

学 位 論 文 題 名

重症呼吸不全に対する ECMO
(Extracorporeal Membrane Oxygenation)

および ProstaglandinI₂ 誘導体の効果に関する実験的検討

学位論文内容の要旨

I 研究目的

今日、人工呼吸器では救命し得ない重症呼吸不全に対して Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) の研究と臨床応用がなされ、これによる救命例の報告も多くなっている。本研究では、ECMO の有効性と限界を明確にするため実験的に重症呼吸不全犬を作製し、これに対して pumpless A-V bypass, V-A bypass のほか、V-A bypass に ProstaglandinI₂ 誘導体である OP-41483 を投与し、特に ThromboxaneA₂ と ProstaglandinI₂ の変動の面より比較検討した。

II 対象と方法

1. 実験方法

雑種成犬20頭 (10~20kg) を用い、気管内挿管を行い、Fio₂0.5, 呼吸回数20/min, 一回換気量10ml/kgで陽圧調節呼吸を行った。

- 1) 重症呼吸不全犬 (G I, n = 5) : リノール酸0.5ml/kgを経気管的に注入して重症呼吸不全犬を作製した。
- 2) pumpless A-V bypass 施行群 (G II, n = 5) : 右大腿動脈へ脱血チューブを左外頸静脈へ送血チューブを挿入し、人工模型肺 (CapiioxII1.6cm³) を用い、リノール酸注入1時間後より A-V bypass を開始した。
- 3) V-A bypass 施行群 (G III, n = 5) : 右大腿静脈, 左外頸静脈に脱血チューブを右大腿動脈に送血チューブを挿入し V-A bypass 回路を装着した。人工肺は CapiioxII1.6cm³ を用い、ポンプは遠心ポンプを用いた。リノール酸注入1時間後より V-A bypass を開始した。

4) V-A bypass に OP-41483 (PGI_2 誘導体) 投与群 (GIV, $n=5$) : 本群では GIII と同様の実験下に, OP-41483 を V-A bypass 開始と同時に連続投与し肺動脈圧が 15mm Hg 以下になるように調節した, 各群とも手術操作終了後にヘパリン 2 ml/kg を投与した。

2. 測定項目

(1)心電図, 動脈圧(平均血圧), 中心静脈圧, 肺動脈圧(平均肺動脈圧)(2)血液ガス, (3)ヘマトクリット, 血小板数, (4)血小板凝集能, 血小板粘着能, (5)6-Keto $\text{PGF}_{1\alpha}$, Thromboxane B_2 (1)~(5)についてはリノール酸投与前, 投与直後, さらに投与後1時間毎に測定した。測定値は mean $\pm$ SEM で示し, t 検定にて $P \leq 0.05$ を有意差有りとした。

(6)病理組織学的検討: 各群の実験犬の死亡後, 肺の病変部をヘマトキシリンエオジン染色にて病理組織学的検討を行った。

III 結 果

(1) 循環動態, 血液ガス

G I ではリノール酸注入前には PaO_2 は $297 \pm 33.5 \text{ mmHg}$ であったが, 注入1時間後には $101.6 \pm 22.5 \text{ mmHg}$ に低下し, その後も経時的に低下した。 PaCO_2 は, 注入1時間後で $63.5 \pm 2.3 \text{ mmHg}$ へ上昇し, その後は $80 \sim 90 \text{ mmHg}$ で経過した。血圧は経時的に低下した。

G II では, A-V bypass 施行中, : PaO_2 $120 \sim 130 \text{ mmHg}$, PaCO_2 $35 \sim 50 \text{ mmHg}$ で経過した。A-V bypass の流量は開始直後 $400 \sim 600 \text{ ml/min}$ であったが, 血圧の低下に従い流量も低下した。

G III では, V-A bypass 施行中, PaO_2 $120 \sim 130 \text{ mmHg}$ で経過した。肺動脈は注入前に 15 mmHg であったが, 注入3時間後で 19 mmHg に上昇しその後 20 mmHg 以上の値で経過した。V-A bypass の流量は血圧を $80 \sim 100 \text{ mmHg}$ 程度に維持するように $400 \sim 1000 \text{ ml/min}$ で調節した。

G IV では, V-A bypass と OP-41483 投与後 PaO_2 は 150 mmHg 以上で経過した。肺動脈圧は注入4時間後までは 15 mmHg 以下に調節された。OP-41483 投与量は $20 \sim 200 \text{ ng/kg/min}$ であった。

(2) Ht, 血小板数

Ht, 血小板数は G I, G II とともに大きな変動を示さなかった。G III, G IV では, とともにバイパス開始後より減少傾向を示した。

(3) 血小板凝集能, 血小板粘着能

血小板凝集能はGⅣにおいてGⅢより抑制される傾向がみられた。血小板粘着能はGⅢ、GⅣともに大きな変動はみられなかった。

(4) TxB_2 、6-KetoPGF $_{1\alpha}$

GⅠではリノール酸注入前 TxB_2 $270 \pm 57 \text{ pg/ml}$ 6-KetoPGF $_{1\alpha}$ $275 \pm 20 \text{ pg/ml}$ であったが、 TxB_2 は注入1時間後より上昇を続け、4時間後に $1956 \pm 316 \text{ pg/ml}$ となった。6-KetoPGF $_{1\alpha}$ は2時間後 $562 \pm 84 \text{ pg/ml}$ となった後は低下した。

GⅡではリノール酸注入後、 TxB_2 は上昇し、3時間後に $1645 \pm 231 \text{ pg/ml}$ となった後低下した。6-KetoPGF $_{1\alpha}$ は1時間後 $510 \pm 54 \text{ pg/ml}$ と上昇し、その後は低下した。

GⅢでは、V-A bypass 施行中 TxB_2 は $500 \sim 900 \text{ pg/ml}$ 、6-KetoPGF $_{1\alpha}$ は $300 \sim 400 \text{ pg/ml}$ の間で経過した。

GⅣではリノール酸注入後、 TxB_2 は3時間後まで上昇し $953 \pm 248 \text{ pg/ml}$ となり、それ以降 950 pg/ml 前後の値で経過した。また6-KetoPGF $_{1\alpha}$ は3時間後で $673 \pm 60 \text{ pg/ml}$ となり、それ以降も上昇傾向を示した。

GⅢ、GⅣの TxB_2 はGⅠ、GⅡに比し低値を示した。GⅣの6-KetoPGF $_{1\alpha}$ は2時間後以降GⅢに比して高値をとり、3時間後以降は有意差がみられた。

(5) 6-KetoPGF $_{1\alpha}$ / TxB_2

GⅠではリノール酸注入前 1.19 ± 0.28 であったが、注入後1時間で 0.35 ± 0.07 に低下し、その後は経時的に低下した。GⅡではリノール酸注入後0.4前後で経過した。GⅢではリノール酸注入後0.5～0.6の間で経過した。GⅣではリノール酸注入後2時間まで低下し 0.59 ± 0.08 となりその後上昇し、注入後8時間後には 1.04 ± 0.27 となった。

⑤ 生存時間

平均生存時間はGⅠ : 3.1 ± 0.5 時間、GⅡ : 5.0 ± 0.4 時間、GⅢ : 9.0 ± 0.9 時間、GⅣ : 15.1 ± 5.9 時間であった。GⅠ、GⅡ、GⅢは有意差をもって生存時間の延長を認めた。GⅣはGⅢに比し生存時間の延長がみられるが有意差は見られなかった。

⑥ 病理組織学的所見

重症呼吸不全犬の肺の病理組織は白血球の浸潤と肺細小血管の血栓形成、それによる周囲組織の壊死がみられ最終的に出血性肺梗塞の像を呈した。また、ECMO 施行群においても同様であった。

IV 考 察

1. pumpless A-V bypass の効果

呼吸不全の初期においては生体の血圧も十分にあり、バイパス流量も最高 $30\sim 40\text{ml/kg/min}$ と心拍出量の約 $40\sim 50\%$ の補助循環が可能であり血液ガスは良好に維持された。しかし呼吸不全が進行し微小肺循環の障害から肺動脈圧が上昇する状態においては、右心負荷を増大させ有効な補助手段とはならなかった。

2. V-A bypass の効果

V-A bypass は A-V bypass に比し、装着手技が煩雑であるが、右心系の負荷になることはなく、循環動態の悪化に対してもバイパス流量の調節により対処できる点より補助循環としての非常に有効な手段である。しかし、本実験は平均約 8 時間の V-A bypass であったが、血液の破壊は明らかであり、長時間の補助循環を行なう場合、血液破壊の予防は非常に大きな問題である。

3. PGI_2 誘導体 (OP-41483) の効果

OP-41483 は PGI_2 の誘導体であり、その半減期は 70 分で PGI_2 の 3 分より長く、血圧の降下作用も弱い。本実験では、 TxA_2 の作用に拮抗し、①血小板凝集抑制、②肺血管拡張、さらに③ V-A bypass 施行中における血小板、赤血球などの保護作用に期待し使用した。

TxB_2 は TxA_2 の最終代謝産物であり、 TxA_2 は血小板より産生されて、血小板凝集亢進などの作用を持ち、呼吸不全の病態において重要な役割を果たすと考えられている。これに対し 6-Keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ は PGI_2 の最終代謝産物であり、 PGI_2 は血管内皮より産生されて、 TxA_2 に拮抗した作用を持ち、肺循環の恒常性を保つと考えられている。

このことより 6-Keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ と TxB_2 の比をみると、OP-41483 を投与することで内因性の PGI_2 の増加がみられ、その比は術前の 1.0 に復したことから、肺毛細管が不可逆的障害を受ける前においては Thromboxane などによる肺血管の攣縮に対し、OP-41483 により肺血管の拡張がもたらされ、内因性の PGI_2 の産生の方が確保されることによる PGI_2 の増大とともに呼吸不全状態における悪循環が抑えられたと考えられた。

V 結 論

- 重症呼吸不全に対し ECMO を行うことで PaO_2 、 PaCO_2 は良好に維持された。しかし、循環不全が加わった場合、A-V bypass では PaO_2 、 PaCO_2 を良好に保つことは困難であった。V-A bypass では循環動態のコントロールが可能であった。

2. 呼吸不全犬に ECMO を施行し有意に生存時間の延長がみられた。
3. 呼吸不全犬において、 $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ の比は低下し、ECMO だけでは $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ の比の低下は阻止しえなかった。しかし、V-A bypass に PGI_2 誘導体を投与することで $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ の比は増大し、その値は約1.0となった。
4. PGI_2 誘導体投与により非投与群に比べ生存時間が延長する傾向がみられ、より長時間の ECMO が可能であった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 田 辺 達 三

副 査 教 授 劔 物 修

副 査 教 授 石 橋 輝 雄

今日、人工呼吸器では救命できない重症呼吸不全に対して Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) の応用が行われ、これによる救命例も報告されている。

本研究では、ECMO の有効性と限界を明確にするため実験的に重症呼吸不全犬を作製し、これに対して pumpless A-V bypass, V-A bypass のほか、V-A bypass に Prostaglandin $_2$ 誘導体である OP-41483を投与し、特に Thromboxane $_2$ と Prostaglandin $_2$ の変動の面より比較検討した。

実験方法は、雑種成犬20頭(10~20kg)を用い、気管内挿管し陽圧調節呼吸を行い、リノール酸を経気管的に0.5ml/kgを注入し重症呼吸不全犬を作製した。実験犬20頭は5頭ずつの4つのグループにわけ、①重症呼吸不全犬群(G I)でコントロール群、②pumpless A-V bypass 施行群(G II)、③V-A bypass 施行群(G III)、④V-A bypass に OP-41483 (PGI_2 誘導体)投与群(G IV)とした。OP-41483はV-A bypass 開始と同時に連続投与し肺動脈圧が15 mmHg 以下になるように調節した。人工肺は Capiiox II 1.6 cm^3 、ポンプは遠心ポンプを用いた。ECMO はリノール酸注入1時間後より開始した。

測定項目は(1)心電図、平均動脈圧、中心静脈圧、平均肺動脈圧、(2)血液ガス、(3)ヘマトクリット、血小板数、(4)血小板凝集能、血小板粘着能、(5)6-Keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ 、Thromboxane B_2 であり、(1)~(5)についてはリノール酸投与前、投与直後、さらに投与後1時間毎に測定した。各群の

実験犬の死亡後、肺の病変部をヘマトキシリンエオジン染色にて病理組織学的検討を行った。

結果は, pumpless A-V bypass により呼吸不全の初期においては生体の血圧も十分にあり、バイパス流量も最高 $30\sim 40\text{ml}/\text{kg}/\text{min}$ と心拍出量の約 $40\sim 50\%$ の補助循環が可能であり血液ガスは良好に維持された。しかし呼吸不全が進行し微小肺循環の障害から肺動脈圧が上昇する病態においては、右心負荷を増大させ有効な補助手段とはならなかった。

V-A bypass は、装着手技が煩雑であるが、右心系の負荷になることはなく、循環動態の悪化に対してもバイパス流量の調節により対処できる点より補助循環として非常に有効であった。しかし、長時間の補助循環を行う場合、血液破壊の予防は大きな問題であった。

$6\text{-ketoPGF}_{1\alpha}/\text{TxB}_2$ は G I ではリノール酸注入前 1.19 ± 0.28 であったが、注入後1時間で 0.35 ± 0.07 に低下し、その後は経時的に低下した。G II ではリノール酸注入後0.4前後、G III ではリノール酸注入後0.5~0.6の間で経過した。G IV ではリノール酸注入後2時間後まで低下し 0.59 ± 0.08 となりその後上昇して注入後8時間後には 1.04 ± 0.27 となった。

平均生存時間はG I : 3.1 ± 0.5 時間、G II : 5.0 ± 0.4 時間、G III : 9.0 ± 0.9 時間、G IV : 15.1 ± 5.9 時間であった。G I、G II、G IIIは有意差をもって生存時間の延長を認めた。G-IVはG-IIIに比し生存時間の延長がみられたが有意差はなかった。

重症呼吸不全犬の肺の病理組織は白血球の浸潤と肺細小血管の血栓形成、周囲組織の壊死がみられ最終的に出血性肺梗塞の像を呈した。また ECMO 施行群においても時間的差は有るが同様であった。

以上より次の結論が得られた①重症呼吸不全に対し ECMO を行うことで PaO_2 、 PaCO_2 は良好に維持された。しかし、循環不全が加わった場合、A-V bypass では PaO_2 、 PaCO_2 を良好に保つことは困難であった。

V-A bypass では循環動態のコントロールが可能であった。②呼吸不全犬に ECMO を施行し有意に生存時間の延長がみられた。③呼吸不全犬において $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ の比は低下し、ECMO だけでは $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ の比の低下は阻止しえなかった。しかし、V-A bypass に PGI_2 誘導体を投与することで $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ の比は増大し、その値は約1.0となった。④ PGI_2 誘導体投与により非投与群に比べ生存時間が延長する傾向がみられ、より長時間の ECMO が可能であった。

口頭発表において劔物教授より人工呼吸器の条件、バイパス回路の血栓予防法、呼吸不全犬モデルの肺病理組織、長時間 ECMO を可能にするための問題点、また石橋教授よりリノール酸の構造とその投与方法、OP-41483の代謝産物などについて質問があったが、申請者はおおむね妥

当な回答をなした。また両教授には個別に審査を頂き、合格と判定された。本研究は重症呼吸不全犬モデルを作製しこれに ECMO を行いその有効性と問題点を明らかにするとともに、 PGI_2 誘導体である OP-41483 を用いることで長時間 ECMO の可能性を示唆したものであり、学位の授与に値するものとする。