

過伸展起因人工呼吸器誘発性肺障害マウスモデルにおける呼気終末陽圧の肺保護効果

北里大学医療衛生学部医療工学科臨床工学専攻 小林聖弥

要旨

人工呼吸による肺の過伸展が引き起こす人工呼吸器誘発性肺障害(VILI)を人工呼吸中に呼気終末陽圧(PEEP)負荷することで肺保護効果が得られるか検討を行った。従量式人工呼吸器を用いて、過伸展起因 VILI マウスモデルに PEEP を負荷すると、重度の肺障害では PEEP により肺胞の虚脱を防ぎ生存率は上昇し、肺水腫が抑制されたが、軽度の肺障害では PEEP を負荷することで肺の炎症を増悪させた。

論文本文

背景・目的

人工呼吸器による肺の過伸展、肺胞虚脱、再開放は人工呼吸器誘発性肺障害(VILI)を引き起こす^{1),2)}。臨床において呼気終末陽圧(PEEP)は主に肺の虚脱予防のために用いられているが、PEEP そのものの肺障害抑制効果については明らかとなっていない。先行研究では、細胞を用いた *in vitro* 実験において PEEP による炎症性物質産生が抑制された³⁾。さらに、*in vivo* 実験において、過換気 VILI マウスモデルに PEEP を負荷した場合で肺保護効果を得た。しかし、臨床においては、過換気よりも過伸展が VILI の主な原因となっているため、過伸展に対する PEEP の肺保護効果については明らかになっていない。そこで本研究では、従量式人工呼吸器を用いて、過伸展起因 VILI マウスモデルに PEEP を負荷することによる肺保護効果を明らかにすることを目的とした。

方法

北里大学医療衛生学部動物実験委員会の承認を得て実施した(衛・研 19-06-4)。実験には、雄性マウス(C57BL/6J)、体重 24.0g~29.0 g)を使用した。実験は三種混合麻酔薬を腹腔投与下で行った。実験対象群は正常群と人工呼吸の条件及び肺洗浄の有無で分け、人工呼吸を行わない正常群、過伸展換気を行った群(A-1 群)、過伸展換気+PEEP を負荷した群(A-2 群)、過伸展換気+肺洗浄を行った群(B-1 群)、過伸展換気+肺洗浄+PEEP を負荷した群(B-2 群)の計 5 群で行った(図 1)。換気条件は過伸展では 1 回換気量 (V_t) 17.3 mL/kg、呼吸回数 120 回/min、過伸展+PEEP では V_t 17.3 mL/kg、呼吸回数 120 回/min、PEEP 5cmH₂O とし 1.5 時間の実験を行った。肺洗浄は過伸展人工呼吸の重症度を増強させる目的で行い、人工呼吸開始 30 分後に実施した。人工呼吸中は動脈血酸素飽和度(SpO_2)をモニタした。各換気条件による人工呼吸終了後に肺を摘出しミエロペルオキシダーゼ(MPO)、活性値と肺乾湿重量比を測定し肺の炎症程度を評価した。

結果

過伸展人工呼吸中に肺洗浄を行った B-1 群で生存率は低下した。一方で肺洗浄後に PEEP を負荷した B-2 群は B-1 群と比較して生存率が上昇した(図 2)。MPO 活性値において、過伸展人工呼吸中に肺洗浄を実施した B-1 群、B-2 群と PEEP を負荷した A-2 群、B-2 群は正常群と比較し有意に高値を示した(図 3)。肺乾湿重量比は過伸展人工呼吸中に肺洗浄を実

施した B 群において、PEEP を負荷した B-2 群は負荷していない B-1 群と比較して有意に低値を示した(図 4)。

考察

B-1 群は生存率が低く、肺洗浄後 SpO₂ も低値だったことから、肺洗浄により肺コンプライアンスが低下したために低酸素状態になったと考えられる。また、B-2 群では、肺洗浄後 SpO₂ が一時的に低下したが、回復したことから PEEP の効果により生存率が上昇したと考えられる。

MPO 活性値では、A-2 群、B-2 群が高値を示したことから、肺が過伸展した状態で PEEP を負荷すると炎症を増悪させる可能性があると考えられる。本実験では、PEEP を負荷すると気道内圧が PEEP 分の圧力以上の圧上昇がみられた。この過度な圧上昇が炎症を増加させた要因と考えられる。肺乾湿重量比では、肺洗浄を実施した群に PEEP を負荷すると低値を示したことから、重症度の高い肺に PEEP を負荷することで肺胞と肺胞を取り巻く毛細血管との間の間質内浮腫液がガス交換に関与しない間隙の方へ移動し(間質内浮腫液の再分布)、肺洗浄によって生じた水分を押し戻したことにより⁴⁾肺水腫を改善し、肺保護効果を得ることができると考えられる。

PEEP を負荷することで生存率は上昇し、肺水腫は抑制できたが、過伸展人工呼吸を行った状態で PEEP を負荷すると炎症が増悪される可能性があるため、PEEP による肺保護効果を得る場合は、肺のガス交換の維持が可能であり、過度な圧上昇を引き起こさない過伸展状態(適切な一回換気量の設定)にする必要があり、今後は過伸展に対して PEEP の肺保護効果を得られる一回換気量の検討を行っていく必要があると考えられる。

結語

過伸展+肺洗浄モデルでは PEEP により肺胞の虚脱を防ぐことで生存率は上昇し、肺水腫が抑制されることが明らかとなった。しかし、過伸展モデルにおいては、PEEP を負荷することで肺の炎症を増悪させることが明らかとなった。

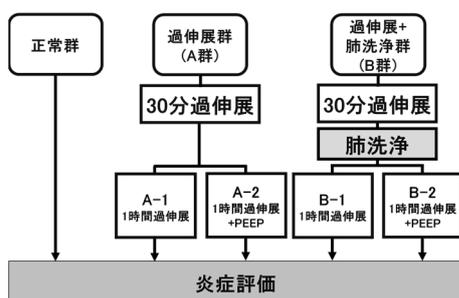


図 1. 実験概要

正常群と人工呼吸の条件及び肺洗浄の有無で 5 群に分け、1.5 時間の人工呼吸実験を行った。

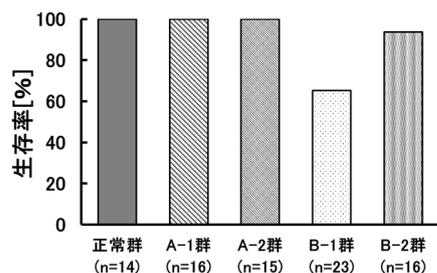


図 2. 生存率

生存率は、実験終了後の解剖時に心臓が動いている個体を生存と判断し、各群において（生存数/実験数）×100＝生存率として算出した。

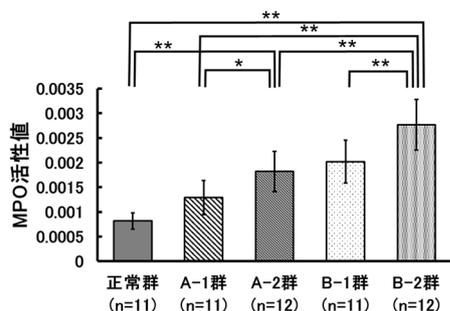


図 3. MPO 活性値

グラフは縦軸を MPO 活性値、横軸を実験対照群、各棒グラフは各群の平均値±標準偏差を表している。有意差検定には Tukey 検定（* : p<0.05, ** : p<0.01）を使用した。

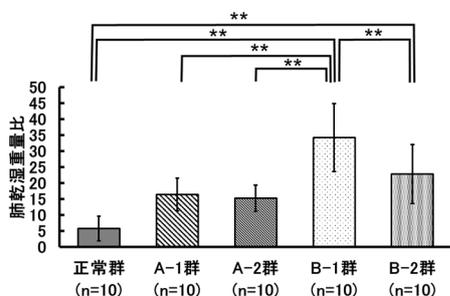


図 4. 肺乾湿重量比

グラフは縦軸を肺乾湿重量比、横軸を実験対照群、各棒グラフは各群の平均値±標準偏差を表している。有意差検定には Tukey 検定（** : p<0.01）を使用した。

文献

1. Ferring M, Vincent JL. Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? Eur Respir J 1997; 10:1297-1300
2. Hegeman MA, Hennis MP, Heijnen CJ, Spebht PA, Lachmann B, Jansen NJ, van Vught AJ, Cobelens PM. Ventilator-induced endothelial activation and inflammation in the lung and distal organs. Crit Care 2009;13 No.6:R182
3. Kobayashi K, Kokubo K, Inaoka H et al. Suppression of interleukin-6 gene and protein

expression by mechanical stretching combined with weak (PEEP-like) stretching of human pulmonary artery endothelial cells. *Kitasato Med J* 51:24-31, 2021

4. 岡元和文, 関口 幸男, 今村 浩: 総説 急性呼吸不全における最良の PEEP, *日集中医誌* 10:155-16, 2003

指導教員 北里大学 医療衛生学部 医療工学科 臨床工学専攻 小林こず恵・小久保謙一・久保田勝