

□特集：加温・加湿を考える□

【和訳】 粘膜線毛機能の最適化：加湿について

Bryan Peterson BE* Stuart Ryan PhD*

要 旨

普通に吸気されたガスには、鼻と上気道の作用により温度と湿度が加えられ、下気道に到達するまでに、ガスは体温と同じ温度になり、水蒸気飽和状態（BTPS）となる。この作用は2つの大きな役割を果たしている。一つには肺胞のガス交換の促進であり、もう一つは、粘膜線毛運動システムの機能を最適な状態に維持することである。粘膜線毛は異物を捉え、気道から除去することにより、下気道の状態を良好に保つ機能を果たしている。機械換気を行っている患者では、上気道が気管チューブによりバイパスされているため、乾燥した換気ガスが直接気管に送気される。挿管および機械換気の必要性を伴う可能性がある喫煙歴、肺疾患などのさまざまな病的状態においては、BTPS ガスを送気し、粘膜線毛機能を最適な状態に維持することが重要である。

はじめに

健常者においては、吸気ガスは上気道で温度と湿度が加えられ、下気道に到達するまでに、気圧下においてガスは体温と同じ温度に加温され、水蒸気飽和状態（BTPS ガス）となる。呼気の際に、ガス中の熱と湿度の一部が回収される。吸気時にガスに奪われた熱および湿度と、呼気時に回復する熱および湿度との差は、全身の蓄積量によってまかなわれる。この単純なサイクルがわれわれの一生を通じ、ほとんどの場合、全く外部からの補助を得ることなく継続していく。しかし、吸気ガスを調節する気道の機能には限界があり、その能力を超えると、重大な問題を引き起こすことがありえる。これは吸気ガスが非常に低温で乾燥している場合、またはそのいずれかである場合に発生し、特に、患者が乾燥した医療ガスにより機械的に換気されている場合に顕著である。そのため、ガス調節のプロセスをさらに理解し、どの程度のガス調節を行えば、最適な粘膜線毛機能を得ることができるのか、確定することが必要である。

正常な気道

気道粘膜線毛は気道の内側表面を覆う細胞の層から構成されている。吸気ガスが十分に水分を含んだ粘膜のうえを通過する際、細胞への血流から熱がガスに伝導し、線毛の水分や粘膜の水分により湿度が加えられる。ガスが粘膜表面を通過すると、粘液や線毛液に含まれる水分が水蒸気（ガス状の水分子の状態）となり、やがて平衡状態に達して、BTPS ガス（体温と同じ温度の水蒸気飽和ガス）となる。水分が水蒸気に変化する際に粘膜から奪われるエネルギーを「蒸発の際の潜熱」と称する（2414 J/g）。このエネルギーの消失により、粘膜表面は呼気の前にやや温度が低下している。呼気ガスがこの表面を通過すると、ガス温度が露点以下まで下がるため、呼気ガス中の水蒸気が粘膜表面上で結露する。粘膜に回収されるエネルギーは「結露の潜熱」と称する（2414 J/g）。このプロセスは100%完全に機能するわけではなく、吸気1回ごとに粘膜から蒸発する水分量は、呼気によって結露する水蒸気量を上回る。結果として、呼吸一回ごとに、熱と湿度の消失があり、その差は体蓄積量によって補充される必要がある。

* Fisher & Paykel Healthcare,
PO Box 14348, Panmure, Auckland, New Zealand.
訳：(株)東機質

湿度の定義

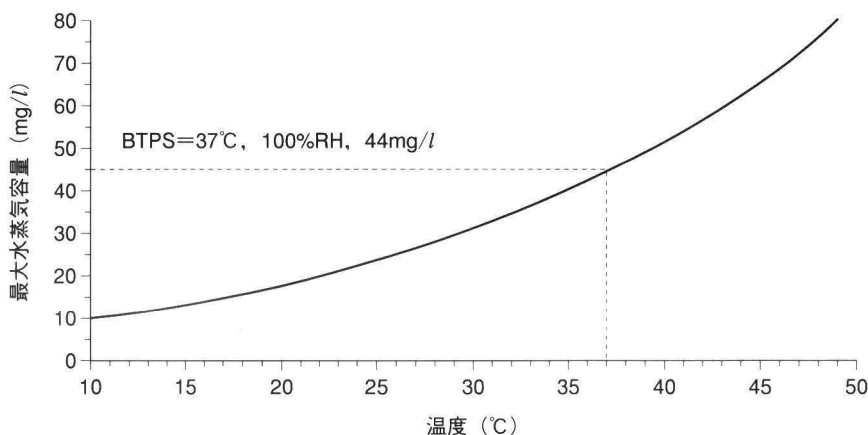
ガスの温度が上昇すると、水蒸気の含有可能量も増加する。

最大容量 (mg/l) —ある温度のガス中に含有されうる水蒸気の最大容量 (100% 相対湿度)

絶対湿度 (mg/l) —ガス中に含有される水蒸気の実際の量

相対湿度 (%) —ガス中に含有されている水蒸気量と同じ湿度の最大容量を比較した割合 (100% 相対湿度 = 飽和状態)

メモ：最大容量，絶対湿度，相対湿度はすべて対応する湿度と合わせて記載すること。



気道を通過し肺に移動する間にガスの状態は徐々に調節される。安静状態で呼吸を行っている際の吸気ガスは上気道で 30°C, 95% RH, 29 mgH₂O/l まで加温・加湿され、下気管に到達すると、34°C, 100% RH, 38 mgH₂O/l となる¹⁾²⁾。このように、熱と湿度の大部分は鼻咽頭で得られるが、BTPS ガスレベルに到達するのは下区域気管支の 4 または 5 Generation (気管の枝別れの 4 番目または 5 番目) 以降である。ガスが気道内で BTPS 状態、すなわち等温・飽和線 (ISB) に到達する正確な位置は、吸気ガスの温度および湿度によって、動的に変化する。

気管チューブ (ETT) を挿管すると、上気道をバイパスし、結果として湿熱交換機能をも迂回することになる。これにより、乾燥した医療ガスが、気管竜骨の 2~4 cm 上の気道に送気されることになる。このような条件では、ISB (等温・

飽和線) は気道のさらに深部に移動し、気道からの熱および湿度の著しい消失と、気道粘膜の損傷を招く。患者に送気するガスの湿度が十分であるかどうかの評価は、一般には ETT を部分的、あるいは完全に閉塞し、分泌物の量および状態を検証するなど、臨床検査に基づいて行う。さまざまな国際的呼吸器関連団体の発表しているガイドライン (表 1) では、湿度に関連する合併症を防止する為、最低レベルの温度と湿度が提示されている。しかし、ガイドラインに従っても前述の合併症は認められ、さらに高い温度と湿度レベルが必要であることを裏付けている³⁾⁴⁾。合併症が発生した後に湿度レベルを上げても、粘膜表面への微細な損傷の進行を防止することができない。このため、合併症を避けるにはどの程度の湿度が必要なのかを理解する必要がある。また、そのために、肺の健康を測る適切な尺度を知ることが重要

表 1 国際基準および専門家の推奨する湿度レベル

専門家/基準	推奨レベル
AARC (1992)	33±2°C, 30 mg/l
Chatburn (1987)	32~34°C, 100% RH, 34~38 mg/l
ECRI (1987)	37.6 mg/l
ISO 8185 (1998)	33 mg/l
Shelly (1988)	32°C, 27.3 mg/l
Williams (1996)	37°C, 100% RH, 44 mg/l

である。

粘膜線毛運動システム

粘膜線毛運動システム (MTS) からは線毛機能、粘液の性質および細胞の機能障害についての情報を得ることができる。粘膜線毛 (図1) は鼻から気道の15, 16 Generationまでの気道表面のほぼ全体を覆っている。MTS (粘液線毛システム) は線毛上皮細胞から成っている。それぞれの細胞を覆う約200本の線毛は長さ5~7 μmで、線毛液中において10~20 Hzで鞭様に律動している。線毛上皮細胞間には、杯細胞と粘液腺があり、粘液を分泌している。粘液は気道表面で運動する線毛により頭方向に送られ拡散される。気道内に混入した異物は、粘液に捉えられ、約10 mm/分の速度で気道外に排出される。MTS機能を損なう要因としては、遺伝的異常、病的状態、薬物治療、液体のバランス、麻酔薬の使用などがあり、特に影響を及ぼすのは湿度である。

●湿度とMTS

温度と湿度はMTS機能に大きく関与している。最近の研究では、WilliamsらがMTS機能と吸気ガスの湿度の関係を表すモデルを発表した。温度および湿度がどのようなレベルであっても、つまりBTPSより高くても低くても、粘膜機能不全の悪化は次のような段階で進行すると予想されている。1) 粘液の粘度の上昇, 2) 粘膜線毛運動の低下, 3) 粘膜線毛運動の停止, 4) 細胞の損傷。さらに、各段階の機能低下の程度は湿度の不足量に関係している。また、このモデルでは、湿度に関連する粘膜の機能不全は、肺疾患がある場合、さらに悪化することを示唆している。モデルでは約30 mgH₂O/lのガスに暴露したあ

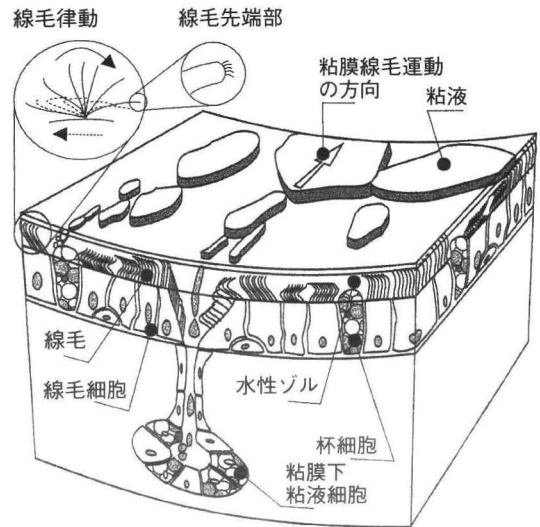


図1 気道粘膜の略図
(Williamsら1996より転載)

と、24時間以内に細胞損傷が発生することを示したが、Williamsら⁶⁾は関連文献のメタ分析を行い、その結果、裏付けが得られた(図2)。この分析によれば、ガスがBTPSレベルである場合、粘膜機能不全は発生しない。Kingらの研究⁷⁾⁸⁾はWilliamsモデルにも採用されているが、BTPSレベルのガスはMTS機能を最適化することを示している。ペントバルビタールを用いて、麻酔を施行したイヌの気道上皮機能を麻酔による深部温度の低下に合わせて観察した。MTSは加湿システムが体温に近く、相対湿度100%のガスを送気するように調節されている場合は、正常なレベルに維持されていた。同様に、イヌの体温を温水ブランケットにより37°Cに維持し、37°C, 100% RHのガスを吸気させた場合、MTSは正常または最適な状態となった。

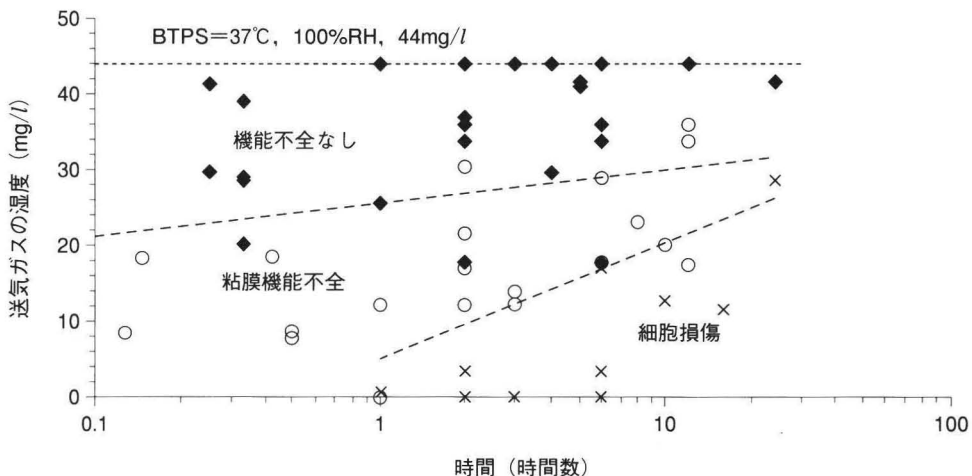


図 2 送気ガスの湿度対暴露時間

各データポイントは Williams らの研究の 1 回の測定ポイントを示している。黒いひし形は機能不全が起っていないこと、円は粘膜の増粘、粘膜運動の停止、絨毛運動の停止、×は細胞の損傷を表している。機能不全、粘膜機能不全、細胞損傷を分割する点線のトレンド線は、線形差別分析を用いて決定した。このグラフは、送気ガスレベルが BTPS レベルから遠ざかるほど、粘膜の損傷が大きく、また早くなることを示している。(Williams ら 1996 より改変引用)

一方、最適な湿度について検証するもう一つの方法として、ETT を通じて患者に送気されるガスの熱力学について検討する必要がある。Ryan ら⁹⁾は、吸気ガスが BTPS レベル未満の場合、ETT の通過時に熱を得るが、湿度は追加されないことを明らかにした。この結果、相対湿度の低いガスが ETT の基部に送気されることになる。Miyao ら¹⁰⁾は、吸気ガスの相対湿度が 100% を下回ると、ETT の閉塞または部分的な閉塞が発生する危険性が大きく高まることを証明している。ETT の開存性が損なわれる危険性だけでなく、MTS の作用により ETT 基部に集まる粘液は、吸引によって除去するまでに乾燥する恐れがある。

臨床においては、低湿度のガスの送気が、重大な問題の要因となる場合がある。機械換気を行っている患者において、低湿度ガスの送気により ETT 閉塞の危険性が高まることは、多くの研究者が指摘している^{3)11)~14)}。低湿度ガスの影響としては、他に分泌物の粘度の上昇³⁾、無気肺¹³⁾、ETT の開存性の低下が挙げられる。吸気ガスを BTPS レベルに調節することにより、このよう

表 2 患者群別平均気管内粘膜絨毛運動速度

	19~28 歳	40~70 歳
非喫煙者	10.1±3.5	5.8±2.6
喫煙者	3.4±4.0	0.8±1.6*

(mm/分)

*この群の患者は喫煙による慢性気管支炎を併発していた。

(Goodman ら 1978 より引用)

な合併症を防止することができる¹⁶⁾¹⁷⁾。

● MTS に影響するその他の要素

各種ガスの吸入やエアロゾルにより、MTS 機能が低下することがある。多くの研究者が喫煙は、粘膜線毛運動による気道浄化作用を低下させると指摘している^{18)~20)}。Goodman ら¹⁹⁾は、若年および高齢、また喫煙者而非喫煙者の粘液線毛運動の速度を測定した。年齢および喫煙歴は、著しい粘膜線毛運動速度の低下と関係していた(表 2)。また、アトロピン²¹⁾²²⁾、ペントバルビタール²³⁾、ハロタン²⁴⁾などの麻酔薬が MTS 機能を低下させることを示した研究者もいる。また、正常の値を超える FiO₂²⁵⁾、乾燥²⁶⁾もまた、MTS を低下させる原因として実証された。

肺疾患や、外傷がある場合も、MTS 機能に影響を与える。挿管のみによっても、上皮に損傷を与えたり、気管内上皮の線毛量を損なうために、粘膜線毛浄化作用を低下させる。長時間にわたって換気を行う場合も粘膜線毛機能を損なう²⁷⁾。喘息増悪、ウイルス性または細菌性急性気管支炎、慢性気管支炎は粘膜線毛浄化作用に悪影響を及ぼす。また、気道の感染の結果、上皮への細胞毒性作用や、MTS に直接影響を与える物質の生成により、粘膜線毛浄化作用が低下することがある。

低湿度ガスの送気と、粘膜機能を損なう前述の要素が重なると、MTS 機能に対してモデルが示すような相乗的な影響を及ぼすことになる。つまり、健康な肺の患者においては、十分と思われる湿度レベルであっても、粘膜機能の低下が早まる可能性が高い。このため、肺機能が低下している患者においては、MTS 機能に影響を与えない唯一の湿度レベルである BTPS レベルのガスを常時、送気する必要がある。

概括すると、低湿度の吸気ガスは、健康な人体の MTS 機能を損なう可能性があり、肺疾患がある場合はその影響はさらに大きい。また、同時に ETT の底部に貯留する分泌物の粘度が高まることにより、患者の気道浄化作用が損なわれる。ETT 閉塞、分泌物の増粘、さらに MTS 機能低下の発生を抑制するには、吸気ガスを BTPS レベル (37°C, 100% RH, 44 mgH₂O/l) に可能な限り近づける必要がある。

加湿システムの選択

臨床および生理学的検討により、加湿装置は、挿管患者に対して BTPS に可能な限り近いレベルでガスを送気し、粘膜機能不全とそれに伴う合併症を防止する必要がある。吸気ガスの調節は、加湿器の設定、結露生成防止の必要性、感染防止策、エアロゾルや水蒸気の必要性などを考慮して行う。また、BTPS レベルにガスを調節できるのは加温加湿器のみである。加温加湿器は加湿チャンバーの水を加熱し、チャンバーを通過するガスを 37°C, 100% RH に調節する。呼吸回路は、結露の生成と温度低下を最低限に留め、ガスを送気しなければならない。しかし、回路の Y-

ピースを ETT に接続するカテーテルマウントは加温されていないため、この部分で通常 2~3°C の温度低下が見られる。そこで、Y-ピースに送気するガスを、最適なガス温度より 2~3°C 高く設定し、この温度低下分を補正する。このようにして、加湿器は水チャンバーの通過時には、ガスは 37°C, 100% RH に調節され、加温呼吸回路で、さらに 3°C 加温されて Y-ピースに到着する時点では 40°C になっている (図 3)。

加湿に使用される装置類湿度生成には、能動的な方法 (加温加湿器など) と受動的な方法 (湿熱交換器、人工鼻) の他、エアロゾル (ネブライザまたは気泡タイプ加湿器)、水蒸気の利用 (加温 Passover 式加湿器またはウィック加湿器)²⁹⁾ がある。しかし、ネブライザ³⁰⁾ や気泡タイプ加湿器³¹⁾ はバクテリアを媒介する可能性があり、院内肺炎の感染の危険を増すため、加湿器は水蒸気のみを生成するものが望ましいと一般に考えられている。また、気道にエアロゾルを噴霧すると、ウサギにおいては肺動脈壁の肥厚、肺胞腔の減少の原因となり、間質性浮腫および肺胞間浮腫の増加が認められる。さらに、気道に液体の水を入れると、その水分は結果的に体温により蒸発するため、疲弊した臓器の負担をさらに増すことになる。

院内肺炎は ICU における重要な問題で、ETT カフの周囲から汚染された鼻・口腔咽頭、あるいは胃液が患者の肺に吸引された結果、発症すると考えられている。ETT と呼吸回路は、患者の咳や、吸引用カテーテルの人工気道への挿入・除去により、短時間に汚染される。汚染された結露が気道内に流れ込む危険性は、加温ワイヤ回路を使用して、回路内の結露の貯留を低減することで回避される。院内肺炎の感染率は、結露の有無にかかわらず、2~7 日以上間の呼吸回路の交換期間には関係がないという報告がある³³⁾³⁴⁾。さらに、加湿器 (加温加湿器または HME) の種類によって、院内肺炎の発症率が変化することはないことが多く指摘されている⁴⁾³⁵⁾。しかし、これらの研究では、患者に送気されていたガスは BTPS レベルではないことに注目する必要がある。BTPS ガスを送気していたならば、最適な

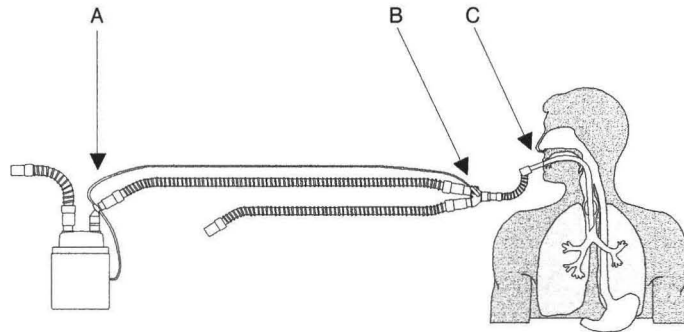


図 3 加湿システム

最適な湿度 (BTPS ガス) を挿管患者に送気するには、ガスは水チャンバの通過時 (A) に 37°C 、100% RH でなければならぬ。ついでガスは呼吸回路を通過する際に加熱され、結露を低減し、 40°C 85% RH で Y ピースに到達する (B)。さらに、ガスは加熱していない死腔 (C) で温度が下がり、 37°C 100% RH のレベルで患者の気道に入る。

(Peterson 1998 より引用)

状態の MTS 機能により、汚染物質は肺からより効果的に除去されていた可能性がある。細菌を接種したヒツジの気道から異物が除去されるまでの時間について、Whiteside ら²¹⁾の公表したデータはこの仮説を裏付けている。粘膜機能不全を誘発したヒツジは、MTS が完全に機能しているヒツジと比較して気道から異物を除去するのに長時間を要した。最近の研究では、HME を使用した際の院内肺炎の罹患率は加温加湿器の場合よりも低いことが指摘されている³⁶⁾。しかし、この研究では、加温加湿器は BTPS レベルに満たない湿度のガスを送気する設定になっており、“パー・プロトコル”分析により、分泌物が増粘し、肺炎を発症した患者を HME 群から加温加湿器群に移動したため、統計分析上はこれらの患者は加温加湿器群に分類された。結果として、評価は HME 群に有利なものとなった。その他の無作為の比較試験では、加湿器の違いによる院内肺炎罹患率への影響は明らかにされていないが、BTPS ガスを患者に送気し、研究を行うことにより、差異が

明らかになる可能性はある³⁷⁾。

まとめ

吸気ガスの加湿は挿管患者にとって必須条件である。現在発表されている国際基準および、国際機関の指針においては、人工呼吸患者に送気すべき適切な湿度レベルについて共通した見解はない。しかし、Williams ら⁹⁾の最近のメタ分析によれば、BTPS ガスのみが粘膜線毛機能を最適化し、ガスがそのレベルを下回ると、その分、粘膜機能不全が早まることが明らかになり、統一した見解が生まれる可能性がある。さらに、多くの肺疾患、喫煙、水分量の他、麻酔、酸素補給などの医療処置によっても、粘膜線毛運動システムは容易に損なわれ、低湿度のガスが送気されると、このような条件の患者は合併症を発現する可能性が高い。そのため、粘膜機能を最大限に生かし、分泌物の増粘、ETT の閉塞を抑制するには、吸気ガスを BTPS レベル (37°C 、100% RH、 $44\text{ mgH}_2\text{O}/\text{l}$) に可能な限り近づける必要がある。