

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591830

研究課題名(和文) 腹臥位換気法の長期連続施行における適用限界の有無について

研究課題名(英文) Limitations of continuous long-term ventilation in the prone position

研究代表者

岡崎 直人 (OKAZAKI NAOTO)

鳥取大学・医学部・助教

研究者番号：30032204

研究成果の概要(和文): ウサギを対象に低酸素負荷に対する体位の影響を *in vivo* 実験で循環動態について、*in vitro* 実験(摘出灌流肺)で肺の傷害度について検討した。心拍数は腹(伏)臥位(P)群が、心拍出量は仰臥位(S)群が高値を示し、P群は圧、S群は流量依存性の反応を示した。灌流肺実験ではP群の乾湿重量比は有意に高く、肺血管外水分透過量は負荷前後で有意に増加した。肺内血液滞留量が多いP群の低酸素状態での長期間の適用には問題があると推測された。

研究成果の概要(英文): The effects of body position on hemodynamics during hypoxic mechanical ventilation in rabbits *in vivo*, and on the degree of lung damage caused by hypoxia *in vitro* (isolated perfused lung) were investigated. Values for heart rates and rate pressure products were high in the prone group, whereas those for cardiac output, oxygen consumption, oxygen delivery and arteriovenous oxygen difference were high in the supine group. The changes in pressure in the prone group and in flow in the supine group were thought to result from a response to hypoxia. The wet to dry weight ratio of the perfused lung was significantly higher, and the capillary filtration coefficient of lung water after hypoxic loading was significantly increased in the prone group. Long-term ventilation in a hypoxic state was apparently problematic for the prone group, as a large volume of blood pooled in the lungs.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：仰臥位、伏臥位、人工換気法、肺酸素化能、肺傷害、酸素消費量、ウサギ

## 1. 研究の背景

腹（伏）臥位呼吸による術後低酸素症の改善効果をもとに、腹臥位換気法の保護換気法としての有効性がALI（acute lung injury）やARDS（acute respiratory distress syndrome）などの傷害肺に対して検討されているが、明確な結論に至っていない。

肺傷害患者（ALI や ARDS）を対象に両体位の有効性を retrospective に調査した報告では、有意差は  $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$  での  $p=0.06$  が最高で画期的な差はなく、その他呼吸器離脱時期や入院日数等にも差はなかったものの Prone 体位の有益性は認めている。小児 ALI 患者に対して離脱時期等の改善に両体位換気法間で有意な差はなかったとの報告もある。

これらは、一時的な改善効果が結果を錯雑にしたものと推測され、長期間に及んだ場合には悪化する可能性が有るものとも考えられるが、長期間の腹臥位換気法のこのような負の局面に着眼した報告は渉猟した限り皆無であった。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、「腹臥位換気法は低酸素ストレスが改善されない状態で長時間施行した場合、肺血管の透過性等が亢進し、肺傷害を招来する換気法に転じる」といった仮説を動物実験で検証することにある。そのため、(1) 低酸素吸入による肺傷害の程度を体位との関連 (in vivo) (2) 摘出灌流肺モデルを用い、低酸素負荷が及ぼす肺体位のみの影響 (in vitro) について検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 家兔を仰臥位換気群 (S 群) および伏臥位換気群 (P 群) の 2 群に分け (各群 9 匹)、低酸素吸入状態における循環動態を観察した。麻酔の導入・維持はペンタバルビタール Na

を用いた。気管切開、挿管後、人工呼吸器で換気 (PEEP; 3  $\text{cmH}_2\text{O}$ 、TV; 6  $\text{ml}/\text{kg}$ ) し、normocania となるように呼吸回数を調節した。処置終了後 30 分時点でコントロール値を測定した。測定後直ちに S 群と P 群の 2 群とに無作為順序で分けた。体位設定後、吸入酸素濃度を 15% に切り替え、6 時間にわたる両群間の差異を観察した。麻酔維持薬、輸液薬、筋弛緩剤は輸液ポンプで持続投与した。

測定はコントロール値の採取後 1.5、3、4.5、6 時間時点とし、測定項目は動脈血圧、心拍数、肺動脈圧、呼吸回数、気道内圧 (回路内圧)、心拍出量、体温および 4.5 時間値を除いた血液ガスと酸塩基情報 (動脈、混合静脈) とした。

群間比較は Two-way ANOVA、群内ステージ間比較は One-way ANOVA で post-hoc テストは Bonferroni のアルゴリズムを利用した ( $p<0.05$ )。図中表記は、群間比較は枠内ステージ群内で両群間を比較して有意であったことを囲み枠で示し、群内比較は添え字数値で示した時間値との比較のもと有意であったことを示し、\*印で表した。誤差表記は全て  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  で表した。

(2) 家兔摘出肺を対象に 2 群 (各群 6 匹) に分け、ヘマトクリット 12% の physiological salt 液 (含 3% Hydroxyethylstarch) で灌流 (30  $\text{ml}/\text{kg}/\text{min}$ ) した。灌流開始と同時に換気ガスを混合ガス ( $\text{CO}_2$ ; 5%,  $\text{O}_2$ ; 21%,  $\text{N}_2$ ; 74%) に切り替え、灌流液の pH が 7.40 となるようにメイロン<sup>®</sup>で調整した。

動脈圧 (PAP)、静脈側の圧 (LVP)、および気道内圧 (回路内圧) 灌流量および重量変化を記録した。標本作成後、肺内水分分布を平衡・安定化させるために上記条件で 40 分間にわたって換気、灌流した。コントロール値

を測定し、二群に分けてそれぞれ 5 %酸素 (CO<sub>2</sub>; 5 %, N<sub>2</sub>; 90 %) で 2 時間にわたって換気した後、再び酸素濃度 21 % の混合ガスに切り替えて 30 分経過した時点で後値を測定し、比較した。測定項目のうち P<sub>c</sub> (pulmonary capillary pressure) は double occlusion 法により計測し、それに基づいて肺血管抵抗分画値を算出した。肺血管水分透過係数 (K<sub>fc</sub>) は等重量状態作成後静脈側灌流圧を 6 cm 高くすることにより、生じる重量変化を記録し (10 分) 初期透過係数を算出した。さらに、低酸素負荷による血管収縮能を負荷後 5 分前後の最大 PAP 値および終了時の PAP を計測し、前値との差 (ΔPAP) を両体位間で比較した。

測定終了後、灌流時状態で回路を遮断し、左肺は気管支および血管を結紮して分離し、湿乾重量比 (Wet/Dry Ratio) の測定に供した。右肺は肺胞洗浄液を採取、myeloperoxidase 活性の測定に供した。

#### 4. 研究の成果

**実験 (1):** 体重、体温はともに両群間で差は認められなかった。

収縮期血圧は、群間差は認められないものの観測期間を通じて P 群がやや高い傾向にあった。平均血圧についても群間に推移差は認められなかった。群内差は P 群では 4.5 時間まではコントロール値と比較して然程変化を示さなかったが、6 時間目には一転して全ステージに対して有意に低い値となった。

心拍数の 1.5 時間から 6 時間に至る推移は体位によって差が認められた。S 群の 3 時間値はコントロール値に対して有意に低下していた。

平均気道 (回路) 内圧はいずれの群も時間経過に伴って徐々に増加したが、両群間に差は認められなかった。

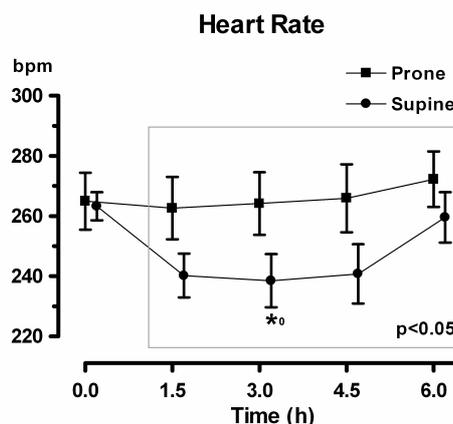


図 1. 心拍数の推移

平均肺動脈圧は、群間に差はなかったが、ともに低酸素負荷によって増加し、4.5 時間以降コントロール値に対して有意となった。

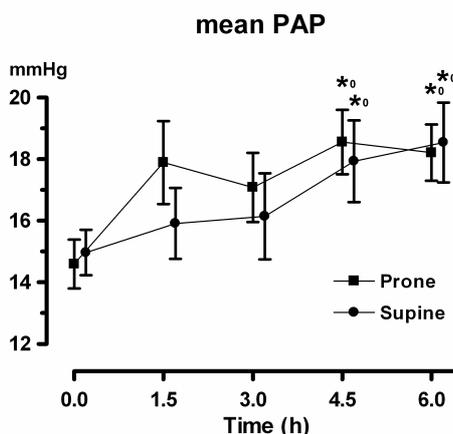


図 2. 平均肺動脈血圧の推移

Rate Pressure Product は P 群では低酸素負荷に対して恒常性が維持されていたが、6 時間目に至って有意に低下した。一方、S 群は負荷後時間経過とともに漸減し続け、4.5 時間後には有意な変化となった。

P 群の心拍出量は全経過を通じて概して変化しない推移を辿った。一方、S 群は 4.5、6 時間後にはコントロール値に対して有意に増加した。結果、後半時において両群の変化の

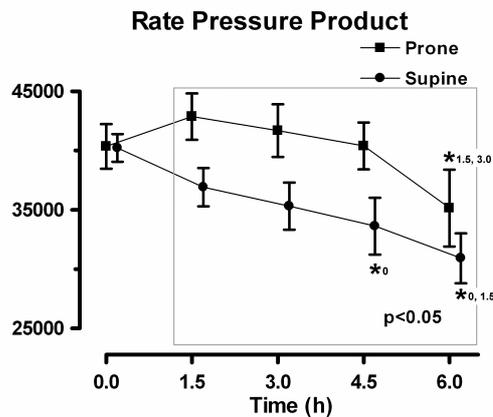


図 3 . Rate Pressure Product の推移

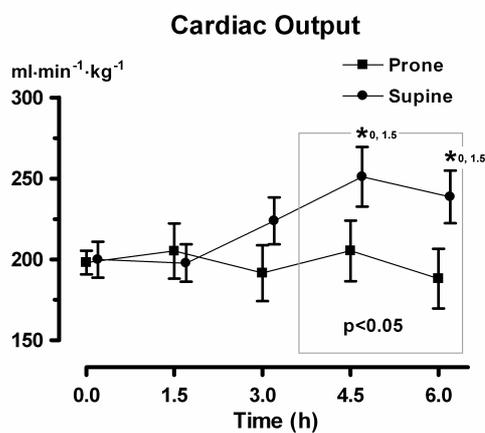


図 4 . 心拍出量の推移

態様は有意に異なるものと判定された。

Stroke Volume については 3 時間目以降の推移様態に両群間で差が認められた。群内変化については、P 群ではコントロール値に対して変化率はほぼ一定の推移を辿ったが、S 群の 3 時間目以降は有意に増加していた。動脈血液のガス分析結果に両群間の差異は認められなかった。

P 群の動静脈血酸素含量較差は時間経過と共に徐々に低下したのに対して S 群では 1.5 時間後には一度増加し、その後徐々に低下しており、両群間の推移は有意な差を示した。体重当りの酸素供給量は群間に差は認められ

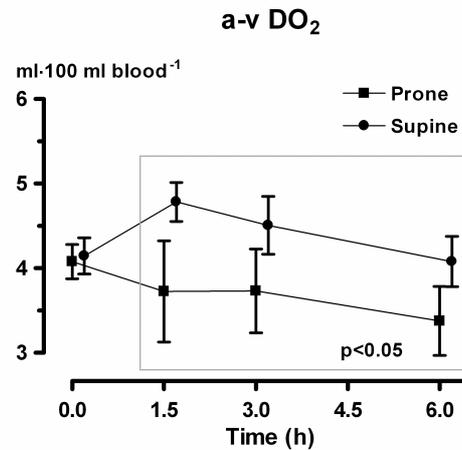


図 5 . 動静脈血酸素含量較差の推移

なかった。

一方、両群間の酸素消費量の差は 3 時間以降で認められた (図 6)。P 群は低酸素負荷に伴い減少し、3 時間値はコントロールの約 90 % に留まって以降は変化しない推移を辿った。S 群は P 群とは逆に 3 時間目にはコントロール比で約 22 % 増と有意に変化し、その後 6 時間目には約 16 % 増にまで若干ながら減少した。

酸素抽出比 (O<sub>2</sub> Extraction Ratio) は両群共に低酸素負荷により増加した。しかし、その程度は両群間で差が認められ、P 群の最高値が 0.33 に止まったのに対して S 群は 1.5 時間以降 0.4 を上回る有意な値を示した。

**実験 ( 2 ):** 低酸素 ( 5 % ) 吸入による、初期および後期 phase の ΔPAP 値は両群間で差はなかった。

肺血管抵抗の分画値は、群別ならびに分画ごとに解析した One-way ANOVA による結果は両群とも “ hypoxic challenge ” 前後の総血管抵抗に差が認められた。また、LV 圧負荷による血管抵抗の有意な変化は challenge 前において S 群の動脈のみ観察された。

肺血管水分透過係数 ( K<sub>fc</sub> ) は、低酸素負荷

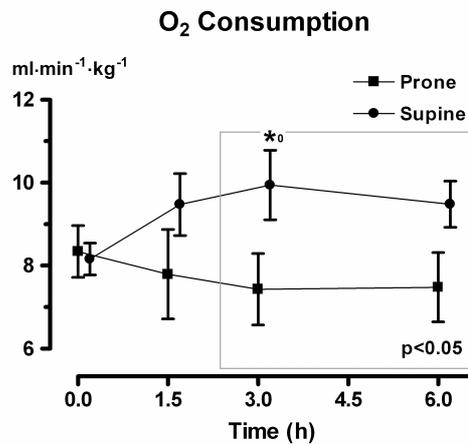


図 6 . 酸素消費量の推移

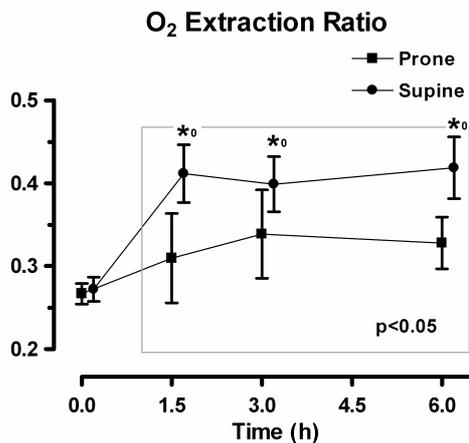


図 7 . 酸素抽出比の推移

後の P 群にはバラツキの大きい結果が認められたが、群間比較では有意な差は認められなかった ( 図 8 )。 ( しかし、P 群においては低酸素負荷処置前後を Wilcoxon signed rank test で比較したところ有意に増加していた。 ) 両群間の肺胞洗浄液の myeloperoxidase 活性値に差は認められなかった。

肺乾湿重量比は両群間で有意な差が認められた。P 群の最小値が 6.78 に対して S 群の最大値は 6.46 であった。両群間での乾重量比較においては差が認められなかった。

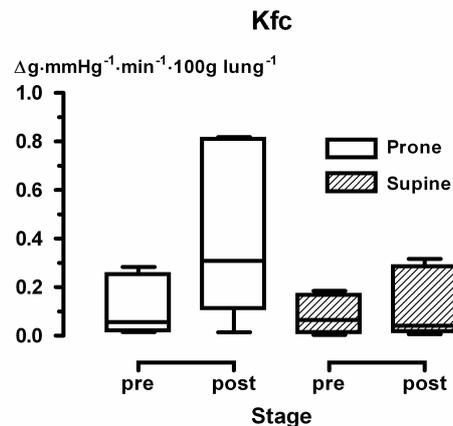


図 8 . 肺血管水分透過係数の変化

考察 ( 1 ) : 酸素濃度を決定するに当り、試行錯誤の結果、死亡例が観察されなく、中等度の肺傷害を作成する目的から酸素濃度は 15 % で、施行時間は 6 時間とした。文献値との相違については種の違いもさることながら換気法の違いが考えられる。機械的換気で PaCO<sub>2</sub> をほぼ一定に保ったが、果たして制御する必然性はあるのだろうか？ また、麻酔維持薬液のアルカリ性が功を奏したのか acidosis 偏向を防ぐことができ、呼吸条件をほぼ変更することなく実験を遂行することができた。自発呼吸法によって環境に順応した適正換気が行われていると考えると、PaCO<sub>2</sub> を制御し、また結果的ではあるが、pH を補正した本実験には検証すべき余地は残っている。

心拍出量は熱希釈法で測定したが、原理的には肺内血液量が多いと肺循環中の熱の拡散量が増えて、見かけ上心拍出量は低値を示すことが推測される。したがって今回の結果からすると P 群はさらに少ない心拍出量であった可能性が高い。しかし、Fick の拡散方程式を利用しないヒトを対象とした結果でも P 群は S 群に比べて有意に一回拍出量は少なく、心拍数は多かった。一方、心拍数は逆に S 群

の方が少ないとする結果は文献報告にもある。

血液に移行する酸素量は肺内血液量に依存する。肺内血液量が多い P 群の方が PaO<sub>2</sub> は高いのは必然的な理である。酸素化能が優れているとされる P 群は実は循環量を勘案すると酸素供給量は少ないこととなり、見かけ上の酸素化向上効果であると推測される。

酸素供給量に両群間に有意な差は認められなかったことから S 群は P 群に比べて多い心拍出量で需要酸素量を補っていたと解釈できる結果であった。この心拍出量の多さは、一方で心臓に負担が掛かっているように思われるが、Rate Pressure Product は仕事率を示していると解釈することができるので逆に P 群は S 群に比べて有意に仕事量が多いことが推測される。

酸素消費量は S 群の方が多かった。消費量は直接計測したものでないが、この差は酸素含量較差に因をなす結果で前述したように拍出量の測定原理によって左右される結果ではない（逆に差を増幅するだけで問題とはならない）。

今回の結果は文献で個別に結論付けられた心拍出量、心拍数、動脈圧、そして酸素分圧格差等の差を統合した結果を示したことになる。

結論 1：P 群は圧依存性の、S 群は流量依存性の反応と推測された。本実験結果から推測すると、S 群においては低酸素負荷直後より生体機能に減衰傾向が見られたが、P 群においては 3 時間～4.5 時間で変局点を迎え、4.5 時間～6 時間で両群が逆転していた。

(2)：灌流液組成に HES を使用した理由は、従来汎用される牛アルブミンは製造 Lot により大差があり、普遍的なデータが得られないと判断したからである。膠漆浸透圧を維持することは不可欠なために HES を選択したが、

適切な HPV 反応強度の確保し、かつ細胞内外の水分バランスが安定するのに要する時間（灌流肺重量変化）から濃度は 3% とした。総血管抵抗および PAP 基底圧の時間経過に伴う変化は両群共に変化していないことから肺の損傷は生じていない、若しくは中等度であったものと推測される。これは両群間で myeloperoxidase 活性値に差が認められなかったことから説明される。

肺血管水分透過係数 (K<sub>fc</sub>) については低酸素負荷前後を群内比較すると、P 群で有意に増加しており、負荷継続時間を今暫く延長すれば両群間に差が生じるものと推測されるが、時間制約（無処置標本の一様性の保障時間）を受け明確な結論を得るには至らなかった。一方、肺乾湿重量比には有意な差が認められている。すなわち、湿重量に差があることになり、double occlusion 法にて灌流を停止し、そのままの状態で重量を計測していることから灌流液量を反映しているため肺内充血量の差を示していることになる。

結論 2：Prone 体位による換気は肺うっ血や肺水腫へと進展する可能性が推測された。

## 5 . 主な発表論文等

- [雑誌論文] (計 0 件)
- [学会発表] (計 0 件)
- [図書] (計 0 件)
- [産業財産権] (計 0 件)
- [その他] (計 0 件)

## 6 . 研究組織

- (1) 岡崎 直人 (OKAZAKI NAOTO)  
鳥取大学・医学部・助教  
研究者番号：30032204