

急性呼吸不全に対する人工肺の 適応に関する実験的研究

—とくに膜型人工肺の至適開始時期について—

東京女子医科大学第二外科学教室 (主任：織畑秀夫教授)

舘 上 知 昭
フチ ガミ トモ アキ

(受付 昭和57年2月12日)

Experimental Studies on Indications for Artificial Lung in Acute Respiratory Failure —The Pertinent Start of Extracorporeal Membrane Oxygenation—

Tomoaki FUCHIGAMI

Department of Surgery (Director: Prof. Hideo ORIHATA)
Tokyo Women's Medical College

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is being used increasingly for the treatment of acute respiratory failure, but mortality risk is still high.

This experimental evaluation was undertaken to investigate the indication of ECMO, especially the pertinent start of the therapy.

Eighteen adult mongrel dogs anesthetized with sodium pentobarbital were intubated with cuffed endotracheal tubes. Venous cannula was placed above right atrium via femoral vein and arterial cannula was placed above aortic valve via femoral artery.

The animals were divided into three groups.

Group 1 (6 dogs): After 60 minutes normal respiration venoarterial bypass was undertaken with membrane lung.

Group 2 (6 dogs): The dogs were submitted to mild acute respiratory failure by lowering respiratory rate to 10 breaths/min. and tidal volume to 10~11 ml/kg. 60 minutes later, venoarterial bypass was started and continued for 60 minutes.

Group 3 (6 dogs): The dogs were submitted to severe acute respiratory failure by lowering respiratory rate to 10 breaths/min. and tidal volume to 7~8 ml/kg and bypass was same above.

The experiment was concluded as follows:

- 1) PaO₂ was about 50 mmHg in Group 2 and hemodynamic state kept balance before bypass. PaO₂ was about 30 mmHg in Group 3 and the dogs fell into dangerous condition before bypass.
- 2) Systemic arterial oxygenation was reported to be substantially improved immediately after the initiation of bypass.

There were no significant difference between 3 Groups in SaO₂ during time of bypass.

- 3) Two animals were dead in Group 3 in spite of normal respiration after bypass.
- 4) For on the results above artificial lung for dogs after severe hypoxic state is effective in improvement of blood gas analysis and hemodynamics, but it is not always safe.

目 次

緒 言

実験方法

1. 実験犬及び麻酔
2. 予備実験
3. 灌流準備
4. 実験方法
5. 血行動態の測定
6. 血液ガス分析
7. 肺の病理組織標本の作成

実験結果

1. 血行動態の変動
 - 1) 平均動脈圧
 - 2) 脈 圧
 - 3) 心拍数
 - 4) 中心静脈圧
 - 5) 肺動脈血流量
 - 6) 心電図
2. 血液ガス分析の結果
 - 1) 頸動脈血酸素分圧, 炭酸ガス分圧, 酸素飽和度及び Base Excess の変動
 - 2) 大腿動脈血酸素分圧, 炭酸ガス分圧及び酸素飽和度の変動
 - 3) 頸静脈血酸素分圧, 炭酸ガス分圧及び酸素飽和度の変動
3. 灌流終了後の生死の観察
4. 肺の病理所見

考 察

結 論

文 献

緒 言

重症肺炎, 肺水腫, 肺塞栓, 胸部外傷や, ショック肺また新生児特発性呼吸窮迫症候群等様々な原因によつて起る急性呼吸不全に対して従来からの酸素療法, 人工呼吸等の保存的療法にもかかわらず病変が進行し, 死の転帰をとるケースは少なくない. このような患者に対して人工肺による補助循環を行ない, その間に患者自身の肺の回復を期待する試みが行なわれてきている. 今日優れた膜型肺の出現により急性呼吸不全に対して長時間の膜型肺を用いる補助循環 (extracorporeal membrane oxygenation 以下 ECMO と略称する) が

行なわれ, 臨床でも成功例が増加している^{1)~5)}. しかし現在までのところ生存率は依然として良好とは言えない. その一つの原因は適応基準は諸家により様々設定されているが確立したものではなく, 至適な開始時間を決めるのに困難があることが挙げられる. そこで著者は人工的低換気法により重症および軽症の呼吸不全犬を作成し, 普通換気のコントロール群とともに, 一定時間経過を観察した後, 膜型肺による補助循環を行ない, 循環動態, 血液ガスを比較し, さらに循環終了後の状態, 病理所見等を比較し若干の文献的考察を加え, ECMO の開始時期に関し検討した. この場合, 循環回路は静脈—動脈 (V—A) とし動脈側カニューレの先端は大動脈弁直上に置いたが, この方法を用いた理由は, この方法が冠動脈および総頸動脈の血液酸素分圧を有効に高めることを, 教室の里村⁶⁾ が立証していることによつたものである.

実験方法

1. 実験犬及び麻酔

実験犬: 体重17~23kg の雑種成犬を使用した. 実験犬は全て犬舎にて1週間の観察を行ない病的または栄養状態の悪いものは除外し, 健康犬のみを選んだ.

麻酔: pentobarbital 20mg/kg を静脈内に投与し, 実験中の維持は体動や反射の出現した時, これらが消失するまで pentobarbital を少量ずつ緩徐に追加投与した.

呼吸は #28~30のカフ付チューブを気管内に挿管し, respirator (ACOMA, R-300) によつて room air にて各々の条件で間歇的陽圧呼吸を行なつた. 換気条件を設定するに先立つて筋弛緩剤 pancronium 0.1mg/kg を静脈内に投与し, 自発呼吸を認めた場合には pancronium を少量ずつ緩徐に追加投与した.

左大腿静脈を露出し, エラスター19G を挿入後, 乳酸加リンゲル液を 5ml/kg/h の割合で輸液を行なつた. カテーテル挿入に先立つてヘパリン 150単位/kg を静注した.

2. 予備実験

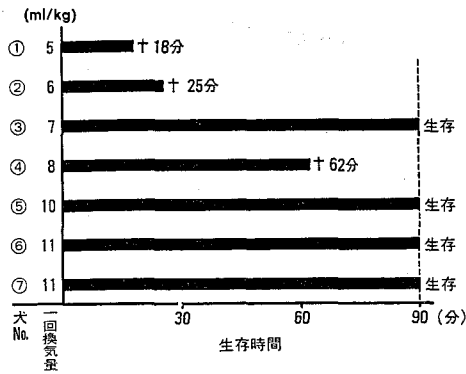


図1 予備実験

表1 心停止直前の頸動脈血の血液ガス分析値

| 犬 No. | PaO ₂ (mmHg) | PaCO ₂ (mmHg) | SaO ₂ (%) | Base Excess | pH |
|-------|-------------------------|--------------------------|----------------------|-------------|-------|
| ① | 25 | 102 | 14 | -19 | 6.861 |
| ② | 30 | 87 | 30 | -14 | 6.999 |
| ④ | 23 | 87 | 16 | -14 | 6.990 |

灌流実験に先立ち、健康雑種成犬7頭を用い respirator 調節により分時換気量を減少させることにより急性呼吸不全犬を作成した。すなわち呼吸数を10回/分とし、各々1回換気量を① 5ml/kg, ② 6ml/kg, ③ 7ml/kg, ④ 8ml/kg, ⑤ 10ml/kg, ⑥と⑦ 11ml/kg を2頭とした。各々の条件で10分毎に血圧、脈拍数、中心静脈圧、血液ガス値を観察した。

結果は①が18分、②が25分、④が62分後に各々死亡した(図1)。死亡直前(2~5分前)の血液ガス分析値は表1の如く頸動脈血酸素分圧(以後 PaO₂)は、① 25mmHg, ② 30mmHg, ④ 23mmHg, 炭酸ガス分圧(以後 PaCO₂)は、① 102mmHg, ② 87mmHg, ④ 87mmHg, 酸素飽和度(以後 SaO₂)は、① 14%, ② 30%, ④ 16%, Base Excess は、① -19 ② -14 ④ -14, pH は、① 6.861 ② 6.999 ④ 6.990 であつた。

他の犬は、血圧、脈拍も安定しており血液ガス値も上記①②④に比べ良好であつた。以上により目安として respirator の呼吸条件を設定するにあたり分時呼吸数10回で1回換気量7ml~8ml/kg を

著しい低換気状態とし、分時呼吸数10回で1回換気量10~11ml/kg を軽度の低換気状態とした。

3. 灌流準備

まず胸骨縦切開による両側開胸を行なつた。次に右大腿動脈を露出切開し、外径16F, 内径14Fの塩化ビニール製チューブ(アーガイル)をカニューレとして挿入し、送血用チューブとして先端を大動脈弁直上約2cm に固定させた。

次に右大腿静脈を同様に露出切開し同様のチューブを右心房まで挿入し、脱血用チューブとし、各々のチューブを体外循環回路に連結した。人工肺は膜型人工肺(Kolobow型)を使用し、体外循環回路は約1000mlのヘパリン加同種新鮮血で充填した。なお送血回路に heat exchanger を挿入し、送血温を約37°Cに保持した。送血量測定のため電磁血流プローブ(FA型日本光電 K.K.)を送血回路内に組み込み電磁血流計(MF-26日本光電 K.K.)に接続した。更に polycoda (Multiple Polygraph 140, 三栄測器 K.K.)に接続し、記録した(図2)。

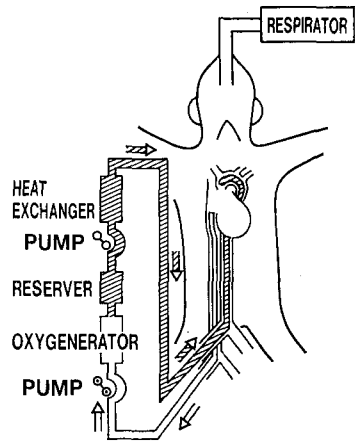


図2 ECMO の灌流回路の模式

4. 実験方法

上記予備実験に基づいて実験犬18頭を各々3群に分けて実験を行なつた。

第1群(コントロール群)

各々のカニューレーションおよび測定機器を装着の後、respirator の分時呼吸数を18回、1回換

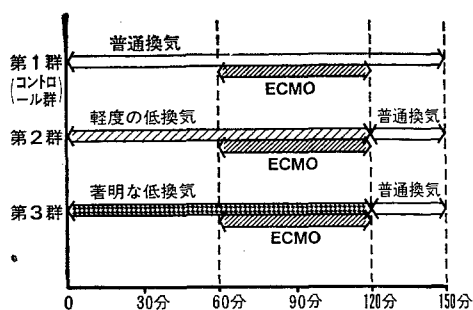


図3 実験概略

気量を15ml/kgとした。その状態で1時間観察の後 respirator の条件は変えないで、膜型肺による補助体外循環を1時間行なつた。灌流終了後さらに同じ呼吸条件で30分間状態を観察した。

第2群（軽度の低換気群）

各々のカニューレーションおよび測定機器を装着の後、respirator の分時呼吸数を10回、1回換気量を10~11ml/kg とする1時間の低換気状態を続けた後、respirator の条件を変えずに、膜型肺による補助体外循環を1時間行なつた。灌流中止後さらに回復状態を見るために、分時呼吸数を18回、1回換気量を15ml/kg とし30分間状態を観察した。

3群（著明な低換気群）

第2群と同様な方法で、分時呼吸数10回、1回換気量を7~8ml/kg として行なつた。1時間の経過観察後、1時間の体外循環、さらに30分の経過観察を行なつた（図3）。

各群とも灌流時送血量はほぼ30ml/kg/min と一定にした。

5. 血行動態の測定

実験中の血行動態の指標として平均動脈圧、脈圧、心拍数、中心静脈圧および肺動脈血流量を測定し、心電図を記録した。

1) 平均動脈圧および脈圧測定のため右総頸動脈よりレーマン7Fカテーテルを挿入し、圧トランスデューサー（M.P.U 0.5-290三栄測機 K.K.）に接続した。

2) 中心静脈圧測定のため右外頸静脈よりレーマン7Fカテーテルを上大静脈まで挿入し、圧

トランスデューサーに接続した。

3) 心電図は四肢に針電極を刺入し、第II誘導を記録した。

4) 肺動脈血流量測定のために肺動脈を露出し、電磁血流プローブ（EF型、日本光電 K.K.）を装着し、電磁血流計に接続した。

以上のトランスデューサー、電磁血流計および電極はすべて polycoda に接続し、全実験経過を記録した。

6. 血液ガス分析

大腿動脈血採血のために左大腿動脈を露出し23Gエラスターを挿入した。血液は右総頸動脈血、右外頸静脈および大腿動脈より挿入したカテーテルおよびエラスターより各々総頸動脈血、上大静脈血、左大腿動脈血を採血した。測定は自動ガス分析装置（ABL-1 ラジオメータ社）で酸素分圧、炭酸ガス分圧、Base Excess、血液酸素飽和度を測定した。

7. 肺の病理組織標本の作成

各群の実験終了後直ちに肺の左上葉ないし、右下葉を切除し、10%のホルマリンで固定した。これらの組織についてパラフィン固定した永久標本を作成し、ヘマトキシリン-エオジン染色とマッソン法にて染色し検鏡した。

実験結果

時間の経過は実験開始より（2群、3群では低換気状態開始より）60分まで、灌流開始より60分後まで、灌流終了より30分までを示す。

なお第3群において6頭中2頭が灌流終了後各々9分後、11分後に死亡したため、その2頭は灌流終了後のデータに限り、平均値算定に当たり除外した。

1. 血行動態の変動

1) 平均動脈圧（図4）

実験開始時（第2群、第3群では低換気状態にする直前）の値を100とし、各群の平均値を比較した。

低換気開始直後より第2群と第3群では平均動脈圧の上昇を認めたが、それは第3群においてより著明であつた。第2群では40分後に最高の118

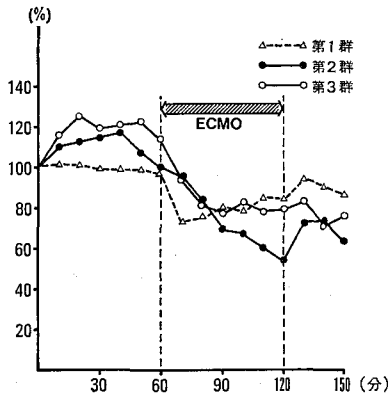


図4 平均動脈圧 (実験開始時動脈圧を 100とする)

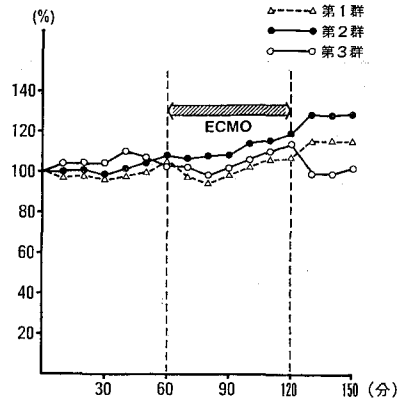


図6 心拍数 (実験開始時心拍数を 100とする)

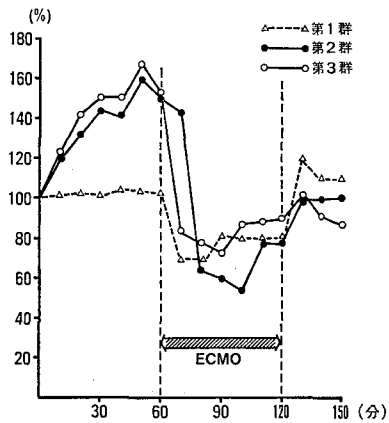


図5 脈圧 (実験開始時脈圧を 100とする)

%, 第3群では20分後に最高の125%と上昇した。第1群においては灌流開始前には著明な変動は認めなかつた。

灌流開始とともに3群とも血圧低下を認め第1群では10分後に74%, 第2群では60分後に55%, 第3群では30分後に各々最低値を記録した。灌流終了後血圧は上昇したが、灌流開始前値を上廻らなかつた。

2) 脈圧 (図5)

同様に実験開始時の値を100とし各群の平均値を比較した。

第2群と第3群において低換気状態を開始するとともに増大し、ともに50分後に最高値、第2群で160%, 第3群で167%を記録した。第1群では変動は少なかつた。

灌流開始より3群とも減少し、第1群では10分後に70%, 第2群では40分後に53%, 第3群では30分後に73%と各々最低値を記録した。灌流終了後は各々上昇を認めた。

3) 心拍数 (図6)

同様に実験開始時心拍数を100とした。第3群において低換気状態で軽度上昇を認めた。灌流20分後より3群とも上昇を認めた。灌流終了後、第1群、第2群ではさらに上昇したが、第3群では逆に低下した。

臨床的に PaO₂ の低下および PaCO₂ の上昇は心拍数を増加 (持続すれば減少) させるが今回の実験では低換気状態の進行に伴つて著しい心拍数の増加は認められなかつた。

4) 中心静脈圧 (図7)

実験開始時の値を 0 cm とした。

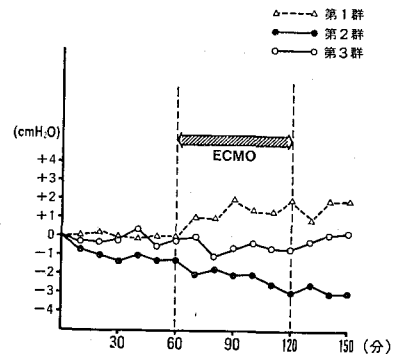


図7 CVP (実験開始時の値を 0とする)

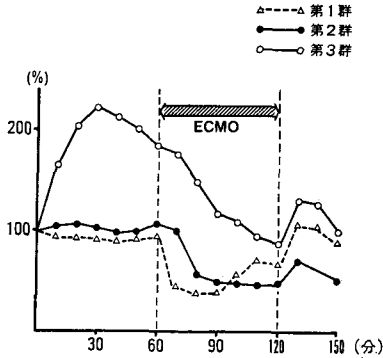


図8 肺動脈血流量（実験開始時血流量を100とする）

第1群では灌流開始より上昇し、第2群ではほぼ全経過中低下、第3群ではあまり変動しなかった。しかし各群とも変動の幅が小さくまた標準偏差も大きいと必ずしも一定の傾向をとるとは言えなかった。

5) 肺動脈血流量 (図8)

実験開始時の血流量を100とした。

低換気状態で第3群が著明に増加したが、第1群、第2群の変化は少なかった。灌流開始とともに3群とも著明に低下し、第1群で20分後に40%、第2群で30分後に47%、第3群で60分後に84%と最低値をとった。灌流終了後は上昇した。

6) 心電図

第3群において一部に灌流中および終了後、心室性期外収縮、ST 低下を認め、第3群の死亡例では、灌流終了後頻拍症、心室細動を認めた。第2群では灌流中に一部に心室性期外収縮を認めた。第1群では1例に灌流後二段脈を認めた。

2. 血液ガス分析の結果

1) 頸動脈血酸素分圧、炭酸ガス分圧、酸素飽和度及び Base Excess の変動

血液ガスは実験開始時および、低換気状態開始10分後、30分後、50分後、灌流開始10分後、20分後、30分後、50分後、60分後、および灌流終了10分後、30分後、右総頸動脈、右外頸静脈、左大腿動脈より採血を行ない、酸素分圧、炭酸ガス分圧、酸素飽和度、Base Excess の平均値を比較した。

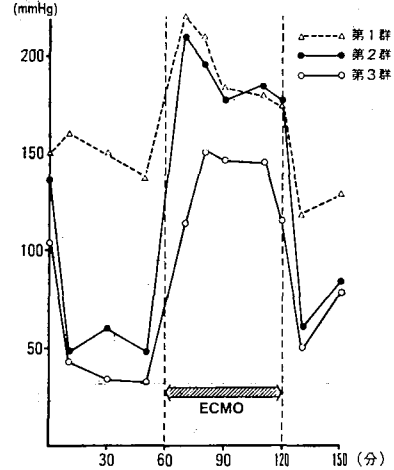


図9 頸動脈血 PaO₂

酸素分圧 (図9)

第1群では灌流前に大きな変化は認められなかったが、第2群、第3群では低換気とするとともに著明な低下を認め、特に第3群では、50分後32mmHg と低く、また第2群では、50分後に48mmHg となった。

灌流開始とともに3群とも上昇し、第1群、第2群では10分後に、第3群では20分後に最高値をとった。灌流終了後は普通換気にもかかわらず低下し、30分後も実験開始時の値よりかなり低かった。

炭酸ガス分圧 (図10)

第2群と第3群は低換気状態で一様に上昇し、50分後に第2群で60mmHg、第3群で71mmHg まで上昇した。灌流とともに低下し60分後に第2群で24mmHg、第3群で36mmHg まで低下した。灌流終了後は、30~40mmHg の間にほぼ安定した。第1群では灌流中に低下を認めた。

酸素飽和度 (図11)

低換気となるとともに、第2群で軽度の低下(50分後に70%)第3群で著明な低下(50分後に36%)を認めた。灌流開始とともに上昇し、20分後には安定して高値(90%以上)をとった。第1群では高い値で変化は少なかった。灌流後は3群とも低下した。

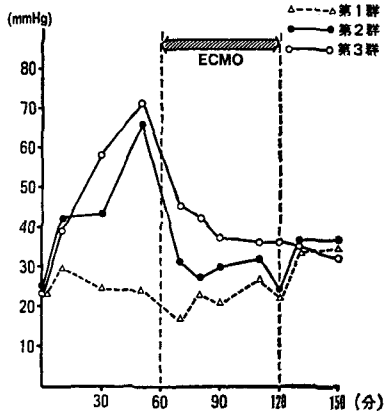


図10 頸動脈血 PaCO₂

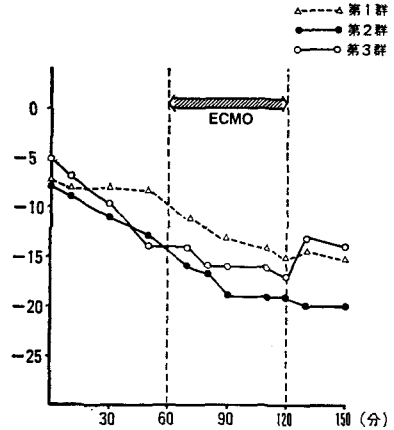


図12 Base Excess (頸動脈血)

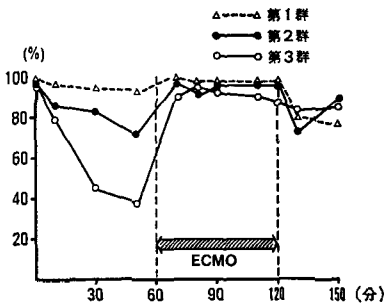


図11 頸動脈血酸素飽和度

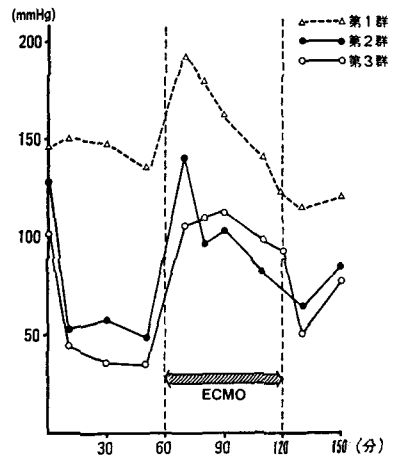


図13 大腿動脈血 PaO₂

Base Excess (図12)

3群とも実験開始より灌流終了まで、ほぼ時間の経過とともに低下し続けた。特に2群において低下は著しかった。

2) 大腿動脈血酸素分圧、炭酸ガス分圧及び酸素飽和度の変動

酸素分圧 (図13)

酸素分圧、頸動脈血酸素分圧とほぼ同様の経過をたどったが、灌流中の上昇は、頸動脈血より軽度であった。このことは循環回路としてV-Aで、動脈側カニューレの先端を大動脈弁直上に置く方法が、酸素化血を脳に送る上で有効であることを示している。

炭酸ガス分圧および酸素飽和度 (図14, 15)

頸動脈血炭酸ガス分圧とほぼ同様の経過であった。

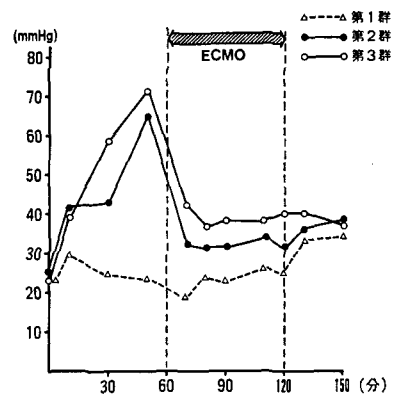


図14 大腿動脈血 PaCO₂

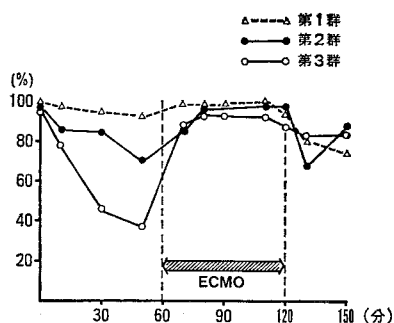


図15 大腿動脈血酸素飽和度

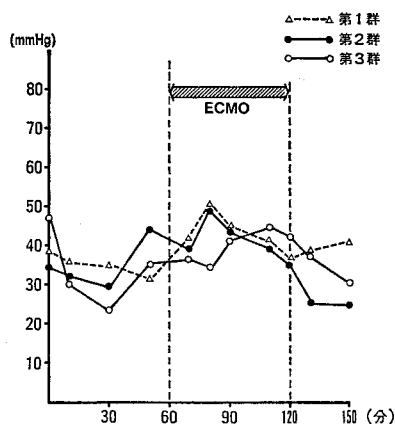


図16 頸静脈血 PvO₂

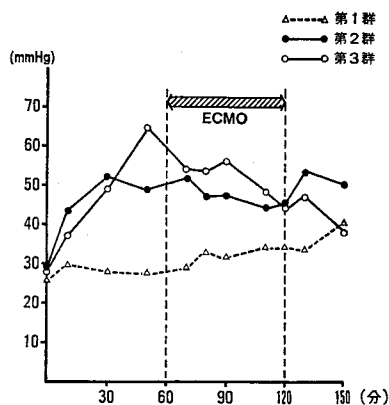


図17 頸静脈血 PvCO₂

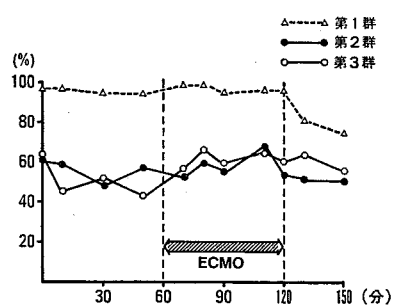


図18 頸静脈血酸素飽和度

3) 頸静脈血酸素分圧、炭酸ガス分圧及び酸素飽和度の変動

酸素分圧 (図16)

低換気開始後、30分で第2群で29mmHg、第3群で23mmHgと最低値をとつた。灌流中上昇し灌流後再び低下を認めた。

炭酸ガス分圧 (図17)

低換気開始後、第2群、第3群で著明に上昇し第2群で30分後に52mmHg、第3群で50分後に64mmHgまで上昇した。灌流中、第2群、第3群で低下、第1群で軽度の上昇を認めた。

酸素飽和度 (図18)

第1群では灌流中まで高値をとり、灌流終了後低下、第2群、第3群では低換気も低下、灌流中上昇した。

3. 灌流終了後の生死の観察

第1群、第2群とも灌流終了後30分を経ても血

行動態は安定していたが、第3群において灌流終了後9分後と11分後に各々1頭ずつ死亡した。第3群の他の血行動態は安定していた。

4. 肺の病理所見

3群ともおそらくrespiratorによるIPPBと関係すると思われる気道末端の拡張および含気の不均等が認められる他は、出血、浸出、あるいは肺胞壁の消失、その他の所見は認められなかつた(付図写真1, 2, 3)。

考 察

呼吸不全とは一般的に呼吸機能が障害され血液ガスが正常範囲を逸脱している状態⁷⁾⁸⁾、あるいは原因の如何を問わず動脈血ガスとくに酸素分圧と炭酸ガス分圧が異常な値を示し、そのために生体が正常な機能を営み得なくなつた状態と定義される⁹⁾。実際の数値では room air で $\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg, $\text{PaCO}_2 \geq 50$ mmHg を基準とすることが

多い¹⁰⁾¹¹⁾。もちろん一概に前記の数値で定義することはできず、年齢による変化も考慮されねばならない。PaO₂ は成人では room air で正常値は80 mmHg 以上であるが、加齢とともに低下し、60歳以上では1歳増加するごとに1をひいた数値、あるいは PaO₂=100.1-0.323×(年齢)¹²⁾などを正常値と考える。一方 PaCO₂ の正常値は年齢とは関係なく40±5mmHg である。

このような呼吸不全のうち急性呼吸不全とは数時間から数日間の経過で¹³⁾広義の呼吸器系を中心とする多様な疾患過程によつて血液ガス組成の異常をきたしそのために生活機能が著しく障害される病態と言えるであろう¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。急性と慢性の間には時間的に明確な一線をひくことはできないが¹⁷⁾、急性では血液ガス組成の悪化が急で生体のトランスや代償機構が充分効を成さず、病変の進行が急であるとともに呼吸器以外の他の臓器にも有害な反応を急速に起し易いという特徴がある。

また呼吸不全を PaO₂、PaCO₂ の値のみで定義することができないのは当然で組織に供給される酸素の量は血中に存在する酸素の量とともに、そこへの血流量によつても大きく変化する。血液ガス値の悪化に加え呼吸不全の第二の条件として生体のホメオスタシスの破綻が挙げられる。慢性肺疾患の患者には骨髄による代償も関与し、かなりの低酸素血症や高炭酸ガス血症を示すが、生活機能の破綻を起さない人も当然存在する訳である。

呼吸不全は大きく分けて

i) PaO₂ の低下に PaCO₂ の上昇を伴う場合 (hypoventilatory respiratory failure) と、ii) PaO₂ の低下に PaCO₂ の上昇を伴わない (正常ないし低下) 場合 (hypoxemic respiratory failure) に分けることができる。

i) は肺、胸部の広汎な換気またはガス交換の障害あるいは換気調節障害による肺泡低換気であり、ii) は拡散障害、換気血液分布の不均等、肺内シャントによる肺泡気・動脈血 O₂ 分圧較差、(以下 A-aDo₂) の開大である。

ECMO の適応となるのは i), ii) いずれの場合にもあり得る。

呼吸不全による低酸素血症の影響は各臓器により異なるが、一番影響を受け易いのは中枢神経系と心筋である¹⁸⁾。脳では PaO₂ 15~20mmHg 以下では血液から O₂ を取り入れることはできない。心筋では低酸素およびアシドーシスにより不整脈を起し易い。PaO₂ 30~40mmHg 以下では心拍出量の低下および低血圧が起り hypoxic shock の状態になると言われている¹⁹⁾。PaO₂ 30~40mmHg が hypoxia の呼吸と循環による代償期から非代償期への移行帯と考えるが²⁰⁾、今回の実験でも同様のことが言える。また高炭酸ガス血症では中枢神経系の抑制がもつとも著明で、PaCO₂ 80mmHg 以上では強度の意識障害を起す (CO₂ ナルコーシス)。このような hypoxia による生体のホメオスタシスの破綻は、様々の治療を行なっている場合でも進行性の肺病変では同様に起り得る訳である。

急性呼吸不全において、従来の様々な呼吸管理を行なつても病状が進行し回復の見込みが薄い場合に、近年人工肺を用い、体外補助循環で障害から回復するまでの肺の代行を行なう試みが行なわれている。Kolff²¹⁾ や Clowers ら²²⁾ の膜型人工肺の開発に始まり、臨床的には1972年に Hill¹⁾ らによつて、外傷後のショック肺に対して用いられ、その後も White ら²⁾、Zapol ら³⁾ の報告がある。国内においては西村ら⁴⁾、寺西ら⁵⁾、笠倉ら²³⁾、宮本ら²⁴⁾ によつて臨床例が報告されている。わが国における ECMO の症例は1980年の第9回膜型人工肺研究会のアンケート調査²⁵⁾によると60例である。最近優れた膜型肺の開発や技術的向上により ECMO による生存率は向上してきているが、決して満足できる状態とは言えない。

現在までのところ、ECMO の適応は諸家により異なり確立した基準はない。共通して言えることは、

- i) 肺の病変が進行性かつ可逆性であること。
- ii) 様々な他の積極的な呼吸補助を行なつても

図付論文上掲

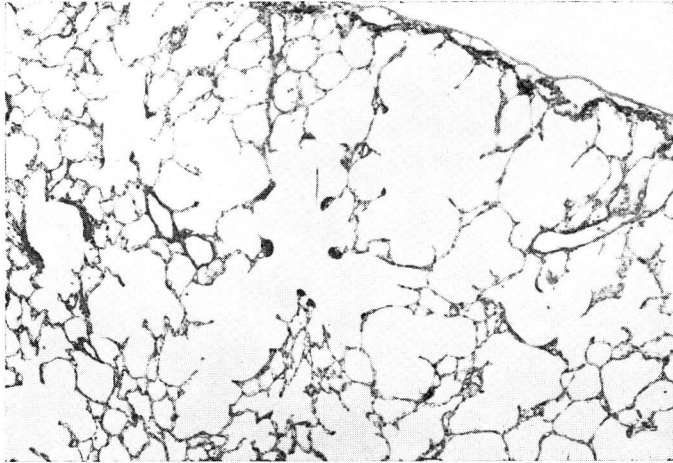


写真1 肺--Group 1

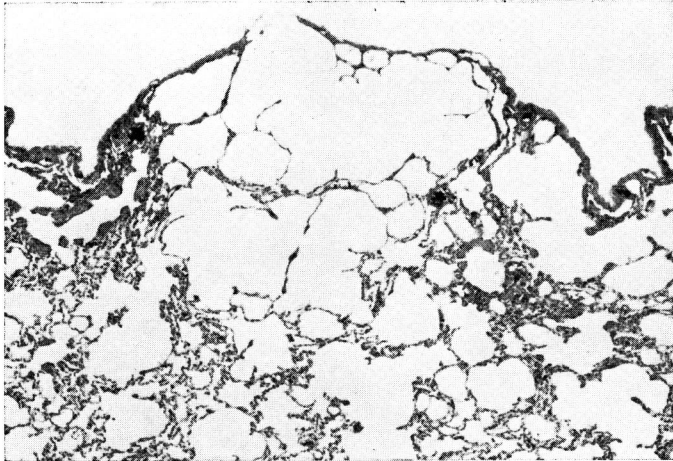


写真2 肺—Group 2

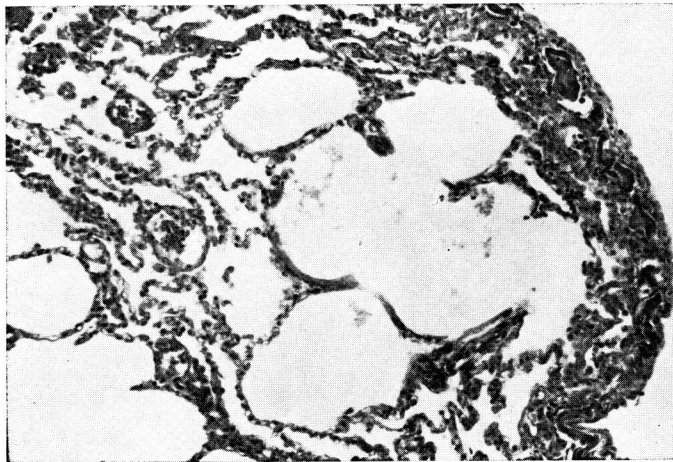


写真3 肺—Group 3

呼吸不全が改善せず、そのままでは致死的であること。

以上の2点が挙げられる。

ii) の様々の呼吸補助としては具体的には、高濃度の酸素療法、体位変換や呼吸訓練等の理学的療法、利尿剤、気管支拡張剤、去痰剤、抗生剤その他の薬物療法、気管内吸引による気道内分泌物の吸引、さらにはレスピレーターを用いる PEEP (終末時陽圧呼吸) を含めた人工呼吸が挙げられる。National Heart and Lung Institute (NHLI) が定めている ECMO による治療の条件は以下の2つのいずれかの場合を挙げている²⁶⁾。

i) 耐えられる最高の PEEP や持続的な $FiO_2 = 1.0$ を含む最善の従来の呼吸療法を受けたにもかかわらず呼吸機能が悪化し、 $FiO_2 = 1.0$, PEEP 5cm で、 PaO_2 が 50mmHg 以下で、 $PaCO_2$ が 30~45mmHg の場合 (2時間以上で1時間置に3回以上測定)

ii) 48時間以上の従来の呼吸療法を受けたにもかかわらず、呼吸機能が改善せず、次の a), b) 2つの条件の両方とも満たす場合。

a) $FiO_2 \geq 0.6$ PEEP ≥ 5 cm で12時間以上にわたり $PaO_2 \leq 50$ mmHg, $PaCO_2$ 30~45mmHg (12時間で6時間毎に3回以上測定)

b) $FiO_2 = 1.0$ で PEEP ≥ 5 cmH₂O で静脈—動脈シャントが心拍出量の30%以上 (Swan-Ganz カテーテル使用)。また Hill ら²⁷⁾ は上記共通基準とともに、

i) $PaO_2 \leq 35$ mmHg

ii) 低酸素血症のための脳障害の出現

iii) 低酸素血症による心血管障害の出現を挙げている。

川島ら²⁸⁾ は、上記共通基準とともに、

i) $FiO_2 = 1.0$ PEEP 10~15cm で $PaO_2 \leq 50$ mmHg の状態が2時間以上続く場合

ii) 急性の hypoxemia により心筋に虚血徴候が現われたり、中枢神経障害が認められる場合としている。

Bartlett ら²⁹⁾ は A-aDo₂ の値が300を超えた分

とその持続時間により Pulmonary Insufficiency Index (PII) を設定し PII が5を超えたら ECMO を考慮すると述べている。

$$PII = \frac{(A-aDo_2) - 300}{100} \times \frac{A-aDo_2 \text{ が } 300\text{mmHg を超えた時間}}{24}$$

さらに宮本ら²³⁾ は PaO_2 や $PaCO_2$, A-aDO₂ のみならず肺の死腔率 (Vd/Vt), effective dynamic compliance (Cdyn) 肺血管抵抗 (PVR) などできるだけ多くのパラメーターを測定しそれらを総合的に判断すべきであると述べている。

また肺の病変が非可逆性か否かは上記検査所見では判定できず、Hill ら³⁰⁾ は、急性呼吸不全に対して性状を知り ECMO 等の治療を決定するのに開胸肺生検が安全で有用であるとしている。

著者の実験で ECMO 開始前の状態は、軽度の低換気群で頸動脈血で PaO_2 が平均約50mmHg で $PaCO_2$ は平均約60mmHg であり、この状態は血行動態的にも安定しており、長時間持続が可能であった。

一方著明な低換気群では頸動脈血で PaO_2 が平均約30mmHg で $PaCO_2$ が約70mmHg であり、血行動態的にも不安定で長時間の生存は望めない状態であった。しかし両群とも ECMO 開始により血液ガスは10分から20分という比較的短時間のうちに良好となり血行動態も比較的安定してきた。肺の病理所見でも気道末端の拡張や含気の不均等以外に著明な変化は認められなかつた。しかし実験犬においては ECMO 中止後正常換気に戻したにもかかわらず、著明な低換気群では6頭中2頭が死亡したことは、短時間の実験ではあるが ECMO により検査数値上は回復しているにもかかわらず、呼吸循環器系が衰弱していることも考えられ、著しく呼吸状態が悪化してからの ECMO が予後の面で不良であることを示唆していると思われる。

今後急性呼吸不全に対する ECMO の症例が増加し、技術的にも向上するに従って、適応に関し2つの方向が考えられるであろう。

1つは従来の nothing to lose という考えではな

く生存率の向上のために適応の厳密さを求める流れと、一方であまり状態が悪くなつてから始めるのではなく適応を積極的に拡大していくという流れであろう。

ECMO の禁忌となる場合は

- 1) 肺の病変が非可逆性であること
- 2) 止血困難な出血
- 3) 終末期悪性疾患
- 4) 広範囲熱傷

が挙げられる³¹⁾。

他の病変部位からの大量出血はヘパリンを使う関係上適応となり難しく、また呼吸不全に伴う重篤な敗血症は ECMO の禁忌である²⁹⁾。また肺の病変が非可逆的であるという意味で肺の線維化が進み肺血管抵抗が高度に増大した場合や、7日以上、あるいは3週間以上の急性呼吸不全状態の持続、10日以上機械的呼吸を受けている患者なども禁忌とされている³²⁾。また腎不全は禁忌とはならないが、呼吸不全と別に肝や心という他の重要臓器の機能不全を合併している場合も禁忌であろう。

予後という点からはある程度年齢的な制限が必要となつてくるかもしれない。

実際に適応となる疾患としては、細菌性、ウイルス性、嚥下性の肺炎、pneumocystis carini、肺塞栓、肺水腫、胸部外傷やショック肺、Goodpasture 症候群、酸化窒素中毒³³⁾、成人型呼吸窮迫症候群 (adult respiratory distress syndrome, 以下 ARDS と略称する)、新生児では特発性呼吸窮迫症候群、胎便誤嚥による肺炎、また先天性横隔膜ヘルニア等が挙げられる³⁴⁾。

また慢性肺気腫、気管支喘息、慢性気管支炎等の慢性呼吸不全の急性増悪期をのり超えるために ECMO が用いられることがあり、角ら³⁵⁾は、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive lung disease GOLD) の、症例に用い、症状改善のきっかけを与えることができたとして述べている。

近年注目されている ARDS は1967年に Ashbaugh³⁶⁾ によつて提唱され、明らかな肺疾患の既往が無い患者で、外傷、ショック、肺血症、肺感

染症等の様々な誘因で起り、呼吸困難と多呼吸、胸部X線写真でびまん性陰影を特徴とし、放置すれば死の転帰をとると言われている。ARDS の治療は基礎疾患の治療とともに呼吸管理が重要であるが、PEEP 等を用いても PaO₂ が改善しない場合 ECMO の適応となる場合があり、ECMO により FiO₂ を下げ PEEP を低減することが可能で、本邦でも成功例が報告されている³⁷⁾。

呼吸補助のための体外循環回路としては、

- 1) veno-venous (V-V)
- 2) veno-arterial (V-A)
- 3) veno-venous/arterial (V-V/A)

が行なわれる。

V-V は肺前循環とも呼ばれ、長所として装置が簡単で³⁸⁾ 全身に一樣に酸素加血を拍動流として供給することができること³⁹⁾、酸素付加率が V-A と比較して良好であることが挙げられる。欠点として灌流量増加に伴い肺血流量、心拍出量の増加があり右心負荷が軽減できないことが³⁴⁾ 挙げられる。

V-A 法は部分心肺バイパス法とも呼ばれ、肺血流量が減少し静脈圧と右心系の圧低下が起り、右心系の負担が軽減され、肺内シャントの減少をさせることができる⁴⁰⁾。さらに送血カニューレの先端を大動脈根部に留置することにより、心や脳にも酸素化された血液を送血することができる。著者の実験でもこの方法を用いたところ頸動脈血 PaO₂ および酸素飽和度は大腿動脈血 PaO₂ とほぼ同様なしはやや良好であり、PaCO₂ も同様であり脳や上半身に充分酸素化した血液が送血されていることを示している。

この方法の欠点としては人工肺の血流の増加による拍動流の減少、回路内の塞栓が動脈系へ移行する危険があること、肺血流の減少による肺病変の治癒の遅延があげられる。

V-V/A 法は混合灌流法とも呼ばれ、V-V、V-A の両方の長所を持つが、手技、管理が煩雑となる欠点がある。

なお理論的には動脈-静脈灌流法 (A-V) も考えられるが、静脈血酸素化の効率が悪く、また心

の負担が大きくなる点からも実際上用いられることはない。

ECMO を行なうことにより FiO_2 を下げ、酸素中毒を予防でき、レスピレーターでの tidal volume を減少させることができる。また気管内吸引を安全に行なうことができる。

ECMO を行なうには血液凝固を防止する目的でヘパリン投与が必要で初回200単位/kg 以後5~10単位/kg/時間追加点滴投与が必要で Lee white の全血凝固時間を30分前後 active clotting time : ACT 法で120~200秒に維持する。

ECMO の合併症としては創部の出血および出血傾向による肺や他の臓器からの出血、汎性血管内凝固症候群 (DIC)、感染、気胸等ともに回路の故障や管理上のミスによる合併症が考えられる。

ECMO よりの離脱は NHLI のプロトコールで FiO_2 60%, PEEP 5cm H_2O , ECMO の流量 0.5 l/min で、 PaO_2 70mmHg 以上を6時間以上維持しさらにその後48時間以上にわたり、room air で PaO_2 50mmHg 以上を維持できる場合とされている。

ECMO により治療された患者の予後であるが、Bartlett ら⁴¹⁾の集計では、生存率約15%、生存例の最長体外循環時間は19日であり、Kirby ら⁴²⁾の報告でも生存率10~13%である。本邦では救命率17%、最長補助循環時間9日間²⁴⁾との集計がある。Hill ら²³⁾はショック肺、肺外傷、肺脂肪塞栓によい結果を得ており、吸引性肺炎、細菌性肺炎、ウイルス性肺炎で予後不良と述べている。

新生児疾患に対しては、比較的予後良好で Bartlett ら⁴³⁾は16人の新生児呼吸不全患者に ECMO を行ない6人の生存を得ており、保存的療法を行なった21人のうち生存者が2人であったことと比べ予後良好であったと述べている。今後さらに優れた膜型肺の出現や技術的向上とともに ECMO の適応が明確になることにより、急性呼吸不全に対する ECMO による治療の生存率が向上することが期待される。

結 論

雑種成犬18頭を下記3群に分け急性呼吸不全状

態での ECMO (V-A 回路、送血カニューレ先端を大動脈弁直上に置く) の効果および離脱後の状態について調べた。

第1群 (コントロール群) : 普通換気 (分時呼吸数18回, 1回換気量 15ml/kg) 1時間後同じ換気状態で1時間体外補助循環を行ない終了後30分間状態を観察した。

第2群 (軽度の低換気群) : 軽度の低換気状態 (分時呼吸数10回, 1回換気量10~11ml/kg) を1時間持続後, 同じ呼吸状態で1時間の体外補助循環を行ない, 終了後普通換気で30分経過観察を行なった。

第3群 (著明な低換気群) : 換気状態の著しく悪い状態 (分時呼吸数10回, 1回換気量7~8ml/kg) を1時間持続後同様の方法を行なった。

以上の実験により下記のごとき結果を得た。

1) ECMO 開始前の状態は軽度の低換気群で頸動脈血で PaO_2 が平均約50mmHg で PaCO_2 は、平均約60mmHg であり、この状態は血行動態的にも安定しており、長時間持続が可能であったが著明な低換気群では PaO_2 約30mmHg, PaCO_2 約70mmHg で血行動態的にも不安定で長時間の生存は不可能であった。

2) 低換気状態で特に第3群に血圧の上昇と脈圧の増大を認め、灌流とともに3群とも血圧の低下、脈圧の減少を認めた。

3) 肺動脈血流量は低換気とともに、特に第3群で増加したが、灌流とともに3群とも著明に低下した。

4) 血液ガスは灌流とともに第2群, 第3群ともに改善したが、灌流終了後普通換気にしても、実験開始時と比し、十分な回復は示さなかった。

5) 肺の病理所見は、3群とも気道末端の拡張等を認めた他は著変を認めなかった。

6) 灌流終了後第3群において普通換気にしたにもかかわらず2頭が死亡した。

以上の結果により、呼吸不全が著明な場合でも軽度な場合でも、体外循環による血行動態血液ガスの改善は良好であるが、著しく悪い換気後の灌

流犬は、灌流終了後の回復が普通換気にもかかわらず不良の場合があり、著しく呼吸状態が悪化してから ECMO が予後の面で不良であることを示唆している。

稿を終るにあたり、終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜わった恩師織畑秀夫教授に深甚の謝意を捧げるとともに、ご懇切なるご教示、ご鞭撻を頂いた倉光秀磨助教授、鈴木 忠講師、病理学教室梶田 昭教授に心から感謝の意を表します。実験に際し、ご助言、ご協力下さった教室の中谷雄三先生、上辻祥隆先生、木戸訓一先生および本学付属日本心臓血管研究所の方々心から御礼申し上げます。

(なお本研究の要旨は、東京女子医科大学学会 第244回例会において発表した。)

文 献

- 1) Hill, J.D., T.G. O'Brien, et al.: Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). *N Engl J Med* **286** 629~634 (1972)
- 2) White, J.J., H.B. Andrews, Risemberg, et al.: Prolonged respiratory support in newborn infant with a membrane oxygenator. *Surg* **70** 288~296 (1971)
- 3) Zapol, W.M., H. Pontoppidan, et al.: Clinical membrane lung support for acute respiratory insufficiency. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* **18** 553~562 (1972)
- 4) 西村 治: 急性呼吸不全に対する補助循環の研究. *和歌山医学* **28** (4) 243~262 (1977)
- 5) 寺西 強・田中信之・他: ECMO を併用して急性期を脱し得た急性呼吸不全の1例. *ICU と CCU* **3** (12) 971~979 (1979)
- 6) 里村立志: 急性呼吸不全に対する補助循環の実験的研究, とくに送血部位の異なる静脈一動脈灌流法の比較. *東女医大誌* **51** (3) 110~125 (1981)
- 7) Campbell, E.J.M.: Respiratory failure. *Br Med J* **1** 1451~1466 (1965)
- 8) Crofton, J. and A. Douglas: *Respiratory Diseases*. Black well, Oxford, 368~377 (1975)
- 9) 笹本 浩・横山哲朗: 肺不全と呼吸不全. *呼と循* **17** 4~7 (1969)
- 10) Petty, T.L.: *Textbook of Pulmonary Disease*. 2nd ed. Little Brown, Boston, (1974)
- 11) 吉良技郎・泉 三郎・他: 急性呼吸不全. *呼と循* **25** (7) 563~568 (1977)
- 12) Hinshaw, H.G. and J.F. Murray: *Disease of the chest*. Saunders, Philadelphia, 956~980 (1980)
- 13) Murray, P.J.: Mechanism of acute respiratory failure. *Am Riv Resp Dis* **115** 1071~1078 (1977)
- 14) 木村謙太郎: 急性呼吸不全. 稲田 豊・他編 *呼吸管理のてびき* 70~79 医歯薬出版 (1979)
- 15) Pontoppidan, H., B. Geffin, et al.: Acute respiratory failure in the adult. *New Engl J Med* **287** 690, 743, 799 (1972)
- 16) Petty, T.L.: *Intensive and Rehabilitative respiratory care*. 2nd Ed. Lea & Febiger (1974)
- 17) Pulmonary terms and symbols: A report of the ACCD-ATS. Joint committee on pulmonary nomenclature. *Chest* **67** 583~593 (1975)
- 18) John West: *Pulmonary Pathophysiology* (1977)
- 19) Campbell, E.J.M.: Respiratory failure. *Br Med J* **1** 1451~1460 (1965)
- 20) 大館敬一: 呼吸性 Hypoxic shock の病態と蘇生法の効果と限界について. *東女医大誌* **47** (12) 1298~1310 (1977)
- 21) Kolff, W.J., D.B. Effer, et al.: Disposable membrane oxygenator (heart lung machine) and its use in experimental study. *Cleveland Clin Quart* **23** 69 (1956)
- 22) Clowers, G.H. Jr., et al.: An: Artificial lung dependent upon diffusion of oxygen and carbon dioxide through plastic membranes. *J Thorac Cardiovasc Surg* **39** 630 (1956)
- 23) 笠倉貞一・亀谷寿彦・他: 急性呼吸不全に対する Hollow Fiber (人工透析器) の膜型人工肺としての利用. *東邦医学雑誌* **26** (4) 516~519 (1979)
- 24) 宮本勝彦・森 透・他: 急性呼吸不全に対する ECMO の適応基準について. *膜型肺* 第4号26~29頁 (1980)
- 25) 寺本 滋: 第9回膜型人工肺研究会アンケートより. *膜型肺* 第4号3~4頁 (1980)
- 26) Hill, J.D., R. Rodvien, et al.: Clinical extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory insufficiency. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* **24** 753~763 (1978)
- 27) Hill, J.D., M.R. DeLeyal, et al.: Acute respiratory insufficiency. Treatment with prolonged extracorporeal oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* **64** 551~562 (1972)
- 28) 川島康生・高野久輝: ECMO—急性呼吸不全の補助療法. *医学のあゆみ* **105** 383~390 (1978)
- 29) Bartlett, R.H.: Extracorporeal membrane oxygenator for cardiopulmonary failure—Experience in 40 cases. *日本胸部外科学会雑誌* **26** 249~263 (1978)

- 30) **Hill, J.D., J.L. Ratliff, et al.:** Pulmonary pathology in acute respiratory insufficiency: Lung biopsy as a diagnostic tool. *J Thorac Cardiovasc Surg* **64** 551~562 (1972)
- 31) National Heart and Lung Institute: Protocol for extracorporeal support for respiratory insufficiency. Collaborative program May 15 (1974) [岩 喬: 日胸疾会誌 16 (12) 883~885 (1978) より引用]
- 32) 小林純一: 膜型人工肺による長期呼吸補助療法. 今日の臨床外科 18 メジカルビュー社 東京 185~200 (1980)
- 33) **Zapol, W.N.:** Membrane lung perfusion for acute respiratory failure. *Surgical Clinics of North America* **55** 603~612 (1975)
- 34) **German, J.C., A.B. Gazzaniga, et al.:** Management of pulmonary insufficiency in diaphragmatic hernia using extracorporeal circulation with a membrane oxygenation (ECMO). *J Pediatr Surg* **12** 905~912 (1977)
- 35) 角 隆一・江里健輔・他: 慢性呼吸不全に対する膜型人工肺の応用による1治験例. 胸部外科 27 (6) 413~416 (1974)
- 36) **Ashbaugh, D.G., et al.:** Acute respiratory distress in adults. *Lancet* **II** 319~323 (1967)
- 37) 笠倉貞一: シンポジウム ARDS の治療. 第7回日本救急医学会総会 (1979)
- 38) **Lande, A.J., S.J. Dos, et al.:** A new membrane oxygenator-dializer. *Surg Clin North Am* **47** 1461~1470 (1967)
- 39) 呉大 順: Artificial oxygenation 呼と循 24 5) 395~403 (1976)
- 40) **Paul, J.C., W.G. Glenn, et al.:** Membrane lung oxygenation for temporary support of the failing transplanted lung. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* **19** 525~528 (1973)
- 41) **Bartlett, R.H.:** Extracorporeal circulation for cardiopulmonary failure. *Current Problems in Surgery* 27, Year Book Medical Publishers, Chicago (1978)
- 42) **Kirby, R.R.:** Membraneoxygenators: what role (if any) in acute ventilatory insufficiency. *Critical Care Medicine* **6** 19~23 (1978)
- 43) **Bartlett, R.H., A.B. Gazzaniga, et al.:** Extracorporeal circulation (ECMO) in neonatal respiratory failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* **74** 826~833 (1977)