

高压人工換気による肺傷害

津野恭司* 坂梨祐司* 森岡亨*

ABSTRACT

Acute Lung Injury from High Airway Pressure Mechanical Ventilation

Kyoji TSUNO, Yuji SAKANASHI and Tohru MORIOKA

*Department of Anesthesiology, Kumamoto University Medical School,
1-1-1 Honjo, Kumamoto 860, Japan*

We investigated the pulmonary functions and histopathological changes induced by mechanical pulmonary ventilation (MV) with a high peak airway pressure and a large tidal volume in healthy baby pigs. Eleven pigs were mechanically ventilated at a peak inspiratory pressure (PIP) of 40 cmH₂O, a respiratory rate (RR) of 20/min, a PEEP of 3–5 cmH₂O, and an FIO₂ of 0.4. High airway pressure MV was terminated in 22±11 h because of severe hypoxemia in the animals. Five of those baby pigs were sacrificed for gross and light-microscopic studies. The pulmonary changes consisted of alveolar hemorrhage, alveolar neutrophil infiltration, alveolar macrophage and type II pneumocyte proliferation, interstitial congestion and thickening, interstitial lymphocyte infiltration, emphysematous change, and hyaline membrane formation. Those lesions were similar to that seen in the early stage of adult respiratory distress syndrome (ARDS). The remaining 6 animals were treated for 3 to 6 days with the conventional respiratory care with appropriate ventilator settings. There was prominent organized alveolar exudate in addition to lesions found also in the above 5 animals. Those findings were indistinguishable from the clinical late stage of ARDS. Six control animals were mechanically ventilated at a PIP of less than 18 cmH₂O, a RR of 20/min, a PEEP of 3–5 cmH₂O, and an FIO₂ of 0.4 for 48 h. They showed no notable changes in lung functions and histopathological findings. Aggressive MV with a high PIP is often applied to patients with respiratory distress to attain adequate pulmonary gas exchange. Such treatment may affect the underlying disease process of the acute lung injury, and may contribute to the specific lung pathology seen in ARDS.

機械的人工呼吸（MV）を長期間行うと、ときに肺コンプライアンスの低下を生じるが¹⁾、正常肺を通常の条件で換気する限りにおいては特に問題となるような肺傷害は認めない^{2,3)}。しかし、大きな一回換気量（V_T）と高い気道内圧でMV

を行うと、短時間で強い肺傷害を生じる⁴⁾⁻¹⁰⁾。

著者らは、最高気道内圧（PIP）40 cmH₂O、V_T約65 ml/kgの条件で健康な子豚にMVを行った。すべて48時間以内に、肺コンプライアンスと肺酸素化能の低下、adult respiratory distress syndrome (ARDS) の初期像に類似した肺の組織病理変化を生じ、高頻度に気胸が発生し

* 熊本大学医学部麻酔科

た。この急性肺傷害を生じた子ブタに、臨床とほぼ同様の呼吸、全身管理を行い、3~6日間経過を観察した。しかし、肺機能は次第に悪化し、組織学的には ARDS の末期像に類似した変化が見られた。

1960 年代初期、ショック肺、敗血症肺、などと呼ばれる特徴的な肺組織病理像が初めて認識され、これらは 1960 年代末に ARDS としてひとつの症候群にまとめられた¹¹⁾。1960 年代初期は、MV が日常的な呼吸管理に導入された時期でもある。Teplitz¹²⁾は、ARDS の特徴的な肺組織病理像は 1960 年代に新たに見い出されたものではなく、様々な基礎疾患から生じた呼吸不全を MV で管理したため、基礎疾患に伴う肺組織病理像を医原性に修飾した結果によると考えた。今回の著者らの研究は、この Teplitz の仮説を強く支持している。

実験方法

生後 14~21 日、平均体重 3.72 ± 0.30 kg の健康な子ブタ 17 匹を用いた。ペントバルビタールで麻酔導入、気管内挿管した後、酸素-笑気-ハロセンで麻酔を維持した。右内頸静脈から、ブドウ糖 2.5% と NaCl 0.45% からなる混合液 (half saline) を 5 ml/kg/h で輸液した。右外頸静脈からはヘパリンを 50 units/kg/h で持続注入した。右頸動脈にカテーテルを挿入し、動脈圧測定と採血路とした。緊張性気胸による突然死を防ぐため、両側胸腔内に T 型シリコンチューブを挿入し、 -10 cmH₂O で持続吸引した。導尿カテーテルを経腹的に留置した。気管切開を行い、経口気管内チューブを、スパイラルの気管切開チューブ (12~14 Fr) に入れ換えた。気管切開部の口側の気管は絹糸で結紩して閉鎖し、肺側は加圧時も気体のリークを生じないよう、気管切開チューブにしっかりと絹糸で結紩した。

上記手術操作の後、子ブタを腹臥位とし、ニューポート・ベンチレータ 100 E を用いて、 V_T 13 ml/kg、換気回数 (RR) 20 回/分、I/E 1:2、PIP 18 cmH₂O 以下、PEEP 3~5 cmH₂O の条件で MV を開始した。吸入気には加温、加湿した酸素 40% と窒素 60% の混合ガスを用いた

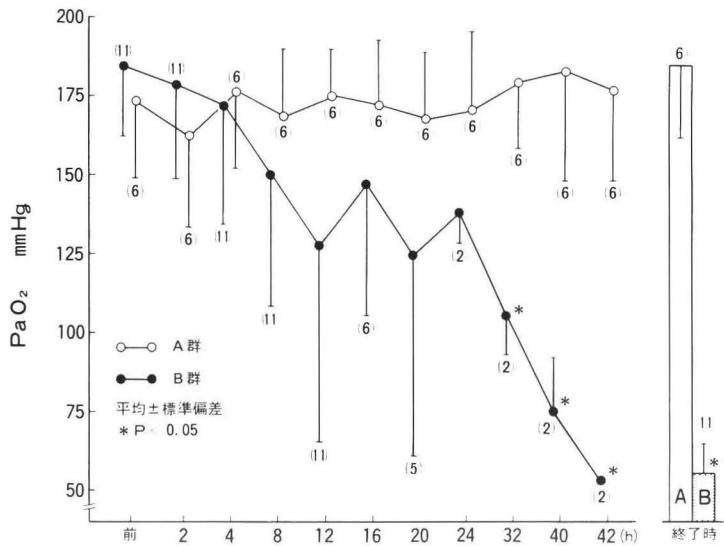
(FiO_2 0.4)。ペントバルビタールとパンクロニウムを間欠的に投与して麻酔を維持した。上記条件下で 2 時間 MV を行い、動脈血血液ガスと静肺・胸郭コンプライアンス (total static lung compliance, TSLC) を測定し、胸部 X 線写真を撮った。なお、TSLC 測定は、一旦ベンチレータを外し、肺気量を FRC の位置に戻してから行った。

その後、6 匹 (A 群) は、上記設定条件のままで 48 時間 MV を継続した。他の 11 匹 (B 群) では、 V_T を増大させて PIP を 40 cmH₂O とした。その他の換気条件は A 群と同様とした。呼吸回路に容量可変の死腔を付加し、 PaCO_2 を正常域に保った。この条件での高圧人工換気を 48 時間、もしくは、 FiO_2 0.4 での PaO_2 が 60 mmHg 以下になるまで継続した。

B 群のうち 5 匹 (B-1 群) は、高圧人工換気終了時に剖検した。6 匹 (B-2 群) は高圧人工換気終了後、呼吸死腔を除去し、少量のペントバルビタールを間欠投与して子ブタを軽い鎮静状態におき、 PaO_2 は 70 mmHg 以上、 PaCO_2 は正常域を保つように換気条件を適宜調節して 3~6 日間管理した。

動脈血血液ガスを 2 時間ごとに測定した。気道内圧は、気管切開チューブ口側端での圧を、圧トランスペューサを介して測定した。熱線式流量計を用いて V_T を確認した。ピペラシリン (PIPC) 100 mg/kg を毎日投与した。KCl を間欠投与して血清 K^+ を 3.5~4.5 mEq/l に保ち、base excess が -5 mEq/l 以下であれば、 NaHCO_3 を投与して代謝性アシドーシスを補正した。輸液とヘパリンの投与は、実験の全経過を通じて前述のごとく行った。ヘパリンの投与は、高圧人工換気の予備実験でしばしば認められた中心静脈系の血栓を防ぐためである。胸部 X 線写真を、少なくとも 1 日 1 回と実験終了時、その他必要に応じて撮影した。

子ブタにペントバルビタールを大量投与して実験を終了し、開胸して右肺中葉および下葉から、約 $12 \times 12 \times 6$ mm の大きさで組織を切り出した。操作は大気圧下で行い、肺の加圧伸展は行わなかった。切り出した肺組織を 10% ホルマリン液

図1 人工換気中の PaO_2 の変化

○—○A群, ●—●B群。() 各測定時点での子ブタの数。

* $P < 0.05$ A群 vs B群。

“終了時”の棒グラフは、各子ブタにおける実験中止前の値を集計したもの。

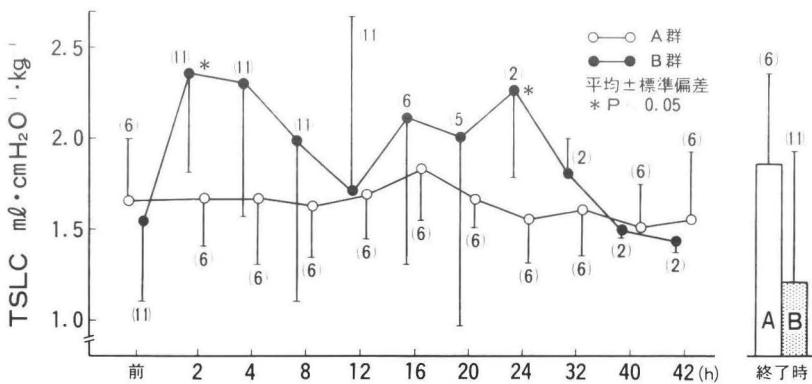


図2 人工換気中の TSLC の変化

○—○A群, ●—●B群。() 各測定時点での子ブタの数。* $P < 0.05$

A群 vs B群。

“終了時”の棒グラフは、各子ブタにおける実験中止前の値を集計したもの。

TSLC が著明に低下したものが脱落すると、残った子ブタの TSLC は比較的高いので、一見、TSLC が下がっていないように見える。

で固定した後、ヘマトキシリン・エオジンで染色した。左肺は一括して摘出し、湿肺重量 (WLW g/kg), 乾燥肺重量 (DLW g/kg), 肺水分量 (WLW-DLW g/kg) を測定した。

何ら操作を加えていない健康な子ブタ4匹 (C群) を、大量ペントバルビタール投与後剖検し、

同様に肺の組織学的検索と重量測定を行った。

肺組織の光学顕微鏡での検索は、以下の項目に関する行った。
 ① 気腫状の変化, ② 肺間質の鬱血, ③ 肺胞内出血, ④ 好中球の肺胞内浸潤, ⑤ マクロファージの増殖, ⑥ II型肺細胞の増殖, ⑦ 肺間質内リンパ球浸潤, ⑧ 間質の肥厚, ⑨

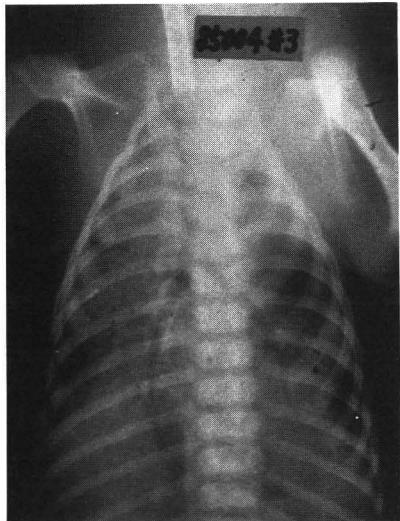


図3 高圧人工換気 (PIP 40 cmH₂O, F_{IO}₂ 0.4) を38時間受けたB群子ブタの胸部X線写真。両肺野のびまん性浸潤影とエアーブロンコグラムが認められる。

ヒアリン膜の形成、⑩間質の線維化、⑪肺胞内浸出物の器質化。

これらの組織学的变化を、変化なし=0、ごく軽度=1、軽度=2、中等度=3、高度=4の5段階で評価した。

測定値は平均±標準偏差で示した。肺の組織病理学的变化はMann-Whitney U testで、その他はStudent's t testで統計学的検定を行い、P<0.05を有意とした。

結果

1. 肺機能と胸部X線写真的变化

A群は6匹とも通常の条件でMVを48時間継続したが、PaO₂、TSLCに大きな变化は生じなかった(図1、2)。人工呼吸器の設定条件は、48時間ほぼ一定であった。動脈血のpHは正常域に保たれ、NaHCO₃の投与は不要であった。胸部X線写真的所見も正常であった。気胸を生じた子ブタはいなかった。

B群の子ブタすべてで、高圧人工換気開始後12~43時間(平均22±11時間)でPaO₂が60 mmHg以下に低下した(図1)。高圧人工換気開始前のV_Tは12.7±1.9 ml/kgであったが、PIP

40 cmH₂Oの高圧換気開始後数時間で65.5±7.6 ml/kgと約5倍に増加した。その後V_Tは徐々に低下し、終了時には38.4±16.9 ml/kgとなつた。Paco₂を正常域に保つための呼吸死腔量も、当初は62.1±15.5 ml/kgであったが、終了時は29.5±26.2 ml/kgとなつた。TSLCは、開始前の1.55±0.44 ml/kg/cmH₂Oから、開始後数時間で2.35±0.54 ml/kg/cmH₂Oと最大になり、以降徐々に低下したが、各子ブタ間でのTSLCのばらつきが大きいため、TSLCの低い、全身状態の悪い子ブタが脱落すると、残った子ブタのTSLCは比較的高いので、グラフの上では16時間後および、24時間後でTSLCが増加したような表現となっている(図2)。終了時は1.21±0.72 ml/kg/cmH₂Oとなつた。肺機能の悪化が顕在化してからは代謝性アシドーシスも進行し、頻回のNaHCO₃の投与が必要であった。高圧人工換気開始後10~16時間で、肺水腫様の浸潤性変化が胸部X線写真に認められた(図3)。7匹(64%)に気胸が生じた。

高圧人工換気終了後、B-2群では、前述したようにPaO₂ 70 mmHg以上、Paco₂は正常域を保つような換気条件で呼吸管理を開始し3~6日間経過を観察した。呼吸管理開始時の換気条件は、F_{IO}₂ 0.58±0.08、RR 17±3回分、V_T 4.1±3.4 ml/kg、PIP 28.1±4.8 cmH₂O、PEEP 7.1±2.0 cmH₂Oであった。肺機能は、緩徐ではあるが徐々に悪化し、実験終了時にはF_{IO}₂ 0.74±0.22、RR 24±12回/分のIMV、V_T 17.6±3.3 ml/kg、PIP 38.2±3.4 cmH₂O、PEEP 11.8±3.5 cmH₂Oの条件で、pH_a 7.338±0.147、PaO₂ 85.9±6.3 mmHg、Paco₂ 39.8±3.0 mmHg、BE -3.7±10.9となつた。

2. 肺の肉眼所見と肺重量

A群の肺は、部分的に小さな無気肺領域が見られたものの、全体の含気は良く保たれ、色調の変化もなく、C群とほとんど差はなかった(表1)。湿肺重量、乾燥肺重量、肺水分量とともにA、C群間に差はなかった(表2)。

B-1群では、肺の50%以上の領域が鬱血無気肺を呈し、フィブリソーゼ析出を伴った胸水と多数のブラが認められた(表1)。湿肺重量、乾燥肺重

量、肺水分量とともにA、C群より有意に増加していた（表2）。

B-2群では、肺は白色を呈し、固く腫大していた。多数のブラも認められた（表1）。湿肺重量、乾燥肺重量、肺水分量ともにA、C群より有意に増加していた（表2）。

3. 肺の組織病理変化

軽度の間質肥厚と鬱血がA群に認められたが（表3、図4），同様の変化はC群にも見られた。それに対し、B-1、B-2群では著明な組織病理変化が認められた。

B-1群では肺胞上皮細胞の破壊と脱落が見られ、肺胞表面は厚いヒアリン膜で被われていた。肺胞内出血と、炎症細胞の肺胞内浸潤が見られた。血管内皮細胞は多くが腫大し、一部の間質には線維化が生じていた（表3、図5）。B-2群で

は、ほとんどの肺胞腔が消失し、線維芽細胞とII型肺細胞の増殖による器質化が著明であった。高圧人工換気後の数日間の人工呼吸管理中、吸入気酸素濃度は1匹1匹で異なっていたが、この器質化の進行はすべての子ブタに見られた（表3、図6）。肺微小血管での血栓形成は、いずれの群にも認められなかった。

考 察

高い気道内圧と大きな V_T でのMVは、健康な動物の肺サーファクタント機構を障害し、血管透過性を亢進させて肺水腫を引き起こす⁴⁾⁵⁾¹³⁾¹⁴⁾。肺のガス交換能、TSLC、機能的残気量も著しく低下させる⁷⁾⁻¹⁰⁾。

高濃度の酸素による肺傷害は良く知られている¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。しかし、今回の著者らの実験では40%

表1 肉眼的な肺傷害の程度

	A群 (n=6)	B-1群 (n=5)	B-2群 (n=6)	C群 (n=4)
ほぼ正常	4	—	—	4
中等度傷害	2	—	—	—
高度傷害	—	5	6	—

A群：正常人工換気。B-1群：高圧人工換気。B-2群：高圧人工換気+治療。C群：非人工換気。詳細は本文参照。ほぼ正常；部分的に小さな無気肺領域（全体の5%以下）が存在するが、含気は保たれて色調の変化はなく、胸水の貯留を認めない。中等度傷害；無気肺領域が5~20%を占める。高度傷害；無気肺領域が20%以上、気胸もしくは多数のブラと胸水の貯留を認める。

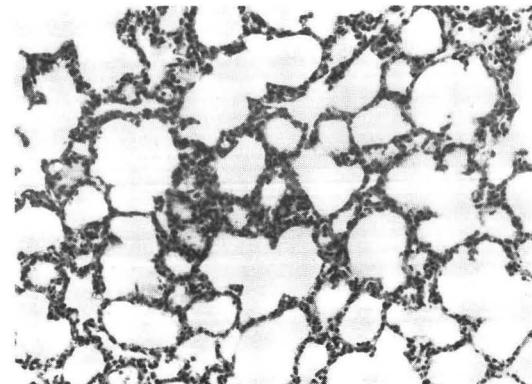


図4 通常の人工換気（PIP<18 cmH₂O, FIO₂ 0.4）を48時間受けたA群子ブタの肺組織像。C群と同様、軽度の肺鬱血と肺胞隔壁の肥厚が見られるが、正常肺構築を保っている。

表2 左肺重量

群	WLW/BW (g/kg)	DLW/BW (g/kg)	(WLW-DLW)/BW (g/kg)
A (n=6)	6.13±1.01	1.08±0.14	5.05±0.87
B-1 (n=5)	9.45±1.75*†	1.48±0.17*†	7.98±1.62*†
B-2 (n=6)	18.79±9.46*†	2.25±0.93*†	16.53±9.57*†
C (n=4)	5.62±1.00	1.13±0.24	4.49±0.78

群別は表1に同じ。BW=体重；WLW=左肺湿重量；DLW=左肺乾燥量；WLW-DLW=左肺水分量。n=標本数。右肺は組織病理標本として使用。

* P<0.05, C群と比較。† P<0.05, A群と比較。

表3 肺の組織病理変化とその程度

肺の組織病理変化	A群 (n=36)	B-1群 (n=30)	B-2群 (n=36)	C群 (n=24)
1 気腫状変化	0.3±0.5	1.8±1.0*§	1.2±1.4	0.2±0.4
2 間質の鬱血	0.8±0.4	2.1±0.5*§	1.2±0.9*†‡	0.5±0.5
3 肺胞内出血	0.1±0.3	2.2±0.4*§	2.2±1.0*§	0.0±0.0
4 好中球の肺胞内浸潤	0.0±0.0	1.3±0.9*§	1.3±0.7*§	0.0±0.0
5 マクロファージの増殖	0.0±0.0	2.4±0.7*§	4.0±0.0*§‡	0.0±0.0
6 II型肺細胞の増殖	0.0±0.0	2.2±0.6*§	3.7±1.1*§‡	0.0±0.0
7 リンパ球の間質内浸潤	1.3±0.5	2.3±0.5*§	2.3±0.4*§	1.0±0.0
8 間質の肥厚	1.1±0.8	2.4±0.7*§	4.0±0.0*§‡	0.8±0.8
9 ヒアリン膜の形成	0.0±0.0	2.8±0.6*§	0.8±0.9*§‡	0.0±0.0
10 間質の線維化	0.5±0.8	2.4±0.7*§	4.0±0.0*§‡	0.3±0.4
11 肺胞内浸潤物の器質化	0.0±0.0	0.1±0.3	3.7±0.8*§‡	0.0±0.0

群別は表1と同じ。右肺の中、下葉から組織標本を摘出し、各標本から3個ずつのスライド標本を作成し、組織病理変化を検索した。n=検索されたスライド標本数。変化の程度；0=変化なし、1=ごく軽度、2=軽度、3=中等度、4=高度、平均土標準偏差。* P<0.01、C群と比較。† P<0.05、§ P<0.01、A群と比較。‡ P<0.01、B-1群と比較。

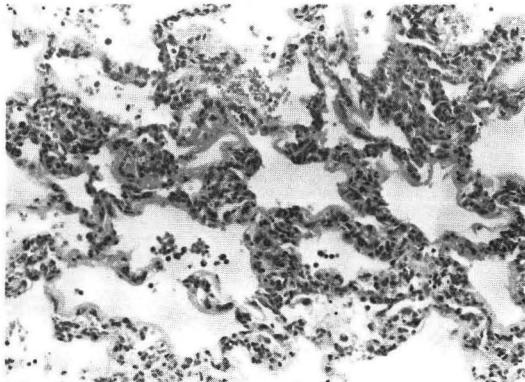


図5 高圧人工換気 (PIP 40 cmH₂O, F_{IO₂} 0.4) を42時間受けたB-1群子ブタの肺組織像。肺胞上皮細胞の破壊、ヒアリン膜の形成、肺胞内出血、好中球の肺胞内浸潤、マクロファージとII型肺細胞の増殖、間質の肥厚と線維化、血管内皮細胞の腫大など、著しい組織病理変化が見られる。

酸素を用い、A群には何ら大きな変化を認めなかつたことから、B-1群に生じた強い肺傷害が酸素によるものとは考えられない。

動物実験では多くは、肺胞を加圧伸展した状態で肺の組織標本を得る。しかし、ヒトの剖検では、肺を加圧伸展することなく摘出するのが普通

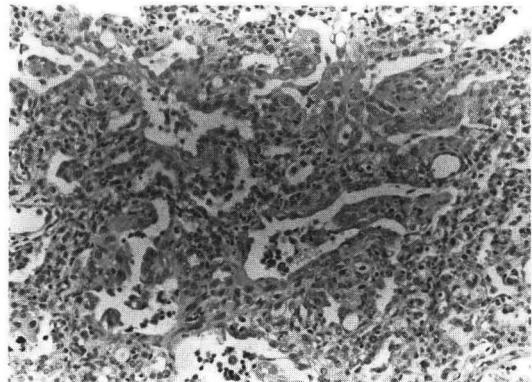


図6 高圧人工換気 (PIP 40 cmH₂O, F_{IO₂} 0.4) を24時間受け、その後6日間人工呼吸器での呼吸管理 (F_{IO₂} は0.3~0.5) を受けたB-2群子ブタの肺組織像。ほとんどの肺胞腔は消失し、増殖したII型肺細胞と線維芽細胞に置き変わっている(図4~6はすべてヘマトキシリノ・エオジン染色。×50)。

である¹⁸⁾。肺組織病理変化をヒトでのそれと比較するために、本実験では、肺を加圧伸展することなく大気圧下に摘出して組織標本とした。このことが、A、C群ともに見られた肺間質の鬱血と肥厚の原因になったと考えられる。大量ペントバルビタール投与による、心停止直前の循環不全も、

肺間質の鬱血の一因となったかも知れない。

正常肺を繰り返し過伸展すると、末梢気道や肺胞の血管内皮、間質、上皮細胞の正常構築が破綻する⁵⁾⁶⁾。肺胞上皮細胞の細胞間結合は、形態学的にも生理学的にも、血管内皮細胞のそれよりも格段に強い。従って、タンパク分子の透過性は、肺胞上皮細胞間で著しく低い¹⁹⁾。血管内皮細胞は5分間の高圧人工換気で傷害を受けるが、肺胞上皮細胞が傷害されるには、その数倍の時間を要する⁵⁾。しかし、本実験のB-1群での肺傷害は、血管内皮細胞よりも肺胞上皮細胞で強かった。気体の代わりに液体で肺胞を過伸展すれば、末梢気道や肺胞の上皮細胞に傷害が認められないことからみて²⁰⁾、上皮細胞層での気体-液体界面の高い表面張力が、この上皮細胞の傷害を促進したかも知れない。

B-1群およびB-2群では、高圧人工換気開始後数時間でTSLCが急激に増加している。高圧人工換気開始後しばらくは、肺、胸郭系の過伸展によるコラーゲン線維、弾性線維の断裂、肺血流の減少などにより、TSLCが一時的に高くなつたものと考えられる。その後、高圧人工換気を継続すると、次第に肺傷害を來してTSLCは低下していく。

高圧人工換気で血管内皮細胞が傷害されると、血小板や血液凝固因子の活性化が生じる²¹⁾。予備実験で見られた中心静脈系での血栓形成はそのためかも知れない。もし本実験でヘパリンを使用しなかつたならば、肺微小血管に血栓が生じていたであろう。

外傷、熱傷、感染、低酸素、高山病、熱射病、急性腹症術後など、現在ARDSの発症因子として周知の疾患から呼吸不全を続発して死亡した患者の肺の組織病理変化が、1948年に報告されている²²⁾。当然この時代の患者はMVを受けておらず、その組織病理変化は、今日ARDSに見られるものとは著しく異なるものであった。

血液ガス分析とMVは、1960年代初期から一般化してきた。病理学者のTeplitz¹²⁾は、ヒアリン膜形成を述べた報告が1960年以前にいくつかあるものの²³⁾⁻²⁵⁾、1961年以降にARDSに特徴的な肺組織病理変化が急増することに気付いた。

急性呼吸不全患者の肺ガス交換を適切に維持するためには、高い気道内圧でのMVが余儀なくされる。肺病変は均一なものではなく、コンプライアンスの低下した病変部とともに、コンプライアンスの正常な健常部が常に混在している。もしこれらが等しく高い圧で換気されれば、健常部は過伸展されて傷害されるであろう。このような状況は、臨床での呼吸管理においても生じている²⁶⁾。

ARDSの初期病理変化とされているものは、実は様々な基礎疾患による多様な肺病変を、MVが医原性に著しく変形修飾した結果ではないかと、著者らは強く疑っている。このような変形修飾は、ウィルス性肺炎、細菌性肺炎、嚥下性肺炎、脂肪塞栓、肺血症、外傷後呼吸不全など、MVを受けるあらゆる機会に起こり得る。

高圧人工換気による肺傷害の機序は、現時点では推察の域を出ない。PIP 45 cmH₂O、V_T 40 ml/kgで20分間ラットにMVを行うと、高度の肺水腫を生じるが、胸腹部をゴムバンドでしっかりと覆って胸壁の可動性を抑え、PIPは45 cmH₂OであるがV_Tは半分以下の19 ml/kgでMVを行うと肺傷害が起きない⁶⁾ことから考え、PIPそのものよりは肺の過伸展が傷害の主因になっていると思われる。著者らのヒツジでの実験で、一群はPIP 30 cmH₂O、PEEP 0 cmH₂O、V_T 30 ml/kgの条件で48時間MVを行うと、強い肺傷害が生じたのに反し、PIPは30 cmH₂Oと同じであるが、PEEP 20 cmH₂O、V_T 10 ml/kgの条件でMVを行った他群での肺傷害が軽かったことも、気道内圧の圧振幅、すなわち大きなV_Tが傷害の主因であることを示している⁸⁾。

個々の肺末梢領域での伸展の程度を直接的に知ることはできない。コンプライアンスの高い領域がより伸展するであろうと推察するだけである。気道内圧のモニタリングは、この推察を助ける良い指標となる。

B-2群での肺機能は、高圧人工換気後の人工呼吸管理中に更に悪化した。Pao₂を70 mmHg以上に保つためのMVの条件を次第に高くせねばならなかった。B-2群の肺病変はARDSの終末像に極めて類似し、肺胞浸出物の器質化が著明で

あり、乾燥肺重量の増加も、肺の増殖性器質化の変化と一致していた。

高圧人工換気後、B-2群の各子ブタは様々な FIO_2 で MV を受けたが、肺の組織病理変化はどの子ブタも同様であった。肺の組織病理変化と FIO_2 との間に相関は認められなかった。同様の非相関は、ARDS 患者においても報告されている²⁷⁾²⁸⁾。

B-1群で見られた浸出性病変は、既に非可逆性であり、その後の治療の如何にかかわらず、B-2群に見られた肺の増殖性の器質化病変に進展したかも知れない。この点に関しては、更に検討が必要と思われる。

しかし、PIP 50 cmH₂O の高圧人工換気で作成したヒツジの急性呼吸不全モデルを、体外式ガス交換補助の下に、持続陽圧を加えた自発呼吸(CPAP) もしくは V_T 4~7 ml/kg (PIP 16~22 cmH₂O) の MV で管理すると、その多くは回復治癒した。それに反し、 V_T 11~15 ml/kg (PIP 36~40 cmH₂O) の MV で管理すると、その多くで肺機能は更に悪化し、最終的には死亡した²⁹⁾。肺洗浄やオレイン酸投与による呼吸不全モデルでは、正常肺よりも傷害された肺のほうが過伸展に抵抗性のないことが示されている³⁰⁾³¹⁾。健康なラットでの V_T の安全域は 25 ml/kg 以下とされており⁵⁾、傷害された肺での安全域は更に低いであろう。B-2群は V_T 14~17 ml/kg (PIP 28~34 cmH₂O) で MV を数日間受けたが、この条件では少なくとも肺病変の進行を止めることはできず、ARDS 末期の組織病理と類似の変化を生じた。

結語

高い気道内圧と大きな一回換気量で機械的人工呼吸を行うと、数日内に著しい急性肺傷害が生じ、その組織病理は ARDS の初期像によく似ていた。この急性傷害を受けた肺を、通常の機械的人工呼吸で更に数日間管理したが、肺機能は次第に悪化し、ARDS の末期像に類似した肺組織病理像を示した。ARDS の特徴的な肺組織病理像は、様々な基礎疾患から生じた呼吸不全を過酷な条件の MV で管理したため、基礎疾患に伴う肺

組織病理像を医原性に修飾した結果ではなかろうか。

(1991.3.13受)

文献

- Opie LH, Spalding JMK, Stott FD : Mechanical properties of the chest during intermittent positive-pressure respiration. *Lancet* 1 : 545~550, 1959
- Nash G, Bowen JA, Langlinais PC : "Respirator Lung" a misnomer. *Arch Path* 21 : 234~240, 1971
- deLemos R, Wolfsdorf J, Nachman R, et al : Lung injury from oxygen in lambs. The role of artificial ventilation. *Anesthesiology* 30 : 609~618, 1969
- Webb HH, Tierney DF : Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 110 : 556~565, 1974
- Dreyfuss D, Bassett G, Soler P, et al : Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 132 : 880~884, 1985
- Dreyfuss D, Soler P, Bassett G, et al : High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 137 : 1159~1164, 1988
- Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, et al : Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study. *Am Rev Respir Dis* 135 : 312~315, 1987
- Tsuno K, Prato P, Kolobow T : Acute respiratory insufficiency induced by mechanical ventilation at peak airway pressure of 30 cmH₂O. An experimental study. *Am Respir Dis* 131 : A154, 1985
- Tsuno K, Sakanashi Y, Kishi Y, et al : Acute respiratory failure induced by mechanical pulmonary ventilation at a peak inspiratory

- pressure of 40 cmH₂O. *J Anesth* 2 : 176-183, 1988
- 10) Tsuno K, Prato P, Kolobow T : Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures. *J Appl Physiol* 69 : 956-961, 1990
- 11) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al : Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2 : 319-323, 1967
- 12) Teplitz C : The core pathobiology and integrated medical science of adult acute respiratory insufficiency. *Surg Clin North Am* 56 : 1091-1133, 1976
- 13) McClenahan JB, Urtrowski A : Effect of ventilation on surfactant, and its turnover rate. *J Appl Physiol* 23 : 215-220, 1967
- 14) Parker JC, Townsley MI, Rippe B, et al : Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. *J Appl Physiol* 57 : 1809-1816, 1984
- 15) Kistler GS, Caldwell PRB, Weibel ER : Development of fine structural damage to alveolar and capillary lining cells in oxygen-poisoned rat lungs. *J Cell Biol* 33 : 605-628, 1967
- 16) Kaplan HP, Robinson FR, Kapanci Y, et al : Pathogenesis and reversibility of the pulmonary lesions of oxygen toxicity in monkeys. I. Clinical and light microscopic studies. *Lab Invest* 20 : 94-100, 1969
- 17) Kapanci Y, Weibel ER, Kaplan HP, et al : Pathogenesis and reversibility of the pulmonary lesions of oxygen toxicity in monkeys. II. Ultrastructural and morphometric studies. *Lab Invest* 20 : 101-118, 1969
- 18) Pratt PC, Vollmer RT, Shelburne JD, et al : Pulmonary morphology in a multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. I. Light microscopy. *Am J Pathol* 95 : 191-214, 1979
- 19) Staub NC : Pathways for fluid and solute fluxes in pulmonary edema. Edited by Fishman AP, Renkin EM, In : *Pulmonary edema*. pp 113-124, Clinical physiology series. Bethesda, American Physiological Society, 1979
- 20) Schwieler GH, Rebertson B : Liquid ventilation in immature newborn rabbits. *Biol Neonate* 29 : 343-353, 1976
- 21) Carvalho ACA : Blood alterations in ARDS. Edited by Zapol WM, Falke KJ. In : *Acute respiratory failure. Lung biology in health and disease*. pp 303-346, New York, Marcel Dekker, Inc., 1985
- 22) Moon VH : The pathology of secondary shock. *Am J Path* 24 : 235-273, 1948
- 23) Wolbach SB : Comments on the pathology and bacteriology of fatal influenza cases, as observed at Camp Devens, Mass. *Bull Johns Hopkins Hosp* 30 : 104-109, 1919
- 24) Newburger KT, Geever EF, Rutledge EK : Rheumatic pneumonia. *Arch Path* 37 : 1-15, 1944
- 25) Bass HE, Singer E : Pulmonary changes in uremia. *JAMA* 144 : 819-823, 1950
- 26) Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, et al : Relationships between lung computed tomographic study, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 69 : 824-832, 1988
- 27) Orell SR : Lung pathology in respiratory distress following shock in the adult. *Acta Path Microbiol Scand* 79 : 65-76, 1971
- 28) Bachofen M, Weibel ER : Basic pattern of tissue repair in human lungs following unseptic injury. *Chest* 65 : 14S-19S, 1974
- 29) Borelli M, Kolobow T, Spatola R, et al : Severe acute respiratory failure managed with continuous positive airway pressure and partial extracorporeal carbon dioxide removal by an artificial membrane lung. A controlled randomized animal study. *Am Rev Respir Dis* 138 : 1480-1487, 1988
- 30) Hamilton PP, Onayemi A, Smyth JA, et al : Comparison of conventional and high-frequency ventilation : oxygenation and lung pathology. *J Appl Physiol* 55 : 131-138, 1983
- 31) Bowton DL, Kong DL : High tidal volume ventilation produces increased lung water in oleic acid-injured rabbit lungs. *Crit Care Med* 17 : 908-911, 1989