

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592076

研究課題名(和文)人工心肺中低頻度人工呼吸の肺保護効果の研究：臨床応用と未熟肺への基礎的アプローチ

研究課題名(英文) Lung protection in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: effect of low frequency ventilation during cardiopulmonary bypass in clinical practice

研究代表者

井村 肇 (IMURA, HAJIME)

日本医科大学・医学部・病院教授

研究者番号：40281422

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：開心術において人工心肺中に低頻度で人工呼吸を継続するLow Frequency Ventilation(LFV)法が術後肺機能を改善し患者に臨床上的利益をもたらすか研究した。LFV法は人工心肺後2時間における動脈血酸素分圧がcontrol群より有意に高く人工心肺直後の二酸化炭素分圧は有意に低値であった。肺からの乳酸流出は人工心肺後2時間でLFV群は有意に低く肺虚血再灌流障害が軽減していた。気管支粘液中IL-6、IL-8は人工心肺後2時間で有意にLFV群で抑制されていた。LFV群では術後人工呼吸時間は短い傾向があり、患者の術後経過にも有利である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study investigated whether low frequency ventilation (LFV) would improve lung injury due to cardiopulmonary bypass (CPB) in patients who underwent cardiac surgeries. Patients in LFV group showed significantly higher PaO<sub>2</sub> at 2 hours after CPB and PaC-O<sub>2</sub> was significantly lower immediately after CPB. LFV group also showed significantly lower lactate leakage from the lungs after 2 hours from stopping CPB, which suggested that LFV would reduce ischemia-reperfusion injury during and after CPB. In analysis of cytokines in bronchial smear fluid, LFV group showed significantly lower IL-6 and IL-8 than control group and thus, suppression of inflammatory response by LFV was also indicated. Since ventilation time tended to be shorter in LFV group than in control group, it is supposed that LFV can provide clinical benefit to patients of cardiac surgeries.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：人工心肺 肺障害 サイトカイン 虚血再灌流 気管支液

### 1. 研究開始当初の背景

年間 3-4 万例に及ぶ人工心肺手術では体外循環後肺障害が問題となり術後経過に多大な負の影響をもたらす医療コストを膨張させている。近年、人工心肺後の肺静脈中乳酸値と術後肺機能との相関が報告され、別の研究では人工心肺中肺血流維持が肺障害を抑制したことから肺虚血再灌流障害がその機序として注目されている。又、他の機序として開心術後肺障害の多くは無気肺で説明されるという報告がある。我々は以前人工心肺中に mucin が肺胞内に蓄積して無気肺を起こし術後 A-aDO<sub>2</sub> や PCO<sub>2</sub> の上昇と相関することを示し、この mucin 増加と肺虚血との相関関係を証明した。ここで生まれた考えが人工心肺中の人工呼吸維持である。人工呼吸維持は無気肺の予防になると同時に肺胞内に空気(酸素)を維持することにより肺組織の虚血性変化を予防する。我々は人工心肺中に人工呼吸回数を 5/分に減らし手術手技の妨げにならないよう工夫した方法(low frequency ventilation 法:LFV)の効果を、ブタを用いた基礎実験にて証明した。本研究では臨床を想定した常温 120 分の人工心肺において肺障害を様々な角度から調査した。その結果、血液ガス分析では PaO<sub>2</sub>, A-aDO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> は人工心肺後有意に LFV 群で良く、病理組織学的検討では人工心肺による肺組織変化は LFV 群で改善された。虚血再灌流障害の検討では LFV 群は気管洗浄液中 DNA 量及び肺組織中乳酸値と核酸量(ATP, ADP, AMP)の測定から虚血再灌流障害を抑制していた。このように LFV の効果は無気肺の予防と虚血再灌流障害の軽減作用に基づくもので、手術操作への影響も軽度であることから、今すぐにも臨床で活用できる方法と考えられた。

### 2. 研究の目的

上記のごとく我々は長年人工心肺後肺障害の研究に取り組んでおり、ブタ基礎実験にて人工心肺中の低頻度人工呼吸(LFV法)が著明

な肺障害軽減効果を有することを報告した。我々が考案し発表したLFV法は近年肺障害の主因として考えられる虚血再灌流障害と無気肺の両方に対して改善効果が認められており、臨床の場でも即実行可能な方法である。今回の研究ではLFV法を臨床応用し、成人開心術において本方法が人工心肺後肺障害を改善するか研究する。さらに人工心肺後の肺組織からの乳酸の流出量や気管支液中のサイトカインなどの測定からLFV法による肺保護効果の機序解明に取り組む。

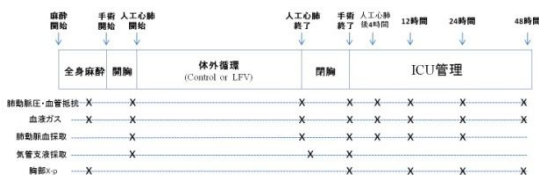
### 3. 研究の方法

開心術人工心肺中の呼吸管理を double-blind 法で Control 群(呼吸停止・大気開放群)と LFV 群(呼吸 5/分, FiO<sub>2</sub>=0.21)に分け、術後経過、術後肺機能を比較し、機序解明の為肺虚血再灌流障害(肺の乳酸流出)、炎症反応(気管支液中 IL-6, IL-8, FGF)による肺障害の比較検討を行う。対象は人工心肺を用いる開心術症例で control 群と LFV 群各 20 例の randomized trial とした。術前・中・後に血液ガスデータを継続的に記録し両群における肺機能(ガス交換能)と臨床経過(人工呼吸時間、集中治療室滞在日数、入院日数)を比較した。

対象となった手術は大動脈弁手術、僧帽弁手術、冠動脈バイパス術及び上行大動脈手術で循環停止を伴う手術は除外した。患者背景を control vs LFV でみると年齢は 66.4±10.3 vs 68.3±12.0 で有意差はなく(p=0.61)、男女比、術前呼吸機能(%VC 及び一秒率)と血液ガス所見(PaO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>)にも有意差はなく、手術術式の分布にも差はなかった。

プロトコールは下図の如く血液と気管支粘液を採取し肺機能及び血中 IL-6, IL-8, 補体価、肺からの乳酸流出(肺静脈血中乳酸値 - 肺動脈血中乳酸値)を検討する。手術は研究者所属病院で施行、細部に至るまで一定の方法で、麻酔はロクロニウム、ミダゾラム、フェンタニルで導入後セボフルレンを加えて維持される。血圧や心拍数の他、スワングアンツカテ

ーテルにて肺動脈圧、肺血管抵抗を測定する。手術は胸骨正中切開で、人工心肺は上行大動脈送血、右房脱血、体温は 36-37 に維持される。control 群と LFV 群では人工心肺中の人工呼吸管理のみが異なる。術後管理は呼吸管理を含めて本研究を知らされない ICU チームが行う。動脈・肺動脈血採取は肺機能(ガス交換能、肺内シャント率など)、乳酸測定で、過去のデータから前者は人工心肺前・後・4・12・24 時間、後者は前・2 時間後に測定する。



我々の過去に行った基礎データ(ブタ動物実験)では人工心肺後90分で最も変化が強く人工心肺後のデータ採取は人工心肺直後と90-120分を中心とする。Inflammatory mediatorとしてはIL-6、IL-8及びARDSとの相関があるFGFを測定項目とし測定を専門とする業者に委託した。

#### 4. 研究成果

以下数値の表示は平均値±標準偏差とし、数値の比較はcontrol群 vs LFV群とする。

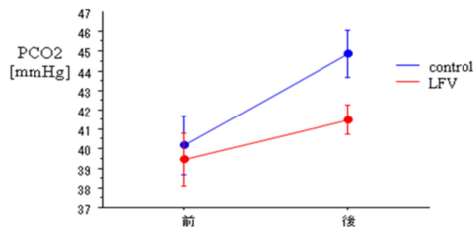
##### (1) 手術中パラメーターの比較

両群における手術時間、人工心肺時間、大動脈遮断時間は各々296±99vs268±70(p=0.34), 151±45vs140±37(p=0.41), 99±29vs97±29(p=0.88)で有意差は認めなかった。この他術中輸血量、水分バランス、カテコラミン使用量についても有意差は認めなかった。

##### (2) 人工心肺後肺機能の比較

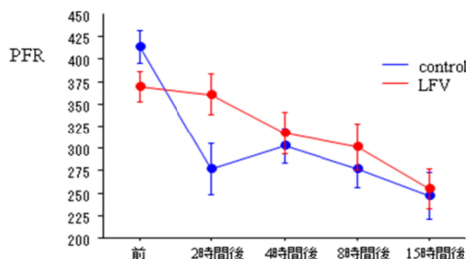
動脈血二酸化炭素分圧(PCO<sub>2</sub>)の比較人工心肺前に設定された条件と同じ条件で人工心肺後に人工呼吸を開始したところPCO<sub>2</sub>は人工心肺前が40.2±6.2vs39.5±6.0 (p=0.72)と有意差がなかったのに対し人工心肺後は44.9±4.9vs41.5±3.4 (p=0.02)と有意差を持ってLFV群で低かった。これ以降は人工呼吸の設定を適時調節している為PCO<sub>2</sub>の比較は困難であ

った。



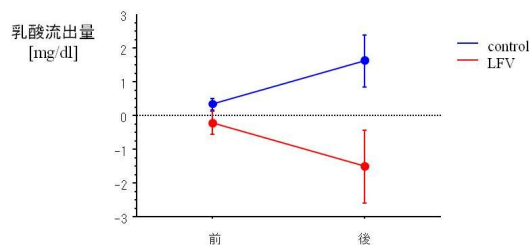
##### 人工心肺後動脈血酸素分圧(PO<sub>2</sub>)の比較

PO<sub>2</sub>を比較するにあたり吸入酸素濃度(FiO<sub>2</sub>)との比であるPO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>(PFR)を指標とし人工心肺前値に対するパーセントで人工心肺後の各値を表した(PFR%)。PFRは人工心肺前には両群で有意差はなかった(413 ± 77vs369 ± 74)。人工心肺後2時間ではPFR%は有意差を持ってLFV群が良好であった(66.4 ± 24.1vs98.4 ± 22.8, p<0.001)。但し人工心肺後4時間以降はこの有意差は消失した(4時間後p=0.20, 8時間後p=0.07, 12時間後p=0.08)。両群の各時間での値は下図の様であった。



##### (3) 肺虚血再灌流障害の比較

肺虚血再灌流の指標として人工心肺後の肺組織からの乳酸流出を両群で比較した。乳酸流出は(肺静脈血中乳酸濃度) - (肺動脈血中乳酸濃度)とし肺静脈血は動脈血で代用した。この数値を人工心肺前後で比較すると下図の如くであった。即ち人工心肺前には有意差はなかったが(0.34±0.71vs-0.20±1.47, p=0.19)、人工



心肺後では有意差を認めた(1.62±3.1vs-1.21±4.8, p=0.048)。人工心肺後2時間においてLFV群

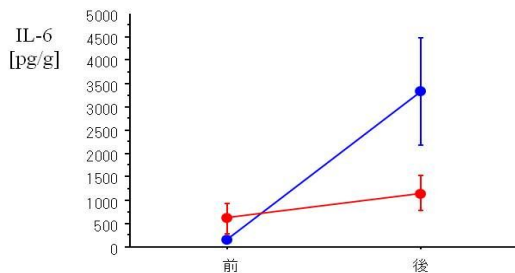
はcontrol群より有意に乳酸流出が低く、虚血再灌流障害が軽減されていると考えられた。

#### (4) 炎症反応の比較

気管支粘液中のサイトカイン(IL-6, IL-8, FGF)を人工心肺前後で測定し比較した。

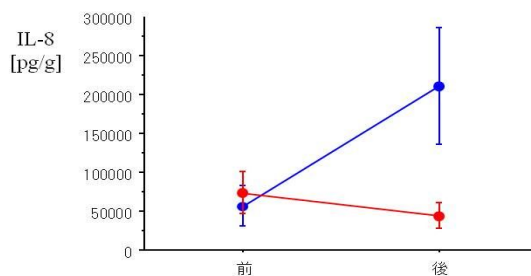
##### IL-6の比較

両群における人工心肺前後でのIL-6の変化は下図の様であった。人工心肺前では両群で有意差は認めなかったが、人工心肺後はLFV群が有意に低値であった(前:168±2881vs588±1251 p=0.23, 後:3329±2794vs1158±1518 p=0.03)。



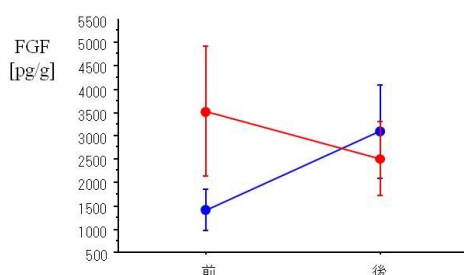
##### IL-8の比較

両群における人工心肺前後でのIL-8の変化は下図の様であった。人工心肺前では両群で有意差は認めなかったが、人工心肺後はLFV群が有意に低い値であった。(前:56718±63268vs70037±87620 p=0.75, 後:211050±182615vs44353±50980 p=0.008)。



##### FGFの比較

両群における人工心肺前後でのFGFの変化は下図の様であった。両群で有意差は認めな



った。(前:1405±1637vs3325±5471 p=0.22, 後:

2024±2297vs2370±3112 p=0.73)。

#### (5) 術後臨床経過の比較

術後人工呼吸時間を比較すると両群で有意差はなかった(13.2±10.8時間vs9.7±10.2時間, p=0.32)。但し術後遷延する出血、透析(CHDF)の使用、IABPを必要とする心不全といった肺以外の人工呼吸時間が遷延する因子を除いた比較ではLFV群で人工呼吸時間が短い傾向があった(11.8±9.2時間vs7.6±4.32時間, p=0.09)。一方集中治療室滞在日数は両群で有意差はなかった(2.1±0.3日vs2.0±0.0日, p=0.83)。

#### (6) 本研究の学術的成果とインパクト

本研究では初めて人工心肺中の低頻度人工呼吸(5回/分)が術後肺機能障害を改善することを証明した。その肺保護効果は人工心肺に伴う肺虚血再灌流障害の軽減と炎症反応の抑制によることが示唆された。今回の研究では大動脈弁手術、僧帽弁手術、maze手術、冠動脈バイパス術、大動脈手術など数多くの術式を経験したがその全てにおいて手術を行う上で手技の妨げになることはなかった。しかしその一方で、低頻度の人工呼吸は術後の人工呼吸時間の短縮を確認するまでには至らず、大きな可能性を秘めてはいるものの今後の研究の必要性を示したとも言える。

以上のように低頻度人工呼吸は臨床上明日からでも利用できる安全な方法であり、即戦力の人工心肺後肺障害を軽減する方法として期待が持てる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：

種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者  
井村 肇(IMURA HAJIME)  
日本医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：40281422

(2)研究分担者  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
吉尾 敬秀(YOSHIO TAKAHIDE)  
日本医科大学・医学部・助教  
研究者番号：60591287

高橋 賢一郎(TAKAHASHI KENICHIRO)  
日本医科大学・医学部・助教  
研究者番号：10614737