

□原 著□

家兎を用いた体外式高頻度人工換気法 (EHFO) の検討

第1報：至適換気条件

田村正徳* 菱 俊雄* 石井照之*
脇田 傑* 渋谷和彦*

ABSTRACT

Ventilation by High Frequency Oscillation of Thorax in Normal Rabbits :
Optimal Pressures and Frequencies

Masanori TAMURA, Toshio HISHI, Teruyuki ISHII,
Suguru WAKITA and Kazuhiko SHIBUYA

*Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan 113*

We have evaluated a new method of external high frequency oscillation (EHFO).

Anesthetized, paralyzed, tracheostomized rabbits were placed in a tortoise chest shell-like chamber connected to a rotary valve high frequency oscillator (Metran, Tokyo) in which stroke volume and mean negative pressure can be adjusted independently.

The arterial blood gases and intra-tracheal pressure swings were analyzed while varying the oscillatory frequency (range 0~15 Hz) at different levels of mean chamber pressure (range 0~10 cmH₂O). Excellent gas exchange was maintained in adult rabbits with normal lungs by this EHFO system, PaCO₂ decreased when the negative mean chamber pressure was kept under -2 cmH₂O. Although an increase in negative mean chamber pressure from 0 to -4 cmH₂O was associated with a significant increase in PaO₂, no further improvement of oxygenation was shown under -5 cmH₂O.

Effective pressure transmission was obtained at the frequency of 7.5 Hz to 10 Hz.

Tracheal pressure swings to keep normocapnia were minimal at the frequency of 5 to 7.5 Hz.

The above results suggest that the optimal settings of EHFO for adult rabbits with normal lungs are negative mean chamber pressure of -4~-5 cmH₂O and frequency of 5~7.5 Hz. With this setting, the systolic arterial blood pressure was significantly higher on EHFO compared with that on conventional mechanical ventilation (CMV) or conventional HFO with identical transpulmonary pressure, while the diastolic blood pressure level and heart rate were not significantly different among the three groups.

序 論

* 東京大学付属病院小児科

体外式陰圧式人工呼吸法では、気管内挿管が必

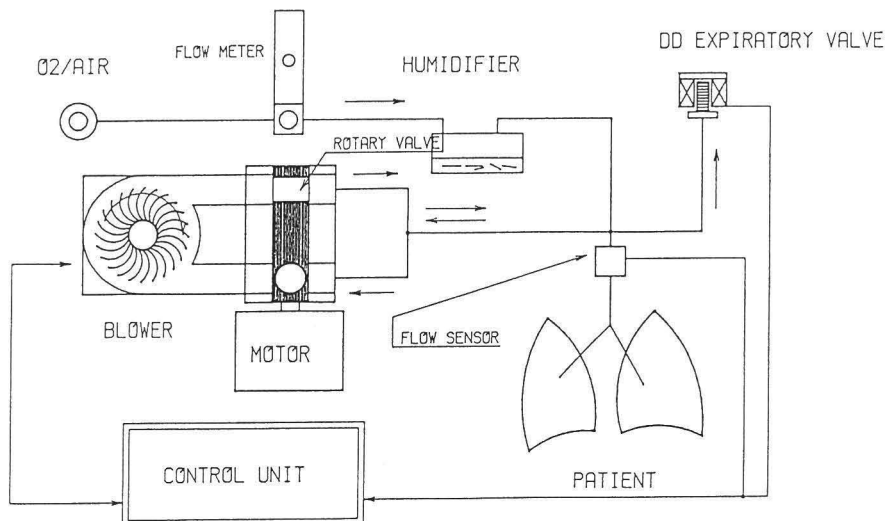


図1 ロータリー HFO の基本構造

ブロワーの陽圧源と陰圧源を用いて、非接触のロータリ式切り換え弁で呼吸回路内の定常流の吸気ガスを振動させる方法である。この方法はまだ商品化されていないが、大型の動物でも換気をさせることができることを確認されている。

要ないので、患者に若痛を与えずに手軽に人工呼吸を開始できる上、患者の発声機能を損なわずにすみ、定時的気管内吸引などの医療介助者の負担も軽減できると考えられる。小児科領域では、気管支肺異形成 (BPD) や、神経・筋疾患による慢性呼吸不全に対する在宅療法用の人工呼吸器としても期待されている。しかしながら、従来の体外式人工呼吸器は、胸郭ボックスと体表との気密性の保持が難しいなどの種々の欠点があり、あまり普及していない。高頻度振動換気法 (HFO) は、解剖学的死腔量以下の1回換気量でも適切なガス交換を維持することが可能なので、この高頻度振動換気法を体外式陰圧式人工呼吸器に応用すれば、従来の体外式人工呼吸器の欠点が克服できるのではないかと考えられる。

今回は、体外式高頻度人工呼吸器 (EHFO) の臨床応用に先立って、正常家兎を用いて、EHFO の至適換気条件 (胸郭ボックス内平均陰圧、換気回数) と、EHFO が血行動態に及ぼす影響を検討したのでここに報告する。

EHFO システム

実験にあたっては、図1 の仕様の HFO 装置を

胸郭ボックスに接続し、胸郭ボックス内に圧変動を生じさせて EHFO を行った。

1. HFO 装置

山田 (東京大学麻酔科) および Phuc (メトラン社) が開発したロータリー HFO を改造して平均気道内圧を陰圧に保てるようにした装置を用いた。この装置では、換気回数 (3 Hz~20 Hz)、1回換気量 (10 Hz で最大 120 ml)、胸郭ボックス内平均陰圧をおのおのダイヤルで調節することができる (図1)。

2. 胸郭ボックス

いわゆる“亀の甲型”胸郭ボックスを実兎の体型に合わせて作製した。すなわち、背部は、厚手の皮製で家兎の背面に密着させ、前胸部は、透明なプラスチックでおおい、ボックスの背部と前胸部の間はマジックバンドで固定した。

実験方法

実験動物としては、体重 2.5~3.5 Kg の 4 匹の日本白色家兎を用いた。前投薬として硫酸アトロピン 0.25 mg とケタミン 25 mg を筋注してから、末梢静脈ルートを確保し、サイオペンタール 5 mg/Kg を静注して麻酔後、気管切開し、3.5

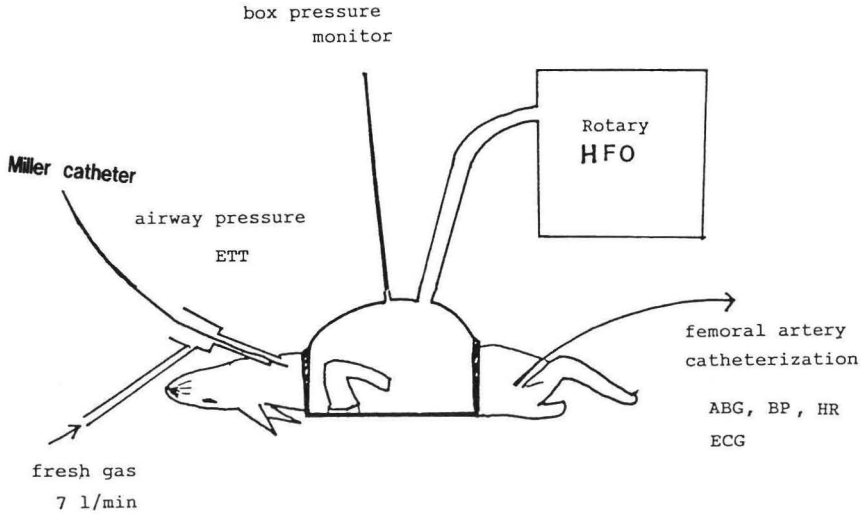


図2 EHFOシステム模式図

mmか4.0 mmのPortex気管内チューブ(以下ETT)を留置した。以後はパンクロニウム0.2 mg/Kgとケタミン2 mg/Kgを1時間ごとに静注して、筋弛緩と全身麻酔を維持した。先述の胸郭ボックスを装着し、これをロータリー-HFOに接続しEHFOを開始した。ETTには7 l/分で酸素を流した。大腿動脈に22ゲージのカテーテルを留置し、ガス分析用血液採取と、動脈血圧のモニターに利用した。実験中は、Millerカテ先マンメーターを用いて気管内圧と胸郭ボックス内圧を測定した(図2)。

ETT先端より1 cm末梢の気管内圧振幅と胸郭ボックス内圧振幅の比をpressure transmission index(以下PTI)と定義した。

1. 至適換気条件の検討

われわれが用いたEHFOシステムでの可変パラメーターは、 $FI_{O_2} \cdot 1$ 回換気量・換気回数・胸郭ボックス内平均陰圧(以下MBP)である。このうち FI_{O_2} は Pa_{O_2} と、1回換気量は $Paco_2$ と相関することは、明らかと考えられるので、今回は、正常家兎での至適MBPレベルと至適換気回数を求めるために、以下のような実験を行った。

1) まず、MBPが酸素化能と CO_2 排泄に及ぼす影響をみるためMBPを0～-10 cmまで変化させて、動脈血ガス分析を反復施行した。酸素化能の指標としては a/APO_2 を用いた。[Pa_{O_2} :

動脈血酸素分圧、 PA_{O_2} : 肺泡内酸素分圧 = $(760-47) \times FI_{O_2} - Paco_2 / 0.8$, $Paco_2$: 動脈血炭酸ガス分圧]

2) 次に、至適換気回数を見出すために、2系統の検討をした。ひとつは、換気回数を3 Hzから15 Hzまで変化させ、おのおのの換気回数でのPTIを比較した。また、eucapnia ($Paco_2 = 35 \sim 45$ mmHg)を保つように1回換気量を調節しながら換気回数を3 Hzから20 Hzまで変化させ、気管内圧振幅を測定して比較した。

2. 血行動態の検討

最後に、EHFOの血行動態に及ぼす影響をみるため、eucapniaに保ちながら7.5 HzのEHFOでMBPを-4から-10 cmH₂Oまで変化させ、心拍数と大腿動脈血圧を測定し、平均気道内圧5 cmH₂Oの通常の間欠的陽圧式人工呼吸法(以下CMV)や平均気管内圧5 cmH₂Oの通常HFO(15 Hz)の場合の心拍数・血圧とで比較検討してみた。

統計的解析には、Studentの対応のないt検定を用い、危険率5%以下の場合を有意差ありとした。

結果

1) 胸郭ボックス内平均陰圧(MBP)と酸素化能 a/APO_2 (図3)

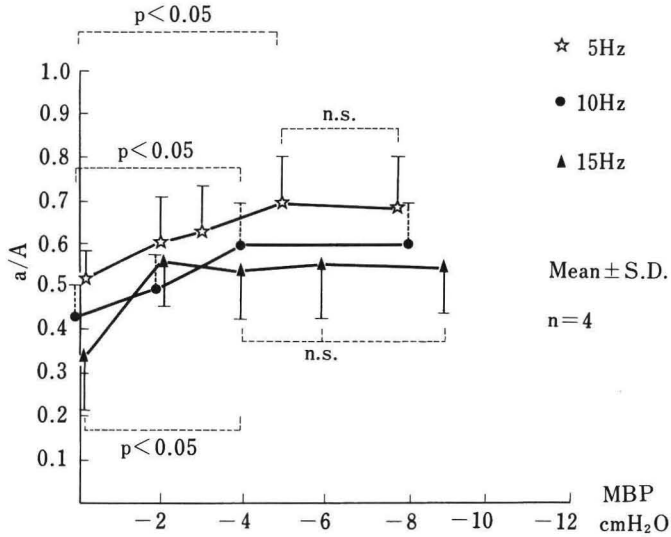


図3 胸郭ボックス平均陰圧 (MBP) が酸素化能 a/APO₂ に及ぼす影響

(a/APO₂ : 4 匹の平均値 ± S.D.)

5 Hz, 10 Hz, 15 Hzとも MBPが 0 cmH₂O の a/A は, MBP -4~5 cmH₂O に比較して, 有意 (P<0.05) に低値を示した。MBP -4 cmH₂O と MBP -5~8 cmH₂O の間には, 有意差は見い出せなかった。

MBP と a/APO₂ の関係は 図3 (平均 ± S.D. で表示) のごとく 5 Hz, 10 Hz, 15 Hz とも MBP が 0 ~ -5 cmH₂O までは, 陰圧が大きくなる程 a/APO₂ は増大するが, -6 cmH₂O 以上の陰圧では有意な変化がみられなかった。

2) 胸郭ボックス内平均陰圧 (MBP) と Paco₂ (図4)

MBP と Paco₂ の関係を示したのが 図4 (平均 ± S.D. で表示) である。5 Hz, 10 Hz, 15 Hz とも MBP が 0 の場合は Paco₂ は高値だが, わずか -2 cmH₂O の陰圧がかかっただけで, Paco₂ は有意に (P<0.05) 低下したが, それ以上の陰圧では, 有意の変化がみられなかった。

3) 胸郭ボックス内平均陰圧 (MBP) と PTI (図5)

10 Hz の EHFO 時の MBP と PTI の関係は 図5 (平均 + S.D. で表示) のごとく, PTI は, 胸郭ボックス内平均陰圧 -1 ~ -12 cmH₂O の間では有意の変化を示さなかった。

4) 換気回数と PTI (図6)

換気回数と PTI の関係をプロットしたのが 図6 であるが, PTI は, 3 ~ 5 Hz に比較すると 7.5 ~ 10 Hz 以上の方が大きくなるようであった。

5) eucapnia を保つのに必要な気管内圧振幅 (図7)

換気回数を 3 Hz から 20 Hz まで変え, 各換気回数ごとに 1 回換気量を調節して Paco₂ を 35 ~ 45 mmHg に保つようにした場合の気管内圧振幅の大きさを測定した。結果は 図7 の通りで, 5 ~ 7.5 Hz の換気回数において, eucapnia を保つのに必要な気管内圧変動が一番小さくなる傾向があった。

6) 胸郭ボックス内陰圧 (MBP) が心拍数, 血圧に及ぼす影響 (表1)

7.5 Hz の換気回数で eucapnia を保ちながら, MBP を変化させた。MBP を -4 から -10 cmH₂O まで変化させた時の大腿動脈血圧と心拍数は 表1 のごとく, 心拍数と拡張期血圧は, ほとんど変化しないが, 収縮期血圧と脈圧は, -4 ~ -8 cmH₂O までは MBP が大きくなるほど,

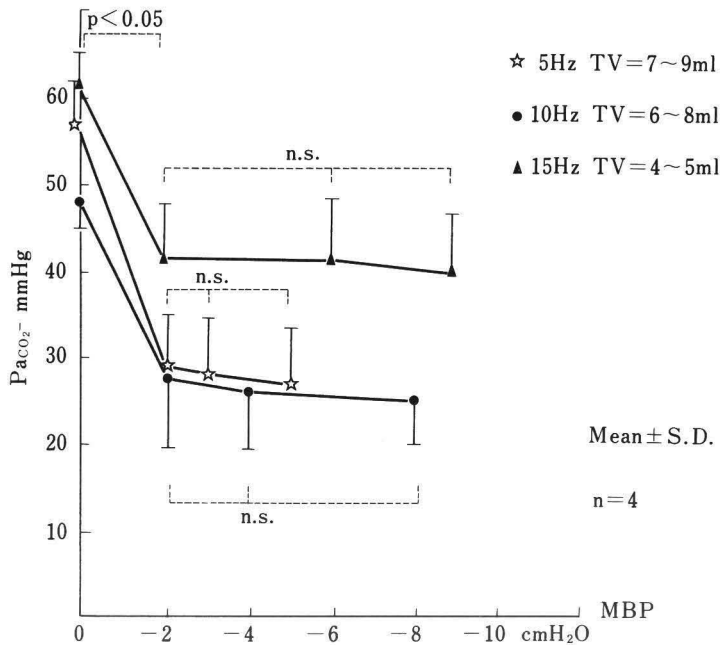


図4 胸郭ボックス平均陰圧 (MBP) が PaCO₂ に及ぼす影響 (PaCO₂ : 4 匹の平均値 ± S.D.)

5 Hz, 10 Hz, 15 Hz とも MBP が 0 cmH₂O の PaCO₂ は, MBP -2 ~ 8 cmH₂O に比較して, 有意 (P < 0.05) に高値を示した。各振動数とも, MBP -2 ~ 8 cmH₂O の間には, 有意差は見い出せなかった。

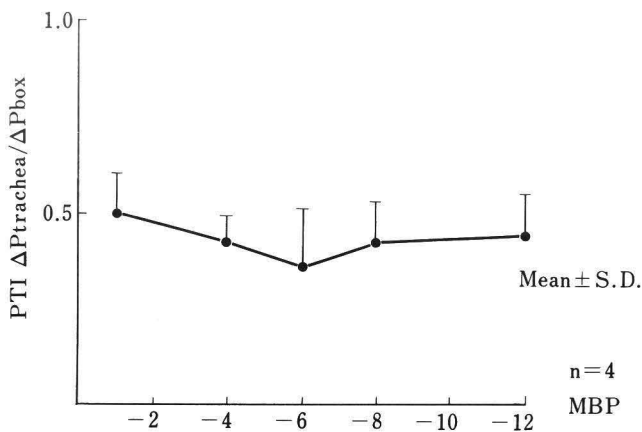


図5 胸郭ボックス平均陰圧 (MBP) が PTI に及ぼす影響 (PTI : 4 匹の平均値 ± S.D.)

増大する傾向を示した。平均気道内圧 5 cmH₂O の通常の間欠的陽圧換気法 (CMV) や HFO と比較すると, CMV のような吸気相・呼気相の血

圧変動がみられず, 通常の HFO よりも, 収縮期血圧と脈圧が大きい傾向が認められた。

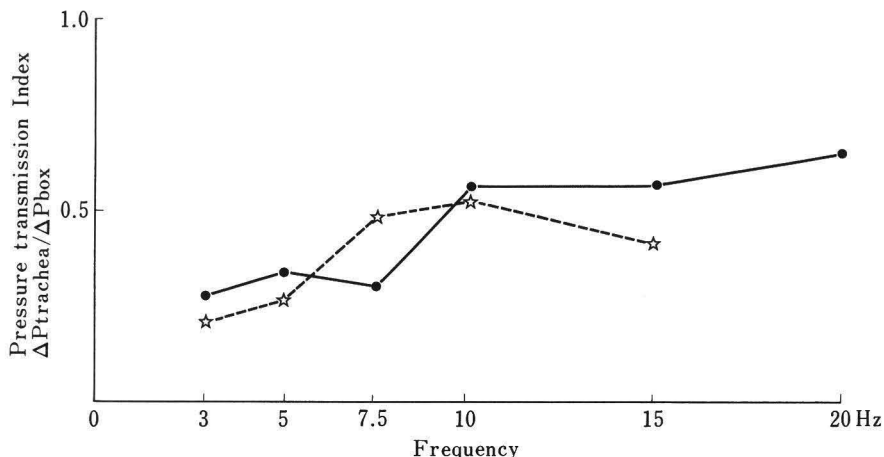


図 6 換気回数と PTI の関係

MBP を $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ に保ち、1 回換気量を一定にした時の換気回数と PTI の関係を示す。☆は ETT サイズ 4.0 mm, ●は ETT サイズ 3.5 mm の家兎での値である。

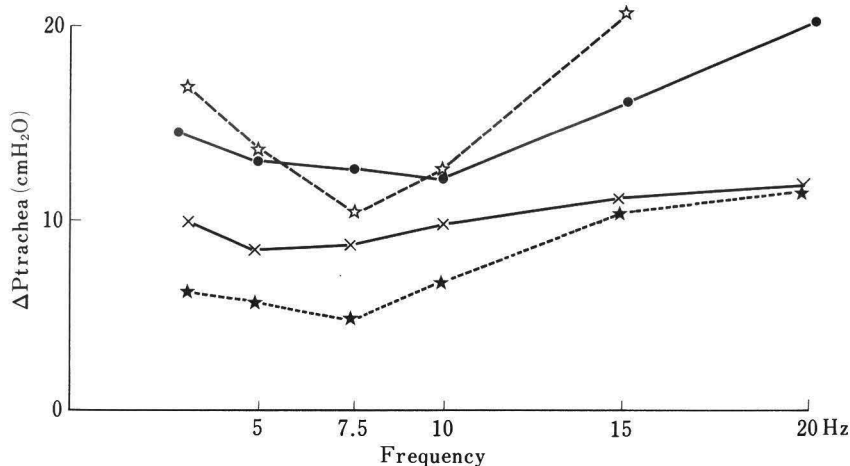


図 7 eucapnia を保つのに必要な気管内圧振幅

4 匹の家兎で、各換気回数毎に PaCO_2 を eucapnia に保った場合の気管内圧振幅の値を図示したものである。MBP はすべて $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ である。

考 察

体外式人工呼吸器の歴史は古く、Woillez¹⁾ は、1876 年に蘇生装置として原始的な体外式人工呼吸器を使用したとの記録が残っている。蘇生装置としてではなく、長時間の人工換気装置として開発された本格的な体外式陰圧式人工呼吸器は、

Emerson による“鉄の肺”¹⁾ が最初だと考えられている。これはポリオの流行とともに一世を風靡し、世界各地で使用された。しかし、気管内挿管と組み合わせた陽圧式人工呼吸法の発達につれ、人工呼吸器の主流は、陽圧式となって久しい。確かに気管内チューブを介した最新の陽圧式人工呼吸器では、気道の確保がより確実であり、一回換

表 1 胸郭ボックス内陰圧 (MBP) が血圧・心拍数に及ぼす影響
(4 匹の平均値±S.D. で表示)

換気条件	収縮期血圧 mmHg	拡張期血圧 mmHg	心拍数/分
EHFO (7.5 Hz)			
MBP -4 cmH ₂ O	107.5±15.0	66.3±10.8	247.5±31.1
-6 cmH ₂ O	122.0±16.9	68.8±10.2	255.0±15.0
-8 cmH ₂ O	133.8± 8.5	72.5± 9.0	247.5±31.1
-10 cmH ₂ O	124.5±12.7	70.8± 7.5	267.5±16.5
HFO (15 Hz)			
MAP 5 cmH ₂ O	96.0±18.3	64.8± 6.3	267.5±16.5
CMV (20/分)			
MAP 5 cmH ₂ O			
吸気	76.3± 8.2	51.3± 4.7	275.0±21.8
呼気	97.5±16.7	69.5± 9.4	268.8±16.7

EHFO で MBP が -8 cmH₂O の時の収縮期血圧は、MBP が -4 cmH₂O の EHFO、MAP が 5 cmH₂O の HFO・CMV に対して有意に高値を示した (P<0.05)。

気量や、機能的残気量の調節も比較的容易である。しかし最大の難点は、気管内挿管にせよ気管切開にせよ、気管内に人工管を留置しなければならないことで、これは患者に苦痛を与えるだけでなく、頻回の気管内吸引や、吸気ガスの加温加湿など医療従事者（または介助者）の負担も大きい。このことは、バイタルサインが安定している慢性呼吸不全患者の在宅人工呼吸療法への移行の主要な障害のひとつにもなっている。更に、胸腔内圧が非生理的な陽圧に保たれることによる心臓への静脈還流の減少や、物理的肺損傷の問題もある。こうした陽圧式人工呼吸器の欠点にもかかわらず、従来の間欠的陰圧式人工呼吸器が並及しない原因としては、イ) 固い胸壁を介して肺を拡張させるためには、吸気時に胸壁外に大きな陰圧をつくり出さねばならず、陰圧ボックスを胸壁に密着させる必要があり、患者に圧迫感を与える。ロ) 胸壁と陰圧ボックスの間のリークを防ぐ目的でポンチョなどをかぶせると蒸れてしまう。ハ) 従来陰圧式人工呼吸器は、患者の気道内圧を利用した自発呼吸のトリガーができないので、SIMV やプレッシャ・サポートなどの機能がついておらず、自発呼吸のある患者は、fighting しやすい。などがあげられる。

近年、我が国の新生児領域では、ピストン式高頻度振動換気法（以下 HFO）が、重篤な呼吸不全児や air leak 患者の人工呼吸器として用いられるようになり急速に普及している^{2)~4)}。ピストン式 HFO の臨床的利点としては、

- ① 1 回換気量が少ないので、肺泡での圧変動が少なく、気道損傷が少ない。
- ② 吸気のみならず呼気も active になさるので、air trapping の危険が少ない。
- ③ 圧波形が吸気・呼気に対称的な正弦波である。
- ④ 平均気道内圧と一回換気量とを独立して変更できるので、PaO₂ と PacO₂ を独立して調整可能である。
- ⑤ 血圧や頭蓋内圧の呼吸性の変動が少ない。などがあげられている³⁾⁵⁾。

乳幼児では、胸壁のコンプライアンスが大きいので、体外式陰圧式人工換気を行う上では有利ではないかと考えられる。更に、HFO を体外式人工換気法として応用すれば、先述の陰圧式人工呼吸器のいくつかの問題点が解決する可能性がある。まず、EHFO では、1 回換気量が小さいので陰圧ボックス内の圧変動が小さく、従来陰圧式人工呼吸器ほど胸壁と陰圧ボックスの間を密着

させる必要がない。また、EHFOによる胸壁の振動が、迷走神経を介して呼吸中枢を抑制する⁶⁾ならば、自発呼吸のある患者でのfightingの問題も解消される。実際、Ward⁷⁾らは、気管切開したネコの全身を密閉箱に収縮し、密閉箱をHFO装置に接続してEHFOを行ったところ、6~25 Hzで自発呼吸が消失したにもかかわらず、適切な血液ガスを維持できたと報告している。Hayekら⁸⁾は、3カ月から6歳の4名の呼吸不全の患児の胸部~上腹部に鎧型陰圧ボックスを装着して3~8 HzでEHFOを施行し、血液ガス所見の改善が確認されたと報告している。興味あることには、EHFO施行中は、気道分泌物の排泄が促進されたという。

Hayekらは、EHFOでの至適換気条件は、今後の検討課題だとしている。

われわれが使用しているEHFOの方法は、原理的にはHayekの用いた装置と同じだと考えられる。今回われわれは、この装置を用いて、正常肺を持つ家兎における至適換気条件を求めた。

まず陰圧ボックス内の平均陰圧であるが、酸素化能の指標である $\text{PaO}_2/\text{PAO}_2$ （以下 a/APO_2 ）は、ボックス内圧が $-4\sim-5\text{ cmH}_2\text{O}$ までは、陰圧が大きくなるにつれて a/APO_2 は増大するが、それ以上の陰圧では a/APO_2 は頭打ちになることが分かった（図3）。ボックス内平均陰圧が大きくなるにつれて肺の機能的残気量が増大し酸素化効率も改善するが、正常肺ではボックス内陰圧が $-5\text{ cmH}_2\text{O}$ 以上では、肺は過伸展した状態になり、 a/APO_2 は頭打ちになるのではないかと考えられる。 Paco_2 との関係では、ボックス内平均陰圧がゼロの場合は、 Paco_2 は高かったが、わずかに $-2\text{ cmH}_2\text{O}$ の平均陰圧をかけただけで Paco_2 は著明に低下し、それ以上陰圧をかけても Pco_2 はほとんど変化しなかった（図4）。通常のHFOでは、平均気道内圧は、 Paco_2 にはあまり影響しないことが知られている³⁾⁵⁾。EHFOでは、家兎を筋弛緩させた上に、陰圧ボックス内を胸壁に強く密着させるので、ボックス内平均陰圧がゼロの場合は、胸郭ボックスで圧迫された分だけ、胸部・肺コンプライアンスが低下し、換気効率が低下したのではないかと考えられる。この

人為的な換気障害の解消のためには、 $-2\text{ cmH}_2\text{O}$ 程度のわずかな平均陰圧で十分のようである。

EHFOの装置の機械的換気効率の指標となるPTIに対しては、胸郭ボックス内平均陰圧は、ほとんど影響しないようである（図5）。

以上を総合してみると正常肺を持つ家兎のEHFOにあたっては、胸郭ボックスの平均陰圧は $-4\sim-5\text{ cmH}_2\text{O}$ で十分と考えられる。

次に至適換気回数であるが、胸郭ボックス内につくり出した圧変動を胸壁を介して気道内圧変動とする効率の点では、7.5~10 Hz以上が効率的なようである（図6）。しかしながらEHFOに期待される「小さな気道内圧変動で適切な換気を行う」という観点からは、5~7.5 Hzの換気回数が望ましいことになる（図7）。気道の圧損傷を避けるには、気道内の最高吸気圧と圧変動をできるだけ小さく保ちたい⁹⁾¹⁰⁾からである。

Chartrand¹¹⁾らは、Hayek⁸⁾らと同様の装置を用いて気管切開したウサギに3~15 HzでEHFOを行い、正常肺ウサギでは、6~9 Hzでは、 Pco_2 を正常に維持するのに必要な分時換気量も肺インピーダンスも増加すると報告している。

これらを考え合わせると、正常肺を有する家兎にEHFOを施行する場合の至適換気回は、5~7.5 Hzあたりであり、正常肺家兎にEHFOを施行するにあたっては、胸郭ボックス内平均陰圧を $-4\sim-5\text{ cmH}_2\text{O}$ とし、換気回数を5~7.5 Hzとして、動脈血液ガス分析値をみながら、1回換気量と吸入酸素濃度を調節すればよいと考えられる。

われわれが使用した家兎の体重は2.5~3.5 Kgで、ほぼヒト成熟児の体重に相当していた。ヒト新生児と成家兎では、肺と胸郭の解剖学的構造もコンプライアンスや抵抗などの物理学的性質も異なると考えられる。従って、この結果をそのままヒト新生児のEHFOに当てはめる訳にはいれないが、取りあえず、ヒト新生児にEHFOを施行する場合の初期条件の設定の参考にはなるであろう。今後は、臨床応用を重ねながらヒトにおける至適換気条件の検討を行いたい。

結 論

1. 正常肺を有する家兎を筋弛緩した上で、体外式高頻度振動換気法 (EHFO) にて人工換気し、適切な動脈血ガス分析値を維持することができた。

2. 圧損傷防止の観点からは、胸郭ボックス内平均陰圧 $-4\sim-5$ cmH₂O, 換気回数 $5\sim7.5$ Hzが至適換気条件と考えられた。

3. この条件下では陽圧式人工呼吸器に比較して収縮期血圧と脈圧が増大したが、拡張期血圧と心拍数には大きな変化がみられなかった。

(1991. 6. 14 受)

文 献

- 1) Emerson JH: The evolution of "IRON LUNGS". Cambridge Massachusetts. J.H. Emerson Company, 1978
- 2) 田村正徳, 河野寿夫: ピストン式高頻度人工呼吸器の重症呼吸不全児への応用. 日小児会誌 90: 884-892, 1986
- 3) 田村正徳: HFOの臨床応用. 人工呼吸 4: 43-52, 1987
- 4) Tamura M, Tsuchida Y, Kawano T, et al: Piston-pump type high frequency oscillatory ventilation for neonates with congenital diaphragmatic hernia: A new protocol. J Pediatr Surg 23: 478-482, 1988
- 5) 田村正徳: 高頻度人工換気, 小児医学の進歩'90C, 新小児医学大系. pp 45-60, 東京, 中山書店, 1990
- 6) Tompson WK, Marchak BE, Bryan AC, et al: Vagotomy reverses apnea induced by high frequency oscillatory ventilation. J Appl Physiol 51: 1484-1487, 1981
- 7) Ward HE, Armengol J and Jones RL: Ventilation by external high-frequency oscillation in cats. J Appl Physiol 58: 1390-1399, 1985
- 8) Hayek Z and Schoenfeld T: External high frequency oscillation around negative baseline (EHBO-NB). Preliminary trials in humans. The 5th World congress on intensive & critical care medicine, Kyoto, 1989
- 9) Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al: High inflation pressure pulmonary edema. Am Rev Respir Dis 137: 1159-1164, 1988
- 10) Corbridge TC, Wood LDH, Crawford GP, et al: Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration. Am Rev Respir Dis 142: 311-315, 1990
- 11) Chartrand DA, Maarek JM, Ye TH, et al: Lung and chest wall mechanics in rabbits during high frequency body surface oscillation J Appl Physiol 68: 1722-1726, 1990