

氏名（本籍）	櫻本 秀明（東京都）		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 7041 号		
学位授与年月	平成 26 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	The effects of open vs. closed endotracheal suctioning on lung injury in lavage-induced surfactant-depleted model (閉鎖式・開放式吸引が肺傷害に与える影響)		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	田中 誠
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	南 優子
副査	筑波大学講師	博士（医学）	酒井 光昭
副査	筑波大学講師	博士（医学）	宮園 弥生

論文の内容の要旨

(目的)

急性呼吸促迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome: ARDS) 患者にとって、人工呼吸器は生命を維持する重要な手段である。しかし、人工呼吸器もまた肺傷害を惹起または悪化させる危険性がある。これは人工呼吸器関連肺傷害 (Ventilator induced lung injury: VILI) と呼ばれ、人工呼吸器による合併症の一つである。VILI の発生機序として、主に容量負荷による過膨張、圧負荷、肺胞の虚脱と再開通に伴う細胞の応力、過剰な炎症反応などが想定され、それぞれ Volutrauma、Barotrauma、Atelectrauma、Biotrauma と呼ばれている。Atelectrauma は換気による肺胞の周期的な開通と虚脱により生じ、一種の derecruitment 現象である。先行研究によると反復的 derecruitment は肺傷害を悪化させることが知られている。人工呼吸中の気管吸引もまた derecruitment を引き起こし、酸素化を悪化されるが、ARDS 患者においてはルチーン業務として必須である。しかし、反復する気管吸引が継続的な derecruitment を引き起こし肺傷害を悪化させるか否かは明らかではない。本研究では、反復する開放式吸引が、閉鎖式吸引と比較して肺傷害を増悪させるか否かについて検討した。

(対象と方法)

36 羽のウサギに対し、麻酔及び気管切開後、人工呼吸器を装着した。人工呼吸器設定は圧制御モードで、一回換気量 6 ml/kg に設定した。生理食塩水による肺胞洗浄を繰り返すことでサーファクタント欠乏肺傷害モデルを作成した (本研究では PaO₂/FIO₂: P/F 比 < 100 mmHg が 30 分以上持続することでサーファクタント欠乏肺傷害モデルと定義した)。実験動物は以下の 4 群に分けた。1)

審査様式 2 - 1

開放式吸引群 (Open endotracheal Suctioning: OS 群)、2) 閉鎖式吸引群 (Closed endotracheal Suctioning: CS 群)、3) サーフアクタント欠乏肺傷害モデルのみで吸引を行わないコントロール群、4) サーフアクタント欠乏肺傷害モデルにせず、かつ吸引も行わない健常群 (Healthy control: HC 群)。吸引プロトコル中、全ての群の人工呼吸器設定において、呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure: PEEP) を 10 cmH₂O に設定した。閉鎖式吸引プロトコルは、6-Fr の閉鎖式吸引システムを使用し、吸引時間 10 秒、吸引圧 140 mmHg、吸引カテーテル挿入の深さは気管チューブ先端までとした。開放式吸引は閉鎖式吸引と同じ設定を用い、人工呼吸器との接続を外して行った。吸引はプロトコル開始後 30 分間隔で行った。

(結果)

プロトコル終了時 (6 時間) まで、CS、コントロール、HC 群は平均値で 400 mmHg 以上の P/F 比を維持したが、OS 群では P/F 比は徐々に低下し 300 mmHg を下回った ($P < 0.05$)。HC 群と比較し、OS、CS、コントロール群では、プロトコル終了時の病理組織における肺傷害スコア (Total injury score) が高値であった。各項目別にみると、好中球の浸潤は HC 群と比較し OS 群で有意に高く、出血は OS、CS 群で有意に高かったが、OS、CS 群間に差はなかった。肺胞隔壁の厚みは OS 群で有意に大であった。HC 群と比較し、OS、CS、コントロール群では、プロトコル終了時の血清及び肺組織における炎症性サイトカインの発現パターン (tumor necrosis factor- α 及び interleukin-6) が高値であったが OS、CS、コントロール群間に有意差はなかった。

(考察)

先行研究と同様、本研究においても閉鎖式吸引と比較し、開放式吸引群において著明な PaO₂ の低下がみられた。しかし、先行研究における PaO₂ 測定は 10-30 分程度と短期間の研究が多く、PaO₂ 低下の経時的変化や繰り返し吸引を行った場合の影響は不明であった。本研究は、反復する開放式吸引が進行性の PaO₂ 低下の原因となりうることをはじめて示した。しかし、病理組織学および分子生物学的解析においては、閉鎖式吸引と開放式吸引間に差は見られず、酸素化悪化は肺傷害の重症度では説明できない。開放式吸引群における PaO₂ 低下の機序は、後葉背側の肺胞隔壁の浮腫または肺胞虚脱に由来するものと考えられた。ARDS に伴う Atelectrauma の発生は、非含気領域が大きいほど起こりやすいと考えられている。本研究においては PEEP を 10 cmH₂O に設定後、P/F 比は 400 mmHg 以上に回復した。陽圧により非含気領域が減少したと推定され、いずれの群においても無気肺領域増大に伴う肺傷害進展が軽度であったと考えられた。これらの結果を踏まえ、高レベル PEEP を要する症例においては、開放式吸引を避け、閉鎖式吸引を行うべきであると考えられる。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究の内容は、高レベル PEEP 下における反復する開放式吸引が、進行性の酸素化低下の原因となることを示しており、臨床において気管吸引法を選択する上での重要な根拠の一つとなりうる。特に、高レベル PEEP を必要とする ARDS 患者の人工呼吸管理において、反復する開放式吸引に伴う進行性の酸素化低下を予防するために、閉鎖式吸引を選択するべきであることの科学的根拠を示唆した貴重な研究といえる。

審査様式 2 - 1

平成 25 年 12 月 27 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。