

□原著□

## Rebreathing 法による PEEP (人工呼吸) 下の 肺拡散能力・機能的残気量測定・解析

王 力 群\* 川 前 金 幸\* 田 勢 長一郎\*  
奥 秋 晟\* 西 功\*\*

### ABSTRACT

The Measurement of DLCO and FRC during Mechanical Ventilation with PEEP by a Rebreathing Technique in Dog

Li-chun WANG\*, Kaneyuki KAWAMAE\*, Choichiro TASE\*, Akira OKUAKI\* and Isao NISHI\*\*

\*Department of Anesthesiology, Fukushima Medical College

\*\*Faculty of Science and Technology, Science University of Tokyo

A modified Rebreathing method was developed to estimate the pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), functional residual capacity (FRC) and effective capillary blood flow ( $\dot{Q}_c$ ) undergoing control ventilation with PEEP. We studied the changes of DLCO, FRC and  $\dot{Q}_c$  at different PEEP values. Ten anesthetized dogs (mean weight  $13.4 \pm 2.7$  kg) were ventilated with CMV mode (TV : 20 ml/kg). After a steady state, PEEP was raised to 4, 8, 12 cmH<sub>2</sub>O in a step-wise manner. DLCO, FRC,  $\dot{Q}_c$ , FETCO<sub>2</sub> and FETO<sub>2</sub> were measured by a modified rebreathing method. Other hemodynamic parameters and blood gas were also measured by standard techniques. The rise of PEEP significantly increased DLCO as well as FRC ( $P < 0.001$ ) and decrease DLCO/FRC ratio (0.01).  $\dot{Q}_c$  decreased significantly with increasing PEEP and a good correlation was found between  $\dot{Q}_c$  and cardiac output by thermodilution ( $r = 0.91$  : non PEEP Group,  $r = 0.84$  : PEEP Group). This method may be useful in assessing gas exchange and FRC in ventilated subjects during PEEP.

### はじめに

肺拡散能力 (以下 DLCO) 測定は、肺胞レベルでのガス拡散効率を定量的に評価する指標として開発され、自発呼吸下での一般的な肺機能検査のひとつの項目として広く用いられてきた<sup>1)2)</sup>。CO ガスを用いて得られるこの指標は、肺胞レベルでのガス交換障害に対してきわめて鋭敏で、そ

の変化は病態の進展をよく反映するといわれている<sup>3)-6)</sup>。DLCO の測定方法としての rebreathing 法は、自発呼吸において非侵襲的に有効肺血流量 (以下  $\dot{Q}_c$ )、DLCO、機能的残気量 (以下 FRC) および肺水分量 (以下 Qt) も測定でき、測定理論、および方法論が確立された<sup>1)-4)7)-15)</sup>。しかし、これらの測定は人工呼吸下、とくに PEEP が付加された状態では、測定がきわめて困難かつ問題も多く、いまだに実用可能な測定法とはいえない。著者らは ICU に応用するために、re-

\* 福島県立医科大学麻酔科学教室

\*\* 東京理科大学理工学部物理学科

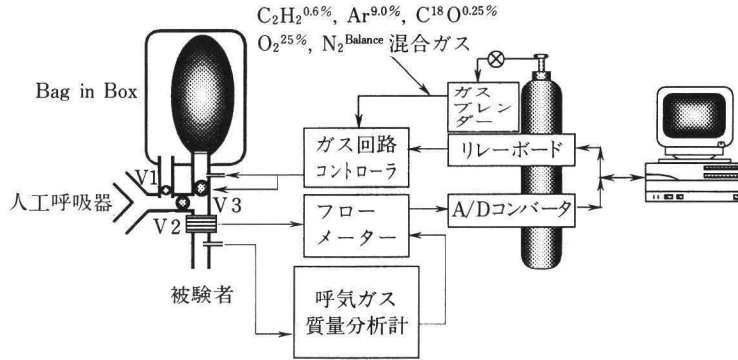


図1 本装置の測定回路および自動制御システム  
V1, V2, V3は自動制御されたバルーン型バルブ

breathing 法にいくつかの改良点を加えることにより、人工呼吸中にも測定可能なシステムを開発した。これを人工呼吸下のイヌに用いて FRC や DLCO などを測定した。さらに、PEEP レベルを変動させ、FRC、DLCO などにつき検討した。

### 1. 研究方法

#### 1) 改良 rebreathing 法<sup>14)15)</sup>

図1 にシステムのブロック・ダイアグラムを示す。本システムでは、呼吸回路がコンピュータにより自動制御され、測定時に rebreathing 法回路に切り替わり、30 秒後に元の人工呼吸回路に戻る。この過程において、質量分析計 (WSMR-1400, WESTRON 社製) からの各ガス濃度信号と流量計 (WLCU-5201, WESTRON 社製) からのフロー信号が A/D コンバータを通り、デジタル信号に変換され、100 msec ごとにコンピュータに記録・表示される。測定終了後は、解析システムによりデータを解析できる。

### 2. 動物実験

対象は健康・栄養状態ともに良好な雑種成犬 10 頭 (平均体重  $13.4 \pm 2.7$  kg) で、ペントバルビタール 25 mg/kg 静注により麻酔し、気管内挿管のち臭化ベクロニウム 0.1 mg/kg/hr を持続投与にて筋弛緩を得た。人工呼吸の条件は吸入酸素濃度 (以下  $FiO_2$ ) 0.21、一回換気量 (以下 TV) 20 ml/kg とし、呼気終末炭酸ガス分圧 (以下  $PETCO_2$ ) を 35 mmHg に維持するように調節

呼吸を行った。右大腿静脈から 7Fr. Swan-Ganz<sup>®</sup> カテーテル (Baxter 社製) を挿入し、動脈圧測定用カテーテルを右大腿動脈に留置した。血圧信号をデジタルポリグラフ (日本電気三栄 polygraph-unit) に入力し、表示・記録した。呼吸・循環動態が安定したのちに測定を開始した。

測定項目は rebreathing 法による DLCO, FRC,  $\dot{Q}_c$ , 酸素消費量 (以下  $\dot{V}O_2$ ), 呼気終末酸素濃度 (以下  $FET_{O_2}$ ), 呼気終末炭酸ガス濃度 (以下  $FET_{CO_2}$ ) であり、呼気終末酸素分圧 (以下  $PET_{O_2}$ ) =  $[PB (\text{大気圧}) - 47] \times FET_{O_2}$ ,  $PET_{CO_2} = [PB (\text{大気圧}) - 47] \times FET_{CO_2}$  も求めた。同時に熱希釈法による心拍出量測定装置 (cardiac output computer 9520: EDWARDS Laboratories) で心拍出量 (以下 CO) を測定した。また、動脈圧 (以下 AP), 肺動脈圧 (以下 PAP), 肺毛細血管楔入圧 (以下 PCWP) も測定した。動脈血および混合静脈血中の  $Pa_{O_2}$ ,  $P\bar{v}O_2$ ,  $Paco_2$ ,  $P\bar{v}CO_2$ , BE,  $Sa_{O_2}$ ,  $S\bar{v}O_2$ , Hb,  $HbO_2$ , HbCO を血液ガス分析計 (ABL 3, Radiometer 社製) およびヘモオキシメータ (OSM 3, Radiometer 社製) で測定した。

測定時間は図2 に示すように、PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O を対照とし、続いて PEEP 4 cmH<sub>2</sub>O (PEEP 4 群) を加え、15, 30, 60 分後に測定した。その後、PEEP を 0 cmH<sub>2</sub>O に戻し、45 分後に測定し、再び PEEP を 8 cmH<sub>2</sub>O (PEEP 8 群) 加えた。PEEP 付加後 15 (対照より通算 120), 30

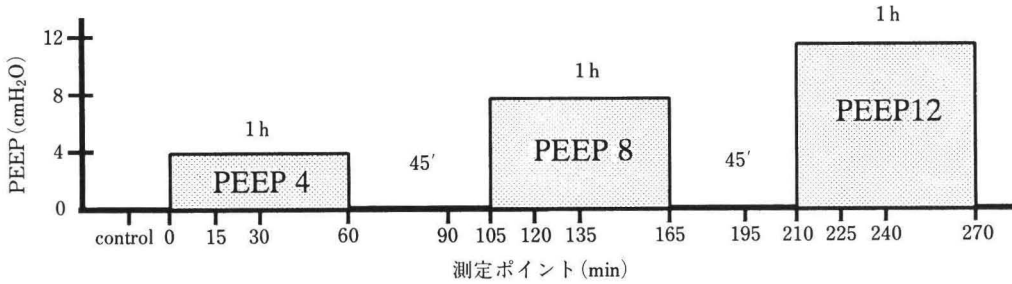


図2 測定プロトコール

X軸は最初の PEEP を付加してからの時間および測定ポイント。Y軸は PEEP の高さ、PEEP はそれぞれ1時間施行、その後45分は PEEP 0。

表 測定結果

PEEP(cmH <sub>2</sub> O)	0	4	8	12
DLCO (ml/min・mmHg)	8.63±0.23	10.43±0.31	12.11±0.50	13.94±0.45
DLCO/BSA (ml/min・mmHg・m <sup>2</sup> )	13.94±0.49	16.83±0.69	19.52±0.93	22.48±0.94
DLCO/FRC (ml/min・mmHg・l)	9.91±0.19	8.44±0.23	7.47±0.20	6.95±0.22
FRC (l)	0.89±0.04	1.28±0.07	1.67±0.11	2.09±0.13

(mean±SE)

(対照より通算 135), 60 (対照より通算 165) 分後に測定した。また、同様に PEEP を 0 cmH<sub>2</sub>O に戻し、45分放置後に測定し、PEEP を 12 cmH<sub>2</sub>O (PEEP 12群) 加えて前者同様の測定を行った。

測定結果は、各群間および群内における変化は 2元配置分散分析検定 (two-way repeated measurement ANOVA) にて分散検定を行い、各群間および群内における有意差検定は Friedman 検定と Wilcoxon の符号付き順位和検定で行った。また、P<0.05 の場合に有意差ありとした。相関関係の検定は一回帰分析を使用した。

## 2. 結果

表に DLCO, DLCO/BSA および DLCO/FRC, FRC の測定結果を示した (mean±SE)。

### 1) PEEP による FRC, DLCO の変化

FRC は PEEP の上昇につれ、有意に増大した (P<0.001)。PEEP 12 cmH<sub>2</sub>O では PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O に比べ、FRC は 1.17 l (135%) 増加し

た (表, 図3)。

DLCO は PEEP の上昇とともに有意な増大が認められた (P<0.001)。PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O に比べ PEEP 12 cmH<sub>2</sub>O では 5.31 ml/min・mmHg 増えた (表, 図3)。

FRC に対する DLCO の回帰式は DLCO=5.2+4.1×FRC (r=0.94, n=120) と強い正の相関関係を示した (図3)。

DLCO/FRC は PEEP の上昇に対し、有意に低下した。PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O に比べ PEEP 12 cmH<sub>2</sub>O では 2.96 ml/min・mmHg・l 減少し、70% に低下した (表, 図3)。

### 2) PEEP による PAO<sub>2</sub>, PACO<sub>2</sub> および Q<sub>c</sub> の変化

PETCO<sub>2</sub> は PEEP の上昇に従い、有意に低下した (P<0.01)。PEEP 0, 4, 8, 12 cmH<sub>2</sub>O において、PETO<sub>2</sub> はそれぞれ 120±1.21, 115±1.68, 111±2.33, 99.7±2.31 mmHg であり、PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O に比べ PEEP 12 cmH<sub>2</sub>O では 20.3 mmHg 低下した (図4)。

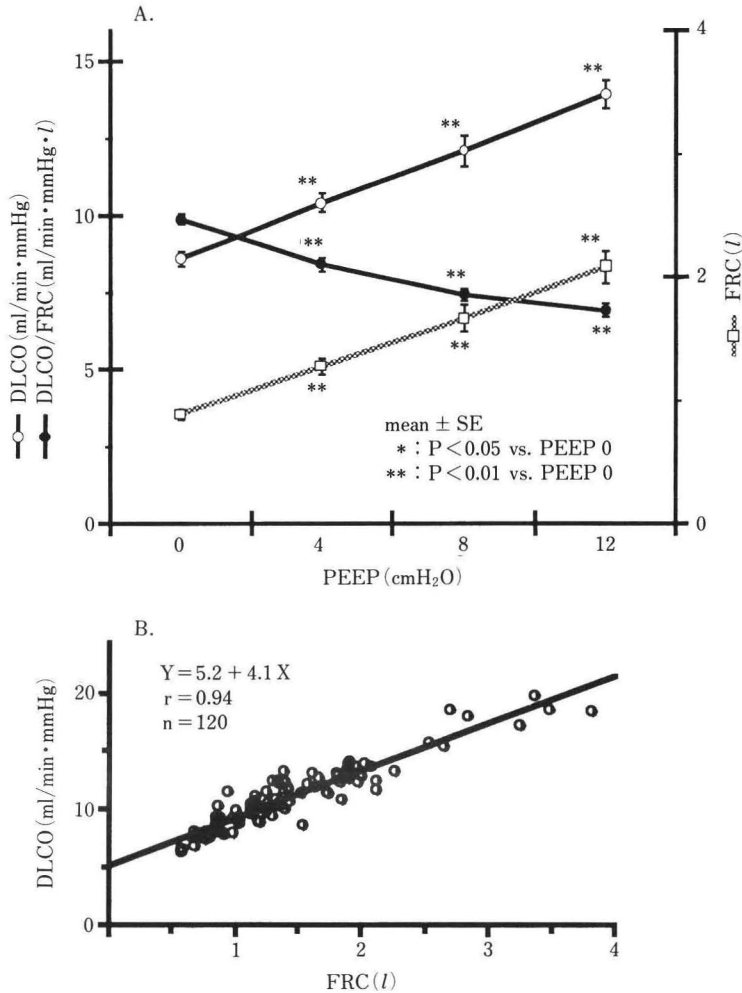


図 3  
 A : DLCO, FRC, DLCO/FRC の変化  
 B : FRC, DLCO の相関関係

PETCO<sub>2</sub> は PEEP の上昇に従い、有意に増加した (P<0.01)。PEEP 0, 4, 8, 12 cmH<sub>2</sub>O において、PETCO<sub>2</sub> はそれぞれ 36.39±0.71, 38.37±0.72, 39.09±0.86, 44.24±0.75 mmHg であり、PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O に比べ PEEP 12 cmH<sub>2</sub>O では 7.85 mmHg 増え、21.5% 増加した (図 4)。

Q̇c は PEEP の上昇に対し、PEEP 4, 8 cmH<sub>2</sub>O においては P<0.05 の危険率で、PEEP 12 cmH<sub>2</sub>O においては P<0.001 の危険率で有意に減少した (図 4)。また、Q̇c と CO の相関は、PEEP 0 群では r=0.91, PEEP 群で r=0.84 と

強い正の相関が認められた (図 5)。

### 3. 考 察

rebreathing 法は呼気分析法の一種で、自発呼吸での肺血流、肺水分量および肺拡散能力などを総合的に測定・解析する非侵襲的な方法である<sup>1)2)</sup>。rebreathing 法は、肺をひとつのガス交換の空間とし、測定目的に応じ、数種類の異なる物理・生理特性のガスを一定の割合 (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>:0.6%, C<sup>18</sup>O:0.25%, Ar:9.0%, O<sub>2</sub>:25%, N<sub>2</sub>:balance) で混合した試料を用いている。本法の原

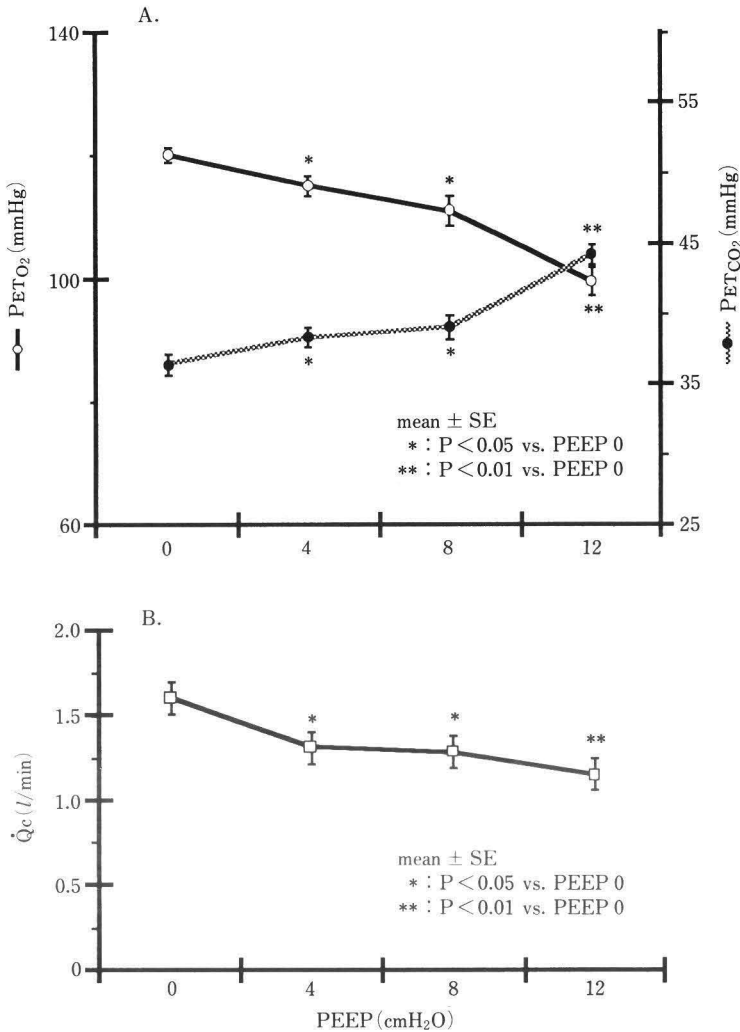


図4 PETO<sub>2</sub>, PETCO<sub>2</sub> (A) と Q<sub>c</sub> (B) の変化

理は既知量の混合ガスを rebreathing bag に充填し、測定開始と同時に rebreathing bag と肺を含む閉鎖回路の中で再呼吸させる。同時に、それぞれのガスの濃度を口元にて連続的に測定し、肺胞気のガスの濃度の変化から肺の呼吸・循環に関するパラメータを算出する。不活性ガス Ar の希釈率より FRC を算出し (Fick の法則)、血液に溶解しやすい C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> の肺毛細血管血流への溶解速度より、Q<sub>c</sub> を計算する<sup>14)</sup>。また、CO は物理学的に単純に拡散するガスであり、血液に取り込まれる速度は拡散に左右される。CO ガスを用いて肺拡散能力を計測する方法は、1959 年 Liew ら<sup>8)</sup>に

よって開発され、今まで自発呼吸下の肺機能検査の一般検査項目として用いられている<sup>12)8)10)16)18)</sup>。CO ガスは Hb との結合能力は酸素の 200 倍もあり、換気・肺血流に比べ、拡散の影響をより受けやすい。これらの特性から、DLCO は肺拡散障害に対し鋭敏に反応し、拡散障害の評価に有用である。また、DLCO の測定は肺拡散能力を定量的に評価できる指標になる<sup>11)14)</sup>。

DLCO の測定は rebreathing 法のほかに single breath holding 法、steady state 法がある<sup>12)9)</sup>。このなかで、single breath holding 法はもっともよく使用されているが、最大吸気位で測定を行う

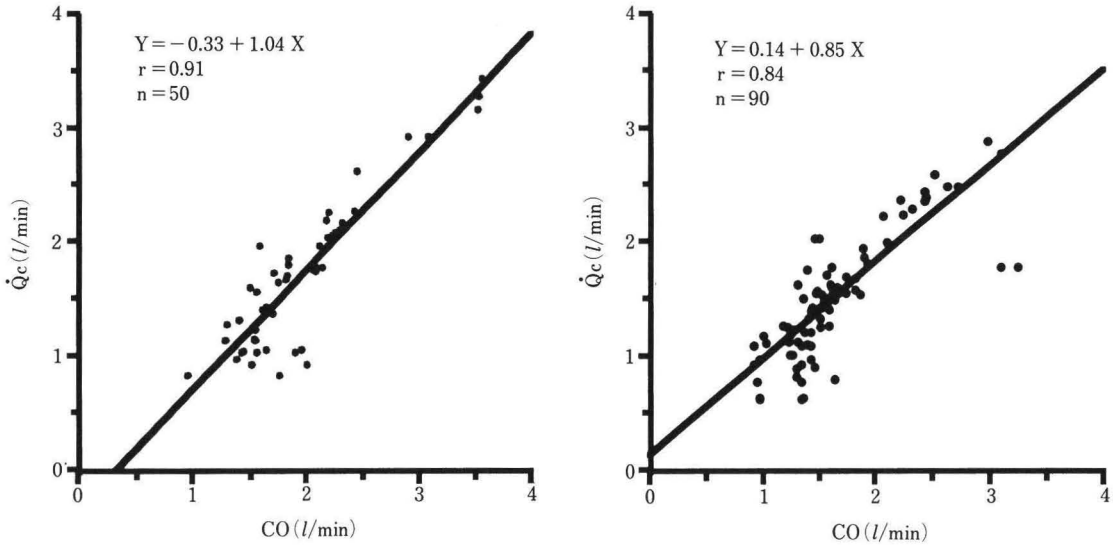


図 5  $\dot{Q}_c$  と CO の相関関係  
 左側は PEEP=0, 右側は PEEP 付加時

ため、結果的に肺の最大拡散能力を計測することになる。steady state 法は測定手順が大変複雑で、操作により測定結果に誤差を生ずる欠点があり、臨床応用にはまだ問題がある。一方 rebreathing 法は以下の点より人工呼吸下の DLCO 測定に応用可能と考えた。第 1 は rebreathing 法による測定の適用は幅広く<sup>9)</sup>、低換気量状態でも測定できる、とくに人工呼吸の条件を変えないままで測定できるため、その換気条件に対応する肺機能が忠実に反映される。第 2 に rebreathing 法による DLCO 測定は、肺のガス交換異常、および病態変化に対して十分な感度を持ち、一般に汎用されている single breath 法とも高い相関がある<sup>4)17)18)</sup>。第 3 として、他の方法に比べ rebreathing 法は被験者に与える影響が少なく、循環状態が不安定な被験者においても測定可能である。

本研究において人工呼吸中の PEEP 付加時には、PEEP 値の上昇に従い FRC は有意に増大した。DLCO も PEEP 値の上昇に伴い有意に増加した。DLCO に影響を与える因子には、① 肺毛細血管膜の厚さ、および CO ガスに対する透過性、② ガス交換面積、③ 十分なガス交換を行う肺血流量（有効肺血流量および血液・ガスの接触時間）、④ 肺胞気と血液間の CO ガス分圧較差、

⑤ CO と結合可能な Hb 量がある<sup>2)9)18)</sup>。本実験では同一個体の経時的变化を測定しているため、①⑤は変化がないとみなせる。DLCO は上記の中で②③④の影響を受けられると思われる。FRC に対する DLCO の関係は  $r=0.94$  と強い正の相関にあり、DLCO の増加は PEEP の上昇による有効肺血流量の減少<sup>19)</sup>（本研究の  $\dot{Q}_c$  も減少）以上にガス交換面積、すなわち FRC が増大した結果とみなせる。しかしながら、Macnaughton ら<sup>6)</sup>は PEEP を 10 cmH<sub>2</sub>O 付加すると被験者の DLCO 値が  $5.9 \pm 1.0$  から  $5.3 \pm 1.2$  mmol/min · kPa · l に低下し、FRC が  $2.3 \pm 0.5$  から  $3.5 \pm 0.6$  l に増大したと報告している。DLCO に関しては著者らとはまったく正反対の結果である。著者らは 100 msec ごとの CO ガス濃度を連続的に測定しているのに対し、彼らは test bag 中の CO ガス濃度を再呼吸前後の 2 回しか測定していない。測定中のガスの濃度が連続測定でないため、果たして得られた CO ガス濃度の減衰曲線は実際の肺胞気ガス濃度の変化と一致しているのかどうかは不明である。また、換気量に関しては、著者らは筋弛緩薬投与下の人工呼吸により換気量を一定にしているのに対し、彼らは意識下の健康なボランティアでの研究であり、PEEP 付加により

換気量が減少した可能性は無視できない。著者らの方法は、肺胞気ガス濃度は質量分析計により連続計測した呼気終末濃度を代用し、Hookら<sup>12)</sup>が提案した two-compartment モデルに従い DLCO を計算した。以上のことより、本実験における人工呼吸下の DLCO 測定はより正確であったと考える。

DLCO は肺拡散能力の定量的指標であり、単位容積あたりの肺拡散能力 (DLCO/FRC) は肺の拡散効率を反映しているものと考えられる<sup>12)</sup>。本研究においては、PEEP の上昇に伴い DLCO/FRC は低下した。これは PEEP の付加は肺拡散効率を低下させるといえる。このことは、DLCO の増加の程度は FRC の増加ほどではないことを意味している。すなわち、FRC の増加に対し肺血流量の低下の影響が加味され、また肺胞気と血液間の CO ガス分圧較差の影響も考えられる。

同じ換気量で PEEP を付加していくと、 $FETCO_2$  が上昇し、 $FETO_2$  が低下した。本実験では正常犬に PEEP を付加したため、肺は過膨張状態となり生理的死腔を増加させ、結果的に肺胞換気が低下したと思われる。したがって、実際の臨床における呼吸不全の病態とは異なり、今後、病態モデルや臨床的検討も必要となろう。

rebreathing 法により測定したパラメータの生理学的意義は、肺胞から有効肺血流へ移動したガス全般の動態を表わすもので、測定条件でのガスの通過性、ガス交換能、肺換気、肺循環などの総合的機能の投影である<sup>12)</sup>。したがって、rebreathing 法の測定結果を評価する前に、まず測定条件の把握が必要となる。このことを念頭に置けば、本方法は呼吸の目的であるガス交換の側面から、被験者の呼吸・循環機能を測定するため、人工呼吸の効果をそのまま評価できる優れた特長がある。また、他の肺拡散能力測定法に比べ測定条件に対する制限が少なく、循環状態が不安定な患者においても測定可能である。さらに、無侵襲かつワンタッチで測定でき、測定精度もよく、ICU における呼吸管理に有用なモニターとなろう。

## 結 語

rebreathing 法を改良し、人工呼吸下の測定システムを開発し、PEEP の影響について DLCO、FRC および肺換気の側面から検討した。本法は PEEP 下でも DLCO、FRC、 $\dot{Q}_c$  の測定が可能であり、人工呼吸を行う呼吸不全患者に対する病態評価の手段として、有用性の高い測定法と思われる。

## 参考文献

- 1) Cotes JE: Measurement of the transfer factor for the lung and its subdivisions. Lung Function, Edited by Gotes JE, pp 238-259, London, Blackwell Scientific Publications, 1975
- 2) 吉田 稔: ガス交換—拡散. 臨床肺機能検査, 第3版, 肺機能セミナー編, pp 164-180, 東京, スズケンセンター出版部, 1990
- 3) Macnaughton PD, Morgan CJ, Denison DM, et al: Pulmonary function testing in the intensive care unit. Eur Respir J 4: 437-443, 1990
- 4) Clark EH, Jones HA, Hughes JMB: Bed side rebreathing technique for measuring carbon monoxide uptake by the lung. Lancet: 791-793, 1978
- 5) Burchardi H, Stokke T, Hensel I, et al: The measurement of the pulmonary diffusing capacity by a rebreathing technique during controlled ventilation. Computer in Critical Care and Pulmonary Medicine. Edited by Nair S, pp 253-263, New York, Plenum, 1980
- 6) Macnaughton PD, Morgan CJ, Denison DM, et al: Measurement of carbon monoxide transfer and lung volume in ventilated subjects. Eur Respir J 6: 231-236, 1993
- 7) Heldt GP, Peter RM: A simplified method to determine functional residual capacity during mechanical ventilation. Chest 74: 492-495, 1978
- 8) Lewis BM, Tai-hong L, Noe FE, et al: The measurement of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide by a rebreathing method. J Clin Invest 38: 2073-2085, 1959

- 9) Solvsteen P : Lung diffusing capacity-with particular reference to its determination in patients with uneven ventilation. *Dan Med Bull* 14 : 142-150, 1967
  - 10) Sackner MA, Greeneltch D, Heiman MS, et al : Diffusing capacity, membrane diffusing capacity, capillary blood volume, pulmonary tissue volume and cardiac output measured by a rebreathing technique. *Am Rev Respir Dis* 111 : 157-165, 1975
  - 11) Piiper J, Meyer M : Pulmonary diffusing capacity for CO and O<sub>2</sub> measured simultaneously by a rebreathing technique. *Fed Proc* 37 : 905, 1978
  - 12) Hook C, Meyer M : Pulmonary blood flow, diffusing capacity and tissue volume by rebreathing : theory. *Respir Physiol* 48 : 255-279, 1982
  - 13) Sackner MA : Measurement of cardiac output by alveolar gas exchange, *Handbook of Physiology — The Respiratory System*, pp 233-255, 1987
  - 14) 西 功 : 呼気分析用質量分析計. *呼吸* 5 : 152-162, 1986
  - 15) 甘克 正, 西 功, 福沢 寛 : 質量分析計による呼吸循環機能の多角計測システム. *質量分析* 36 : 87-98, 1988
  - 16) Forster RE, Ogilvie C : The single breath carbon monoxide transfer test 25 years on : a reappraisal. *Thorax* 38 : 1-9, 1983
  - 17) Ogilvie CM, Forster RE, Blakemore WS, et al : A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest* 36 : 1-17, 1957
  - 18) Denison DM, Cramer DS, Hanson PJV, et al : Lung function testing in AIDS. *Respir Med* 83 : 133-138, 1989
  - 19) Craig KC, Pierson DJ, Carrico CJ : The clinical application of positive end-expiratory pressure (PEEP) in the adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Respiratory Care* 30 : 184-201, 1985
-