

# 新生児慢性肺障害における高頻度振動換気療法の基礎的検討

名古屋市立大学医学部小児科

小川 雄之亮, 中山 義雄  
牧 紀衛, 江口 秀史  
渡辺 勇, 戸 莉 創

## 研究目的

新生児・未熟児の低酸素症の治療・予防に人工換気療法のみならず果す役割は大きい。しかし従来の人工呼吸器による人工換気で十分な酸素化を得るためには気道内圧を上げねばならず、そうすると圧損傷 (barotrauma) の合併が問題となる。

これに対して生理的な呼吸回数を越えた換気回数を用いた高頻度換気 (high frequency ventilation : HFV) により低い気道内圧で良好な換気が得られることが確認され、新生児医療にも応用され始めている。この高頻度換気は1回の換気量が生理的死腔以下の少量で、換気回数は生理的呼吸数の3倍 (180/分 もしくは 3Hz) 以上と一応定義されているが、換気の原理や副作用等に未知の部分が多く、広く臨床に用いられる前になお基礎的な検討がのぞまれている。

そこで我々は、昨年度の本研究において、新生児の急性肺障害のモデルとして幼若家兎にオレイン酸肺障害を作成し、jet方式の高頻度換気により、5~10Hzの周波数では平均気管内圧の上昇と共に、明らかにPaO<sub>2</sub>の上昇とPaCO<sub>2</sub>の低下を認めたこと、圧の指標として平均気道内圧 (mean airway pressure : MAP) を用いるのがよく、MAPをモニターすべきこと、血圧低下の可能性があり血圧モニターの必要なことを報告した。

一方、低圧換気が特にのぞまれる病態は気腫を中心とする慢性肺障害であるところから、臨床応用前に慢性肺障害の動物モデルにおける高頻度換気の検討がのぞまれる。そこで本年度の研究においては、幼若家兎に慢性肺障害を作成し、高頻度換気の効果と問題点について検討した。

## 研究材料及び方法

新生児の慢性肺障害のモデルとして、幼若家兎に elastase 肺障害を作成して実験に供した。すなわち体重約 2 kg の幼若家兎 10 羽に、Karlinski らの方法に準じてブタ膵臓 elastase (P-L Biochemicals) 5 mg/kg を生理的食塩水で希釈し、経気道的に注入して肺気腫を作成した。肺気腫が出来たと思われる約 1 カ月後に 2 羽の家兎を屠殺して肺を摘出し、組織学的に肺の線維化と中隔の肥厚を伴う肺気腫像を確認した。

残りの elastase 投与家兎については、注入後約 1 カ月目に気管切開による気管内挿管を行い、Mera jet ventilator を用いて高頻度換気を行った。気道内圧は我々の開発した圧測定用カテーテルを内蔵した特製気管内挿管チューブの使用により、気管分岐部付近の気管内圧 (intratracheal pressure) を測定し記録した。また血圧は頸動脈もしくは股動脈に留置したカテーテルより直接動脈血圧をモニターし、血液ガス及び pH 分析用の血液検体も同カテーテルより採血した。血液ガス及び pH のチェックは、換気回数や気道内圧などの条件を変化させた毎に、それぞれの条件で約 10~15 分間換気を行った前後とした。

## 研究成績

elastase 気道内投与による慢性肺障害家兎の自然呼吸下での PaO<sub>2</sub> は 76.3 ± 14.1 (mean ± 1 SD) Torr, PaCO<sub>2</sub> 38.5 ± 5.8 Torr (mean ± 1 SD) であったが、5Hz 及び 8Hz の高頻度換気を行うと、MAP の上昇につれて PaO<sub>2</sub> は上昇、PaCO<sub>2</sub> は低下して良好な換気効果を示した。PaCO<sub>2</sub> は 150 Torr 近くに、また PaCO<sub>2</sub> は 10 Torr 以下にまで低下した (図 1)。一方、周波

数を上げ10Hz 及び15Hzで高頻度換気を行うと、MAPの上昇につれPaO<sub>2</sub>は低下し、またPaCO<sub>2</sub>は上昇して換気効果の改善が認められなくなった。(図1)。

高頻度換気の副作用として血圧低下も認められた。図2は自然呼吸時の収縮期血圧を100%とした時の各平均気道内圧での収縮期動脈血圧を%で示したもので、平均気道内圧の上昇と共に自然呼吸時の50%以下にまで低下した。

その他の副作用としてほぼ全例に血糖値の上昇がみられ、高頻度換気施行前15~22時間絶食家兎でも、高頻度換気開始によりおおよそ200mg/dl程度まで上昇した。

### 考 察

一般に高頻度換気は同じPaO<sub>2</sub>を得るのに従来の機械的人工換気よりも最大換気圧、もしくは最大気管内圧が低くてすむことが特色であるが、平均気道内圧をも低下せしめたとも報告されている。

新生児領域では出来るだけ低圧で換気することがのぞまれるが、とくに必要とされるのは肺気腫を病像の中心とする気管支肺異形成(broncho-pulmonary dysplasia: BPD)などの慢性肺障害の場合である。したがって高頻度換気の臨床応用に際しては、肺気腫に有効でありかつ安全であることを動物モデルにおいて確認する必要がある。

そこで我々は慢性肺障害のモデルとして、elastase 気道内投与による肺気腫を幼若家兎に作製しその効果と副作用を検討した。酸化化及びCO<sub>2</sub>の排除は5~8Hzでは効果的であったが、それより高い周波数では効果が認められなかった。一般に新生児は共振周波数の範囲が成人や年長児に比して広く、したがって高頻度換気が適用しやすいと考えられているが、今回の成績で10~15Hzで無効であったのは、これらの周波数が幼若家兎の共振周波数を越えている可能性が考えられた。

副作用として血圧低下がみられたが、この原因としてはjetによる胸腔内のair trapの可能性が考えられる。図3にみる如く、高頻度換気開始と共に血圧が低下し、中止するとすみやかに血圧が元のレベルに回復するが、これは高頻度換気

中止によりair trap がとれて胸腔内圧が元に戻ったためであろう。

血糖上昇の機序については明らかではないが、同時に測定したホルモン系の検査では血糖上昇はepinephrineの上昇に伴っており、stressおよび血圧低下がepinephrineの分泌を促し、その結果高血糖を来すものと考えられる。

さて、high frequency jet ventilatorを用いて高頻度換気を行う場合、胸腔内air trapを少なくすることが出来れば血圧低下を防止できる可能性がある。そこで図4の如き2方向jet流のventri tubeを用い、吸気相には陽圧jetを、呼気相には陰圧jetを加えてpositive negative high frequency jet ventilationを行ったところ、図5に示す如くMAPがほぼ0でありながら良好な換気効果が得られた。この場合血圧の低下は認められていない。平均気道内圧が0でありながら肺胞虚脱や末梢気道の閉塞がおこらず良好なガス交換が得られることはきわめて興味深い現象であり、今後さらに検討すべき換気法と思われる。

### ま と め

低酸素症の持続する新生児慢性肺障害における高頻度換気の効果と副作用を検討する基礎的実験として、elastase気道内投与による肺線維症、肺気腫を中心とする慢性肺障害を幼若家兎に作成し、high frequency jet ventilatorによる高頻度換気を施行して以下の成績を得た。

5~8Hzの高頻度換気では平均気道内圧の上昇につれPaO<sub>2</sub>の上昇とPaCO<sub>2</sub>の低下を認め有効と判定された。しかし10~15Hzでは平均気道内圧の上昇により血液ガス所見の悪化をみた。これは共振周波数を越えている可能性と、air trapの影響によるものと考えられた。

副作用として血圧低下と高血糖が認められた。血圧低下とair trapを防ぐには、2方向jet流のventri tubeを用い、positive negative high frequency jet ventilationにより平均気道内圧0cmH<sub>2</sub>Oでの高頻度換気を行うのがよいと思われた。

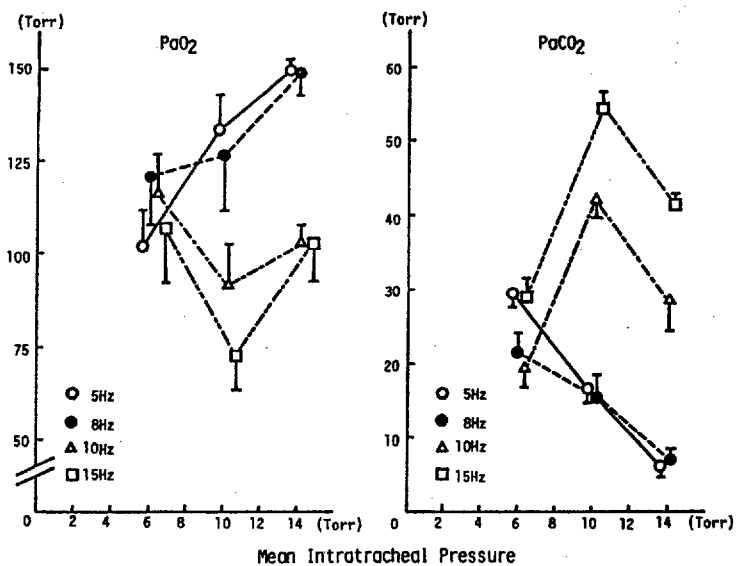


図1. Elastase 肺障害幼若家兔に対する高頻度振動換気の効果

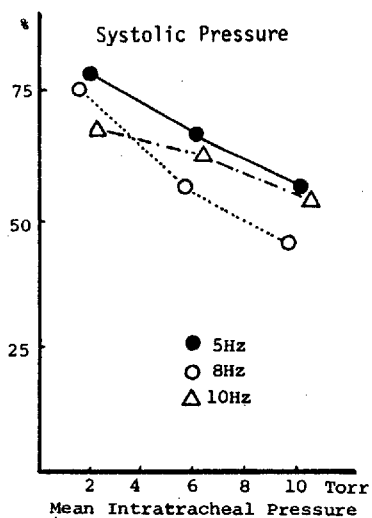


図2. 高頻度振動換気の血圧におよぼす影響

(自然呼吸時の収縮時血圧を100とした場合の成績)

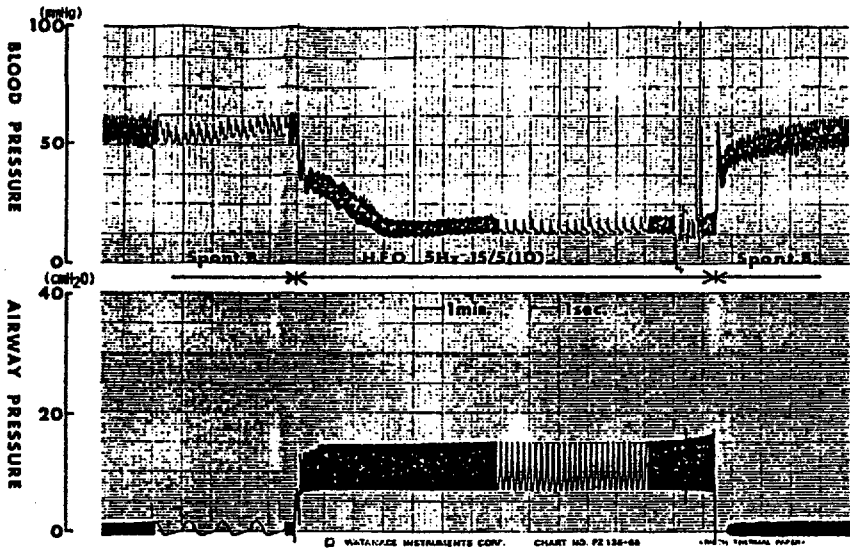


図3. Elastase 慢性肺障害家兎に 5Hz, 平均気管内圧 10cmH<sub>2</sub>O の高頻度振動換気を行った場合の血圧の変化

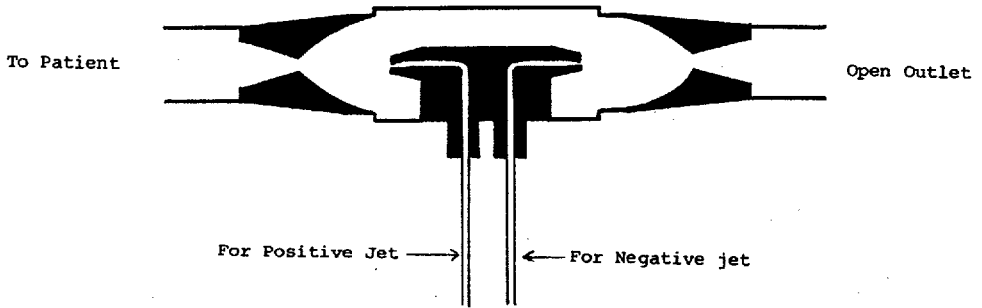


図4. Positive-Negative High Frequency Jet Ventilation用のVentri tube

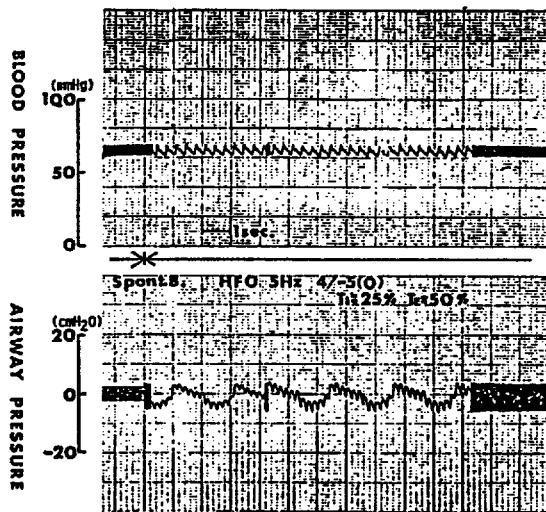
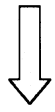
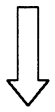


図5. Ventri tube を用い平均気管内圧を 0cmH<sub>2</sub>O として 5Hz の positive-Negative High Frequency Jet Ventilation を行った場合の血圧変化



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



### まとめ

低酸素症の持続する新生児慢性肺障害における高頻度換気の効果と副作用を検討する基礎的実験として,elastase 気道内投与による肺線維症,肺気腫を中心とする慢性肺障害を幼若家兔に作成し,high frequency jet ventilator による高頻度換気を施行して以下の成績を得た。

5~8Hz の高頻度換気では平均気道内圧の上昇につれ PaO<sub>2</sub> の上昇と PaCO<sub>2</sub> の低下を認め有効と判定された。しかし 10~15Hz では平均気道内圧の上昇により血液ガス所見の悪化をみた。これは共振周波数を越えている可能性と,air trap の影響によるものと考えられた。副作用として血圧低下と高血糖が認められた。血圧低下と air trap を防ぐには,2 方向 jet 上流の ventri tube を用い,positive negative high frequency jet ventilation により平均気道内圧 0cmH<sub>2</sub>O での高頻度換気を行うのがよいと思われた。