

論文の内容の要旨

論文題目 急性肺障害モデルにおける肺泡リクルートメント／ディリクルートメント（開放／虚脱）動態の複合的解析

指導教員 山田 芳嗣 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成19年4月入学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 鵜澤吉宏

序論

急性肺障害 (acute lung injury: ALI), 急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) は, 敗血症や外傷, 肺炎などの基礎疾患を契機に急性に発症する呼吸不全であり, その本態は血管内皮や肺胞上皮の透過性亢進に基づく非心原性肺水腫である。ALI/ARDS に対する有効な薬物療法はまだ確立しておらず, 人工呼吸は重要な治療手段となる。しかし陽圧換気による肺胞内の過大な圧や肺胞の過膨張, 換気毎に繰り返される肺胞の虚脱再開通などに起因する肺損傷が知られており課題も多い。

ALI/ARDS では正常な肺胞(含気肺胞)と含気を喪失し虚脱した肺胞(非含気肺胞)が混在している。含気肺胞が非含気肺胞になることをディリクルートメント、非含気肺胞が含気肺胞になることをリクルートメントとよぶが、ALI/ARDS に対する人工呼吸においては、リクルートメントの促進およびディリクルートメントの防止が重要であり適切に人工呼吸器を設定するためには、リクルートメント・ディリクルートメントの評価が必要である。

人工呼吸中の圧-量曲線(P - V 曲線)はベッドサイドで簡便に得られるため、 P - V 曲線からリクルートメント・ディリクルートメントを評価することができれば診療上有用である。また、近年の人工呼吸器では、低速フローによる静的な P - V 曲線を取得でき、静的条件で得られた P - V 曲線では、気道抵抗による影響が排除され、肺胞内圧がより正確に評価される。人工呼吸という動的過程におけるリクルートメント・ディリクルートメントの理解に、静的条件で取得したデータの解析結果を適用するならば、静的に得られた結果と動的に得られた結果にどの程度の差異があるのかを知る必要がある。

そこで本研究においては、 P - V 曲線からリクルートメント・ディリクルートメントの評価方法、および呼気 P - V 曲線について、静的に取得された曲線と動的に取得された曲線の違いを検討することを目的とした。

モデルの導入

肺胞の状態やリクルートメント・ディリクルートメントを単純化し現象の定式化を試み、以下の仮定をおいた。

仮定：肺は含気肺胞と非含気肺胞の 2 種類の肺胞から構成され、ひとつの含気肺胞の容量は肺胞内外圧差のみに依存し、肺胞内外圧差 P における容量は肺胞内外圧差 0 における容量の $f(P)$ 倍となる。この圧依存特性 $f(P)$ は各個体に固有の関数であり、肺内の位置によらず、また、肺の状態(肺損傷の有無)に関わらず一定である。一方、非含気肺胞の容量は常に 0 である。

以上の仮定により、肺は極めて単純な形にモデル化される。ある瞬間の肺に対しその経肺圧を P 、肺容量を V_L とする。肺は含気肺胞と非含気肺胞の 2 種類から構成されるが、含気肺胞は含気肺胞のまま、非含気肺胞は非含気肺胞のまま、その肺の経肺圧を 0 としたときの肺容量を N とする。このとき、 N は含気肺胞の数を反映する。また、 P 、 V_L 、 N の間には、

$$V_L = Nf(P),$$

が成り立つ。含気肺胞の数 (N) および経肺圧 (P) が肺の容量 (V_L) を決めるとすることから、このモデルを NPV モデルとよび、このモデルでのリクルートメント・ディリクルートメントは、それぞれ N の増加・減少として表現される。

方法

動物モデル:7羽のウサギに対し麻酔下に気管切開し,人工呼吸器を装着した。吸気圧 20cmH₂O にて個体毎の最大換気量を決定し, これをもとに以後のプロトコールを実施した。肺損傷モデルは気管支肺胞洗浄法後に侵襲的人工呼吸を加え作成した。FRC はヘリウム希釈法を用いて測定, 気道抵抗は吸気の気道内圧での最高圧とプラトー圧との差を矩形波での吸気フローで除して求めた。肺コンプライアンスは, 一回換気量を吸気の気道内圧でのプラトー圧と呼気終末圧の差で除して求めた。

P-V 曲線において *P* は経肺圧, *V* は換気量とした。吸気は 240ml/min のフローとし, 最大換気量で2秒の休止時間をおいた。呼気フローも 240ml/min としたが, 静的および動的特性の評価のため 120ml/min と大気開放の 2 手技を加えた。このプロトコールは損傷前, 損傷後, 摘出後の 3 条件で行われ, 摘出後は肺の動きをビデオ撮影する目的で同様に *P-V* 曲線を取得した。経肺圧 *P* は,

$$P = P_{AW} - FR - P_{ES},$$

により求めた。ただし, P_{AW} : 気道内圧, P_{ES} : 食道内圧, F : フロー, R : 気道抵抗である。

N の評価: 得られた *P-V* 曲線と FRC から,

$$V_L = V + V_{FRC},$$

により, *P-V_L* 曲線を得た。ただし, V_L は肺容量, V は換気量, V_{FRC} は FRC であ

る。各個体について、NPVモデルに基づき、損傷後、摘出後の N の推移を以下のごとく求めた。まず、損傷前 P - V_L 曲線から、各個体の圧依存特性 $f(P)$ を取得し、次にNPVモデルに基づき、損傷後、摘出後 P - V_L 曲線から、

$$N = \frac{V_L}{f(P)},$$

により N を求めた。

画像解析:摘出肺を用いて P - V 曲線を得ると同時にビデオ撮影を行うことで、得られた結果の検証を試みた。各画像の肺には、非含気部および含気部が含まれており、これらを、色データにより区別することを検討した。画像上のすべてのピクセルについて、そのピクセルが非含気部に含まれるのか、あるいは、含気部に含まれるのかを判定していくことは容易でないため、単純な仮定をおき、それに基づいて非含気部(L_1)および含気部(L_2)の大きさを評価した。

結果

肺損傷により、酸素化能は著明に低下した。同一換気量に対する最高気道内圧、プラトー圧、平均気道内圧は増加した。FRC、肺コンプライアンスは著明に減少し、気道抵抗は著明に増加した。

損傷前の P - V 曲線にはヒステリシスがみられず、吸気と呼気の曲線が重なった。対照的に、損傷後および摘出後の P - V 曲線はいずれもヒステリシスがみられ、同一 P での V は呼気の方が吸気より大きかった。

摘出後肺の P - V 曲線から、NPV モデルに基づき、 N の動態を評価した。 P - N 曲線を見ると、吸気においては LIP 以降連続的に N の増加が吸気終末までみられ、呼気においては P の低下に伴い連続的に N の減少がみられた。また、 V - N 曲線を見ると、吸気では V の増加に伴い直線的に N の増加がみられ、呼気では V の低下に伴い N の減少がみられた。

摘出後肺の画像解析にて P - L_1 曲線、 P - L_2 曲線、 L_1 - L_2 曲線を得た。 P - L_2 曲線、 P - L_1 曲線はそれぞれ吸気では L_2 の増加、 L_1 の減少が、呼気では L_2 の減少、 L_1 の増加がみられた。

摘出後肺について、NPV モデルから得られた結果と画像データの解析から得られた結果を比較した。含気部の大きさ L_2 は V に対応し、非含気部の大きさ L_1 はその減少分 $\text{inv}L_1$ (L_1 の正負を反転したもの) が N に対応すると考えられた。そこで P - V 曲線と P - L_2 曲線、 P - N 曲線と P - $\text{inv}L_1$ 曲線、 V - N 曲線と L_2 - $\text{inv}L_1$ 曲線を比較した。 V および L_2 、 N および $\text{inv}L_1$ はともに、定性的によく似た動態を示し NPV モデルによる N の評価の妥当性を確認した。

損傷後(胸腔内)肺の P - V 曲線および FRC から、損傷後肺の N の動態を評価した。 P - N 曲線を見ると、摘出肺と同様、吸気では P の増加とともに、とくに $P = 10 \sim 15 \text{cmH}_2\text{O}$ 以上で、 N の増加がみられ、呼気では P の低下とともに N の減少が連続的にみられた。

損傷後の肺に対して 120ml/min, 240ml/min, 大気開放の 3 手技の呼気 P - V 曲線を比較した。3 手技とも同様な波形を示し、手技間に有意な差は認めなかった。また、 P - N 曲線、 V - N 曲線についても、呼気 3 手技間による差はみられず同様な波形を示した。

考察

肺胞の状態は多様であり、リクルートメント・ディリクルートメントという現象を正確に定義することは困難である。リクルートメント・ディリクルートメントを定量化しようとするならば、何らかの方法でこの現象を単純化する必要がある。本研究では単純化するための仮定を設け、それに基づき NPV モデルを導入した。 $f(P)$ を用いて P - V 曲線より含気肺胞数を反映する N を導くことができ、その結果は現在のスタンダードである CT 撮影により得られた知見と矛盾なく、その妥当性を示すことができた。

$f(P)$ について損傷前の P - V 曲線への適合は良好であったが、臨床適用を考えたとき、すべての個体に共通のパラメータをみいだせるかは重要な点となる。しかし臨床応用では肺損傷前のデータは得られないことから、各個体の $f(P)$ を他の方法で求める必要がある。

今回の研究では肺障害モデルの作成で気管支肺胞洗浄法後に侵襲的人工呼吸

を行った。しかし気管支肺胞洗浄法による肺障害モデルはオレイン酸による肺障害モデルに比べ、肺胞虚脱部位が気道内圧の上昇により開放されやすいとの報告もある。肺障害モデルについて、オレイン酸と気管支肺胞洗浄法を比較した研究では P - V 曲線で肺障害モデルの間に差がないとされ、換気力学的には大きな差異がないとする報告があるが、今回の結果を肺障害モデルの影響を考慮に入れたさらなる検討が必要と考えられる。

本研究ではウサギの肺損傷モデルを用いたが、ウサギの $f(P)$ の立ち上がりが早く肺損傷前では $P = 10\text{cmH}_2\text{O}$ 周囲でプラトーに達した。そのため肺損傷後のリクルートメントの多くは、肺胞拡張の圧依存性を失ったところで生じていた。種により $f(P)$ が異なる可能性はあると考え、この差がリクルートメントの動態にいかに関与を与えるかは今後の検討課題である。

換気中の肺をビデオにて撮影し、非含気部・含気部の動態を調べるという手法には、多くの不確定要素が入り込む余地があるが、たとえば、他の方法の検証として使用することは可能であると考えられる。NPV モデルによる P - V 曲線解析の結果と画像解析の結果が矛盾しないことは、両解析法の妥当性を同時に示せたと考えられる。

結論

本研究で導入した NPV モデルに基づき、ウサギ損傷肺の P - V 曲線から、含気肺胞数を反映する N を導いた。モデルに基づく解析の結果は、画像解析を通して検証された。ALI/ARDS の人工呼吸管理において、ベッドサイドで得られる情報から肺のリクルートメント・ディリクルートメントを連続的かつ定量的に評価できることが示された。また、静的および動的に取得した呼気 P - V 曲線を比較した結果、両者の特性に大きな差異がないことを確認できた。静的条件で得た情報を、人工呼吸管理にそのままフィードバックできることが示された。