

機関番号：35302

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500431

研究課題名(和文) ポンプレス体外式肺補助装置使用時の動態定量計測と管理指標の明確化

研究課題名(英文) The clarification of quantitative measurement and the management index at the time of a pumpless extracorporeal respiratory assist device use

研究代表者

小畑 秀明(OBATA HIDEAKI)

岡山理科大学・工学部・准教授

研究者番号：60437118

研究成果の概要(和文)：

肺機能障害に陥った際にポンプを使用することなく呼吸を補助できる人工肺が注目されている。本研究ではその人工肺 interventional Lung Assist (iLA) (ポンプレス体外式肺補助) 使用時における管理指標を明確にするため、各種性能を表すためのデータを PC 上に取り込むシステムを作成した。ブタに iLA を装着し、血中炭酸ガス濃度と酸素濃度の推移、iLA 流入血液量等の各種データを測定し、適正な iLA の管理のためには現状では流入血液量と血中炭酸ガス濃度の測定が有効であることを確認した。

研究成果の概要(英文)：

Artificial lung which assists breathing without using a pump system when it became functional disorder has attracted attention. A system was constructed to take data that showed some performances into PC in order to clarify indexes for management of a iLA (interventional Lung Assist) made by Novalung GmbH. Pig was attached iLA and measured various data such as change of blood carbondioxide partial pressure, the oxygen partial pressure and inflow blood volume of a iLA. We confirmed that measurement of the inflow blood volume and the blood carbondioxide partial pressure was effective under the present conditions for the management of reasonable iLA.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：臓器保存・治療システム

1. 研究開始当初の背景

救命救急医療の現場では、通常急性の肺疾患や肺機能障害に陥った際には機械的に肺に空気を送り込むという人工呼吸器を用いた治療が行われている。さらには喫煙等を起

因とする慢性閉塞性肺疾患などの治療においてもこの人工呼吸器は重要な役割を担い、多大な治療成果を挙げてきた。しかし本来呼吸は胸腔内が陰圧になることにより肺に酸素を吸い込み、二酸化炭素と交換するという

仕組みにより行われていることから、人工呼吸器による陽圧式の呼吸は非生理的な治療方法として認識されている。その陽圧式呼吸の結果、肺損傷や脳圧の上昇による脳障害などの副作用が生じる事例も報告されており、人工呼吸器を用いた呼吸管理の難しさの一面であると考えられている。

そこで近年ドイツでは酸素と二酸化炭素のガス交換という基本的な呼吸機能を補助する目的で、大腿動静脈の間に外科手術により膜交換式の人工肺を挿入する手法が開発され注目されている。この人工肺はポンプを用いることもなく動静脈の血圧差だけで血液を人工肺に送り込み、酸素と二酸化炭素のガス交換を行うことができる新しい手法

(iLA : interventional Lung Assist (ポンプレス体外式肺補助)) で、無理な陽圧式換気を行うことも無く、またさらにポンプによる溶血などのリスクが少ないことから安全な技術として注目されている。そして現在は日本国内でも導入の準備が進められているところである。

2. 研究の目的

前述のこの新しい手技で用いる iLA (肺補助装置) はドイツで開発され 2000 年ごろより臨床でも使用されるようになってきた医療器具である。これまでこの iLA の使用条件や管理手法については、血液データの収集とその管理が中心で、基本的には医療器具としての iLA そのものの物理状態を監視するようにはなっていない。そのため、場合によってはこの医療器具の性能が最大限に活用されることもなく使臨床用されている可能性も考えられる。機器管理という観点からみて、現状の iLA の使用は十分に使用条件が確立された状態ではないと考えている。

そこで本テーマの目的はこの iLA を用いる際の生体に生じる生体機能の変化・動態変化について各種生体計測装置を用いて計測し、定量的な iLA の管理基準を見出すことである。

3. 研究の方法

(1) この iLA の定量的管理手法を明確にするために、岡山理科大学動物実験規定に従って小型のブタを準備する。そしてこのブタに外科的手術を施して iLA を装着する。このとき iLA の装着する前後における血圧、血液ガス濃度などの計測項目を随時計測し、そしてこの計測結果をもとに iLA 装着時における血行動態および iLA の状態を表す指標のモデル化を行っていく。

さらに同様に肺の機能障害モデルを作成し、この状態での計測と現象モデルの改良などを行う。

(2) 具体的な方法として、本研究における対象は 28kg~47kg のブタ 6 頭 (平均 37.4kg)

で行われた。ブタはケタミン筋注後のセボフルレンによる全身麻酔下で、前頸部横切開して気管露出後気管チューブを挿管して人工呼吸器による調節呼吸を行った。また中心静脈路の確保のため外頸静脈にダブルまたはトリプルルーメンカテーテルを留置した。この静脈路を利用し、チオペンタールとミオブロックを投与してブタを安定状態にした。動脈血の採決と動脈圧モニタリングのため、右頸動脈にもテフロンカテーテルを留置した。また必要に応じて人工呼吸器回路の吸気側ポートよりセボフルレンの吸入麻酔も併用した。

大腿動脈と大腿静脈にはそれぞれ 16Fr/18Fr または 13Fr/15Fr のカテーテルを挿入してその間に Novalung GmbH 社製 iLA を接続して肺機能を代行させ、人工呼吸器による肺補助は最小限に抑えた。

動脈と静脈及び iLA 出口の血液ガスと血行動態、人工呼吸器の設定条件を 1 時間ごとに記録した。この時 6 頭中 4 頭についてはノーマル群とし、残りの 2 頭については iLA の接続後、40℃ に温めた生理食塩水で肺サーファクタントを洗い流すラバージ法を用いて肺機能疾患モデル (ラバージ群) として、同様に血液ガス、血行動態などのデータを記録し比較した。

4. 研究成果

(1) iLA の装着前の動脈血と静脈血中の酸素量及び炭酸ガス量が装着後どのように変化するかをノーマル群で 1 時間ごとに測定して平均値を求めた結果を図 1 に示す。動脈血中の酸素分圧 (PaO₂) 及び炭酸ガス分圧 (PaCO₂) は iLA 装着前ではそれぞれ 149mmHg (SD±4.93) 及び 36mmHg (SD±7.85) であったが、装着後は酸素分圧が 28~48mmHg の増加が見られ、炭酸ガス分圧は装着 1 時間後で -4mmHg の減少が見られたが 2 時間後以降は -2~1mmHg とほぼ装着前の値に戻り安定した。

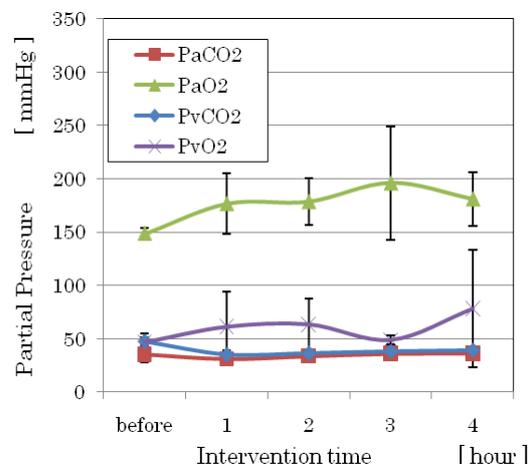


図 1. iLA 装着前後における血ガスの推移

一方で静脈血中の酸素分圧 (PvO₂) 及び炭酸ガス分圧 (PvCO₂) はともに約 47mmHg (SD ±5.07, ±7.23) であったところが、装着後は酸素分圧 2.3~32mmHg の変動を伴い、炭酸ガス分圧は 1 時間後で-13mmHg、2 時間以降は-11~-8mmHg で極めて安定した値となった。

次に iLA 出口における血液ガスの量を図 2 に示す。

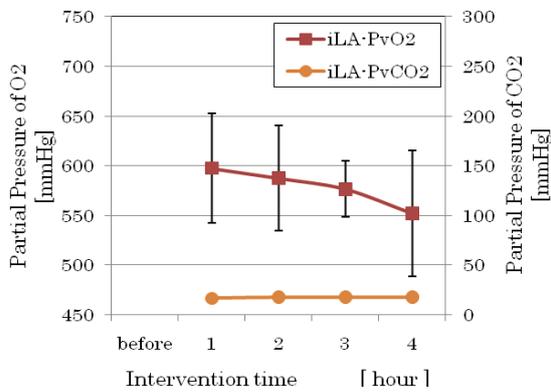


図 2. iLA 出口における血ガス推移

iLA 出口の血中酸素量は装着 1 時間後で約 600mmHg から 4 時間後の 550mmHg まで継続して低下を続けた。その一方で炭酸ガス量は 17~18mmHg で安定した値となり、全時間帯で有意差は認められなかった。このことから炭酸ガスの除去能力として最大限の性能が発揮されていると考えられ、iLA の使用限界が来るとその後は炭酸ガスの除去能力が徐々に低下していくことが容易に推測されるが、今回の測定範囲では確認できなかった。临床上における呼吸管理は血液中の炭酸ガス量をコントロールすることが重要視されることから、動静脈の血中炭酸ガス濃度に注目し、検討を進める。人工呼吸器による肺機能補助は最小限に抑えられているため、中心静脈における炭酸ガス分圧と動脈血中の炭酸ガス分圧に差はほとんど認められない。iLA 装着後の静脈・動脈の炭酸ガス分圧は微増しており、そのまま線形に増加を続けると 24 時間以内に血中炭酸ガス量が異常値をきたすことになるため、少なくともそれまでには平衡値に達すると考えられる。その平衡値到達後の血中炭酸ガス濃度の監視は iLA の管理において最も重要であると言えるが、医療機関によっては、血液検査は連続式でない場合も多いため、炭酸ガス濃度のみの監視は適切ではないと言える。

(2) これまで iLA 入口における流入血液の入口圧と iLA 出口における出口圧を計測して、その圧力損失からこの iLA の管理指標を見出すことを検討していた。しかし予想以上に誤差が大きく、現状ではこの圧力損失を直接管理指標に活用することに対して、その実用性

は困難であると考えている。誤差が大きくなる原因としては、平均入口圧が 30~60mmHg 程度、さらにおおよその圧力損失が 10~20mmHg と低い値を取るのに対して、心拍による脈圧が 40~80mmHg 程度の大きさで変動することが起因の一つと考えている。

そこで、平均動脈圧 (MAP[mmHg]) が心拍出量 (CO[L/min]) や心拍数 (HR[bpm]) 及び iLA に流れる血流量 (iLA Flow[L/min]) にどのように影響を与えるのかについて確認した。その結果を図 3 に示す。

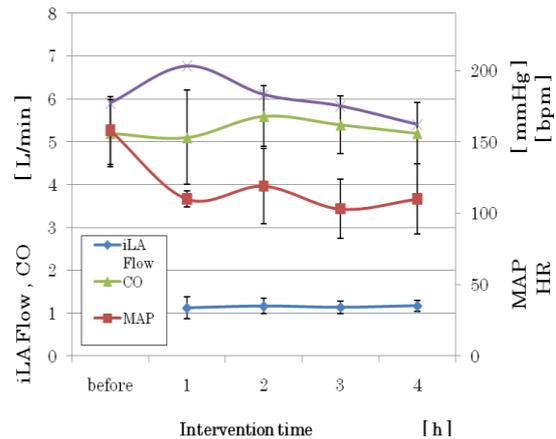


図 3. 動脈圧、心拍出量と iLA 流量

iLA 装着前における平均動脈圧 (MAP) は 158mmHg (SD ±23.8) であったところが装着後にはおよそ 30% 程度の減少が生じた。一方で心拍出量 (CO) は若干の変動がみられたものの、iLA の装着前と比べて装着後 1~4 時間後で有意差はなく比較的安定であった。さらに iLA への血液流入量はほとんど変動すること無く全時間帯で有意差の無い極めて安定した値を維持した。iLA の接続後に動脈圧が低下したのは心拍出量のおよそ 20% の血液が圧力損失の低い iLA に分流したことで体循環にかかる負荷が減少したためであると考えられるが、ホメオスタシスの働きにより、生体が自動的に心拍数を上げることで心拍出量は維持されていることが確認できた。さらに iLA の流入血液量は安定であることから、iLA の血栓形成による性能低下についてはこの流入量の監視が現状では有効であると考えられる。

(3) 次に正常な循環機能と呼吸機能を有するノーマル群と肺の呼吸機能を低下させた肺機能疾患モデル群 (ラバージ群) を比較して iLA にかかる呼吸機能に関する負荷を増加させた際の iLA の挙動を確認した。図 4 にノーマル群 (4 例) とラバージ群 (2 例) における動脈血の酸素分圧及び炭酸ガス分圧の推移を示した。

ノーマル群の動脈酸素分圧は iLA 装着前で

149mmHg (SD±4.93) であったものが、ラバージ群では 110mmHg (SD±0.71) にまで低下し、有意に異なるものであった (p<0.01)。しかし iLA の装着 1 時間後には両群ともに 170mmHg 以上に増加し、有意差は認められなかった。さらに 2 時間後にはノーマル群で 179mmHg、ラバージ群で 211mmHg となったが、有意差は認められなかった。同様に 3 時間後でも有意差は認められなかった。動脈中の炭酸ガス分圧についてはノーマル・ラバージ群それぞれ 36mmHg・46mmHg であったが統計的な有意差は認められなかった。装着 1 時間後は両群共に減少し 2 時間後以降は微増に転じている。

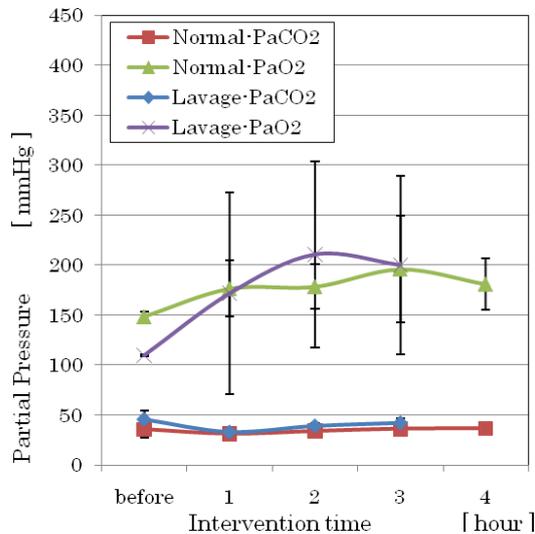


図 4. ノーマル群とラバージ群の酸素炭酸ガス量変化の推移

統計的にはこれも有意差は認められないが、傾向としては、iLA 装着後の初期の負荷により過剰に炭酸ガスを除去するが生体のホメオスタシスや iLA の稼働条件の安定化などの作用により一時的な減少後の増加が生じたと考えられる。それ以降は時間経過と共に iLA の機能低下が起こり、炭酸ガスの除去能力が減少して、血中炭酸ガス濃度の増加が起こると思われる。

図 5 にはノーマル群とラバージ群における動脈血液中の炭酸ガスと iLA 出口における炭酸ガス量の推移を示した。動脈血中の炭酸ガス量はノーマル群で 32~36mmHg の範囲であったのに対し、ラバージ群では 33~46mmHg の範囲で変動した。統計上ではノーマル群と比べて有意差にはならなかったが、傾向的にはラバージ群のほうが常に高い値を示した。そして iLA 出口における炭酸ガス量は両群共に 17~19mmHg と低値で安定した値となった。動脈血中ではラバージ群で高かった炭酸ガ

ス量も iLA で完全に除去されており、安定した稼働状態といえる。この iLA 出口の炭酸ガス量が動脈血の炭酸ガス量 30mmHg を超えるようであれば、完全に iLA の性能劣化が始まっており、交換の時期が迫っているとみなすことができる。

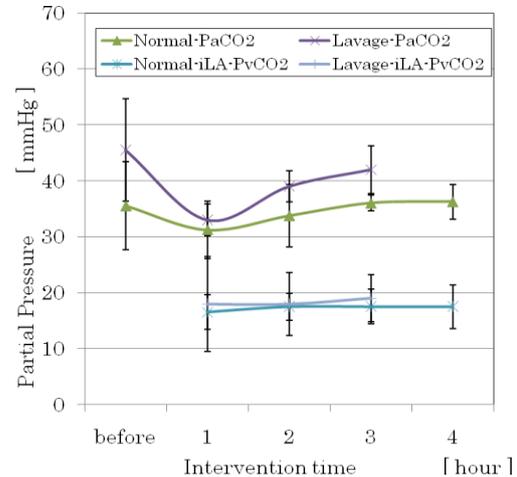


図 5. ノーマル・ラバージ群の動脈と iLA 出口の炭酸ガス量変化の推移

前述の様に iLA を管理するための指標としては、現状では iLA の流入血液量と出口における炭酸ガス濃度が重要な要因であるが連続測定の容易な指標について引き続き調査が必要と考えている。

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)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小畑 秀明 (OBATA HIDEAKI)
岡山理科大学・工学部・准教授
研究者番号：6 0 4 3 7 1 1 8

(2) 研究分担者

市場 晋吾 (ICHIBA SHINGO)
岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：3 0 2 8 4 1 0 2

林 紘三郎 (HAYASHI KOZABURO)
岡山理科大学・工学部・教授
研究者番号：9 0 0 2 6 1 9 6

内貴 猛 (NAIKI TAKERU)
岡山理科大学・工学部・教授
研究者番号：4 0 2 4 1 3 8 5

木原 朝彦 (KIHARA TOMOHIKO)
岡山理科大学・工学部・教授
研究者番号：30461213

中路 修平 (NAKAJI SHUHEI)
岡山理科大学・工学部・教授
研究者番号：40461214