

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 佐藤 仁

横浜市立大学大学院医学研究科 生体制御・麻酔科学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 金子 猛

副査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 梁 明秀

副査 横浜市立大学大学院医学研究科准教授 湯川 寛夫

## 博士の学位論文審査結果の要旨

論文名：

Low tidal volume ventilation with low PEEP during surgery may induce lung inflammation  
(手術中における低容量の一回換気量を用いた人工呼吸と低い PEEP の組み合わせが引き起こす肺の炎症に関する研究)

急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) は、大きく分けて 2 つの発症機序が考えられている。すなわち、肺自身への直接障害と、肺外の臓器などの障害により発生する全身性の炎症反応により引き起こされるものの 2 つである。手術侵襲により発生する ARDS は後者に含まれる。一方で、ARDS など肺障害の患者で治療の際に必要な人工呼吸がひきおこす肺障害として、人工呼吸器関連肺障害がある。その発生機序は、肺胞の過伸展による剪断力が引き起こす肺胞壁の障害と、肺胞の虚脱と再膨張が引き起こす atelectrauma である。そこで、近年では、ARDS に対する人工呼吸法として、少ない一回換気量を用いた肺保護的な人工呼吸法の重要性が多く報告されている。具体的には、予測体重あたり 6ml/kg 程度の 1 回換気量を用いた人工呼吸法が肺保護に有用であるとされている。この、ARDS に対する肺保護的な人工呼吸法は、手術中にも有効であり、術後の肺障害を軽減するとの報告も多い。一方、呼気終末陽圧 (positive endexpiratory pressure: PEEP) について見てみると、ARDS では比較的高い PEEP が用いられており、その一方で手術中には従来から低めの 3~5cmH<sub>2</sub>O 程度の PEEP が用いられてきた。さらに、我々の研究グループでは、ラットの肝阻血再灌流モデルを用い、全身の炎症反応と大きな一回換気量による人工呼吸が、肺障害を悪化させ、炎症性サイトカインである TNF  $\alpha$  の血中での著明な増加が見られることを見出した。これらの知見をもとに、我々は、術式の特徴から肝阻血再灌流を伴い、さらに低い PEEP による人工呼吸を求められる肝切除術において、少ない一回換気量と低めの PEEP が肺保護的に働くかどうかを検討するため本研究を立案した。研究は、肝阻血再灌流を伴う肝切除術を施行される患者を人工呼吸法の違いで 2 群に分け (TV6 群：一回換気量 6ml/kg、PEEP 3cm H<sub>2</sub>O と、TV12 群：一回換気量 12ml/kg、PEEP 3cm H<sub>2</sub>O) 手術中の肺胞被覆液と血中の炎症性サイトカインを測定し、全身と肺局所での炎症の程度を検討するものである。肺胞被覆液の採取には、従来、気管支肺胞洗浄が用いられてきたが、我々は、より低侵襲で繰り返し施行可能なマイクロサンプリング法を用いた。全身麻酔導入後の気管挿管直後と、その後 3 時間ごとの肺胞被覆液と血液を採取し、術直後 PACU 入室時の酸素化能についても評価した。結果は、血漿中の ICAM-1 が TV6 群において有意に高く、肺胞被覆液においては、6 時間後の時点で TV6 群の IL-8 が有意に高いというものであった。血中の TNF

$\alpha$ は測定限界以下であった。これらの結果は、ヒトにおいては、肝阻血再灌流は、ラットにおいて見られるほど高度の炎症反応を惹起しないということを示していると考えられる。また少ない一回換気量を用いた場合、肺胞被覆液での炎症性サイトカインの上昇を生じ、肺に障害が発生している可能性を示唆しているものと考えられた。これは、少ない一回換気量にもかかわらず、低めのPEEPを用いたことによる肺胞の虚脱に起因すると考えられた。したがって、手術中の人工呼吸では、従来に比べ高いPEEPを用いるべきであり、特に少ない一回換気量を用いる場合では5cm H<sub>2</sub>O以上のPEEPが必要と考えられた。

審査にあたり、以上の論文要旨の説明の後に、以下の質疑応答がなされた。

まず、湯川副査より以下の論評・質問がなされた。

- 1) 今回の研究では、様々な生化学的なパラメーターを測定しているが、最終的には、全身性の炎症反応が肺に及ぼした影響について大きな差は出なかったという理解で良いのか？
- 2) 今回の研究の対象とした肝切除術は、肝切除率や出血が患者によりまちまちで、患者によるばらつきが出やすいと思われる。もし、研究対象とする手術をもっと他のタイプの手術や、より侵襲の大きな手術に変えて研究を行えば、結果に差が生ずる可能性はあるか？
- 3) 肝細胞は、従来から低酸素に弱く、十分な酸素投与が重要であると考えられている。今回のような、低容量の一回換気量と低いPEEPの組み合わせは、肺だけではなく肝臓に対しても臓器障害を与えるのではないか？

これらの論評・質問に対して、以下の回答を得た。

- 1) 私たちの研究グループの動物実験が示すような、ラットにおける肝阻血・再灌流が全身に引き起こしたような強い炎症反応は、今回のヒトにおける研究では見られなかったと考えている。ヒトでは、肝阻血・再灌流を繰り返しながら肝切除が問題なく行えていることから、それ自身がヒトの全身に与える影響はラットのものほど強くないと考えられた。
- 2) どのようなタイプの手術を対象にすれば、低容量の一回換気量を用いた人工呼吸が有意に肺保護的であると示せるかについては、予測は難しい。肝臓手術も十分侵襲の大きな手術であると考えている。ただ、食道がん手術は、手術侵襲も大きく、術後に肺障害を来しやすい手術と位置付けられており、分離肺換気を行うという特徴もあって、良い研究対象かもしれない。

- 3) 肝逸脱酵素など肝障害のパラメーター測定を研究に加えれば、そのような観点について解析できると考えられるが、今回我々が研究対象とした炎症反応によるサイトカイン産生が引き起こす肺障害に関する研究を調べる限り、予測体重あたり 6ml/kg 程度の人工呼吸が低酸素を引き起こし、その結果として臓器障害を引き起こした報告はなく、実際の臨床での状況を考えてもそのような可能性は低いと考えられる。

次に、梁副査より、以下の論評・質問がなされた。

- 1) 今回の研究の想定した肺障害は、全身性に引き起こされた炎症反応に加えて、人工呼吸の方法によりさらなる肺障害が発生する、あるいは予防できるという内容と理解している。一方で、今回の血漿中の炎症性パラメーターの上昇は軽微であり、肺胞被覆液の炎症性パラメーターと平行に変動していない。この点に関してはどうのように考えるのか？
- 2) 人工呼吸器関連肺障害では、肺胞過伸展や虚脱再膨張など物理的な障害が発生することのだが、その機序はどうなっているのか？炎症反応は、物理的な障害によるものなのか？
- 3) 肺胞障害が、物理的障害によるものであるならば、DAMPS として細胞障害性物質を測定すれば、直接肺胞障害を検出できるのではないか？この点に関してどのように考えるか？

これらの論評・質問に対して、以下の回答を得た。

- 1) 今回の研究は、全身性の炎症が、肺障害を引き起こし、人工呼吸法によってそれを予防できる可能性を検討しようとする試みであったが、測定した血漿中の炎症性パラメーターを見る限り、全身性の炎症反応は小さかったあるいはあまり起きていなかったと考えざるを得ない。今回の研究結果からは、むしろ肺胞局所の障害を捉えたものと考えている。今回の研究で用いた少ない一回換気量と低めの PEEP が、肺胞の虚脱を誘発し、肺胞に atelectrauma を誘発したと考えられる。
- 2) 人工呼吸器関連肺障害では、肺胞上皮細胞や、血管内皮細胞など、肺局所での物理的な障害が炎症反応を引き起こし、サイトカインやケモカインを産生させると考えている。さらに全身性の炎症が存在すれば血中の炎症性サイトカインやケモカインに刺激され好中球やマクロファージが肺胞へ遊走し、相乗的に肺胞障害を生ずると考えている。
- 3) 今回の研究では、多くの先行研究に習い血中や肺胞被覆液中のサイトカインやケモカインを炎症性物質として測定した。ARDS の研究ではこの手法が多くの研究で用いられ

しており一般的であると考えている。また、肺胞障害における好中球の働きに特に注目し、今回測定した炎症性物質を選択した。

最後に、金子主査より、以下の論評・質問がなされた。

- 1) マイクロサンプリングによる肺胞被覆液の採取について、葉気管支のレベルで採取しているのか？あるいは末梢気道や肺胞レベルで採取しているのか？もし葉気管支レベルでの採取であるなら、本質的には肺胞被覆液ではなく気管支液ではないか？
- 2) 一度に3本のプローブを用いた場合、同じ場所で繰り返し採取すると、2度目、3度目は採取できる被覆液が減少してしまわないのか？
- 3) TV6群において、6時間の時点でIL-8が上昇したということだが、その後例えば9時間、12時間と採取すれば、どのような傾向になるのか？実際にその時点まで採取できた症例はあるのか？IL-8がさらに上昇してくれば、好中球が遊走してくるためエラストラーゼなど他のパラメーターに影響してくる可能性もあると考えられる。
- 4) 今回の肝切除術のように、低いPEEPしか用いることができない場合、少し多めの一回換気量が酸素化には良い可能性を本研究は示していると考えられるが、ではこのような状況下で12ml/kgが適切であると結論付けられるのか？
- 5) TV6群では、術後の酸素化能の悪化が見られているが、胸部エックス線やCTなどで臨床的な悪化の所見を捉えることはできたのか？
- 6) 今回の研究結果を踏まえて、今後臨床の現場で実際にどうすべきと考えるか？また、実際に何か変えていることはあるのか？

これらの論評・質問に対して、以下の回答を得た。

- 1) サンプリング時、肺胞や細気管支など末梢の細い部分までマイクロサンプリングプローブを進めると、先端が気管支壁に突き当たり出血を生ずる可能性があるため、比較的太い部位でサンプルを採取する必要がある。葉気管支の壁面にプローブを側面から接触させてサンプリングを行なった。そういった意味では、採取されたものは気管支液であると考えられるが、肺胞と連続する部位でのサンプリングであり、肺胞内の状況を十分反映していると考えている。
- 2) プローブの出し入れの際に、気管支鏡の先端はある程度動くため、まったく同じ部位からサンプリングすることはむしろ難しく、したがって3本のプローブはそれぞれ少しずつ離れた部位に接触させることになるため、2度目、3度目の被覆液が減少することはないと考えている。
- 3) 非常に少ない数ではあるが、9時間、12時間まで採取できた症例があり、上昇傾向が

見られたが、数が少なく確定的なことはわからなかった。また、エラスターゼなどのパラメーターは測定できていない。

- 4) 障害肺では、6ml/kg 程度が良いとされているが、今回の手術のように、制約があり PEEP を高くできない場合には、大きめの一回換気量が許容されることを本研究は示している。しかし、12ml/kg では少し大きすぎると言わざるを得ない。8~10ml/kg 程度が適切であると考えている。
- 5) 今回の研究では、臨床的な悪化の所見を捉えることはできなかった。今回の結果は、臨床的に認識できる画像診断では捉えられない軽微な肺胞局所の変化を捉えたものと考えている。
- 6) 臨床医にとって、従来の方法を急に変えることには抵抗が大きいことも多いが、手術中に使用される PEEP は、私たちの研究結果や多くの先行研究の結果も踏まえて、以前より高く、少なくとも 5cmH<sub>2</sub>O 程度になってきている。自分自身も以前より高い PEEP を使用している。また今後も適切な人工呼吸の設定を、さらに複数の一回換気量を用いて研究していく必要があると考えている。

以上のような質疑応答がなされた。本研究は、今後の手術中の人工呼吸法の安全性を向上する新規のアプローチに繋がりうる学術的価値の高い研究と判断された。また、申請者は本学位論文の内容を中心に、質問に的確に答え、本課題における深い理解と洞察力を持っていることを示した。以上より申請者は医学博士を授与されるにあたり相当であると判定した。