

原 著

## Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) による肺損傷

東京女子医科大学 母子総合医療センター (指導: 仁志田博司教授)

ホシ	ジュン	ニシ	ダ	ヒロシ	タカハシ	ナオト	ワタナベ	ヨウコ
星	順	・	仁志田	博司	・	高橋	尚人	・
カベ	カズヒコ	アラ	イ	トシヒコ	ヤマダ	タカコ	サカモト	シロウイチ
加部	一彦	・	新井	敏彦	・	山田多佳子	・	坂元 正一

(受付 平成3年9月3日)

## Lung Injury during Extracorporeal Membrane Oxygenation

Jun HOSHI, Hiroshi NISHIDA, Naoto TAKAHASHI, Yohko WATANABE,  
Kazuhiko KABE, Toshihiko ARAI, Takako YAMADA and  
Shohichi SAKAMOTO

Maternal and Perinatal Center, Tokyo Women's Medical College

Barotrauma and oxygen toxicity have been considered the most important factors in bronchopulmonary dysplasia (BPD). If it is possible to separate effects of barotrauma from oxygen toxicity in using ECMO, lung injury of barotrauma would be compared with oxygen toxicity. But it is postulated that extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) itself may injure lung which is called postperfusion lung syndrome. Animal model designed to separate oxygen toxicity from barotrauma in using ECMO still can not make distinguished injury by mechanical ventilation during ECMO. We measured pulmonary surfactant activity, surface tension and concentration of phospholipids in lung lavage of rabbits, control group and ECMO group, to evaluate lung injury by ECMO. No significant difference was recognized between two groups in both surface tension and phospholipids concentration.

Our data suggest that ECMO during 4 hours do not change activity of pulmonary surfactant. Further study of the effect by longer period of ECMO appliant is mandatory.

## 緒 言

膜型人工肺の進歩に伴い新生児一過性重症呼吸不全に対して, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) を用いた救命が可能となってきた。我々は ECMO を用い血液ガスを調節した状態で, 人工換気による肺損傷を, 酸素毒性と圧損傷とに分離して評価可能であると仮定し, bronchopulmonary dysplasia (BPD) の成因究明を目的とした実験を計画した。しかし体外循環後にサーファクタント欠乏に類似した非心原性呼吸不全 (post-perfusion lung syndrome) が起こりうるため, ECMO による post perfusion lung syndrome の評価として肺洗浄液の物理的表面活性の測定と表面活性物質の定量を行い検討した。

## 対象および方法

体重3kgの家兎3羽を用い, 対照群として同体重の家兎3羽を用いた。ペントバルビタールで麻酔後, 人工換気を行いながら内頸動脈と総頸静脈を blood access に用いた veno-arterial (VA) の ECMO (クラレ社製) を導入した (図)。パンクロニウムで自発呼吸を停止させたまま人工換気から ECMO に切り替え, 血液ガスを生理的範囲に保ち安定したところで4時間管理した後屠殺した。その直後に35ml/kgの生食にて肺洗浄を10回行い約70%の回収率の肺洗浄液を採取した。

肺洗浄液の物理的表面活性は Wilhelmy balance 表面張力計で, 表面活性物質の拡散能力 (spreading) と均一に広がり安定した後の面積 21.6cm<sup>2</sup> (40%) における最小表面張力 ( $\sigma_{\min}$ ) と

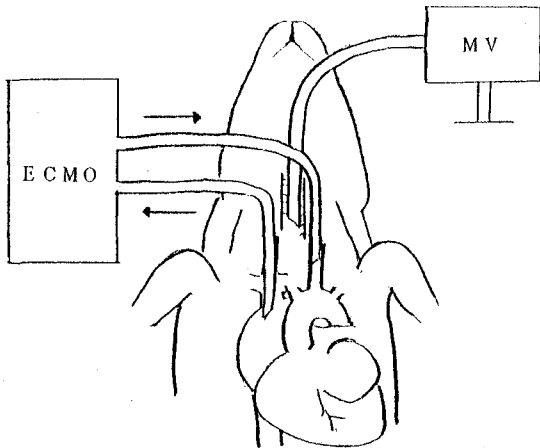


図 Veno-arterial の ECMO の模式図

54cm<sup>2</sup> (100%) における最大表面張力 ( $\sigma_{\max}$ ) を測定した。

化学的表面活性物質の測定として肺洗浄液中の磷脂質 (phospholipid, PL) と表面活性物質の大部分を占める disaturated phosphatidyl choline (DSPC) を薄層クロマトグラフィー法にて測定した。

### 結 果

表面活性の測定は、2分後の spreading が ECMO 群 53.8±3.4 dynes/cm (mean±SE, 以後同様), 対照群 52.8±2.5 dynes/cm であった。 $\sigma_{\max}$  と  $\sigma_{\min}$  は ECMO 群の 48.8±2.6 dynes/cm, 23.3±0.3 dynes/cm, 対照群 49.5±2.8 dynes/cm, 23.8±1.8 dynes/cm であった。表面活性物質の定量は、PL は ECMO 群で 10.6±1.3 mg/kg, 対照群で 11.2±3.3 mg/kg であり、DSPC は ECMO 群で 5.5±0.7 mg/kg, 対照群で 3.3±1.5 mg/kg であった。

統計学的検定は two tailed t-test for unpaired data を用いたがいずれも有意差を認めなかった (表)。

### 考 察

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) の 2 大成因として酸素毒性と圧損傷が知られている。ECMO を用いて血液ガスを生理的範囲に保ちながら、酸素毒性による肺損傷と圧による肺損傷を分離して比較可能であれば、BPD の本質をより明

表 ECMO 群と対象群における気管洗浄液の表面活性 (mean±SE)

	ECMO 群(n=3)	対象群(n=3)	t-test
Spreading (dynes/cm)	53.8±3.4	52.8±2.5	NS
最大表面張力: $\sigma_{\max}$	48.8±2.6	49.5±2.8	NS
最小表面張力: $\sigma_{\min}$	23.3±0.3	23.8±1.3	NS
PL(mg/kg)	10.6±1.3	11.2±3.3	NS
DSPC	5.5±0.7	3.3±1.5	NS

Spreading: 肺洗浄液を水面に滴下後 2 分の拡散力, PL: 体重当たりの肺洗浄液中磷脂質量, DSPC: 同飽和磷脂質量

らかにし、より予防的な人工換気療法ができると考えられる。しかし、ECMO を用いること自体が溶血、肺の微小塞栓、免疫反応、血清蛋白の肺胞中への漏れ<sup>1)</sup>、補体活性化<sup>2)</sup>、白血球の肺への取り込みによるフリーラジカルの増加等種々の原因による肺損傷<sup>3,4)</sup>、いわゆる post-perfusion lung syndrome を起こし、肺サーファクタントの失活から肺コンプライアンスの低下をきたす可能性がある。そのため ECMO を使ったモデルでは、肺損傷が人工換気によるものなのか ECMO によるものか区別できない。そこで今回は先ず ECMO による肺損傷を評価するために、兎を用いて肺洗浄液中の肺サーファクタントの表面張力を測定し、また表面活性物質の定量を行って比較した。

Mandelbaum ら<sup>5)</sup>の動物実験によると 4 時間の体外循環後、顕著に肺のコンプライアンスと気道吸引物の表面活性が低下し post-perfusion lung ができあがっている。我々の結果では 2 群間における肺洗浄液の表面活性においては spreading と surface tension とともに有意差が認められず、また phospholipid と DSPC の測定においても同様に有意差を認めておらず Mandelbaum らの結果と矛盾した。その原因としては動物の種、oxygenator、体外循環量等が異なることが考えられる。しかし洗浄液中の表面活性物質では捕らえられない変化が起こっていることも考えられ組織学的検討を行う必要があると考えられる。また Lotze ら<sup>6)</sup>は ECMO 中の患者の気管吸引物中の surfactant protein A を測定し増加していること

を報告しており、長時間 ECMO を施行した検討が必要と考えられた。

### 結 語

家兎を用いて 4 時間の VA の ECMO を行い、ECMO による肺損傷の評価を行った。評価の方法は肺洗浄液の表面活性の Wilhelmy 法による測定と、同洗浄液の PL と DSPC の測定によった。肺洗浄液の表面活性は 4 時間の ECMO 後では物理的にも化学的にも差を認めなかった。

稿を終えるに当たり、動物モデルの設定に御協力頂いた東京女子医科大学付属日本心臓血圧研究所循環器小児外科学教室、黒沢博身助教授に深謝します。また磷脂質の定量と表面活性の測定に御協力頂いた東京田辺製薬研究所の武井恒知氏、永田幸子氏に深謝します。

### 文 献

- 1) **Phang PT, Keough KMW**: Inhibition of pulmonary surfactant by plasma from normal adults and from patients having cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91 : 248-251, 1986
- 2) **Jacob HS, Hammerschmidt DH**: Tissue damage caused by activated complement and granulocytes in shock lung, post perfusion lung, and after amniotic fluid embolism: Ramifications for therapy. *Ann Chir Gynaecol* 71 : 3-9, 1982
- 3) **Swerdlow BN, Mihm FG, Goetzl EJ et al**: Leukotrienes in pulmonary edema fluid after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 65 : 306-308, 1986
- 4) **Westaby S, Fleming J, Royston D**: Acute lung injury during cardiopulmonary bypass, the role of neutrophil sequestration and lipid peroxidation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 31 : 604-609, 1985
- 5) **Mandelbaum I, Giammona ST**: Extracorporeal circulation, pulmonary compliance, and pulmonary surfactant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 48 : 881-889, 1964
- 6) **Lotze A, Whitsett JA, Kammerman LA et al**: Surfactant protein A concentrations in tracheal aspirate fluid from infants requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 116 : 435-441, 1990