

【学習項目】

I. 肺血流調節 (図1-8)

気管支循環(bronchial circulation)
肺循環(pulmonary circulation)
肺動脈(pulmonary artery)
肺静脈(pulmonary vein) p2
肺高血圧(pulmonary hypertension) p2
肺水腫(pulmonary edema) 図8
肺塞栓症(pulmonary embolism) P3

Q 運動時に心拍出量が増しても肺動脈圧はさほど上昇しないのは何故か? (図4-5)

Q 肺高血圧 (p2)、肺水腫 (図8) はなぜ起こる?

II. 肺における代謝と感染防御 (図9-10、表1)

血管作動性物質 (血管収縮・拡張物質)
アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme; ACE)
肺泡マクロファージ
活性酸素種 (ROS)、一酸化窒素 (NO)

Q 肺泡上皮における感染防御の仕組みは? 図10

III. 換気と肺血流の適合 (図14-19)

換気・血流比の不均衡分布
低酸素性肺血管攣縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction)

Q 換気・血流比の不均衡分布はなぜ起こるのか? (図14-15)

Q 拡散障害 (図11-13) や血流シャントは血液ガスにどのように影響を及ぼすか? (図18-19)

全身静脈血は必ず肺循環を通る (肺循環血流量=心拍出量 5L/min)

肺毛細管容量は約100mL 心臓の一回心拍出量は70mL

気管支動静脈は栄養血管で、**体循環系**に属する。

図1 肺の血管系

気管支動脈によって供給される血液の大部分は体循環に戻らず、肺静脈に注ぐことに注意。

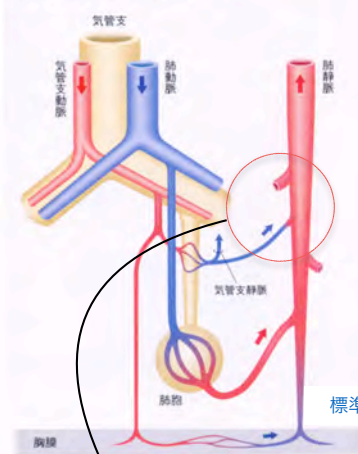
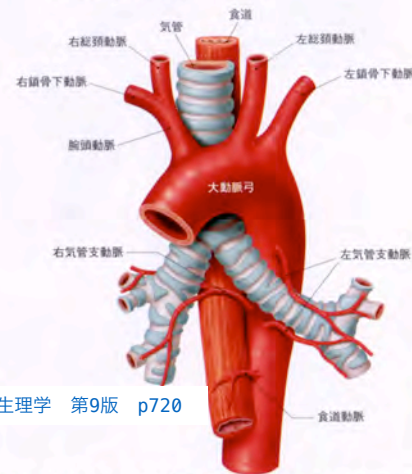


図2 気管支動脈

bronchial artery

気管支動脈は、気管支の分枝部付近の胸大動脈から起こる。左は通常2本ある。右は動脈動脈から分岐することもある。



標準生理学 第9版 p720

(真性シャント): 肺泡気・動脈血酸素分圧較差 (AaDO₂) の1要因

気管支静脈は、肺胞を通らずに (酸素化されないまま) 直接左心系に流入する。

すなわち、正常でも動脈血酸素分圧 (PaO₂) は肺泡気酸素分圧 (PAO₂) より約10mmHg低い。

肺循環は広大な毛細血管床を持つ**低圧系**である。

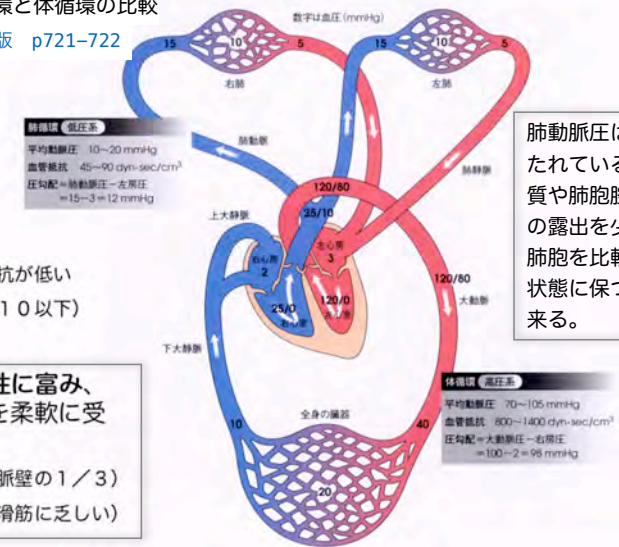
図3 肺循環と体循環の比較

標準生理学 第9版 p721-722

肺循環系は血管抵抗が低い
(体循環系の1/10以下)

肺血管は伸展性に富み、
血流量の変化を柔軟に受けとめる。

(肺動脈壁は大動脈壁の1/3)
(大動脈に比べ平滑筋に乏しい)



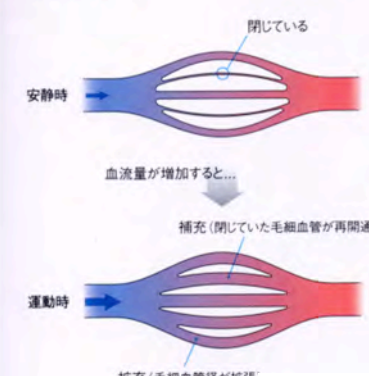
肺動脈圧は低圧に保たれているため、間質や肺胞腔への血漿の露出を少なくでき肺胞を比較的乾いた状態に保つことができる。

運動により、血流量が増大しても、

① 肺血管の受動的拡張、② 閉じていた毛細血管の再開通により、血管抵抗は減少し、肺動脈圧の上昇はわずかである。

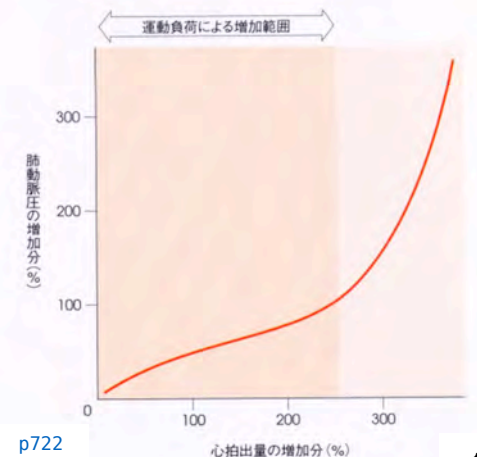
図4 肺毛細血管床の拡大

肺毛細血管床の面積は広大で、しかもかなりの予備能を持つ。血流量が増大すると、閉じていた毛細血管が開く。



標準生理学 第9版 p722

図5 心拍出量と肺動脈圧の関係



肺循環の機能特性

標準生理学 第9版 p722

1. 肺が拡張すると肺血管抵抗が上がる。

肺が拡張するに従って毛細血管は伸ばされ、内径が狭くなるので、肺毛細血管抵抗は増える。一方、肺胞外の血管は周りから陰圧で引っ張られているので、肺が縮小するに従い胸腔内圧は陰圧の程度が少なくなるために血管抵抗は上がる。両者の効果が合わさり、**安静時の肺気量位に比べ、肺気量が多いときも少ないときも血管抵抗は上がる。**

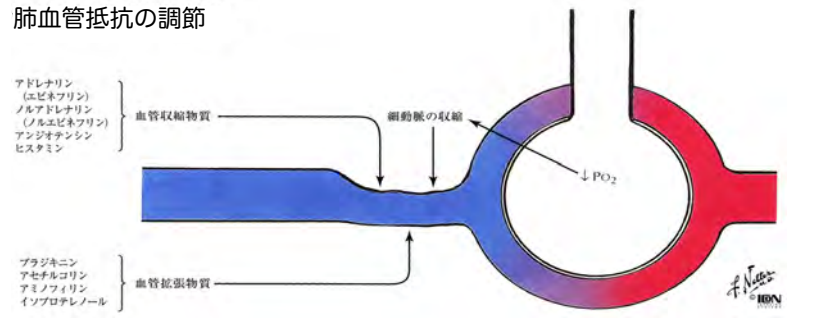
2. 低酸素の肺領域で肺血管抵抗が上がる。

低酸素性肺血管収縮は、局所の肺血流を調節し、換気の良い部分に血流を配分出来るので、生理的な状態ではガス交換にとって有利に働く。

3. 重力の影響を受けて、高位の肺領域（肺尖部）で肺血管抵抗が上がる。

立位の肺尖部は、心臓よりも高い位置にあり、その高さ分だけ血管内圧が減少するため、肺胞内圧との圧差が少なくなり、毛細血管は狭くなり血管抵抗が高くなる。**肺循環系は低圧系であるために、体循環系に比べて、重力の影響を受けやすい。** → 5ページ 図16、図17

図6 肺血管抵抗の調節



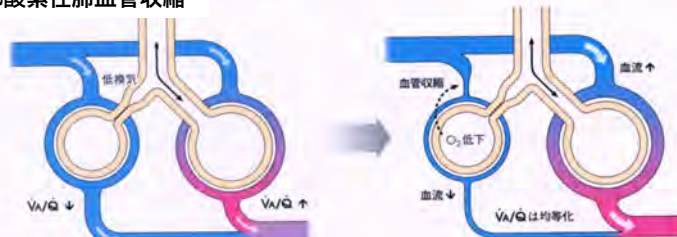
低酸素性肺血管収縮

hypoxic pulmonary vasoconstriction; HPV

肺血管は、一般の体血管とは異なり、低酸素により血管は収縮し、血管抵抗は増大する。

標準生理学 第9版 p724

図7 低酸素性肺血管収縮



生理的意義：（生体にとって合目的な反応）

1. 換気が悪くて低酸素状態に陥っている部分に行く血流を減らし、換気の良い部分に行く血流を増やすことにより、肺でのガス交換率を良くする。
2. 出生児の胎児循環（肺を殆ど通らない）から、出生後の肺循環への切り換えに対応する（肺呼吸により、急に肺に酸素が多くなると、肺血管が拡張し血流は肺に向かう）。

低酸素性肺血管収縮が生じる機序については、未だに明確な結論は出ていない。

肺高血圧

pulmonary hypertension: PH

標準生理学 第9版 p724

平均肺動脈圧 ≥ 25 mmHg
(安静時)

” 肺高血圧が続くと右心不全をきたす ”

平均肺動脈圧mPAP、平均左房圧mLAP、肺血管抵抗PVR、血流量Qとしたとき、肺循環の圧勾配 ΔP は

$$\Delta P = mPAP - mLAP = PVR \times Q$$

$$mPAP = mLAP + PVR \times Q \text{ から 肺高血圧を生じる条件は、}$$

1. 左房圧の増加mLAP：心不全、肺静脈閉塞症

2. 肺血管抵抗PVRの増加：

①肺血管床の減少 — 肺気症、肺線維症、肺結核後遺症、片肺切除など。

②肺血管閉塞 — 高地や肺疾患による呼吸不全

3. 血流量の増加：左右シャント、激しい運動、甲状腺機能亢進症

肺高血圧症が持続すると、右心系に圧負荷がかかるため右心肥大をきたし、やがて右心不全になる。**肺疾患が原因で右心肥大や右心不全になった状態を肺性心と呼ぶ。**

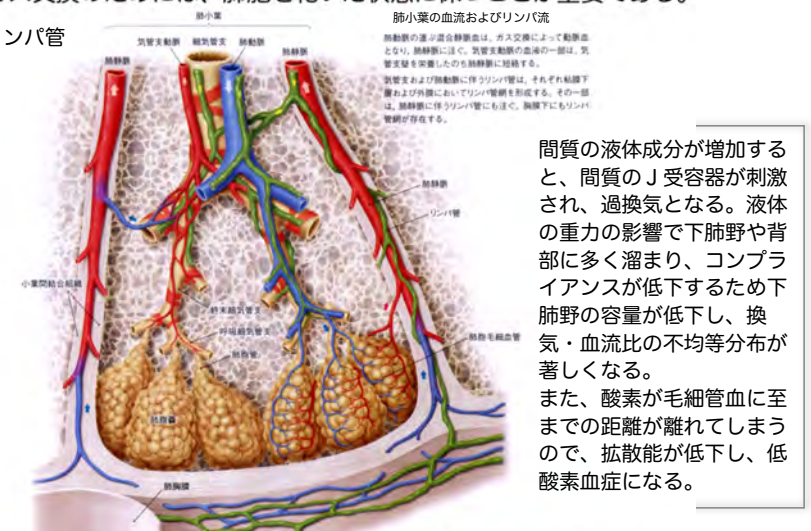
肺水腫

pulmonary edema

標準生理学 第9版 p723

効率的なガス交換のためには、肺胞を乾いた状態に保つことが重要である。

図8 肺のリンパ管

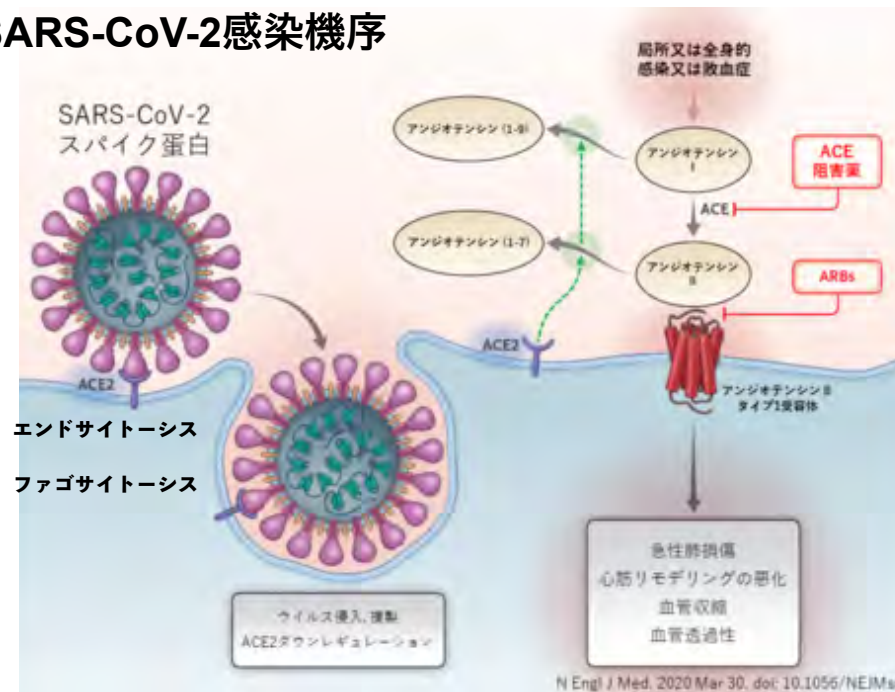


間質の液体成分が増加すると、間質のJ受容器が刺激され、過換気となる。液体の重力の影響で下肺野や背部に多く溜まり、コンプライアンスが低下するため下肺野の容量が低下し、換気・血流比の不均衡分布が著しくなる。
また、酸素が毛細管血に至までの距離が離れてしまうので、拡散能が低下し、低酸素血症になる。

肺胞内（肺実質）への水の漏出量 > リンパ管の排出量 → **肺水腫**
(肺の外側（胸膜腔）に液体が溜まって肺を圧迫して苦しくなる状態 → **胸水**)

心原性肺水腫：何らかの原因で左心室から全身へ血液を送り出す力が低下し、血液が肺に過剰に貯留する状態（それ以外を、**非心原性肺水腫**と呼ばれる）

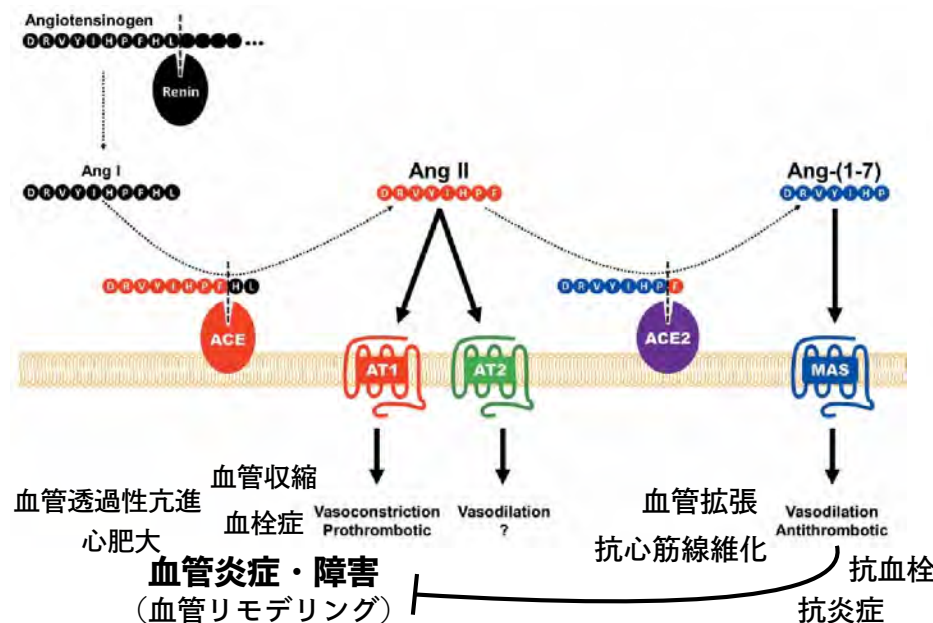
SARS-CoV-2感染機序



- ・アンジオテンシン変換酵素 (Angiotensin-converting enzyme: ACE)は、亜鉛メタロプロテアーゼであり、レニン-アンジオテンシン系の重要な調節因子である。不活性化体であるアンジオテンシン-Iを昇圧ホルモン・アンジオテンシン-IIに変換するのがACEである。
- ・ACE2は、上気道（鼻腔、咽頭、喉頭）、心臓、肺、小腸、腎臓などに高発現し、ヒトコロナウイルスSARS-CoVおよびSARS-CoV-2の受容体として働く。クライオ電顕解析によるとACE2はスパイク蛋白質と高い親和性を示す (Science. 2020;367:1260-1263)。ゆえに、スパイク蛋白質はワクチン開発の重要なターゲットになると考えられる。
- ・SARS-CoV-2ウイルスはまず上気道・鼻粘膜上皮細胞に感染し、上気道炎症（咽頭痛・鼻汁）を引き起こす。続いて、肺胞腔に到達したウイルスはII型肺胞上皮細胞（Alveolar epithelial cell type-II: AECII）に感染し、肺炎や急性呼吸窮迫症候群（ARDS）が重篤化することによる呼吸不全により死に至る。
- ・COVID-19感染者の一部に、多臓器不全が生じるメカニズムとして“サイトカインストーム”と呼ばれる免疫応答が関与している可能性が指摘されている (Lancet. 2020;395:1033-1034)。炎症組織に侵入した単球・マクロファージ、白血球からインターフェロン、IL-1 β 、IL-6などの炎症性サイトカインが急激に上昇する。特に、IL-6の炎症応答シグナルの増幅がCOVID-19感染症の重症化に関与していると考えられている。IL-6の作用を阻害する薬剤、IL-6受容体の中和抗体（抗IL-6受容体抗体、トシリズマブ）の臨床試験では、抗炎症反応や呼吸状態の改善が報告されている (Xu X et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Apr 29)

Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2)

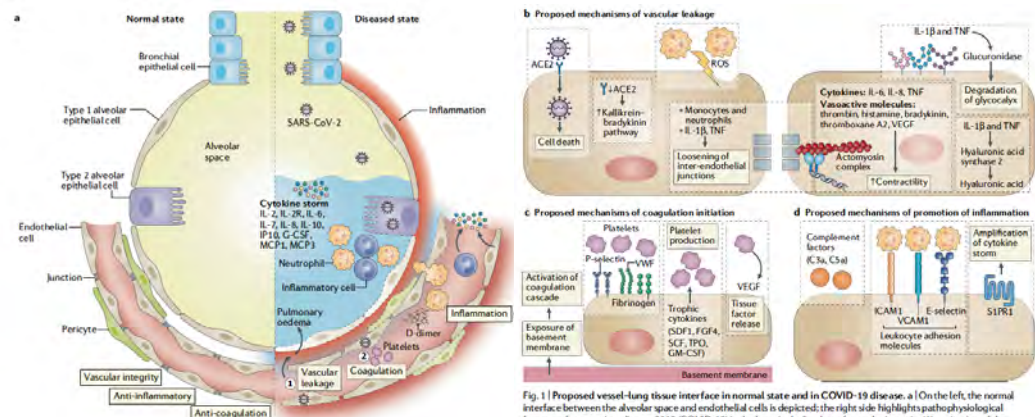
アンジオテンシン変換酵素 2



COVID-19: the vasculature unleashed

Laure-Anne Teuwen^{1,2,3}, Vincent Geldhof¹, Alessandra Pasut¹ and Peter Carmeliet^{1,4}

On the basis of emerging evidence from patients with COVID-19, we postulate that endothelial cells are essential contributors to the initiation and propagation of severe COVID-19. Here, we discuss current insights into the link between endothelial cells, viral infection and inflammatory changes and propose novel therapeutic strategies.



呼吸生理学でよく使われる記号

XY_Z : 一次記号Xで指標を表し、二次記号Yで所在を表し、さらに下付き記号Zでガス種を表す。

例) Ca_{O_2} : 動脈酸素濃度, PA_{O_2} : 肺泡気酸素分圧, P_b : 大気圧

一次記号 (大文字)		単位
C	concentration	血中ガス濃度
D	diffusing capacity	拡散能
F	fraction	乾燥ガス中のガスの割合
P	pressure	圧あるいは分圧
Q	volume of blood	血液量
\dot{Q}	volume flow of blood 注1	血流速度 (単位時間あたりの血流量)
R	respiratory exchange ratio	ガス交換率 (呼吸商)
S	saturation	ヘモグロビンの酸素飽和度
V	volume of gas	ガスの容積
\dot{V}	volume flow of gas	気流速度 (単位時間あたりのガス流量)

注1 : 記号の上にドットを付けたときは単位時間あたりの変化量を表す。

注2 : 恒常状態 steady state とは、ガス交換が肺から組織まで一定で時間変化がない状態。

注3 : ガス分圧は Torr あるいは kPa、液体の圧は mmHg か cmH₂O を用いることが多い。

二次記号

気相 (スモールキャピタル ; 小さめの大文字)

A	alveolar	肺泡
B	barometric	大気
D	dead space	死腔
E	expired	呼気
I	inspired	吸気
L	lung	肺
T	tidal	一回換気

血液相 (小文字)

a	arterial	動脈血
c	capillary	毛細血管血
c'	end capillary	終末毛細血管血
v	venous	静脈血
\bar{v}	mixed venous	混合静脈血

終末毛細血管血の記号は、本来は leaving capillary の意味で c' であったのが、以前、印刷の活字がなかったために c が使用されたそうである。

Fickの拡散の法則 : $V = K \cdot A \cdot \Delta C / X$

K : 拡散係数 diffusion coefficient

A : 膜の断面積、X : 膜の拡散距離

ΔC : 2つの相の濃度差

Henryの法則 : $C = \alpha \cdot P$ (α : ガスの溶解度)

$V = K \cdot \alpha \cdot A \cdot \Delta P / X$

$K \cdot \alpha$: Kroghの拡散係数

$D = [K \cdot \alpha \cdot A / X]$ とすると、

$V = D \cdot \Delta P$ (D : 拡散能)

肺胞でのガス交換は**拡散**による。

図11 ガス拡散の法則

ガスの拡散量は、拡散面積、ガス分圧差、ガスの溶解度に比例し、膜の厚さ(拡散距離)に反比例する。

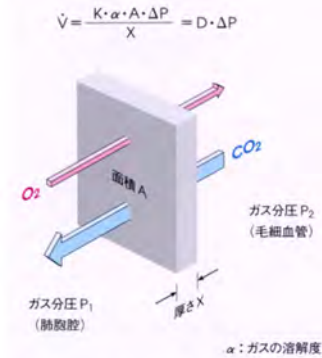
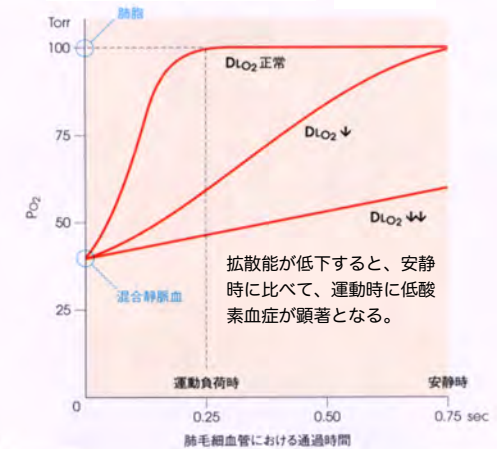


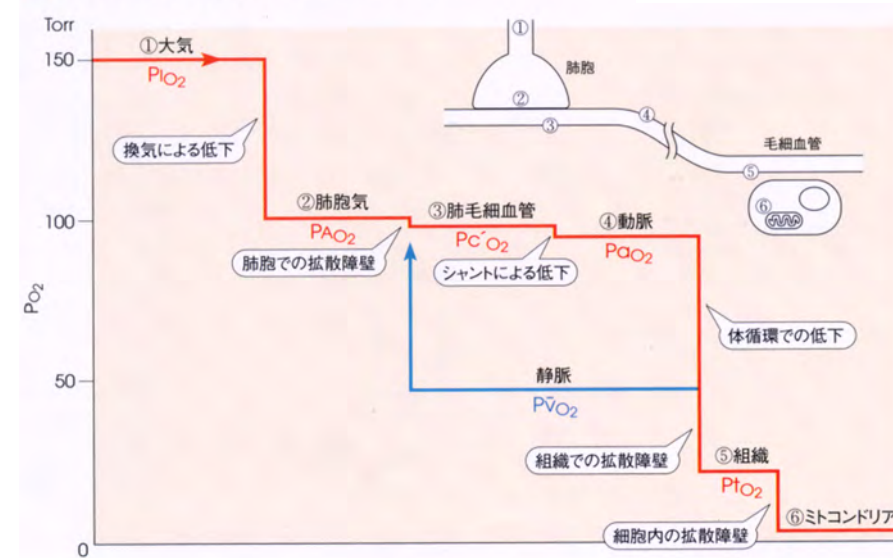
図12 肺における酸素拡散能

DLO₂

肺拡散能が低下する疾患

肺繊維症では肺の間質が厚くなるため、膜厚Xが厚くなり、肺拡散能が低下する。慢性肺気腫では肺胞が破壊され、拡散面積Aが少なくなるために肺拡散能が低下する。

図13 酸素分圧の変化 : 大気からミトコンドリアまで



種々の障壁により、酸素分圧は次第に低下してゆく。 4

換気と血流

標準生理学 第9版 p727

- ・換気・血流比の不均衡分布はなぜ起こるのか？
- ・拡散障害や血流シャントは血液ガスにどのように影響を及ぼすか？

局所肺気量は肺尖部で大きく、換気は肺底部で多い。

図14 重力の影響

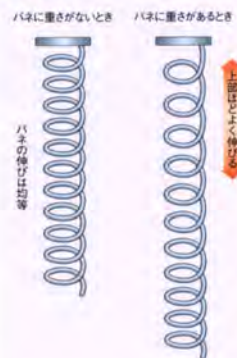
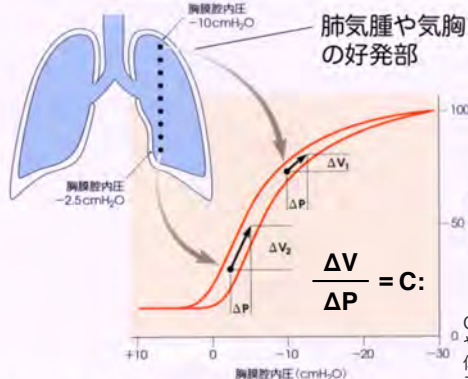


図15 換気量の不均等分布（立位）



換気を行うための胸腔内圧（胸膜腔内の陰圧）の変化の大きさは、肺尖部でも肺底部でも同じであるが、肺尖部よりも肺底部の方が圧一量曲線の傾きが大きいため、肺の換気は、肺尖部で少なく、肺底部で多く、不均等分布が見られる。

Cが高ければ「伸展しやすい肺」、逆にCが低ければ「硬い肺」であるという意味。

大人のCの正常値は、「50ml/cmH₂O」（1 mmHg = 1.36 cmH₂O）

局所血流は肺尖部で少なく、肺底部で多い。

標準生理学

標準生理学 第9版 p728

重力の影響は肺血管内圧にも及ぶ。

第9版 p723

図16 血流量の不均等分布（立位）

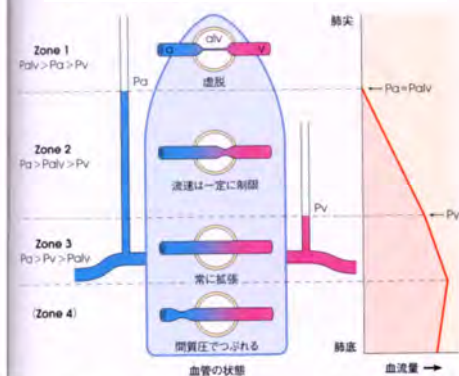
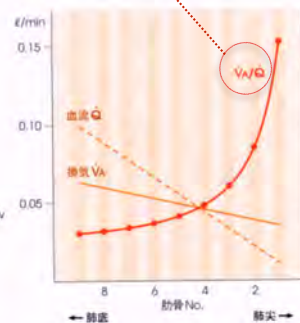


図17 換気・血流比の不均等分布



重力などのために換気・血流比の不均衡が生じる。

換気・血流比は肺尖部で大きく、肺底部で小さくなる。

換気・血流比の不均衡は、臨床上、最もよく見られる低酸素血症の原因

低酸素血症の原因は、低換気、拡散障害、シャント、換気・血流比不均衡分布

図18 呼吸不全

AaDo₂: 理想肺泡気・動脈血酸素分圧差

低酸素血症の症状:

頭痛
運動能力低下
判断力低下
錯乱
意識消失
血圧低下
頻脈

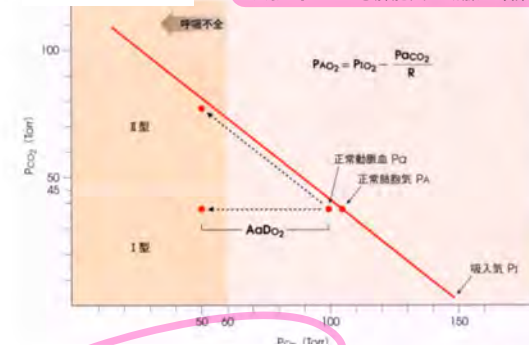


図19 AaDo₂が増加する原因

呼吸不全:

室内気吸入時のPaO₂が60Torr以下となる呼吸障害。またはそれに相当する呼吸障害を呈する異常状態



病態状態における呼吸

標準生理学 第9版 p750-

過換気 hyperventilation

身体的あるいは精神的ストレスは呼吸器系に異常のない場合でも換気を亢進する。これが異常に亢進すると過換気状態となる。PaCO₂の低下→pHの上昇（呼吸性アルカローシス）

低換気 hypoventilation （上気道閉塞、下気道閉塞、気胸）

呼吸調節系の異常や呼吸筋の収縮力低下、気道の閉塞などによって生体の代謝によるCO₂排出量が換気によるCO₂排出量よりも多い場合を低換気状態という（換気障害）。PaCO₂の上昇→pHの低下（呼吸性アシドーシス）

酸素化能障害

肺血流異常によって肺におけるガス交換機能が障害される場合

- 1) **無気肺**: 気道が閉塞され、それよりも末梢部分の含気がなくなる状態
- 2) **肺水腫**: 肺間質に異常な水分の貯留が生じる病的状態（肺コンプライアンスの低下）
- 3) **肺炎**: 細菌やウイルスによる感染
- 4) **肺塞栓**: 末梢からの血栓、脂肪、腫瘍細胞、空気などが肺動脈系で塞栓を形成し、呼吸および循環に著しい変化を起こす（チアノーゼ）
- 5) **貧血**: 血液中の酸素分圧が正常でも、極度の貧血で組織は酸素不足になる。