

□呼吸管理の工夫□

## ヘリウムガスを用いた人工呼吸治療

公文啓二\* 矢作直樹\* 渡辺泰彦\*  
春名優樹\* 松井淳琪\*

### はじめに

ヘリウムは、分子量4.0026、比重0.138 (1 atm, 0°C) の不活性ガスであり、水に対する溶解度が窒素の半分程度であることから、ヘリウム酸素混合ガスは1920年代から潜水時の呼吸用ガスとして用いられ今日に至っている。ヘリウム酸素混合ガスの吸入療法への応用は1934年にBarach<sup>1)</sup>によって紹介され、さらに喘息や上気道の閉塞性疾患に対する臨床応用について報告されている<sup>2)</sup>。以後ヘリウム酸素吸入療法は欧米を中心に喘息、閉塞性肺疾患などを対象として種々の臨床応用が試みられてきた<sup>3)~6)</sup>。わが国では1976年Tatsunoら<sup>7)</sup>の心臓手術後患者への応用が最初の報告であるが、以後1980年代に喘息患者への臨床応用報告が散見されるのみであった。近年、上気道閉塞、慢性閉塞性肺疾患、喘息症例を対象としたヘリウム酸素混合ガスの吸入療法の臨床報告は増加し、またRDS<sup>8)</sup>や開心術後の低酸素血症<sup>9)</sup>などにもその有効性が認められてきた。今回、ヘリウムガスを用いた人工呼吸治療を確立する目的で施行したラット・イヌを用いた安全性および一般薬理作用の検討結果(三菱化学安全科学研究所にて施行)、ならびに心臓血管術後の低酸素血症症例を対象としたヘリウム酸素混合ガス人工呼吸の効果についての検討結果を報告する。

### 対象および方法

#### 1. 動物実験

##### a) ヘリウム酸素混合ガスの単回投与毒性試験

SD系ラットおよびビーグル犬を用いて吸入暴

露による急性毒性を検討した。ラットは、全身吸入暴露、ビーグル犬は頭部吸入暴露を行った。いずれも、ヘリウムと酸素の混合比は50:50、70:30、79:21の3種の混合ガスを用い、暴露は6時間1回とした。動物数は、ラットは各被験物質あたり雌雄各5匹、ビーグル犬は各被験物質あたり雄2匹とした。動物の生死および外観・行動などの一般症状、体重、食事摂取量を投与後14日目まで観察し、全例について観察終了後安楽致死させ剖検を行った。

##### b) Ames試験

上記3種類のヘリウム酸素混合ガスを用いて、細菌の復帰突然変異を指標とした変異源物質検出法であるAmes試験を施行した。ヘリウム酸素ガス暴露は48時間行い、復帰変異コロニー数をカウントして判定した。

##### c) 一般薬理試験

マウス、ウサギおよびイヌを用いて、上記3種類のヘリウム酸素混合ガスの一般薬理試験を施行した。一般症状についてはマウスを用い対照群を含め4群各3匹で試験の暴露時間は6時間とした。暴露中は暴露開始2、4および6時間後に、暴露後は直後および1時間後に、Irwinの多次元観察法に準じて一般症状の観察を行った。

中枢神経に及ぼす影響については、マウス各群8匹を用い、被験物質を6時間暴露後直ちにhexobarbital 80 mg/kgを腹腔内投与し、投与後動物を約37°Cの温水マット上におき、正向反射消失から回復までの時間を睡眠時間として各群比較検討した。

自律神経系および平滑筋に及ぼす影響については、ウサギの回腸を摘出し、約37°Cに保温した20 mlのKrebs Henseleit溶液を含むマグヌス管に静止張力0.5 gを負荷して懸垂し、自動運動が

\* 国立循環器病センター外科系集中治療科 (〒565 大阪府吹田市藤白台5-7-1)

安定してから、空気および上記 3 種類のヘリウム酸素混合ガスを各 10 分間通気し、等張性張力トランスデューサを用いて収縮を観察した。

呼吸、循環系への影響については、成熟したビーグル犬を 5 匹使用し、pentobarbital sodium (3~8 mg · kg<sup>-1</sup> · hr<sup>-1</sup>) の持続静脈内麻酔下で空気、および上記 3 種類のヘリウム酸素混合ガスを頭部暴露用チャンバーを用いて各 1 時間暴露し、呼吸循環諸量を、各暴露前、暴露開始 5, 10, 30 および 60 分後に測定した。

多群間における統計処理は一元配置分散分析を行い、いずれかの群間に有意差が認められた場合は Dunnett の多重比較検定を行い、5% の危険率を有意と判定した。

2. 心臓血管手術後患者における

ヘリウム酸素混合ガス吸入療法の効果

低酸素血症に陥った開心術後症例 11 例 (冠動脈バイパス術後 6 例、弁置換術後 3 例、大動脈弓部置換術 2 例) (男女比 7:4, 年齢 29~83 (平均 59±4) 歳) を対象に、ヘリウム酸素混合ガスを用いた人工呼吸治療について検討した。本研究における低酸素血症は、FI<sub>O2</sub> 0.6 以上を要し、A-aDO<sub>2</sub> > 200 torr および PaO<sub>2</sub>/FI<sub>O2</sub> < 250 torr と定義した。

人工呼吸器はサーボ 900 C を用い、一回換気量は 10 ml/kg で施行した。He は減圧弁を介して人工呼吸器の圧縮空気ポートに接続した。ヘリウ

ム酸素混合比は、SaO<sub>2</sub> が一定に保つように変更した。したがってヘリウム酸素吸入により酸素化能が改善すれば FI<sub>O2</sub> を下げ (He 濃度は上昇)、ヘリウム酸素混合ガス開始 90 分後には FI<sub>O2</sub> は 0.5~0.6 となった。ヘリウム酸素人工呼吸治療開始後の 30 分、90 分後の PaO<sub>2</sub>/FI<sub>O2</sub>, Qs/QT, Cdyn, PIP を治療開始前と比較した。Cdyn および PIP の測定は BP-100 (Bicore, USA) を使用し、Qs/QT は標準シャント式を用いて計算した。

結果および考察

1. 動物実験

a) ヘリウム酸素混合ガスの単回投与毒性試験  
一般状態は、ラット・イヌともいずれの群でも

表 1 Effects of He-O<sub>2</sub> mixed gas on hexobarbital-induced sleeping time in mice

Group	N	Sleeping time
		min
Control	8	28.0±4.1*
50% He-50% O <sub>2</sub>	8	31.2±2.1
70% He-30% O <sub>2</sub>	8	28.1±4.1
79% He-21% O <sub>2</sub>	8	28.2±4.2

Unit : min  
\* : Mean±S.E.

表 2 Effects of He-O<sub>2</sub> mixed gas on heart rate in anesthetized dogs (N=5)

Group	Time after commencement of exposure (min)				
	Before	5	10	30	60
Control	182±12*	183±12 ( 1±1)	183±12 ( 1±1)	182±11 ( 0±1)	183± 7 ( 1±4)
50% He-50% O <sub>2</sub>	175±10	169±10 (-3±1)	167±11 (-5±1)	172± 8 (-1±2)	174± 6 ( 1±6)
70% He-30% O <sub>2</sub>	168±10	167±11 (-1±1)	166±11 (-1±1)	164±11 (-3±1)	172±10 ( 4±9)
79% He-21% O <sub>2</sub>	170± 8	166±10 (-3±2)	165±11 (-3±3)	166± 9 (-2±1)	165± 9 (-3±1)

Unit : beats/min  
\* : Mean±S.E.  
( ) : %-Change for each pre value

表 3 Effects of He-O<sub>2</sub> mixed gas on mean blood pressure in anesthetized dogs (N=5)

Group	Time after commencement of exposure (min)				
	Before	5	10	30	60
Control	156±3*	156±3 ( 0±0)	156±3 ( 0±0)	155±3 (-1±1)	152±4 (-3±1)
50% He-50% O <sub>2</sub>	147±3	144±3 (-2±1)	144±3 (-2±1)	145±2 (-1±1)	144±1 (-2±2)
70% He-30% O <sub>2</sub>	148±2	146±1 (-1±1)	143±2 (-3±1)	143±2 (-3±1)	142±1 (-4±1)
79% He-21% O <sub>2</sub>	147±1	146±0 (-1±1)	146±2 (-1±1)	144±1 (-2±1)	143±1 (-3±1)

Unit : mmHg

\* : Mean±S.E.

( ) : %-Change for each pre value

表 4 Effects of He-O<sub>2</sub> mixed gas on mean blood flow in anesthetized dogs (N=5)

Group	Time after commencement of exposure (min)				
	Before	5	10	30	60
Control	391±72*	390±70 ( 0±1)	390±73 (-1±1)	373±73 (-6±2)	360±79 (-11±4)
50% He-50% O <sub>2</sub>	335±78	310±73 (-8±1)**	315±74 (-6±1)**	300±69 (-10±1)	292±69 (-12±4)
70% He-30% O <sub>2</sub>	296±73	283±73 (-6±1)**	287±75 (-4±2)	279±77 (-8±4)	259±81 (-18±6)
79% He-21% O <sub>2</sub>	268±80	271±81 ( 1±1)	271±81 ( 1±1)	255±69 (-2±3)	248±63 (-3±4)

Unit : ml/min

\* : Mean±S.E.

\*\* : Significantly different from the control at p&lt;0.05

( ) : %-Change for each pre value

観察終了時まで異常所見は認められず、また死亡例も認められなかった。体重はラットにおいては各群雌雄ともに観察期間を通じて順調に増加し、イヌでは投与後1日または3日に軽度の減少がみられたが以後いずれも順調に増加した。イヌにおける摂餌量は各群とも1日300gの餌を全例残さず摂取した。

観察終了後の剖検においても、ラット、イヌとも鼻腔・気管・肺・心臓・肝臓・腎臓・脾臓・副腎・胸腺に被検物質暴露による異常所見は認められなかった。

以上の結果、本試験条件下では上記3種類のヘリウム酸素混合ガスはいずれも急性毒性を発現しないと考えられた。

## b) Ames 試験

復帰変異コロニー数をカウントして判定したが、いずれの混合ガスにおいても復帰変異コロニーの増加は認められず陰性対照と差は認めなかった。したがって、今回用いた被検物質は変異源物質ではないと考えられた。

## c) 一般薬理試験

3種類のヘリウム酸素混合ガスはいずれもマウ

表 5 Effects of He-O<sub>2</sub> mixed gas on respiration rate in anesthetized dogs (N=5)

Group	Time after commencement of exposure (min)				
	Before	5	10	30	60
Control	12.8±3.1*	11.6±2.6 (-7± 5)	11.2±2.6 (-10± 6)	12.2±2.5 ( 3±13)	11.8±2.2 ( 6±21)
50% He-50% O <sub>2</sub>	12.4±2.7	7.2±0.4 (-30±14)	7.4±0.6 (-28±16)	11.0±3.5 (-11±14)	11.4±3.6 (-3±20)
70% He-30% O <sub>2</sub>	8.8±1.7	6.6±0.7 (-19± 9)	6.8±0.6 (-15±12)	6.6±0.5 (-17±11)	7.6±0.7 ( 3±26)
79% He-21% O <sub>2</sub>	7.6±0.7	8.2±0.6 ( 9± 6)	7.4±0.9 (-3± 7)	7.8±0.9 ( 3±7)	8.0±0.8 ( 7±11)

Unit : strokes/min

\* : Mean±S.E.

( ) : %-Change for each pre value

表 6 Effects of He-O<sub>2</sub> mixed gas on PO<sub>2</sub> of arterial blood in anesthetized dogs (N=5)

Group	Time after commencement of exposure (min)				〔 5 min after exposure 〕
	Before	5	30	60	
Control	75.1±1.4*	68.2± 3.9	71.8±5.1	70.6±4.8	
50% He-50% O <sub>2</sub>	69.2±3.8	194.6±16.1**	214.6±5.2**	216.0±5.0**	(72.9±3.8)
70% He-30% O <sub>2</sub>	71.0±4.4	106.9±7.8**	105.8±5.6**	110.9±8.9**	(70.9±5.4)
79% He-21% O <sub>2</sub>	74.1±4.7	67.1± 4.2	67.9±2.6	67.3±4.1	

Unit : mmHg

\* : Mean±S.E.

\*\* : Significantly different from the control at p<0.05

スの一般症状に影響を及ぼさず、表1に示すごとく hexobarbital 投与によるマウスの睡眠時間に影響を及ぼさなかった。またいずれも摘出ウサギ回腸の自動運動に影響を及ぼさなかった。したがって、ヘリウム酸素混合ガスは今回用いた混合比ではいずれも中枢神経系、自律神経系および腸管平滑筋に対して影響を及ぼさないことが明らかになった。

麻酔したイヌにおける心拍数への影響を表2に、平均血圧への影響を表3に、総頸動脈の平均血流量への影響を表4に示す。心拍数および平均血圧には有意な変化は認められなかった。総頸動脈の平均血流量はヘリウム酸素混合ガス50:50および70:30の混合比で一過性の減少が認められたが、暴露中に回復した。呼吸数の変化、PaO<sub>2</sub>の変化、PaCO<sub>2</sub>の変化およびpHの変化を

おのおの表5, 6, 7, 8に示す。ヘリウム酸素混合ガス50:50および70:30の混合比で暴露中にPaO<sub>2</sub>は上昇し、暴露後35分後には回復した。同様に、呼吸数の一過性の減少、およびPaCO<sub>2</sub>, pHの一過性の上昇が認められたが、79:21では、血流量、呼吸数、PaCO<sub>2</sub>, pH, PaO<sub>2</sub>に対して影響を及ぼさなかった。したがって、50:50および70:30の混合比で認められた循環・呼吸動態の一過性の変動は吸入酸素濃度の上昇によるものと考えられた。一方、PaO<sub>2</sub>/FI<sub>O<sub>2</sub></sub> ratioで比較すると、ヘリウム酸素混合ガス50:50では投与前平均329から投与60分後では432への上昇、70:30の混合比では338から369への上昇であった。

2. 心臓血管手術後患者における

ヘリウム酸素混合ガス吸入療法の効果

表 7 Effects of He-O<sub>2</sub> mixed gas on PCO<sub>2</sub> of arterial blood in anesthetized dogs (N=5)

Group	Time after commencement of exposure (min)			
	Before	5	30	60
Control	38.5±1.8*	40.7±2.5	41.2±2.5	40.7±1.8
50% He-50% O <sub>2</sub>	39.5±2.2	45.8±2.5	44.7±2.2	41.6±2.2
70% He-30% O <sub>2</sub>	37.1±0.9	40.5±2.5	43.7±1.5	41.6±3.8
79% He-21% O <sub>2</sub>	35.2±2.1	37.2±1.3	38.5±1.9	37.0±2.1

Unit : mmHg

\* : Mean±S.E.

表 8 Effects of He-O<sub>2</sub> mixed gas on pH of arterial blood in anesthetized dogs (N=5)

Group	Time after commencement of exposure (min)			
	Before	5	30	60
Control	7.345±0.023*	7.331±0.025	7.342±0.021	7.337±0.020
50% He-50% O <sub>2</sub>	7.348±0.021	7.297±0.027	7.298±0.023	7.327±0.025
70% He-30% O <sub>2</sub>	7.359±0.014	7.328±0.017	7.306±0.013	7.333±0.035
79% He-21% O <sub>2</sub>	7.380±0.023	7.356±0.013	7.348±0.014	7.358±0.021

\* : Mean±S.E.

表 9 Effects of He-O<sub>2</sub> mixed gas on respiratory functions in patients after cardiovascular surgery

	baseline	30分	90分
PaO <sub>2</sub> /FI <sub>O<sub>2</sub></sub>	113	143*	174*
QS/QT	28.4	22.6*	19.3*
Cdyn	60	65*	65*
PIP	25	25	25

平均 \*p&lt;0.05

結果を表9に示す。PaO<sub>2</sub>/FI<sub>O<sub>2</sub>, QS/QT, Cdynはヘリウム酸素混合ガス吸入によって有意に改善したが、PIPは不変であった。ヘリウム酸素混合ガスの利点として、窒素酸素混合ガスより密度が小さいためガス体の移動に要する力が少なくすむ、すなわち呼吸仕事量が軽減されること、および、ある内径の管を通過するガス流量は密度の平方根に比例するため、同じ気道内径であっても気流量の増加が得られることがまず挙げられる<sup>12)</sup>。</sub>

さらに、低密度であるため Reynolds numberは低下し、気道内での流れの状態において乱流成

分が減少し層流成分が増加するため、より末梢への流量増加が得られる<sup>10)</sup>。

これらの点が、気道系の閉塞性病変を有する患者においてヘリウム酸素混合ガスの吸入療法によってガス交換能が改善される機序として考えられてきた。

今回の検討においては、PIPは不変でCdynの上昇が得られたが、PIPは直径3mm以上の気管支で決定され、一方Cdynはより小さな気道の変化を反映する。したがって今回の対象例では末梢気道レベルのコンプライアンスの改善が得られ、肺胞への流量が増加した結果、換気・血流比が改善しPaO<sub>2</sub>が上昇したと考えられた。

さらに、ヘリウム酸素混合ガスの吸入療法のもう一つの利点として、窒素にくらべ溶解度が低いことため肺胞に到達したヘリウムが肺胞内にとどまり、肺胞の開存性を保つことも推察される。このことは、人工心肺を経た開心術後の低酸素血症の主要な原因の一つである肺間質内水分貯留に伴う肺胞虚脱 (microatelectasis) や、高濃度酸素吸入に伴う吸収性の無気肺を防止あるいは改善するうえで、効果的な機序と考えられる。

以上、ヘリウム酸素混合ガスを用いた人工呼吸は、有効かつ簡便および安全でコストも比較的安価であり、術後呼吸不全の治療方法として有用である。

#### 参考文献

- 1) Barach AL : Use of helium as a new therapeutic gas. Proc Soc Exp Biol Med 32 : 426-464, 1934
  - 2) Barach AL : The use of helium in the treatment of asthma and obstructive lesions in the larynx and trachea. Ann Int Med 9 : 739-765, 1935
  - 3) Nelson DS, McClellan R : Helium-oxygen mixtures as adjunctive support for refractory viral croup. Ohio State Med J 78 : 729-730, 1962
  - 4) Egan DF : The therapeutic uses of helium. Conn Med 31 : 355-357, 1967
  - 5) Barnett TB : Effects of helium and oxygen mixtures on pulmonary mechanics during airway obstruction. J Apply Physiol 22 : 707-713, 1967
  - 6) Lu TS, Ohmura A, Wong KC, et al : Helium-oxygen in the treatment of upper airway obstruction. Anesthesiol 45 : 678-680, 1976
  - 7) Tatsuno K, Imai Y, Konno S : Therapeutic use of helium-oxygen mixtures in continuous positive airway pressure for early weaning from mechanical ventilation after cardiovascular surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 72 : 119-122, 1976
  - 8) Elleau C, Galperine RI, Guenard H et al : Helium-oxygen mixture in respiratory distress syndrome ; A double-blind study. J Ped 122 : 132-136, 1993
  - 9) Yahagi N, Kumon K, Tanigami H, et al : Helium/oxygen breathing improved hypoxemia after cardiac surgery. Anesth Analg 80 : 1042-1045, 1995
  - 10) Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta R : Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. Chest 98 : 693-698, 1990
-