

□最近のトピックス□

Controversies in Liquid Ventilation

—臨床治験にあたっての問題点—

田村正徳*¹ 杉浦正俊*² 馬場 淳*² 島崎 英*²
 笹野拓也*² 岩田 欧介*² 松沢重行*² 牛久保美穂子*²
 金 樹英*² 中村友彦*² 依田達也*² 山崎崇志*²
 川上勝弘*³

緒言

北米では perfluorocarbon (以下 FC) を用いた liquid ventilation (以下 LV) の研究が盛んで、1998年には Greenspan J.S. らにより最初の臨床実験¹⁾が行われ、最近では10を越す多施設共同比較試験が進行中で、その一部が報告されつつある。現在までのところ報告されている LV の対象は、ECMO 装着中の成人・小児・成熟児²⁾、ARDS³⁾、他の治療に反応しない未熟児の RDS⁴⁾⁵⁾ 等である。いずれの疾患群でも、PLV により酸素加とガス交換の改善のみならず呼吸機能も改善し、予後不良と考えられたにも関わらず救命に至った症例もあることが報告されている。わが国でも遠からず LV の臨床治験が始まる可能性が高いと考えられが、北米と日本では医療状況も異なるので、北米の治験内容を批判的に評価したうえで日本での治験の準備を進めておく必要がある。そこで今回は、LV の臨床応用にあたって検討しておくべき幾つかの問題点を整理して提示してみた。

適応疾患を何にするか？

新生児領域では、わが国ではサーファクタント補充療法や高頻度振動換気法の普及もあって、北米のように ECMO を必要とする患者は非常に少ない。従って、北米の幾つかの臨床治験のように ECMO の使用基準に合致した症例や ECMO 中

の患者を治験対象とするのでは対象患者は非常に少ないと予想される。北米の LV の治験では小児・成人領域においては、ARDS を対象疾患としているが、これも統計データ上はわが国では発症頻度は北米に比較して非常に少ない。更に、ARDS の直接死亡因は種々の基礎疾患に関連した多臓器不全であることが多く、純粋の呼吸不全死はまれであることも周知の通りである。またわれわれの動物実験結果では、liquid ventilation は肺洗浄モデルや誤嚥性肺炎モデルなどの肺実質由来の呼吸不全には著効を示すが、エンドトキシンショックモデルのような肺外の異常に起因する呼吸不全では効果的ではなかった⁶⁾。従ってわれわれは ARDS を LV の治験対象とすることには疑問を感じている。

反面、わが国の新生児領域における大きな問題は、生存率の向上に伴い増加する低出生体重児の慢性肺障害である。1996年の藤村正哲らの全国調査⁷⁾によれば、出生体重が2,000g未満の低出生体重児の依存例の10.6%が、1,500g未満では22.1%が、1,000g未満では実に46.6%の患者が慢性肺障害を合併していた。一方では、われわれの各種病的肺モデルの実験で共通するのは、LV では、病理学的検索で肺胞の硝子膜形成や無気肺や細胞浸潤等の異常所見がガス換気群に比較して軽微な点である⁸⁾⁹⁾。FCがマクロファージや好中球の活性化を抑制するという報告⁹⁾も見られており、人工呼吸による慢性肺障害の防止効果こそわれわれが LV に期待するところである。

*¹ 長野県立こども病院新生児科部長*² 長野県立こども病院新生児科*³ 長野県立こども病院麻酔科

Partial Liquid Ventilation か Total Liquid Ventilation か？

Greenspan J.S. らの最初の臨床実験¹⁾は酸素加された FC そのものを気道に出し入れさせる total liquid ventilation (以下 TLV) であった。それに対して partial liquid ventilation (以下 PLV) とは気道に FC を満たしてから通常の人工呼吸器を用いてガス交換を施行する方法である¹⁰⁾。現在北米で進行中の多施設共同比較試験は Perflubron ($C_8F_{17}Br$; LiquiVent; Alliance 社) を用いた PLV である。PLV の最大の利点は特別な装置を必要としないのでいずれの NICU や ICU でも手軽に実施できることである。しかしながら、肺胞の表面張力の影響をできるだけ減少させて小さな圧で肺胞を膨らませるという LV の利点を生かすのならば TLV の方が優れているかもしれない。実際摘出肺の静的コンプライアンスは TLV の方が PLV よりも明らかに大きかった。TLV の欠点は、FC の動粘度と比重が空気よりも非常に大きいため呼吸仕事量が大きくなり、特殊な装置を必要とすることである。さらに肺血管抵抗や dependent 部の静水圧が非常に大きくなる可能性も考えられる。従って、安全な TLV の施行方法が確立するまでは、臨床治験は PLV に限定したほうが安全であろう。

FC の至適投与量と維持量の決定法

北米の治験のプロトコルによれば、FC を気管内チューブ内に“meniscus”が見られるまで気管内チューブの側枝から 1 ml/kg/分づつ注入するとしている。これは、一時的に呼吸器回路から離れたときに、気管内チューブ内に FC の液柱が見える状態を指し、この量が liquid functional residual capacity に相当するとしている⁵⁾。LV では肺胞表面張力の影響が小さくなるので、この方法に従えば、コンプライアンスが低下した肺でも正常の機能的残気量に近い肺容量を維持して人工換気が可能であるかもしれないし、この“meniscus”は、分かりやすい基準ではある。しかし、FC は蒸散しやすいので、頻回に呼吸器回路をはずして meniscus が保たれているかを確認

する必要がある。われわれは、人工呼吸中の dynamic compliance (以下 Cdy) をモニターすることにより至適投与量を決定する方法を検討中である¹¹⁾。

気管内異物の除去効果？気道閉塞を どう防止するか？

FC は生物学的にも化学的にも不活性で、水や油にとけず、水や油も溶かさない性質がある。そのため、精密機械の塵除去に利用されている。FC の有用性として気道内の異物除去効果を強調する論文も少なくない。しかしながら、複雑な 3 次元構造を有する気道内では、FC から背離された異物がいつも上気道に集まって除去されるとは限らない。それどころ FC の比重は 2 前後と大きいので気管内分泌物や異物は FC の表面に浮かび上がって、PLV 時にはガスと FC 間のガス交換をブロックしてしまう危険性がある。従って、長時間人工換気する場合には、FC 表面に貯留した分泌物や異物を除去する処置を講じる必要がある⁶⁾。また、胎便吸引症候群のような症例では、サーファクタントや生食でできるだけ胎便を除去してから LV を施行するほうが効果が期待される。

FC による静水圧の影響

FC は比重が約 2 と大きいので、LV 中は肺血流量が比較的均等に分布し、V/Q mismatching の影響が少なくなる。また体位によって FC 貯留部位を誘導すれば無気肺の治療にも有用である。PLV 中の FC による静水圧は、部位としては dependent 部で大きい。CT 像の分析によれば呼気時には肺胞は FC で満たされているので FC による静水圧が大きい。吸気時にはガスが末梢気道に入ってくる結果 FC の厚みが薄くなり静水圧は小さくなる⁸⁾¹²⁾。すなわち最も無気肺の生じやすい dependent 部の呼気時に最も大きな FC による静水圧がかかる。このため dependent 部では、FC の量が適切であれば、無気肺の防止に役立つだけでなく、小さな圧振幅で大きな換気効果を維持できることになる (PLV の PEEP 増強効果；文献 12)。一方では FC の量が多すぎると吸

気時に dependent 部に過剰な圧がかかることになり、気胸等のリスクが増大する。特に成人では、肺が大きいので dependent 部の静水圧が過剰になる危険性がある。さらに立位等の体位変換によって予想外の静水圧が発生する危険性もある。

生体への長期的影響

FC は生物学的にも不活性であり、ほとんどが肺から揮発して排出されるため生体に対して安全であるといわれている。われわれが厚生省薬務局医療機器開発課長が各都道府県衛生主管部長にあてた「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的試験のガイドラインについて（薬機第99号：平成7年6月27日）」の細胞毒性試験法に従って検討した結果でも、FC 84 と接触させながらの10日間の細胞培養では、チャイニーズハムスターの肺癌由来細胞、ヒトの肺癌由来細胞、胎児肺線維芽細胞すべてに対して、細胞毒性が認められなかった¹³⁾。しかしながら、北米の治験でも極微量ながら血中に検出されることが確認されている。さらに猿の実験では3年後にも極微量ながらFCが臓器から検出されたという報告もある¹⁴⁾ので、長期的な影響については今後も慎重な検討が必要と考えられる。

参考文献

- 1) Greenspan JS, Wolfson MR, Rubenstein SD, et al : Liquid ventilation of human preterm neonates. *J Pediatr* 117 : 106-111, 1990
- 2) Hirschl RB, Pranikoff T, Gauger P, et al : Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates. *Lancet* 346 : 1201-1202, 1995
- 3) Hirschl RB, Pranikoff T, Wise C, et al : Initial experience with Partial Liquid Ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 275 : 383-389, 1996
- 4) Leach CL, Fuhrman BP, Morin FC, et al :

Perfluorocarbon-associated gas exchange in respiratory distress syndrome : a prospective, randomized, controlled study. *Critical Care Medicine* 21 : 1270-1278, 1993

- 5) Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein SD, et al : Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 335 : 783-789, 1996
- 6) 川上勝弘, 田村正徳, 杉浦正俊ほか : 各種病的肺モデルにおけるFC 84 を用いた Partial Liquid Ventilation の効果の比較検討. *日本新生児学会雑誌* 32 : 664-666, 1996
- 7) 藤村正哲 : 厚生省心身障害研究班 : 新生時期の疾患とケアに関する研究 (主任研究者小川雄之亮) 平成8年度研究報告書.
- 8) 田村正徳, 杉浦正俊, 馬場 淳ほか : 新生児領域における液体呼吸 (Liquid Ventilation) の現状. *日本新生児学会雑誌* 32 : 641-645, 1996
- 9) Smith TM, Steinhorn DM, Thusu K, et al : A liquid perfluorochemical decreases the *in vitro* production of reactive oxygen species by alveolar macrophages. *Crit Care Med* 23 : 1533-1539, 1995
- 10) Fuhrman BP : Perfluorocarbon liquid ventilation : the first human trial. *Journal of Pediatrics* 117 : 73-74, 1990
- 11) 杉浦正俊, 田村正徳, 馬場 淳ほか : 圧量曲線を用いた Perfluorocarbon 至適投与量決定の試み—胎便吸引症候群における Partial Liquid Ventilation. *日本未熟児新生児学会雑誌* 8 : 353, 1996
- 12) 田村正徳, 杉浦正俊, 馬場 淳ほか : Partial Liquid Ventilation の PEEP 効果に関する検討. *日本未熟児新生児学会雑誌* 8 : 352, 1996
- 13) 山崎崇志, 田村正徳, 杉浦正俊ほか : Partial Liquid Ventilation の基礎的検討—FC 84 の細胞毒性に関する検討. *日本未熟児新生児学会雑誌* 8 : 352, 1996
- 14) Modell JH, Calderwood HW, Ruiz BC, et al : Liquid ventilation of primates. *Chest* 69 : 79-81, 1976