

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：24701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15518

研究課題名(和文)ヘリオックス吸入を用いた胸腔鏡下肺葉切除術の開発

研究課題名(英文)VATS lobectomy under HELIOX inhalation

研究代表者

粉川 庸三 (Kokawa, Yozo)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：30336888

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：Helioxは酸素を含むヘリウムガスで潜水時に用いられる。Heliox換気が術側肺虚脱を促進するか検証する為、胸腔鏡下手術を行う肺癌患者を対象として無作為比較第II相試験を行った。18例がHeliox吸入(H群)、15例が通常群(C群)であった。視野の確保(VG)、肺の虚脱度(AG)をそれぞれ5段階で評価した。患者背景は年齢、性別、術式、病変占拠部位、術前呼吸機能はH群、C群で差はなかった。VG、AG、手術時間、出血量、術後在院日数、ドレーン留置期間、ドレーン総廃液量、術中SpO2最低値、術後SpO2最低値、術後白血球最高値、術後CRP最高値についてもH群、C群で有意な差はなかった。

研究成果の概要(英文)：Heliox is a breathing gas composed of a mixture of helium and oxygen and is used when diving. In order to verify whether Heliox ventilation promotes surgical side pulmonary collapse, a randomized phase II study was performed on lung cancer patients who underwent thoracoscopic surgery. 18 cases were Heliox inhaled ventilation (group H) and 15 cases were normal ventilated group (group C). The visual field was secured (VG) and the degree of collapse of the lung (AG) were evaluated in 5 stages respectively.

There were no significant differences in H group and C group among age, gender, operation type, lesion occupation site, preoperative respiratory function.

There were no significant differences in H group and C group among VG, AG, operation time, bleeding volume, postoperative hospital stay days, drainage period, drain total waste volume, intraoperative SpO2 minimum value, postoperative SpO2 lowest value, postoperative white blood cell maximum value, postoperative CRP maximum value.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：肺癌 胸腔鏡手術 ヘリウムガス

1. 研究開始当初の背景

胸腔鏡の普及により、胸腔鏡下手術が増加している。胸腔鏡下手術では、カメラポートから挿入したカメラにより胸腔内を観察するため、肺の虚脱が不完全であると死角が発生することになる。虚脱を促進するために肺実質を圧迫しても細気道の閉塞があるため十分な効果を発揮せず、胸腔の気密性が保たれていないため、腹腔鏡で用いられるCO2注入による加圧も適用できない。有用な肺虚脱の方法が開発されれば、視野の向上が得られ、胸腔鏡手術がより容易に行えるようになると思われる。

HELIOX は酸素を 30%含有する吸入用のヘリウムガスでは既に人体に一般的に使用されており安全性が確認されている。ヘリウムは分子量が小さい故に窒素に比べて粘度が低く、狭小な末梢気道でも容易に流速を維持できる為、換気が向上し、ということは、吸気のみならず呼気の排出もよくなる可能性がある。

2. 研究の目的

胸腔鏡下肺葉切除術の対象となる患者は主に喫煙者であり高頻度に気腫肺を合併するため、分離肺換気時に患側肺の虚脱が悪く、視野の確保に時間がかかることも多い。腹腔鏡とは異なり、胸腔内を陽圧にして虚脱されることも困難である。閉塞傾向にある細径の気管支で効率よく換気を行うためには、窒素の代わりにヘリウムを用いることで改善できることが知られている。

本研究は、胸腔鏡下肺葉切除術を行う患者の開胸側の肺のみをヘリウム換気で置換し、その後に虚脱させることで、より確実な分離肺換気を得る方法を開発する事を目的とした。

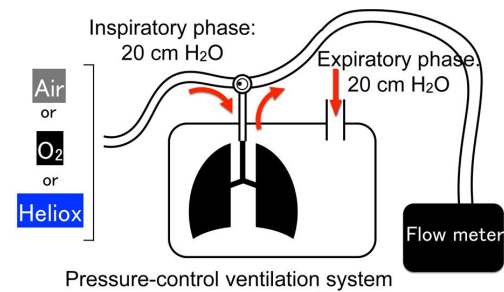
まず、動物実験にて実際に肺の虚脱が改善することを確認した後、臨床試験を行って有効性を検証した。

3. 研究の方法

【動物実験】

- 1) 肺気腫モデルの作成
 - 15 週齢の Sprague-Dawley rat (n=5).
 - 全身麻酔下に頸部を切開して気管を直接穿刺し、エラストーゼ 500 IU (250 μL) を注入。
 - 8 週間後に肺気腫が形成される。
- 2) HELIOX 吸入の効果の確認。
 - コントロールとして無処置のラット。
 - 肺気群と無処置群のラットを全身麻酔し、気管から肺および心を en bloc に摘出。Ex-vivo での実験を行う。
 - 水封式の換気装置を用いて、HELIOX で気道内の空気を置換後、20 cmH2O に加圧。大気圧に解放し、肺の虚脱の経時変化を計測した。
 - 対照として室内気で加圧したものをを用いる。

Animal Experiment



【臨床試験】

胸腔鏡下肺葉切除術 (VATS) を行う肺癌患者を対象とし、無作為比較第 II 相臨床試験として 2017 年 1 月より登録を開始した。登録例は 20 例。男性 11 例、女性 9 例。年齢 69 ± 10 歳。術式は Complete VATS が 5 例、Hybrid VATS が 15 例。うち 10 例が Heliox 吸入 (H 群) に、10 例が通常麻酔群 (C 群) に割当てられた。H 群では分離肺換気開始後から胸腔内操作開始までの間、術側肺を HELIOX で換気した後に虚脱させた。虚脱および視野確保の程度は blind 化した術中画像にて評価。肺の虚脱度 (A-Grade) および視野の確保 (V-Grade) およびをそれぞれ 0 (最も悪い) から 4 (最も良好) までの 5 段階にて評価した。また、手術時間、出血量、術後在院日数、ドレーン留置期間、総排液量についても比較した。

患者背景	Heliox群 (n=10)	Conventional群 (n=10)	p
年齢	67±12歳	70±7歳	0.547
性別			1.000
	男性 5	5	
	女性 5	5	
手術			0.153
	Hybrid VATS 6	8	
	Complete VATS 4	1	
占拠部位			0.2036
	右上葉 5	3	
	右中葉 3	0	
	右下葉 0	1	
	左上葉 1	3	
	左下葉 1	2	
術前呼吸機能			1.000
	%VC 97±2%	96±2%	
	FEV1% 69.6±9.6%	73.2±9.0%	0.985

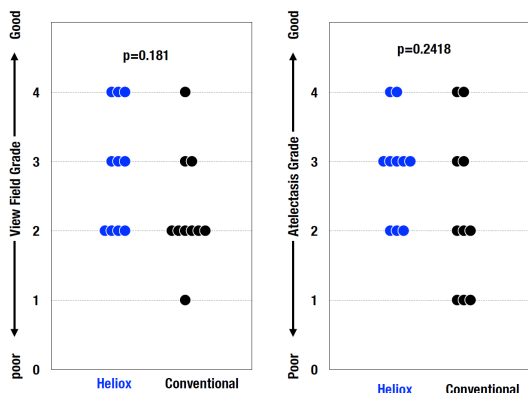
4. 研究成果

【動物実験】

HELIOX 吸入時の強制総呼出量 (= FVC) は 4.8 ± 0.7 ml, 呼出開始後 1 秒間の呼出量 (= FEV1) は 4.3 ± 0.6 ml, FEV1% は 90.9 ± 5.9% であった。FVC は HELIOX 吸入時が 100%O2 (3.7 ± 0.7 ml) および room air (2.9 ± 0.4 ml) に比し有意に高値 (p=0.0228 vs 100%O2, p < 0.0001 vs room air) で、FEV1 も HELIOX 吸入時が 100%O2 (3.0 ± 0.8 ml) および room air (2.1 ± 0.6 ml) に比し有意に高値 (p=0.0015 vs 100%O2, p < 0.0001 vs room air) であった。FEV1% は 100%O2 が 81.1 ± 16.0% (p=0.1140 vs HELIOX), room air が 73.3 ± 20.4% (p=0.0344 vs HELIOX) であった。総呼出時間は HELIOX が 4.3 ± 1.3 sec. で最も長く、100%O2 が 2.6 ± 0.9 sec. (p=0.0165 vs HELIOX), room air が 3.1 ± 1.7 sec. (p=0.1143 vs HELIOX) であった。

【臨床試験】A-Grade は H 群 2.9±0.7, C 群 2.3±1.2, V-Grade は H 群 2.9±0.9, C 群 2.3±0.8 で, どちらも H 群が高値であったが, 有意差は認められなかった (A-Grade: p=0.1843, V-Grade: 0.1318) . 術前 FEV1%は H 群 69.6±9.6%, C 群 73.2±9.0%で両群に差はなく, ほとんどの症例で呼吸機能は良好であったが, 比較的強い閉塞性障害 (FEV1% < 55%) を呈する症例が各群に 1 例ずつ含まれていた . この 2 例について, H 群は A-Grade, V-Grade 共に 4 と良好であったが, C 群では A-Grade が 1, V-Grade が 2 と不良であった . なお, 手術時間, 出血量, 術後在院日数, ドレーン留置期間, 総排液量には両群間に差がなかった .

臨床評価項目	Heliox群	Conventional群	p
手術時間 (分)	150±21	121±32	0.032
出血量 (ml)	36±29	33±31	0.841
術後在院日数 (日)	6±1	7±4	0.200
ドレーン留置期間 (日)	1±1	3±4	0.216
総排液量 (ml)	335±339	504±563	0.441
術中SpO2最低値 (%)	97±2	96±2	1.000
術後SpO2最低値 (%)	95±2	95±2	0.995
術後WBC最高値 (x100/μL)	11.5±7.6	11.0±6.2	0.859
術後CRP最高値 (x100/μL)	11.6±1.3	11.8±1.3	0.744



【考察および結語】摘出肺による動物実験では, 100%O2 吸入または room air 吸入による換気に比べ HELIOX 吸入による換気で肺の含気の呼出量が多く, 肺の虚脱が促進されることが確認された . また, 呼出改善の機序は末梢気道の閉塞性機転の改善であることも示唆された . HELIOX 吸入下胸腔鏡下肺葉切除術の臨床試験では, 研究期間内の症例集積において, HELIOX 吸入による術側肺の虚脱の促進と視野の改善の傾向は認められるが, 手術時間の短縮など明らかな臨床的有用性は確認されておらず, さらなる症例蓄積による検討が必要であると考えられた . また, HELIOX 吸入は閉塞性障害の強い症例においてのみ有用となる可能性も考えられた .

5 . 主な発表論文等
(研究代表者は下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

吉増達也、尾浦正二、粉川庸三、川後光

正、平井慶充、宮坂美和子、本田賢太郎、
青石裕香、奥あや、西村好晴
VATS lobectomy under HELIOX
inhalation
第 69 回日本胸部外科学会定期学術集会

吉増達也、川後光正、平井慶充、大橋拓
矢、矢田由美、尾浦正二、宮坂美和子、
西口春香、青石裕香、房本安矢、西村好
晴
Heliox 吸入下胸腔鏡下肺葉切除術の臨
床試験
第 70 回日本胸部外科学会定期学術集会

〔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 :
出願年月日 :
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

粉川 庸三 (KOKAWA YOZO)
和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員
研究者番号 : 30336888

(2) 研究協力者

吉増 達也 (YOSHIMASU TATSUYA)
和歌山県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号 : 60316099

〔主たる渡航先の主たる海外共同研究者〕

〔その他の研究協力者〕
()