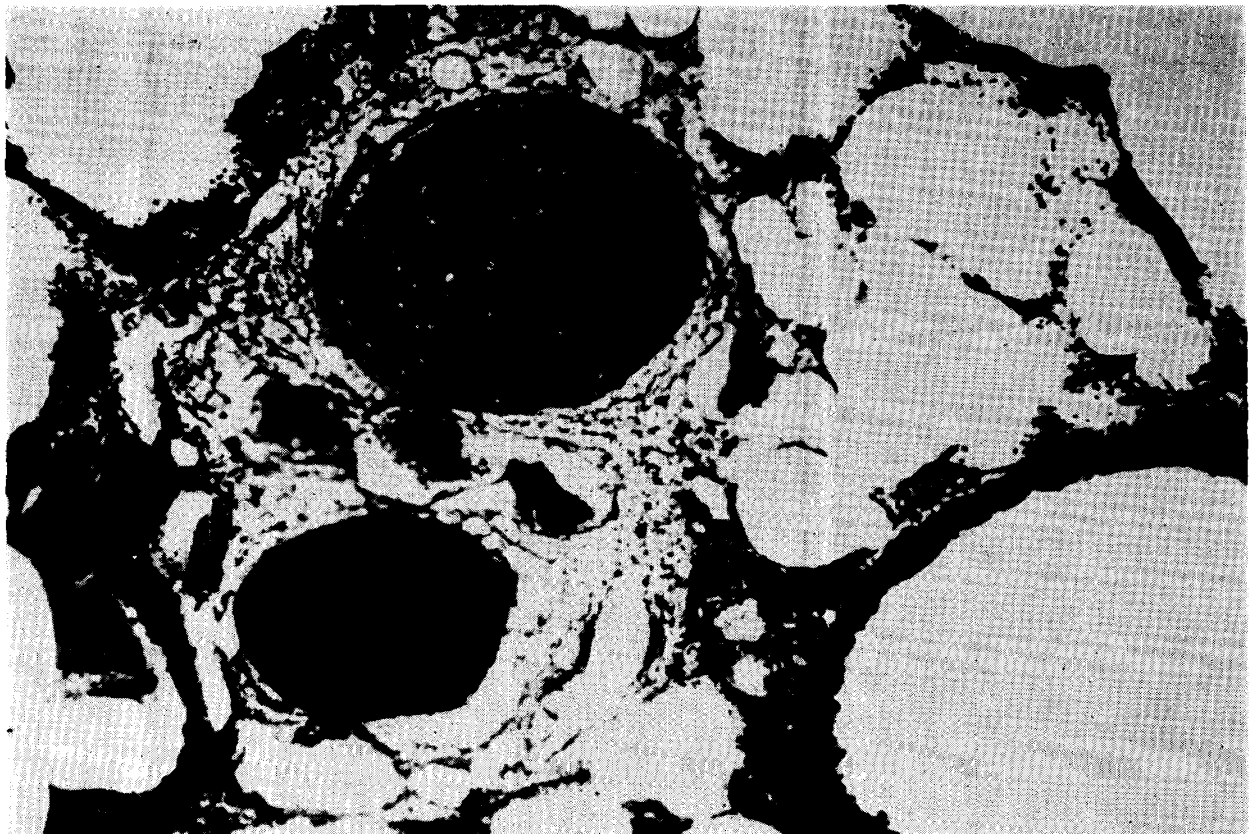
この肺水腫の発生機序は複雑多岐にわたるものであり、これを単一の機序で説明することは無理であるが、血行力学の立場からみて、肺循環系の血圧上昇および血流の鬱滞は、肺に於ける水分の漏出と吸収との不均衡に大きく関与していることは疑いがないようである。

周知のように、肺循環系はきわめて弾力性に富む脈管系から成り立ち、構造的ならびに機能的にも体循環と著しく異なっている。

それであるから、肺血管の拡大度 (distensibility) と血管内腔の増減とは肺血流に対する抵抗を著しく変化させ、肺循環系の血管内圧および血流の鬱滞に強い影響を及ぼすことになると思われる。

そこで、まず動脈側の実験結果から、肺水腫の発生時に於ける肺血管の変化について考えて

図7 切断群(90分例)肺の組織学的変化



肺静脈の拡大に比べて、肺動脈は著しく収縮している。また血管周囲のリンパ腔拡大がみられる。

みたい。

さて、肺血管の調節機構については、今まで血中酸素分圧、炭酸ガス分圧或は pH の変化、またはヒスタミン様代謝産物などに対する血管の局所的反射機序、心拍出量、さらに肺外化学受容器など多くの反射経路の刺激からくる肺血管の自律神経支配、などの因子によって支配されていると考えられてきた。

さらに自律神経の肺動脈支配について、滝野は肺動脈は収縮性交感神経と拡張性副交感神経が支配していると述べ¹⁶⁾、また、肺血管に対するアノキシアと自律神経支配との相互関係については、Fishman は急性アノキシアがあっても、交感神経の血管収縮を起す作用には支障がないと述べている¹⁷⁾。

それであるから、両側頸部迷走神経切断によって生じた迷走神経中の肺副交感神経線維の切断、およびこれによって相対的に生じた交感神経優位の状態は、肺動脈系血管に収縮を惹起せしめることは相像されるところである。

文献的にみても、迷走神経肺水腫の発生と自律神経失調との相互関係について、Schiff¹⁸⁾、Kraus²⁰⁾、斉藤²¹⁾、および宮武²²⁾らは両側迷走神経切断による肺血管運動神経の失調は、肺水腫を招来する重要な因子であると述べている。

しかし、両側迷走神経切断による肺動脈の収縮は自律神経の変調による一次的な変化であるか、或は神経切断によって惹起されたなんらかの機転が二次的に肺動脈に働くかについて詳しく検討した実験は未だこれをみない。

私の実験結果によると、迷走神経切断直後および肺水腫症状がまだ招来されていない35分以前では、切断群の動脈と気管枝との直径比率および肺動脈血管内外径の比率は、両者とも対照群に比べて著じるしい変化を認めていない。

また、切断群に於ける肺動脈収縮の時間的推移をみても、その変化の程度は初めは緩やかで、45分後位から著明な変化が認められている。今、かりに肺動脈の収縮が自律神経の変調による一次的な変化であるとすれば、血管は切断直後すでに著じるしく収縮すべきであろう。

一方、肺動脈に対する自律神経の支配分布を

組織学的にみると、肺動脈中膜の平滑筋線維とその周囲の結合組織線維との間にみられる神経性終末装置は、肺動脈が末梢部になるに従い、次第に減少していると言われている。また、Euler は肺血管のノルアドレナリン量の測定による薬理学的研究から、肺血管は血管直径の大きい程自律神経の支配に富むと述べている¹⁸⁾。これらのことから考えると、末梢部の前毛細管床よりも中枢部の太い肺動脈の自律神経支配が強い筈であるから、もし、肺動脈収縮が自律神経の変調による一次的な変化とするならば、肺動脈の収縮は大きい血管の方が、より著明であるべきである。

しかし、私の実験結果では250 μ から400 μ の前毛細管部の細小動脈に一番強い変化が認められている。また、この成績は教室の加藤²³⁾および田中²⁴⁾などが急性アノキシアによる血管収縮の著明な部位は250 μ から400 μ であると発表した成績とも一致している。

また、自律神経と肺動脈の局所反射機序との相互関係については、Euler²⁵⁾、Fishman²⁶⁾は自律神経遮断およびアトロピン、ヨヒンビン、エルゴタミン、カテコラミンの投与は、ヒポキシアに対する血管の局所反射機序に支障を与えないと述べている。

以上の成績から、私は肺動脈の収縮は両側迷走神経切断の一次的な影響によるものとは考えにくく、むしろ両側迷走神経切断によって血管緊張の変調を来している肺動脈末梢部血管の局所のアノキシアに対する局所的反応によるものと考えたい。この際、勿論局所アノキシアは肺水腫による漏出液が原因となって起るものである。すなわち、肺動脈収縮は二次的な変化である。

次に、肺静脈の変化について、検討を加えたい。

まず、組織学的な構造からみて、肺静脈は大循環系の静脈と

(1) 弾力性と変形性のきわめて大きい肺組織に囲まれていること

(2) 管腔の縮小に便利な輪状平滑筋の発達していること、および

(3) 静脈弁の代りに、収縮能力を有する筋性隆起があること

などで異なっている。また肺動脈に比べて、平滑筋は薄くなっており、弾力線維の配列も異なっているが、その強靱さという点では、肺静脈の方が肺動脈よりも、まさっていると言われている。

一方、肺静脈の自律神経支配について、滝野¹⁶⁾は拡張性交感神経と収縮性副交感神経とが支配していると述べている。

このことから、両側の迷走神経切断による交感神経の優位状態は、肺静脈の筋性隆起と輪状平滑筋とを弛緩せしめ、これによる肺静脈の拡大度を増大することによって、肺の血行調節に少なからぬ影響を与えるものであらうと想像されるところである。

事実、私の実験結果では、両側迷走神経切断後、肺静脈は細小動脈の収縮が起る前から、血管の拡大がみられている。私はこのような所見を迷走神経切断による交感神経優位の状態が、肺静脈系血管により強く現われたものと考えている。すなわち、交感神経優位である血管緊張の変調状態は、胸腔内圧の劇しい変化とともに弾力線維の発育が良好である肺静脈の末梢毛細管部を、たやすく拡張させえると考えられる。

この血管の拡大は血流に対する抵抗を減らし、静脈側に於ける血流の鬱滞を招来するが、この肺静脈領域の鬱血が、呼吸の変動など多くの障碍的因子によって次第に強まり、毛細血管床の拡大限度を越えれば、ここに血管外への血液成分の漏出、すなわち、肺水腫が始まるものと考えられる。

また、モルモットの自然呼吸を観察してみると、その呼吸比率では吸気相対呼気相の比が、約1:2で呼気相の方が吸気相より長い。

私の実験では、両側迷走神経切断後 Hering-Breuer 反射の遮断により、呼吸数は瞬間的に著しく減少し、又呼吸比率も吸気相が延長し、吸気深度も増大している。

そこで、これら呼吸の変動が肺水腫発生に如何なる影響を与えるかについて考えてみよう。久保²⁷⁾らは自然呼吸時に於ける胸腔内諸血圧の

変動から、吸気では右心および肺毛細血管への血液還流に好影響を与え、また呼気では左心への血液還流に好影響を与えるであらうと述べ、Cournand らは²⁸⁾、自然呼吸時に於いても深呼吸時には左右両心の拍出量が一致しないことを認め、呼気に於いては左心の拍出量を増大し、吸気に於いては右心の拍出量を増大すると述べている。

これらの考え方から、両側迷走神経切断後の呼吸の変動、すなわち、吸気相の延長および深呼吸に伴う肺容積と肺胞内圧の変化は肺内血流分布に影響して徐々に肺鬱血を惹起するものと思われるが、これらの点については、第2篇に於いて述べたい。

結 論

私はモルモット40匹を用い、これを対照群と切断群との2群に分け、切断群では気管カニユーレ挿入後両側頸部迷走神経の切断を行ない、対照群は気管カニユーレの挿入のみを行なった。

そして、両群ともに生体臓器の急速冷凍法を用いて、経時的に肺血管の病理形態学的変化を観察し、以下のような結論を得た。

1) 迷走神経切断後、35分で肺水腫症状をみるものが現われ始め、以後時間の経過とともにその発生頻度が高くなり、神経切断後90分以降では全例に肺水腫症状が現われて来る。

対照群では、13匹中気管カニユーレ挿入後90分群中の1匹を除いて、全例に肺水腫症状が認められなかった。

2) 頸部迷走神経切断群では、肺動脈、とくに $250\mu\sim 400\mu$ の細動脈の収縮がみられる。この変化は切断直後ではみられず、以後時間の経過とともに著明となって来る。

3) 頸部迷走神経切断群では、切断後早期から肺静脈の拡大がみられる。

4) 肺動脈の収縮は両側頸部迷走神経切断による一次的な影響でなく、急性アノキシアおよび毛細静脈の拡大に対する局所的反応にもとづくものと考えられる。

また、肺静脈の変化は迷走神経切断による直

接的な影響と、呼吸の変動とにもとづくものと
考えられる。

文 献

- 1) Visscher, M.B., et al: The Physiology and Pharmacology of lung edema. Pharmacological Reviews, 8, 389, 1956
- 2) Short, R.H.D.: Pulmonary changes in Rabbits Produced by Bilateral Vagotomy. J. Path. & Bact., 56, 355, 1944
- 3) Traube, I.: Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie. I. Band, Berlin, 1871
- 4) Lober, V.: Lung edema following Bilateral Vagotomy, Studies on Rat, Guinea-pig and Rabbit. J. Exper. Med., 70, 117, 1939
- 5) Reichsman, F.: Studies on the Pathogenesis of Pulmonary edema following Bilateral Vagotomy. Amer. Heart. J., 31, 590, 1946
- 6) Visser, M.B. et al.: The Physiology and Pharmacology of Lung edema. Pharmacol. Review, 8, 389, 1956
- 7) Sussman, A.H. et al.: Importance of Pressure factors in the Genesis of Pulmonary edema following Vagotomy Amer. J. Physiol., 152, 585, 1948
- 8) 19) Schiff, M.: Die Ursache der Lungen Veränderungen nach Durchschneidung der Pneumogastrischen Nerven. Gesammelte Beiträge zur Physiologie I. Lannanne, 1894
- 9), 20). Kraus, H.: Über Lungenoedem. Ztschr. exper. path., 14, 402, 1913
- 10) Borison, H.L. and B.A. Kovocs: Central Mechanism in Pulmonary Oedema of Nervous Origin in Guinea-pig. J. Phys., 145, 375, 1959
- 11) Schmitt, G.H. and F.H. Meyers: Characterization of the Acute Pulmonary Edema that follows Vagal Section in the Guinea-pig. Amer. J. Phys., 190 (1), 89, 1957
- 12) 佐川弥之助: 生体臓器の急速冷凍法とこれを応用した迷走神経肺水腫の研究, 胸疾 8, 1186, 昭39
- 13), 22) 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, 23, 3236, 昭34
- 14), 21) 齊藤十六, 外: 肺水腫の発生に関する神経性因子, 呼吸と循環 2, 176, 昭29
- 15) Staub, N.C. and W. Storey.: Relation Between morphological and Physiological Events in the Lung Studied by Rapid Freezing. J. Appl. Phys., 17, 381, 1962
- 16) Takino, M.: Über der innervation der Lungengefässwand, besonders über das Vorkommen der Ganglionzellen an der Gefässwand der Vena Pulmonalis und Über der Verarbeitungszustande der Lungengefässnerven der Fledermans. Acta. Scho. Med. Univ. Kyoto, 15, 303, 1933
- 17), 26) Fishman, A.P.: Respiratory gases in the regulation of the Pulmonary Circulation. Physiol. Rev. 41: 214-80, 1961
- 18), 25) Euler, u.s. von.: A vasoconstriction action of acetylcholine on rabbits pulmonary Circulation J. Physiol, 74: 271, 1932 Catecholamines in the vascular wall, Acta, Physiol. Scand. 42: 338, 1958
- 23) Kato, M., and N.C. Staub.: Site of effect of hypoxia and hypercapnea on peripheral pulmonary Vasculature. J. Appl. Phys. 19: 734, 1964
- 24) 田中歳郎: 未発表
- 27) 久保克行等: 調節呼吸の心肺動態, 特に呼吸比率を中心として, 肺 5, 261, 1958
- 28) Cournand, A., et al.: Physiological Studies of the Effects of Intermittent Positive Pressure breathing on Cardiac output in man. Amer. J. Phys. 154: 162, 1948