

急性肺障害モデルにおける肺胞リクルートメント／  
ディリクルートメント（開放／虚脱）動態の複合的解析

鵜澤吉宏

# 目次

要 旨	.....	2
序 論	.....	3-8
変数の説明	.....	9
モデルの導入	.....	10-12
方 法	.....	13-25
結 果	.....	26-54
考 察	.....	55-65
結 論	.....	66
謝 辞	.....	67
引用文献	.....	68-77

## 要旨

ALI/ARDS に対する治療においては、人工呼吸に起因する肺損傷が知られており、これを防止することが求められている。ALI/ARDS 肺を構成する肺胞を、正常な肺胞(含気肺胞)と含気を喪失した肺胞(非含気肺胞)に分類したとき、非含気肺胞が含気肺胞になることをリクルートメント、逆をディリクルートメントとよぶ。人工呼吸を適切に行うためには、肺のリクルートメント・ディリクルートメントを連続的かつ定量的に評価することが重要である。本研究では、静的条件で得られる圧-量( $P-V$ )曲線からリクルートメント・ディリクルートメントを評価すること、静的条件および動的条件下で得られた  $P-V$  曲線の差異を検討することを目的とした。肺の状態を単純化したモデル(NPV モデル)を導入し、それに基づき、ウサギ損傷肺の  $P-V$  曲線から含気肺胞数を定量的に評価することができた。また、その結果を、摘出肺の画像解析を通して検証した。さらに、静的および動的に取得した呼気  $P-V$  曲線を比較した結果、両者に大きな差異がないことを確認した。本研究の結果は、ALI/ARDS の人工呼吸管理において、ベッドサイドで得られる情報から肺のリクルートメント・ディリクルートメントを評価できること、また、静的条件で得た情報を人工呼吸管理にそのままフィードバックできることを示唆する。

## 序論

急性肺障害 (acute lung injury: ALI), 急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) は, 敗血症や外傷, 肺炎などの基礎疾患を契機に急性に発症する呼吸不全であり, その本態は血管内皮や肺胞上皮の透過性亢進に基づく非心原性肺水腫である<sup>1)</sup>。血漿成分を含んだ滲出液が肺胞内に充満することにより, ガス交換が障害され, 高度な低酸素血症を呈する。1994 年, アメリカ - ヨーロッパコンセンサス会議は, 急性発症し胸部 X 線所見で両側性肺浸潤影を認める病態の中で, 心原性肺水腫を否定でき, 動脈血酸素分圧と吸入気酸素濃度の比 (P/F 比) が 300 以下であるものを ALI, 200 以下であるものを ARDS と定義した<sup>1)</sup>。その発症頻度は, 人口 10 万人に対し ALI で年間 64 名<sup>2)</sup>, ARDS で年間 15~30 名<sup>3)</sup>と報告されている。とくに, 集中治療室入室症例をみると, 人工呼吸器が装着された症例の 15% に ALI が認められ, そのうちの 3 分の 2 が ARDS へ移行したと報告されている<sup>4)</sup>。また, その死亡率については, 1983 年からの 10 年間では改善したものの<sup>5)</sup>, 最近の調査では, ALI で 20~30%<sup>4),6)</sup>, ARDS で 35~57%<sup>4),7)</sup>と依然高く, 死亡率の変化はないとの報告もある<sup>8)</sup>。ALI/ARDS に対する有効な薬物療法はまだ確立しておらず, 人工呼吸が重要な治療手段となる<sup>3)</sup>。しかしながら, 陽圧換気による肺胞内の過大な圧や肺胞の過膨張, 換気毎に

繰り返される肺胞の虚脱再開通などに起因する肺損傷(ventilator associated lung injury: VALI)が知られており<sup>3),9)10),11)</sup>, ALI/ARDS に対する人工呼吸には課題も多い。

ALI/ARDS に対する人工呼吸が肺胞内の過大な圧や肺胞の過膨脹をもたらす要因として, ALI/ARDS の換気力学的特徴が挙げられる。すなわち, 肺コンプライアンスの低下および気道抵抗の上昇である。これらの特徴は, 機能している肺の縮小として理解することができる<sup>12)</sup>。実際, ALI/ARDS では, 滲出液や細胞成分による肺胞内の充満や気道の閉塞, 組織重量の増加による肺胞や気道の圧迫, サーフアクタントの機能異常などによって含気を喪失した肺胞が存在する。たとえば, 胸部 CT により, 背側で含気の低下した領域, 腹側で正常な含気領域がみられるなど, 含気の正常な部分と含気の低下した部分が混在した不均一な状態が観察される<sup>3)</sup>。肺を構成する肺胞を, 正常な肺胞(含気肺胞)と含気を喪失した肺胞(非含気肺胞)の 2 つに分類して考えることは, やや単純化しすぎではあるが, 本疾患の病態を理解する上で有用である。ALI/ARDS では, 正常な含気肺胞の一部が非含気肺胞となることにより, 含気肺胞の数が減少した状態ととらえることができる(concept of “baby lung”)<sup>12)</sup>。ALI/ARDS においては, 含気肺胞および非含気肺胞が混在していることとなるが, 虚脱により含気肺胞が非含気肺胞になることをディリクルートメント, 逆に, 再開通により非含気肺

胞が含気肺胞になることをリクルートメントとよぶ<sup>13),14)</sup>。ALI/ARDS における人工呼吸においては、非含気肺胞を減らし、含気肺胞を非含気肺胞にしないこと、すなわち、リクルートメントの促進およびディリクルートメントの防止が重要となる。気道内へ持続的な陽圧をかけることにより、非含気肺胞へのガス流入の促進、肺胞からの完全なガス流出の防止を期待することができる<sup>15),16)</sup>。

ALI/ARDS に対する人工呼吸に関しては、すでに多くの報告がある。肺保護換気戦略として、気道内圧を上げ肺胞のリクルートメントを促し(リクルートメント手技)、高い呼気終末陽圧(positive end expiratory pressure: PEEP)によりディリクルートメントを防止しながら、低一回換気量設定にてリクルートメント・ディリクルートメントの反復を予防することが提唱されている<sup>17),18)</sup>。しかし、リクルートメント手技については、短期間の酸素化改善はみられるものの長期的予後への影響は明らかではなく、ALI/ARDS 全症例へのルーチンな使用は推奨しないと報告や<sup>19),20),21)</sup>、リクルートメント手技後の不十分な PEEP 設定によりディリクルートメントを生じるのみならず、繰り返しリクルートメント手技を行うことで肺損傷を引き起こすとする報告もある<sup>10),11),19),22)</sup>。また、ALI/ARDS に対して高 PEEP と低 PEEP 設定を比較した場合、ARDS や重症度の高い症例については高 PEEP 設定が死亡率を改善し、緊急回避治療(腹臥位療法、吸入一酸化窒素療法)の回数を減少させるとする報告があるものの<sup>23),24),25),26),27)</sup>、全症例を

対象とした結果では生命予後に差が認められないとする報告もある<sup>25),26),28)</sup>。以上にもみるようにALI/ARDSに対する人工呼吸に関して結果が多様であることは、適切な人工呼吸器設定にリクルートメント・ディリクルートメントの評価が必須であることを示唆する。

リクルートメント・ディリクルートメントの評価によく用いられている方法は、胸部CT撮影<sup>13),14),29)</sup>、および、人工呼吸中の圧-量曲線(pressure-volume 曲線:P-V曲線)分析<sup>30)</sup>である。CT撮影は、現在のスタンダードであり、視覚的かつ客観的な評価を可能とするが、撮影のための移動や放射線照射の影響など、その利便性と安全性などの点から全ての症例に適用することは困難である。また、吸気終末や呼気終末での静止状態での撮影になるため、換気中のリクルートメント・ディリクルートメントを評価することができない。一方、P-V曲線はベッドサイドで簡便に得られ、これまでも肺の病態理解や呼吸器設定の指標として利用されてきた<sup>30)</sup>。とくに、曲線の屈曲点や傾きは、リクルートメントの評価に用いられている<sup>31)</sup>。たとえば、吸気での下位屈曲点(lower inflection point: LIP)は、リクルートメントの強い点とみなされ、PEEP設定に用いられてきた<sup>18)</sup>。しかしながら、リクルートメントは吸気LIP周囲だけでなく吸気全般にわたり生じていることが報告され<sup>31),32),33),34)</sup>、LIPを基準としたPEEP設定は疑問視されている。また、ヒステリシスにより呼気と吸気ではP-V曲線が一致せ

ず、PEEP 設定に吸気曲線を用いるか呼気曲線を用いるかについても議論がある<sup>35)</sup>。肺容量の増減にはリクルートメント・ディリクルートメントに加え、含気肺の圧による拡張・収縮が寄与するが<sup>36)</sup>、*P-V* 曲線ではこれら 2 つを区別できず、リクルートメント・ディリクルートメントを適切に評価することには限界がある。

利便性、安全性、客観性に優れ、連続的かつ定量的にリクルートメント・ディリクルートメントを評価する方法の開発は、非常に重要な課題である。*P-V* 曲線からリクルートメント・ディリクルートメントを評価することができれば、ベッドサイドで多くの症例に活用でき診療上有用である。近年の新型人工呼吸器では、低速フローを用いた吸気および呼気 *P-V* 曲線の自動測定が可能となっており<sup>37),38)</sup>、静的な *P-V* 曲線を取得することができる環境となっている。低速フローを用いた場合、フローによって生まれる気道内圧と肺胞内圧の差が極めて小さいため、高い精度で肺胞内圧を測定することができ、より良好な評価を期待できる。しかしながら、低速フローの様式や速さ設定は人工呼吸器の機種により異なり、これらが *P-V* 曲線に影響を与える可能性がある。また、肺胞の拡張・収縮およびリクルートメント・ディリクルートメントの時間スケール(時定数)の差異により、静的に得られた *P-V* 曲線は必ずしも人工呼吸中の *P-V* 曲線を反映しない可能性もある。これらの可能性についても検討する必要がある。

そこで、本研究においては、*P-V* 曲線からリクルートメント・ディリクルートメントを評価する方法を提案すること、および、呼気 *P-V* 曲線について、静的に取得された曲線と動的に取得された曲線の違いを検討することを目的とした。とくに、前者については複合的にアプローチした。すなわち、取得した *P-V* 曲線に対し、含気肺胞の弾性特性は急性肺障害の影響を受けにくいという前提に基づくモデル解析を用いてリクルートメント・ディリクルートメントを評価し、その結果を胸郭から取り出した肺のビデオ画像解析により検証した。

**ALI/ARDS** の原因としては直接的原因と間接的原因に区別され、前者として、肺炎、誤嚥、溺水、肺挫傷、吸入傷害などがあり、後者として敗血症、重症外傷、大量輸血、長時間の人工心肺、急性膵炎などが挙げられている<sup>1)</sup>。**ALI/ARDS** を想定した肺障害モデルにはオレイン酸やエンドトキシン、気管支肺胞洗浄法、侵襲的人工呼吸設定などが用いられる<sup>39),40)</sup>。先行研究での気管支肺胞洗浄法と侵襲的人工呼吸設定を組み合わせた肺障害モデルにおける病理組織の検討では、肺胞虚脱と肺胞壁肥厚に加え、肺胞出血や肺胞内への好中球の浸潤がみられ組織的肺障害スコアはオレイン酸によるモデルと差がないとしている<sup>41),42)</sup>。このような病理組織像を呈する気管支肺胞洗浄法後に侵襲的人工呼吸を一定時間施行して作成した急性肺障害モデルを用いて評価を試みた。

## 変数の説明

以下に、本論文で用いられる主な変数を示す。

$P$ : 経肺圧, あるいは, 肺胞内外圧差

$V$ : 換気量(吸気開始時からの肺容量の増加)

$V_L$ : 肺容量

$V_{FRC}$ : 機能的残気量(FRC)

$N$ : 本研究において定義される, 含気肺胞数を反映する変数

$L_1$ : 画像解析により求まる非含気部の大きさ

$L_2$ : 画像解析により求まる含気部の大きさ

## モデルの導入

ALI/ARDS に対して人工呼吸は重要な治療手段であるが、不適切な設定は病状を悪化させる。人工呼吸器の設定をする上で、あるいは、治療効果を評価する上で、リクルートメント・ディリクルートメントが何らかの形で数値化されていけば、その有用性は極めて高い。ALI/ARDS の肺を構成する肺胞をひとつひとつみたとすると、その状態は多様であろう。正常な肺胞(含気肺胞)や完全に虚脱した肺胞(非含気肺胞)もあるであろうが、多くは、正常ではないが完全に虚脱もしていない状態にあると考えられる。リクルートメント・ディリクルートメントという現象が、そのような連続的な状態間の遷移であることを考えると、この現象を定量的に扱うことは容易でない。一般に、複雑な現象を理解する上で、現象を単純化したモデルは強力なツールとなる。そこで、肺胞の状態やリクルートメント・ディリクルートメントを単純化し、現象の定式化を試みた。

Gattinoni らのグループは、肺エラスタンスと機能的残気量(functional residual capacity: FRC)の積を特異的エラスタンス(specific lung elastance)とし、この値が、肺疾患のない人工呼吸症例、ALI 症例、ARDS 症例で変わらないことを報告した<sup>43)</sup>。すなわち、肺損傷の有無に関わらず、肺エラスタンスと FRC は反比例の関係にある。この知見は、肺胞の性質に関する以下の仮定の妥当性を支持する。

仮定：肺は、含気肺胞と非含気肺胞の 2 種類の肺胞から構成される。ひとつの含気肺胞の容量は、肺胞内外圧差のみに依存し、肺胞内外圧差  $P$  における容量は、肺胞内外圧差  $0$  における容量の  $f(P)$  倍とする。この圧依存特性  $f(P)$  は、各個体に固有の関数であり、肺内の位置によらず、また、肺の状態(肺損傷の有無)に関わらず一定である。一方、非含気肺胞の容量は常に  $0$  である。

以上の仮定により、肺は極めて単純な形にモデル化される。ある瞬間の肺に対し、その経肺圧を  $P$ 、肺容量を  $V_L$  とする。肺は含気肺胞と非含気肺胞の 2 種類から構成されるが、含気肺胞は含気肺胞のまま、非含気肺胞は非含気肺胞のまま、その肺の経肺圧を  $0$  としたときの肺容量を  $N$  とする。このとき、 $N$  は含気肺胞の数を反映する。また、 $P$ 、 $V_L$ 、 $N$  の間には、

$$V_L = Nf(P), \quad \text{式 1)}$$

が成り立つ。含気肺胞の数 ( $N$ ) および経肺圧 ( $P$ ) が肺の容量 ( $V_L$ ) を決めるとすることから、このモデルを NPV モデルとよぶこととする。このモデルでは、リクルートメント・ディリクルートメントは、それぞれ、 $N$  の増加・減少として表現される。

NPV モデルは、 $P$ - $V$  曲線とリクルートメント・ディリクルートメントの関係を解釈するのに有用である。たとえば、式 1) の両辺を  $P$  で微分すると、

$$\frac{dV_L}{dP} = f(P) \frac{dN}{dP} + N f'(P), \quad \text{式 2)}$$

が得られる。ただし、 $f'(P)$ は $f(P)$ を $P$ で微分したものである。ここで、左辺は肺容量の変化であるが、右辺の第1項はリクルートメント・ディリクルートメントによる変化、第2項は肺の圧依存性の拡張・収縮による変化であり、 $P$ - $V$ 曲線の傾きがふたつの変化の足しあわせであることが示される。また、リクルートメント・ディリクルートメントがない場合、第1項は0となるため、 $P$ - $V$ 曲線の傾きは $N$ に比例することとなり、この傾きが含気肺胞の数を反映することが理解される。

## 方法

本研究は東京医科歯科大学動物実験委員会の承認を得て実施した(承認番号：0090248)。

### (1) 動物および準備

7羽のウサギ(日本白色種)を用いた。ケタミン(20mg/kg)の筋肉内注射にて鎮静を図り、背臥位に姿勢を安定させ投薬目的に右頸静脈より中心静脈カテーテルを挿入した。実験中はこのカテーテルより乳酸リンゲル液(10ml/kg/h)を注入した。麻酔維持にはケタミン(5mg/kg/h)、プロポフォール(10mg/kg/h)を用い、筋弛緩にはパンクロニウム(0.3mg/kg/h)を用いた。頸動脈へカテーテルを挿入し、動脈血の採血と血圧、心拍数のモニタリングを行った。気管切開は1%キシロカイン(12.5mg)による局所麻酔下で行い、モニタリングルーメン付きの4.0mmカフなし気管チューブ(マリックロットメディカル社、アイルランド)を挿入し、リークが生じないように気管を結紮した。

### (2) 人工呼吸器設定

換気設定の概要を図1に示す。気管切開部より気管チューブ挿入後、人工呼

吸器 GALILEO gold(ハミルトンメディカル社, スイス)を装着した。換気設定は、アシストコントロール従量式モードを使用し換気回数 30 回/分, 換気量 30ml(10ml/kg), PEEP 3cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 1.0, 吸気時間 0.6 秒, プラトー時間 0.2 秒, 吸気呼気比は 1:1.5, 吸気フローは矩形波とした。静的肺コンプライアンス, 気道抵抗, 血液ガス, FRC の測定時は PEEP を 0 cmH<sub>2</sub>O とした。個体毎の最大換気量は, 従圧式モード下で決定した。肺損傷前は吸気圧を 20cmH<sub>2</sub>O 以上としても換気量増加がみられないことから, 吸気圧 20cmH<sub>2</sub>O, 吸気時間 2.0 秒として測定した。ここで得られた最大換気量をもとに以後のプロトコールを実施した。肺損傷後は PEEP を 0cmH<sub>2</sub>O とした以外は同様の設定とした。

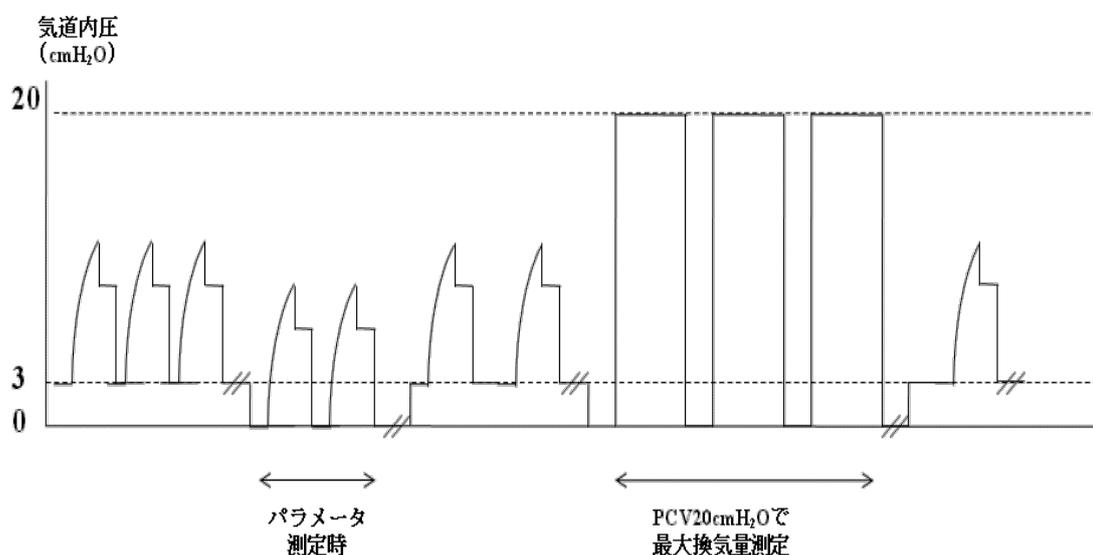


図1 肺損傷前の換気設定の概要

肺損傷前の呼吸器設定は呼吸数 30 回/分, 換気量 30ml, 吸気時間 0.6 秒, プラトー時間 0.2 秒, PEEP3cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub>1.0 とした。パラメータ測定時は PEEP を 0cmH<sub>2</sub>O へ変更, PCV20cmH<sub>2</sub>O で最大換気量測定を行った。

### (3) 肺損傷の作成

肺損傷前のデータを取得後、気管支肺胞洗浄法により肺損傷を作成した<sup>44)</sup>。気管チューブを人工呼吸器から外し、約 37°Cの生理食塩水(60ml)をシリンジから気管チューブを介して肺へ注入した。人工呼吸器を装着し約 15 秒後に気管チューブより吸引した。この手順を PaO<sub>2</sub> と FiO<sub>2</sub> の比率(P/F 比)が 200 以下となるまで繰り返した。肺損傷後 PEEP を 0cmH<sub>2</sub>O とし 1 時間経過後、肺損傷後のプロトコルを開始した。

### (4) 血液ガス分析

吸入気酸素濃度 100% 下で、頸動脈へ挿入した動脈血カテーテルから採血を行い、採血後すみやかに血液ガス分析器 Radiometer ABL-5(ラジオメーター社、デンマーク)にて解析を行った。

### (5) FRC の測定

FRC はヘリウム希釈法を用いて測定した<sup>45)</sup>。呼気終末に気管チューブをクランプし、人工呼吸器回路から外した。既知のヘリウム濃度ガスを入れた 0.5L のシリンジ付回路を気管チューブへ接続後、気管チューブのクランプを外した。シリンジのピストン動作を 15 回反復した後、シリンジ内のガスのヘリウム濃度

をヘリウムメーター(HA-01型Heメーター:チェスト,東京)を用いて測定した。

ピストン動作の前と後のシリンジ内のヘリウム濃度を測定し、以下により FRC を求めた<sup>46)</sup>。

$$V_{FRC} = V_{Pre} He_{Pre} / He_{Post} - V_{Post}, \quad \text{式 3)}$$

ただし、 $V_{FRC}$ : FRC,  $V_{Pre}$ : 気管チューブ装着前の回路内の容量,  $V_{Post}$ : 気管チューブ接続しピストン動作後の回路内の容量,  $He_{Pre}$ : 気管チューブ装着前の回路内ヘリウム濃度,  $He_{Post}$ : 気管チューブ接続しピストン動作後の回路内ヘリウム濃度である。

#### (6) 圧とフローの測定(気道内圧, 食道内圧)

測定回路を図 2 に示す。気道内圧は、気管チューブによる抵抗の影響を除去するため、気管チューブ先端での圧とした。これは気管チューブ内側に位置しているモニタリングルーメンの近位部に耐圧チューブを装着して測定した。食道内圧は食道バルンカテーテル(バイコア社, アメリカ)を使用し、食道へ挿入留置しそのカテーテルの近位端へ耐圧チューブを接続して測定した。カテーテル挿入後、気道閉鎖下の食道内圧と気道内圧をモニタリングし、圧波形の相同性により食道バルンカテーテルが適切な位置にあることを確認した。気道内圧、食道内圧の各圧測定のコネクタは圧トランスデューサー(エドワードライフサ

イエンス社, アメリカ)に接続し, 多用途測定記録装置ポリグラフ RM-6000(日本光電, 東京)にてモニタリングをした。フローの測定は気管チューブと人工呼吸器の間にフローセンサー(フクダ産業, 東京)を接続して行った。各圧の測定とフローの測定はサンプリング時間を 5msec とし, ローパスフィルターのハイカット周波数は 20Hz に設定した。各圧の測定値はポリグラフを, フローは差圧センサーとアンプを通してソフトウェアに入力後(PowerLab, Macintosh), データはパーソナルコンピューター(Power Mac G4)に保存された。換気量(吸気開始時からの肺容量の増加)はフローを積分し求めた。すべての圧とフロー測定のためのセンサーは各測定前にキャリブレーションされた。

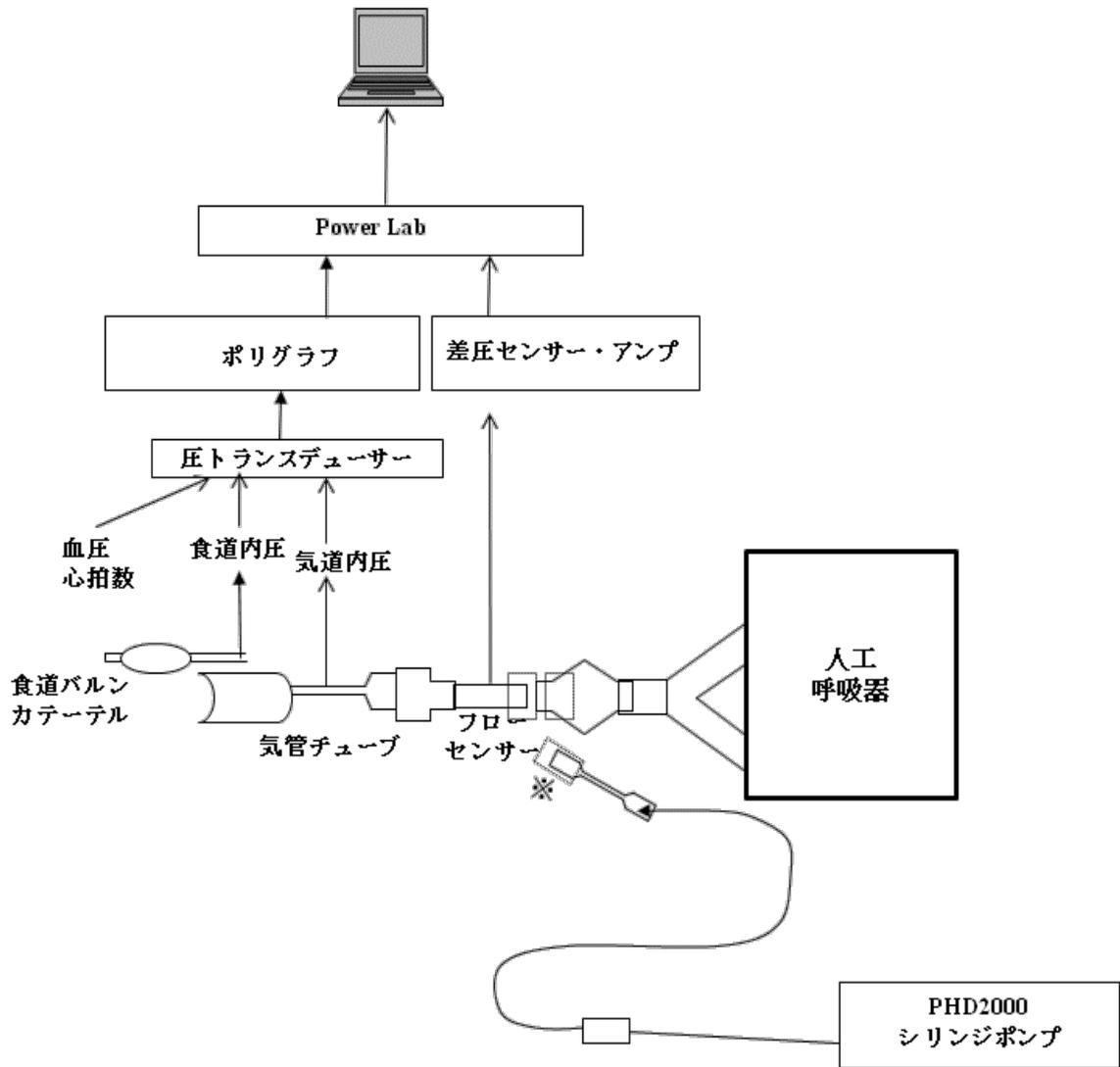


図2 測定回路の模式図

*P-V* 曲線測定時はフローセンサーを **PHD2000** シリンジポンプからの回路 (※の部分) へ接続した。

(7) 気道抵抗・静的肺コンプライアンス

気道抵抗は吸気の気道内圧での最高圧とプラトー圧との差を矩形波での吸気フローで除して求めた。静的肺コンプライアンスは、一回換気量を吸気の気道内圧でのプラトー圧と呼気終末圧の差で除して求めた。気道抵抗，静的肺コン

プライアンスとも、安定した 10 回の呼吸から得られた測定値を平均した。

#### (8) P-V 曲線の取得

プロトコールの概要を図 3 に示す。ガス(100%酸素)の注入と排出には高精度シリンジポンプ PHD2000(ハーバード社, アメリカ)を使用した。PHD2000 を使用時は、フローセンサーと人工呼吸器側の接続部を外し、PHD2000 を回路へ接続した。PHD2000 の換気量は、肺損傷前の従圧式モード 20cmH<sub>2</sub>O 下で得られた最大換気量(方法(2))をもって設定した。吸気は 240ml/min のフローに統一し、吸気と呼気間の休止時間を 2 秒に設定した。リクルートメントとディリクルートメントの評価のために呼気のフロー設定も 240ml/min とした。また、静的および動的特性を評価するために、PHD2000 で最低速となる 120ml/min と、最高速となる大気開放の 2 手技を加えた。大気開放は吸気終了後、2 秒のポーズ後に呼吸器回路と PHD2000 の回路の接続部を徒手的に外してガスを排出させた。各手技の順番はランダムに割り付け、各手技の測定間は人工呼吸器に接続し少なくとも 5 分の間隔をとった。肺損傷後の測定を終えた後、肺の動きをビデオ撮影する目的で胸郭から肺と心臓を注意深く取り出した。肺を取り出した後は気管チューブを人工呼吸器のアームに固定し肺をつり下げる状態にして、前述のプロトコールを施行した。従って、このプロトコールは損傷前、損傷後、摘出

後の3条件で行われた。なお、摘出後肺の測定には空気を用いた。経肺圧  $P$  は、

$$P = P_{AW} - FR - P_{ES}, \quad \text{式 4)}$$

により求めた。ただし、 $P_{AW}$ : 気道内圧,  $P_{ES}$ : 食道内圧,  $F$ : フロー,  $R$ : 気道抵抗である。換気量  $V$  は、各個体に設定された最大換気量に対する相対表示を用いた。酸素吸収の補正は、個体毎に、肺損傷前の測定における吸気量と呼気量の差を測定に要した時間で除して求めた。以上により得られた  $P$  および  $V$  から、 $P$ - $V$  曲線を得た。

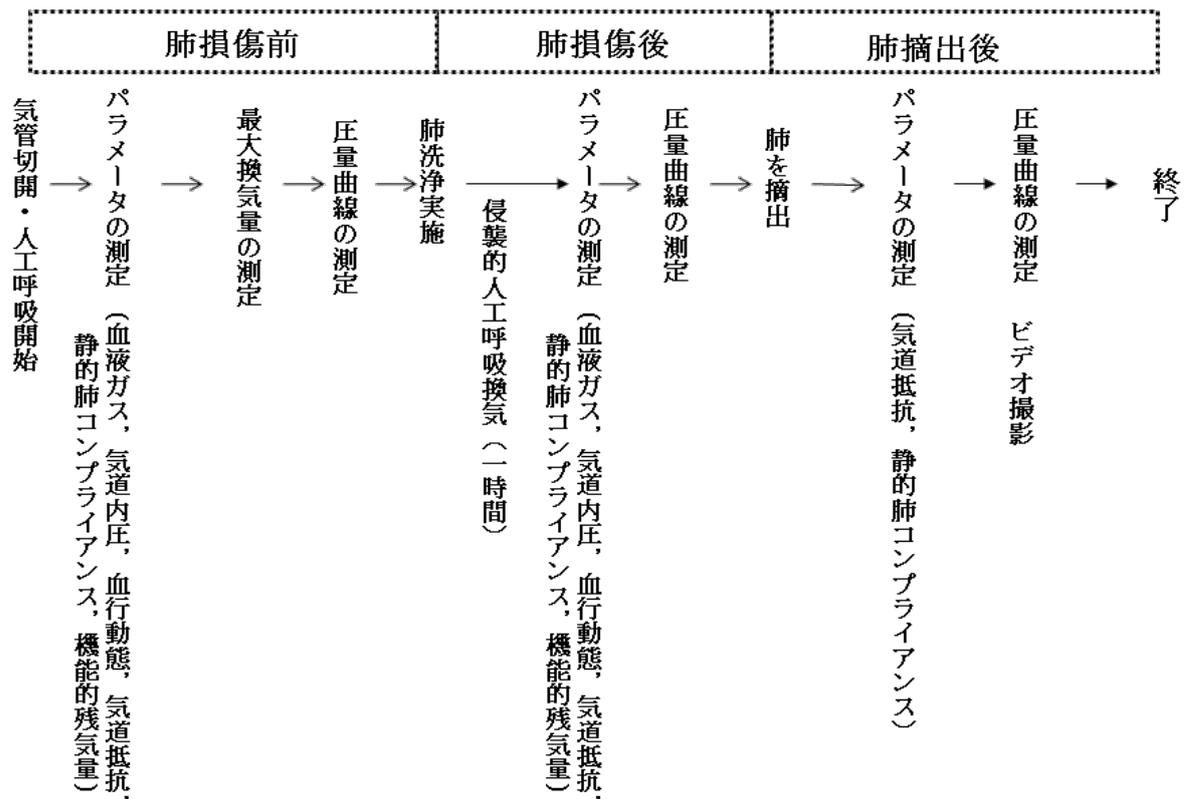


図3 プロトコールの概要

### (9) 摘出肺のビデオ撮影

本研究の目的のひとつは、 $P$ - $V$  曲線からリクルートメント・ディリクルートメントを評価することである。摘出肺を用いて、 $P$ - $V$  曲線を得ると同時にビデオ撮影を行うことで、得られた結果の検証を試みた。気管チューブを装着した状態で気管、肺と心臓を取り出し、肺を水中へ入れ人工呼吸器を接続しリークがないことを確認した。気管チューブを人工呼吸器回路に接続、その回路を固定し空間につり下げ、摘出肺を背面よりビデオカメラ (Sony digital video camera recorder HDR-SR11, ソニー, 東京) にて撮影した。

### (10) $P$ - $V$ 曲線による $N$ の評価

方法(8)により得られた  $P$ - $V$  曲線と、方法(5)で得られた FRC から、

$$V_L = V + V_{FRC}, \quad \text{式 5)}$$

により、 $P$ - $V_L$  曲線を得た。ただし、 $V_L$  は肺容量、 $V$  は換気量 (吸気開始時からの肺容量の増加)、 $V_{FRC}$  は FRC である。摘出後肺については FRC を 0 とした。各個体について、損傷前、損傷後、摘出後の  $P$ - $V_L$  曲線を取得したが、これらを用いて、NPV モデルに基づき、損傷後、摘出後の  $N$  の推移を以下のごとく求めた。

#### (10-1) 各個体の $f(P)$ の取得

圧依存特性  $f(P)$  は、各個体固有の関数であり、損傷の有無に関わらず一定である。損傷前の測定においては、リクルートメント・ディリクルートメントが生じていない ( $N$  が一定:  $N_0$ ) ものとする、損傷前の  $P$ - $V_L$  曲線は  $f(P)$  に定数  $N_0$  を乗じたものとなる。この曲線が S 字状であることから logistic 関数を適応し<sup>47)</sup>,

損傷前  $P$ - $V_L$  曲線を単変量非線形回帰分析(最小二乗法)により

$$V_L = A \frac{\exp[a_2(P - a_3)]}{1 + \exp[a_2(P - a_3)]}, \quad \text{式 6)}$$

に適合させ、 $A$ ,  $a_2$ ,  $a_3$  を求めた。さらに、 $f(P)$  の定義から  $f(0) = 1$  であるため、

$$a_1 = \frac{1 + \exp(-a_2 a_3)}{\exp(-a_2 a_3)}, \quad \text{式 7)}$$

により  $a_1$  を求め、

$$f(P) = a_1 \frac{\exp[a_2(P - a_3)]}{1 + \exp[a_2(P - a_3)]}, \quad \text{式 8)}$$

を得た。求められた  $f(P)$  は、 $f(0) = 1$  をみたす S 字状の曲線である。

#### (10-2) $P$ - $V_L$ 曲線による損傷後および摘出後の $N$ の推移の算出

各個体について求めた  $f(P)$  を用い、NPV モデルに基づき、

$$N = \frac{V_L}{f(P)}, \quad \text{式 9)}$$

により  $N$  を求めた。また、同時に  $P$ - $N$  曲線、 $V_L$ - $N$  曲線が得られた。

#### (11) 画像データの解析

肺を撮影したビデオデータから画像を抽出し、含気のある部分(含気部)およ

び虚脱により含気を失った部分(非含気部)の大きさを評価した。

#### (11-1) 画像の抽出

ひと呼吸(吸気+呼気)のデータを1セットとし、各セットの画像は以下のごとく取得した。ビデオカメラと圧フローデータ記録器の時計をあわせることにより、ある瞬間のビデオ画像を抽出したときに、それに対応する  $P$  および  $V$  のデータが得られるようにした。吸気開始時の換気量を  $V = 0\%$ 、吸気終了時の換気量(最大換気量)を  $V = 100\%$  とし、吸気データから  $V = 0, 5, 10 \cdots 95, 100\%$  (5% 間隔) となる時刻の画像、呼気データから  $V = 95, 90 \cdots 5, 0\%$  (5% 間隔) となる時刻の画像を抽出した。すなわち、1 セットは 41 枚の画像から成る。

#### (11-2) 各画像上の含気部・非含気部の評価

各画像について、すべてのピクセルの色データを、 $R$  値、 $G$  値、 $B$  値(それぞれ, red, green, blue)として求めた。背景部分を除くことにより、肺部分は容易に認識できた。各画像の肺には、非含気部および含気部が含まれている。これらは、色データによりある程度は区別されるものの、画像上のすべてのピクセルについて、そのピクセルが非含気部に含まれるのか、あるいは、含気部に含まれるのかを決定していくことは容易でない。そこで、以下に示す仮定をおき、それに基づき、非含気部・含気部の大きさを評価した。

##### (11-2-1) 仮定：

代表的非含気部条件および代表的含気部条件なる条件が存在する。実際に非含気部に含まれるピクセルの中に、代表的非含気部条件をみたすものが一定の割合で存在し、代表的含気部条件をみたすものは存在しない。同様に、実際に含気部に含まれるピクセルの中に、代表的含気部条件をみたすものが一定の割合で存在し、代表的非含気部条件をみたすものは存在しない。

#### (11-2-2) 代表的非含気部条件および代表的含気部条件の設定

以下の設定は、各個体について行った。1セットの画像から、非含気部および含気部と視認できる部分的画像を、それぞれ複数(5-7ヶ所)抽出した。非含気部および含気部の色データを比較し、これらの判定に用いるパラメータとして、 $B$  値( $B$ )と  $R/B$  比( $R/B$ )が適していることを確認した。非含気部および含気部として抽出した部分的画像のすべてのピクセルについて、 $B-R/B$  図上にプロットし、非含気部を含むが含気部を含まない条件を代表的非含気部条件、含気部を含むが非含気部を含まない条件を代表的含気部条件として設定した。

#### (11-2-3) 代表的非含気部条件・代表的含気部条件をみたすピクセル数の計測

1セット41枚の画像について、代表的非含気部条件および代表的含気部条件をみたすピクセル数を計測し、それぞれ、 $K_1$  および  $K_2$  とした。すなわち、41枚の画像それぞれに  $K_1$ ,  $K_2$  が求まった。

#### (11-2-4) 非含気部・含気部の大きさの評価

41 枚の画像それぞれについて、肺部分(非含気部および含気部を含む)を  $L_T$  として求めた。実際の非含気部および含気部の大きさを  $L_1$ ,  $L_2$  とすると, (11-2-1) 仮定により, 以下の式,

$$L_T = L_1 + L_2, \quad \text{式 10)}$$

$$L_1 = b_1 K_1, \quad \text{式 11)}$$

$$L_2 = b_2 K_2, \quad \text{式 12)}$$

が成り立つ。求められた 41 組の  $L_T$ ,  $K_1$ ,  $K_2$  に対し, 多変量線形回帰分析(最小二乗法)により,

$$L_T = b_1 K_1 + b_2 K_2, \quad \text{式 13)}$$

から,  $b_1$ ,  $b_2$  を求めた。また, 式 11-12)より, 各画像の非含気部および含気部の大きさ  $L_1$  および  $L_2$  を求めた。

## (12) 統計

全てのデータは平均値±標準偏差で示した。統計手法は個体内の 2 群間の比較には対応のある t- 検定を使用した。また, 個体内の 3 群間の比較には対応のある一元配置分散分析を用い, 多重比較は Bonferroni 補正を使用した。統計用ソフトとして SPSS Ver.15 (エスピーエスエス社, アメリカ)を用いた。有意水準は 5% とした。

## 結果

### (1) 背景因子

対象とした7個体の平均体重は $3.0\pm 0.1\text{kg}$ であった。また、最大換気量(方法(2))は $64.2\pm 5.3\text{ml}$ であった。

### (2) 肺損傷前後での一般的生理学的パラメータの変化

肺損傷による一般的生理学的パラメータ(血圧, 心拍数, 血液ガス, 気道内圧, FRC, 換気力学的特性)の変化を表1に示す。循環動態に有意な変化はみられなかった。酸素化能は著明に低下した(吸入気酸素濃度 100%下で  $\text{PaO}_2$  634 から 107mmHg)。同一換気量に対する最高気道内圧, プラトー圧, 平均気道内圧は増加した。FRCは著明に減少した(16.7 から 4.5ml)。換気力学特性については, 気道抵抗は著明に増加し(9.6 から 21.2cmH<sub>2</sub>O/L/sec), 静的肺コンプライアンスは著明に減少した(0.0048 から 0.0017L/cmH<sub>2</sub>O)。

表1 肺損傷前後での生理学的パラメータの変化

		肺損傷前	肺損傷後	肺摘出後	
収縮期血圧	mmHg	123.0 ± 23.3	123.2 ± 7.47		N.S.
拡張期血圧	mmHg	84.1 ± 14.12	87.2 ± 6.70		N.S.
心拍数	bpm	232.4 ± 39.55	244.4 ± 27.36		N.S.
PaO <sub>2</sub>	mmHg	634.4 ± 19.73	106.8 ± 28.58		*
PaCO <sub>2</sub>	mmHg	39.1 ± 2.50	40.4 ± 6.55		N.S.
pH		7.40 ± 0.025	7.44 ± 0.039		N.S.
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	mEq/L	25.0 ± 1.60	26.7 ± 2.69		N.S.
最高気道内圧	cmH <sub>2</sub> O	9.7 ± 0.96	22.2 ± 2.56		*
プラトー圧	cmH <sub>2</sub> O	8.5 ± 1.06	20.1 ± 2.54		*
平均気道内圧	cmH <sub>2</sub> O	4.0 ± 0.44	7.9 ± 0.76		*
機能的残気量	ml	16.7 ± 5.65	4.5 ± 1.87		*
気道抵抗	cmH <sub>2</sub> O/L/sec	9.6 ± 1.37	21.2 ± 4.70	18.3 ± 7.71	* **
静的肺コンプライアンス	L/cmH <sub>2</sub> O	0.0048 ± 0.00067	0.0017 ± 0.00016	0.0016 ± 0.00028	* **

平均 ± 標準偏差

\*p<0.01: 肺損傷前 vs 肺損傷後  
 \*\*p<0.01: 肺損傷前 vs 肺摘出後  
 N.S.: 有意差なし

### (3) P-V 曲線

損傷前, 損傷後 (胸腔内), 摘出後での P-V 曲線を図 4 に示す。横軸を経肺圧 P, 縦軸を換気量 (吸気開始時からの肺容量の増加) V とした。損傷前の P-V 曲線にはヒステリシスがみられず, 吸気と呼気の曲線が重なった。P = 0~10cmH<sub>2</sub>O の間は直線的であった。対照的に, 損傷後および摘出後の P-V 曲線はいずれもヒステリシスがみられ, 同一 P での V は呼気の方が吸気より大きかった。吸気では P = 10~15cmH<sub>2</sub>O の間に LIP がみられた。損傷後と摘出後とを比較すると, 吸気

については、摘出後は損傷後に比べ吸気開始時と吸気終末において右方へ偏位する傾向がみられ、LIPが顕著であった。また、呼気については、摘出後は損傷後に比べ全体的に右方へ偏位する傾向がみられたものの、曲線形状は似ていた。

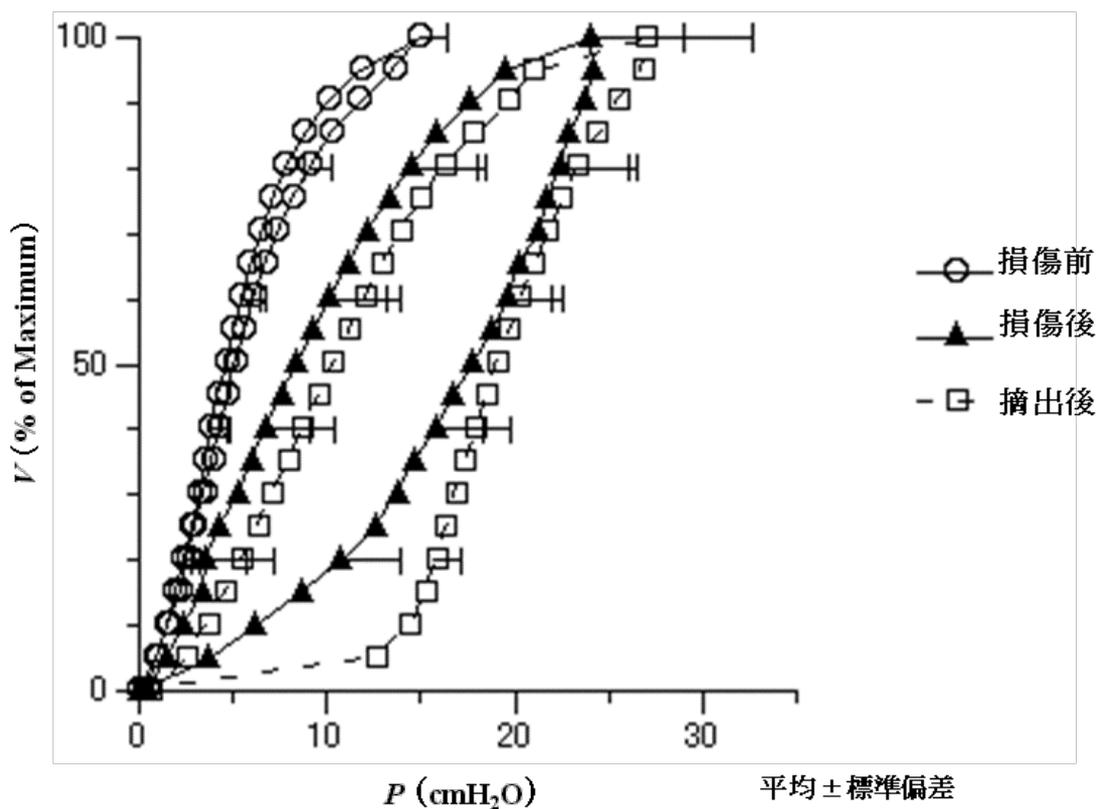


図4 損傷前，損傷後，摘出後のP-V曲線

(4) 各個体の  $f(P)$  の取得

NPV モデルにおいて、圧依存特性  $f(P)$  は、各個体特有の関数であり、損傷の有無に関わらず一定とした。損傷前の肺ではひと呼吸の間のリクルートメント・ディリクルートメントがないものとする、損傷前の P-V 曲線および FRC

から  $f(P)$  を求めることができる (方法(10-1)) (図 5, 図 6)。各個体について求められたパラメータ  $a_1, a_2, a_3$  を表 2 に示す。各係数のうち,  $a_1$  において個体差が大きい傾向がみられた。

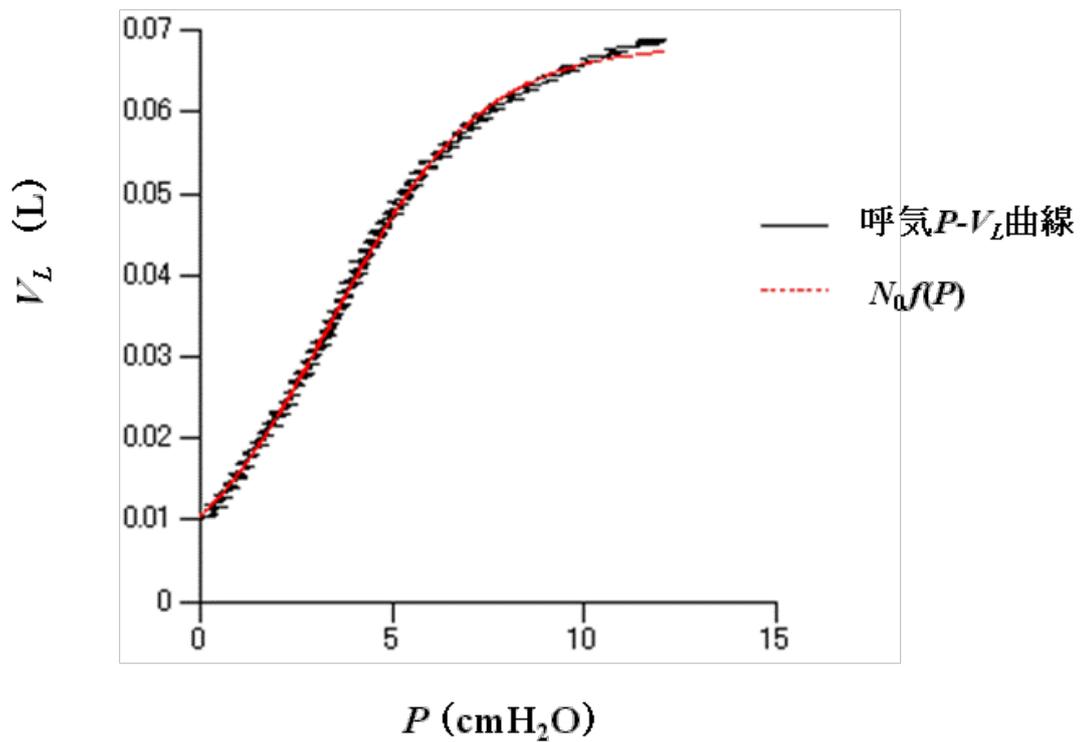


図 5 損傷前の呼気  $P-V_L$  曲線と  $N_0f(P)$  の 1 例  
損傷前の呼気  $P-V_L$  曲線から単変量非線形回帰分析により  $N_0f(P)$  を求めた。

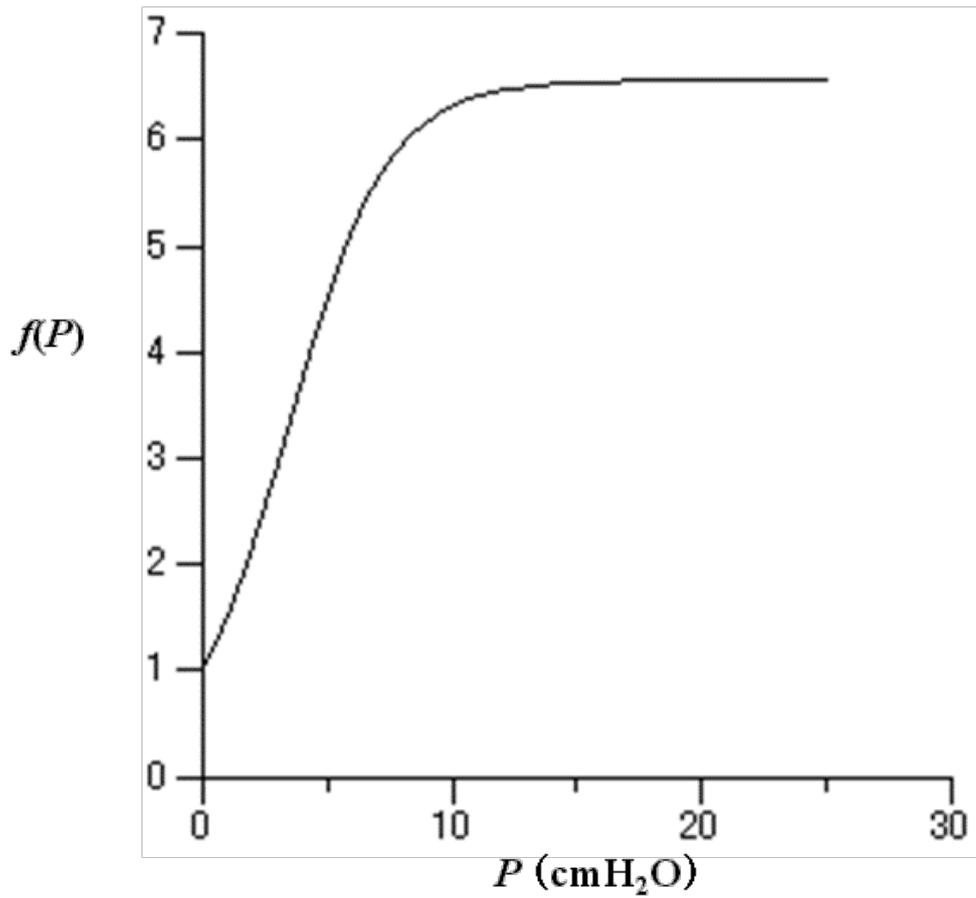


図6  $f(P)$ の1例

損傷前の呼気  $P$ - $V_L$  曲線から  $f(P)$  を求めた。

損傷前の範囲より大きい  $P$  については、適合関数を外挿した。

表 2 各個体から求めたパラメータ

各個体	$a_1$	$a_2$	$a_3$
個体1	9.46	0.46	4.56
個体2	6.56	0.50	3.40
個体3	3.92	0.49	2.16
個体4	6.43	0.35	4.76
個体5	4.41	0.38	3.17
個体6	4.18	0.36	3.18
個体7	5.93	0.44	3.62
	<b>5.84±1.93</b>	<b>0.43±0.06</b>	<b>3.55±0.88</b>

平均±標準偏差

(5) 摘出後肺の  $N$  の動態

NPV モデルによれば、摘出後の  $P$ - $V$  曲線および  $FRC (= 0)$  から、摘出後の  $N$  の動態を評価することが可能である(方法(10-2))。各個体について、結果(4)で求められた  $f(P)$  を用いて、 $P$ - $N$  曲線、 $V$ - $N$  曲線を得た。 $V$  および  $N$  については、それぞれ、吸気開始時が 0%、吸気終了時が 100%となるよう変換することにより標準化した。標準化された  $V$  および  $N$  について 7 個体の平均値を計算し、 $P$ - $N$  曲線(図 7)、 $V$ - $N$  曲線(図 8)を求めた。 $P$ - $N$  曲線を見ると、吸気においては  $LIP$  以降連続的に  $N$  の増加が吸気終末までみられ、呼気においては  $P$  の低下に伴い

連続的に  $N$  の減少がみられた(図7)。また、 $V$ - $N$  曲線を見ると、吸気では  $V$  の増加に伴い直線的に  $N$  の増加がみられた。呼気では  $V$  の低下に伴い  $N$  の減少がみられたが、 $V$  の低い領域で吸気よりも上方に変位していた(図8)。

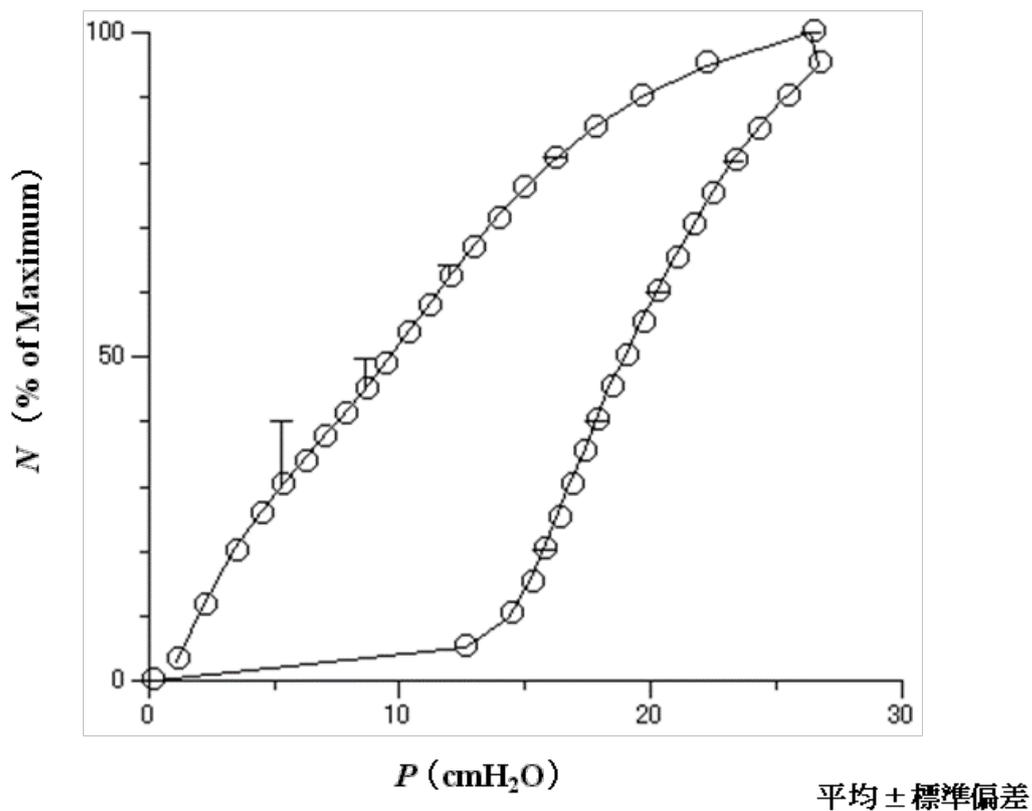
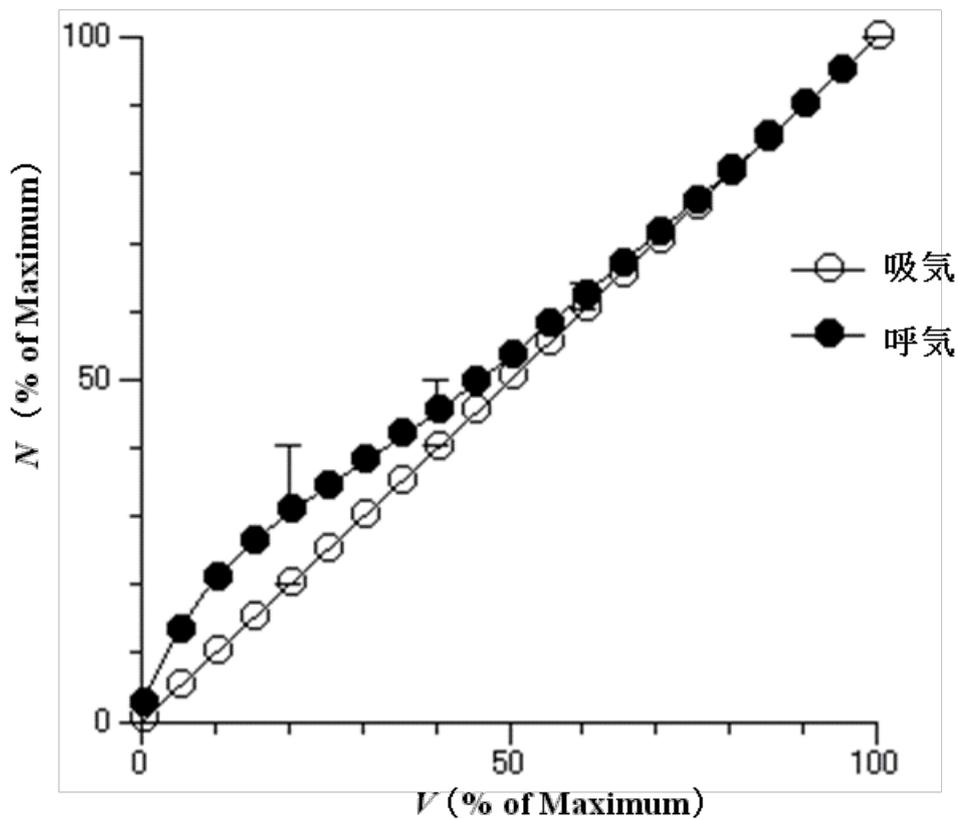


図7 摘出後の  $P$ - $N$  曲線



平均±標準偏差

図8 抽出後の V-N 曲線

(6) 抽出後肺の画像データ解析

抽出後肺の計測はビデオ撮影され、その画像データが解析された(方法(11))。

(6-1) 各個体の代表的非含気部条件および代表的含気部条件の設定

非含気部と含気部の大きさを評価するために、まず、各個体の代表的非含気部条件および代表的含気部条件を設定した(方法(11-2-2))。非含気部および含気部と視認される部分的画像を抽出し(図9)、R値と、B値についてヒストグラムを作成した(図10)。含気部と非含気部とを比較した結果、R値により両者を分

分離することは困難であるが(図 10a),  $B$  値により分離することは可能と考えられた(図 10b)。さらに, 含気部が非含気部に比べて“白い”ことから,  $R/B$  比が分離に役立つと考えられた。以上より,  $B$  値( $B$ )と  $R/B$  比( $R/B$ )の組合せで両者を分離することとした。各個体データから抽出した含気部および非含気部の部分的画像のすべてのピクセルの( $B$ ,  $R/B$ )データを,  $B$ - $R/B$  図上にプロットし, 代表的非含気部条件および代表的含気部条件を決定した(図 11)。

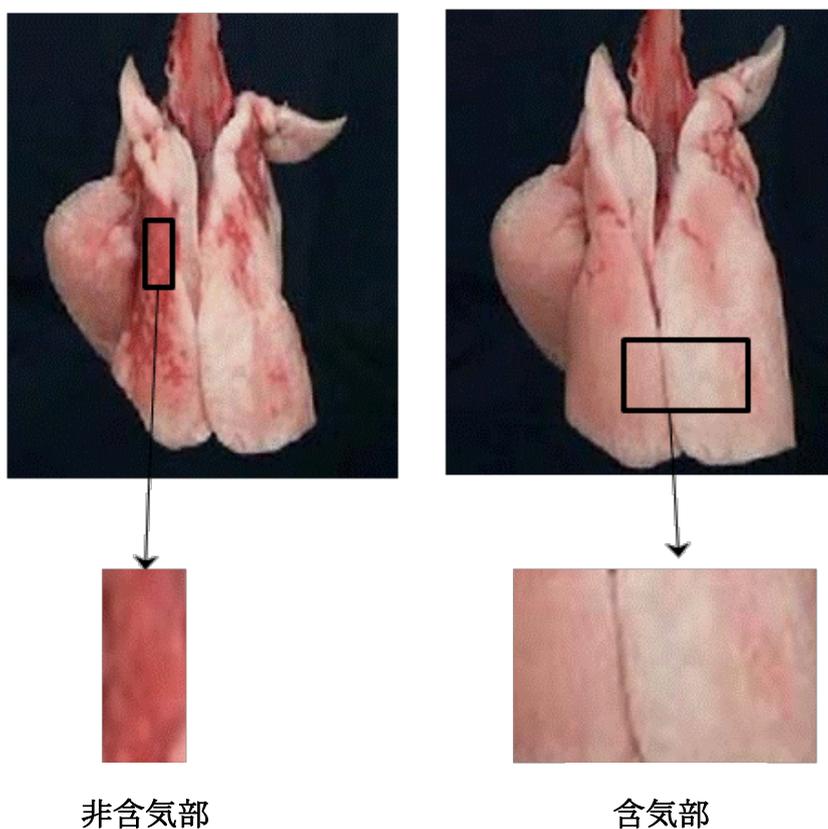


図 9 含気部と非含気部のサンプル  
視認により明らかな含気部と非含気部をサンプルした。

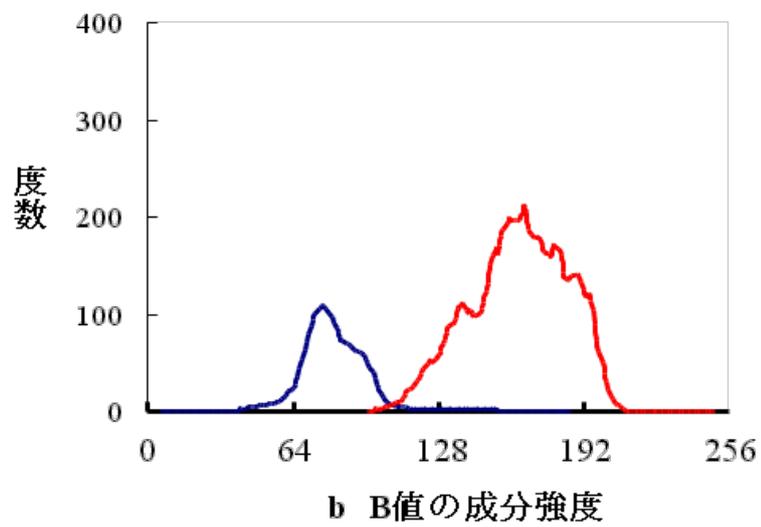
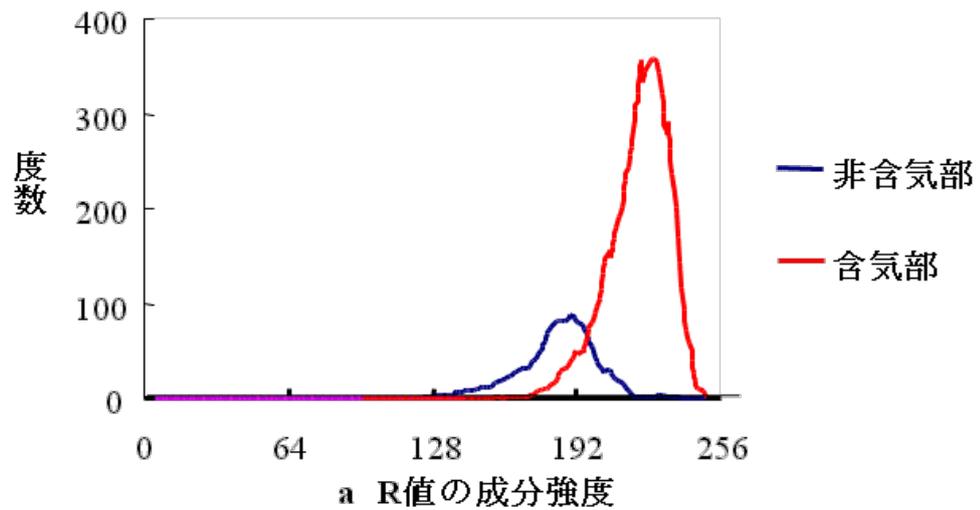


図 10 含気部と非含気部サンプルの R 値, B 値の成分強度と度数の関係の 1 例  
 a) : R 値の成分強度 b) : B 値の成分強度

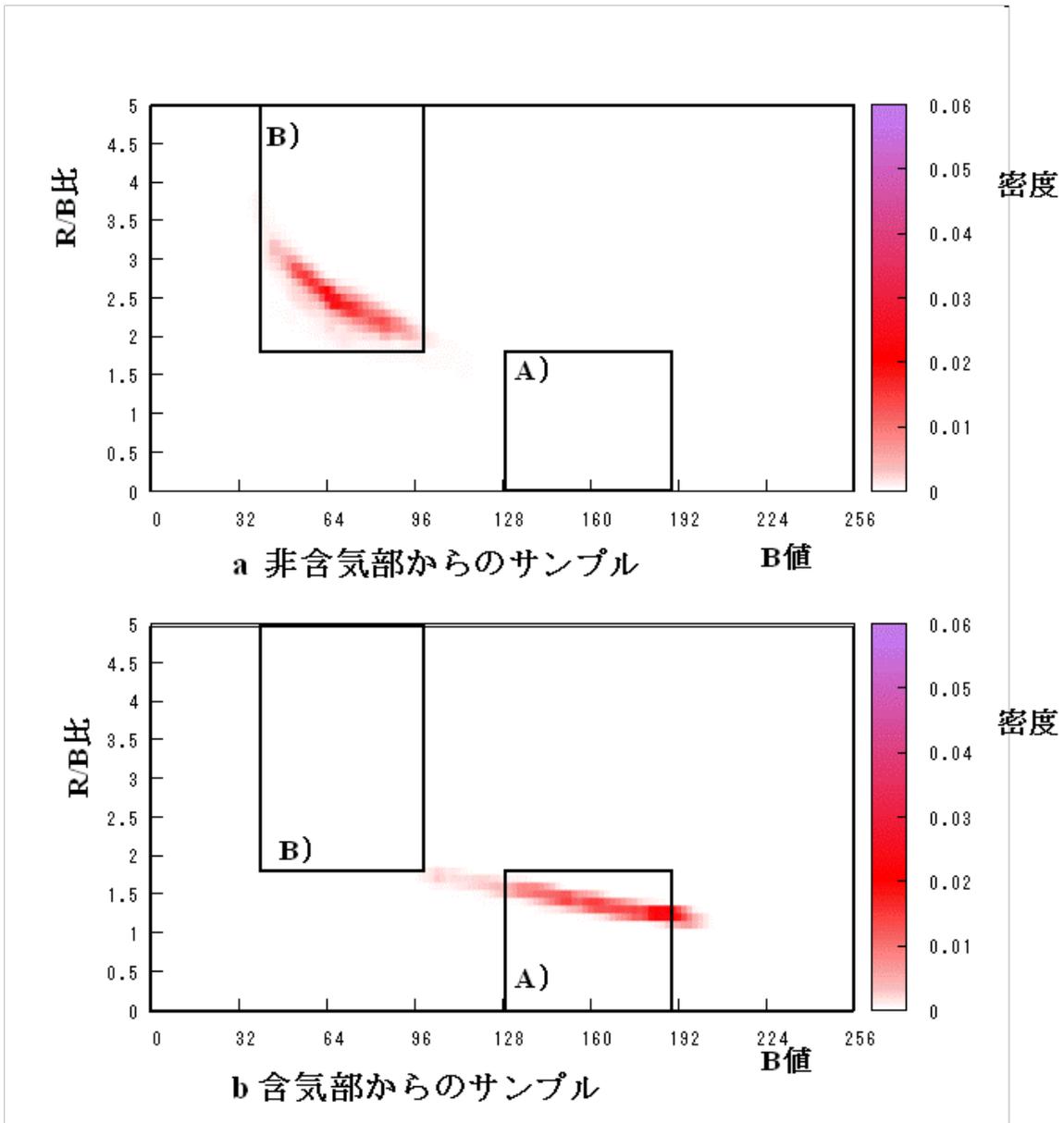


図 11 非含気部 a, 含気部 b からのサンプルの B 値, R/B 比の分布図の 1 例  
 この個体に対しては B 値を非含気部 40-100, 含気部 130-190, R/B 比を  
 非含気部 1.8 以上, 含気部 1.8 未満と設定した。  
 A)は含気部と設定した領域, B)は非含気部と設定した領域を示す。

(6-2) 非含気部の大きさ ( $L_1$ ) ・含気部の大きさ ( $L_2$ ) の評価

各画像から, 肺の非含気部, 含気部の大きさ,  $L_1$ ,  $L_2$  を求めた(方法(11-2-4))。

この際、多変量線形回帰分析(最小二乗法)を用いたが、決定係数は常に 0.9 以上であり、当てはまりの程度は良好であった(図 12, 表 3)。各個体について、 $P-L_1$  曲線、 $P-L_2$  曲線、 $L_1-L_2$  曲線を得た。 $L_2$  については、吸気開始時が 0%、吸気終了時が 100%となるよう変換することにより標準化した。 $L_1$  については、吸気開始時を 0%とし、 $L_2$  と同じ変換係数を用いて標準化した。標準化された  $L_1$  および  $L_2$  について 7 個体の平均値を計算し、 $P-L_2$  曲線(図 13)、 $P-L_1$  曲線(図 14)、 $L_2-L_1$  曲線(図 15)を求めた。 $P-L_2$  曲線、 $P-L_1$  曲線はそれぞれ吸気では  $L_2$  の増加、 $L_1$  の減少が、呼気では  $L_2$  の減少、 $L_1$  の増加がみられた(図 13, 図 14)。 $L_2-L_1$  曲線は吸気では  $L_2$  の増加に対し  $L_1$  の低下、呼気では逆に  $L_2$  の減少に対し  $L_1$  の増加がみられた。また、 $L_1$  については吸気初期において増加する現象がみとめられた(図 14, 図 15)。

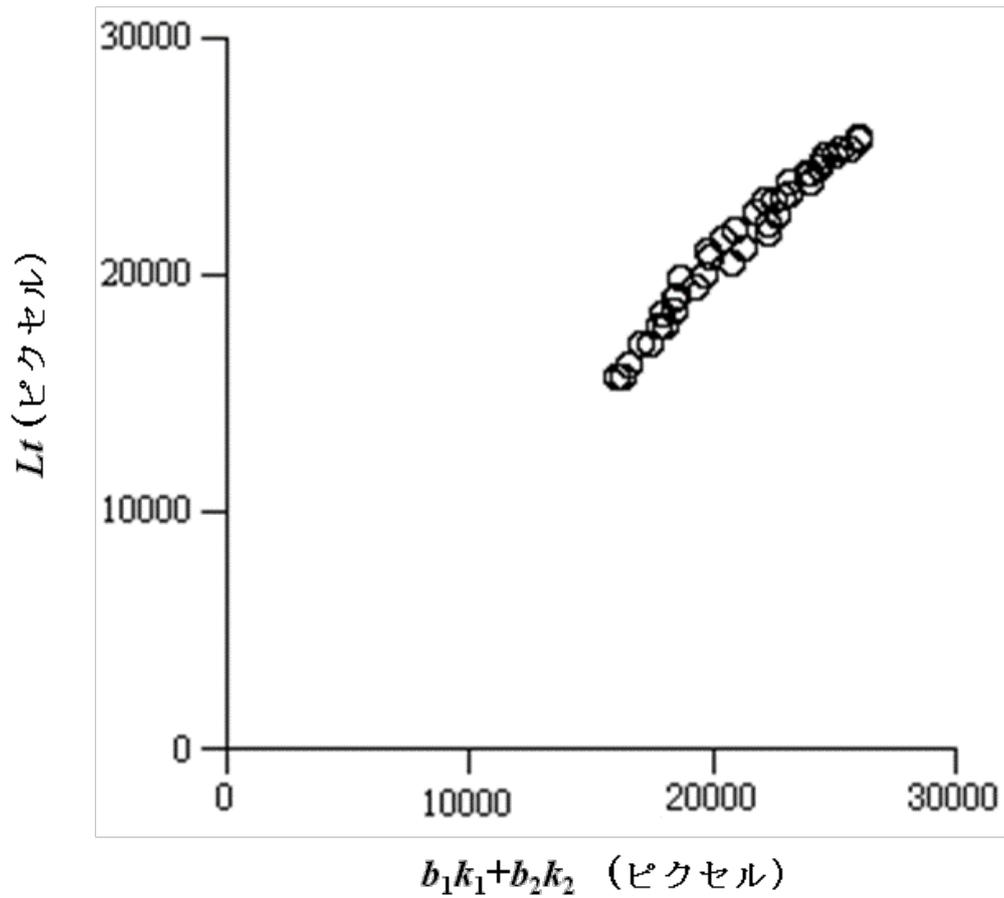


図 12  $Lt$  と  $b_1k_1+b_2k_2$  の当てはまり度の 1 例  
( $R^2=0.976$ )

表 3 各個体の画像解析でのモデル当てはまり決定係数

各個体	決定係数
個体1	0.974
個体2	0.976
個体3	0.970
個体4	0.951
個体5	0.967
個体6	0.936
個体7	0.903

平均 : 0.945

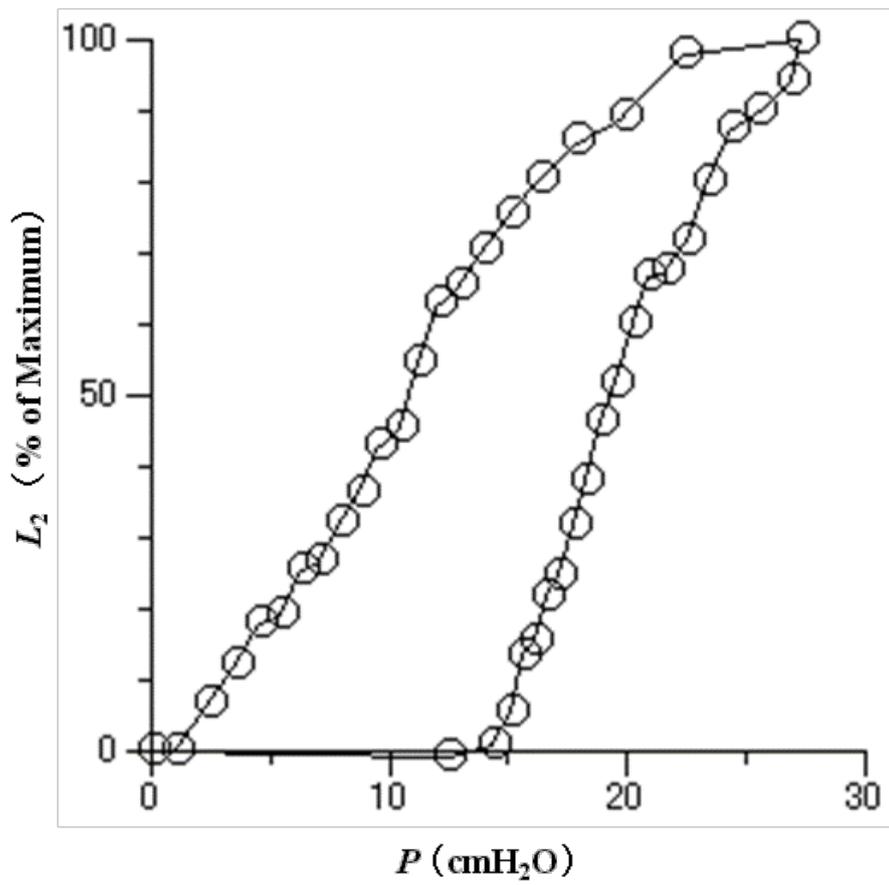


図 13 摘出後の  $P$ - $L_2$  曲線

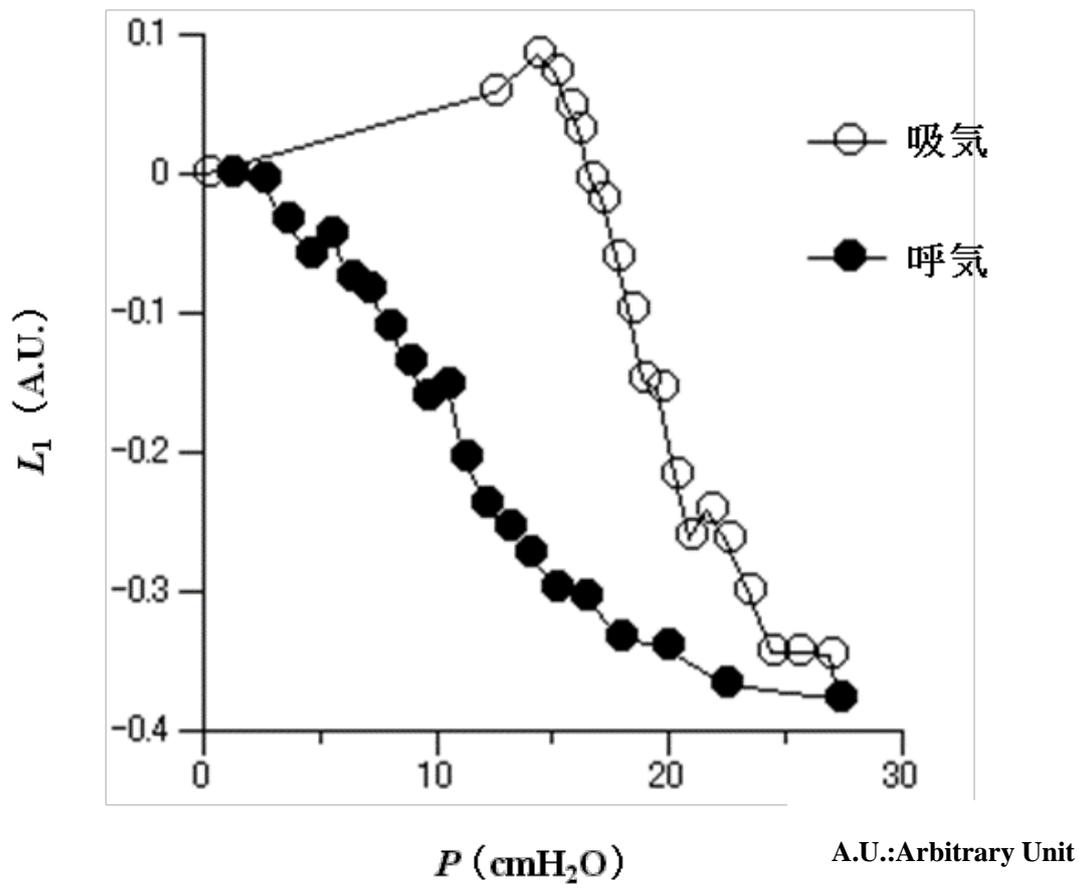
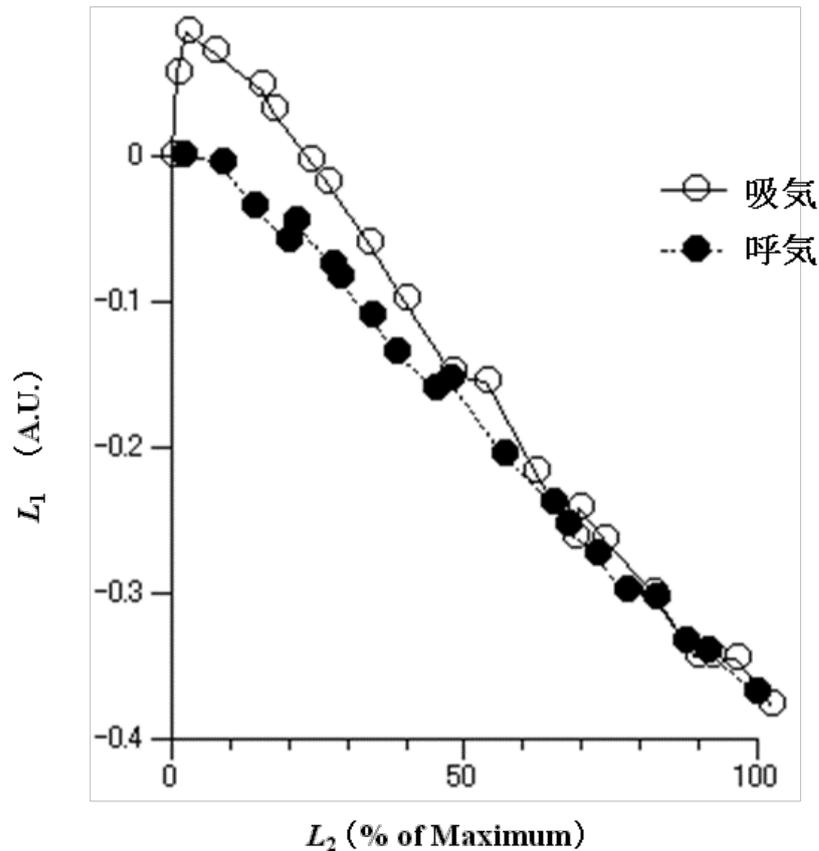


図 14 摘出後の  $P$ - $L_1$  曲線



A.U.:Arbitrary Unit

図 15 抽出後の  $L_1$ - $L_2$  曲線

(6-3) NPV モデルから得られた結果との比較

NPV モデルから得られた結果を、画像データの解析から得られた結果と比較した。含気部の大きさ  $L_2$  は  $V$  に対応し、非含気部の大きさ  $L_1$  は、その減少分が  $N$  に対応すると考えることができる。そこで  $P$ - $V$  曲線と  $P$ - $L_2$  曲線(図 16),  $P$ - $N$  曲線と  $P$ - $L_1$  曲線(図 17),  $V$ - $N$  曲線と  $L_2$ - $L_1$  曲線(図 18)を比較した。ここで  $L_1$  については、対比し易いように値の正負を反転して表記した ( $invL_1$ )。図 16-18 において、 $V$  および  $L_2$ ,  $N$  および  $invL_1$  はともに、定性的にはよく似た動態を示し

た。V-N および  $L_2$ -inv $L_1$  をみると、V および  $L_2$  の大きい領域 ( $P$  が高い領域) では呼気曲線と吸気曲線が重なり、V および  $L_2$  の小さい領域 ( $P$  が低い領域) では吸気曲線に比べ呼気曲線が上方にあった (図 18)。NPV モデルでは、 $f(P)$  の特性によって説明される所見であるが、画像解析においても矛盾がない結果が得られた。

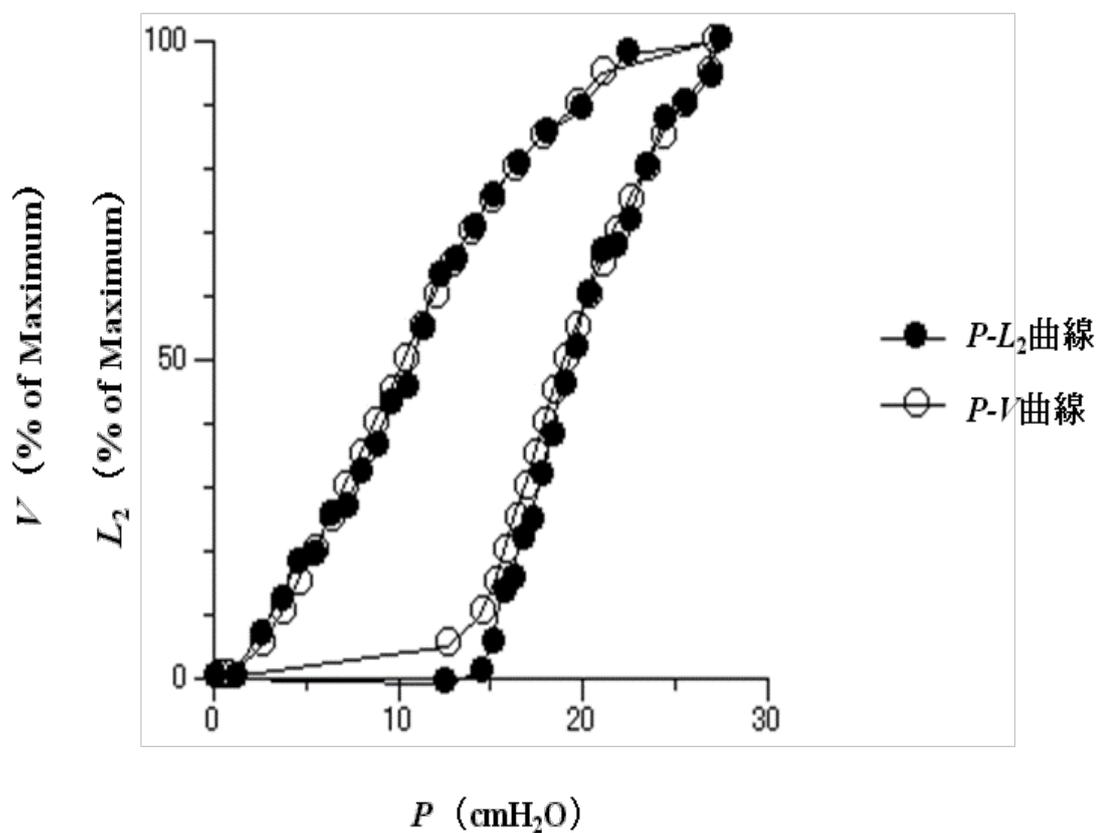


図 16 摘出後の  $P$ - $L_2$  曲線と  $P$ - $V$  曲線

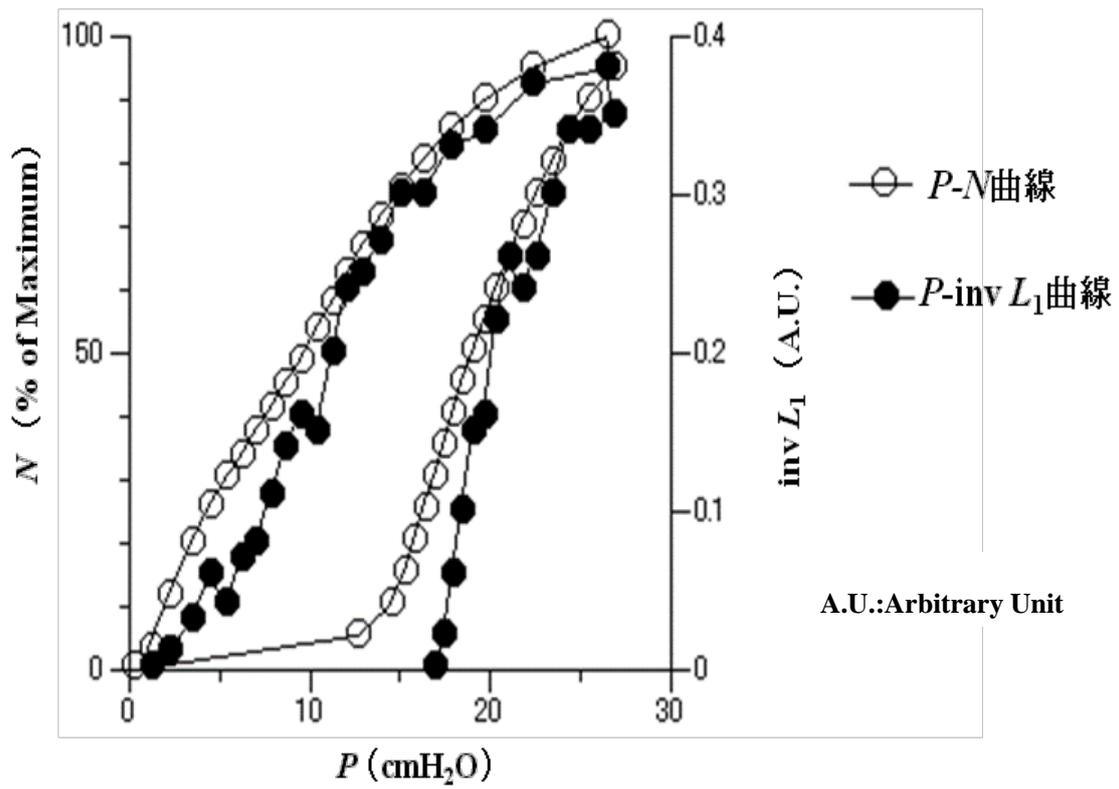


図 17 抽出後の  $P$ - $N$  曲線と  $P$ - $\text{inv}L_1$  曲線  
 $\text{inv}L_1$  は 0 以上の範囲を示す。

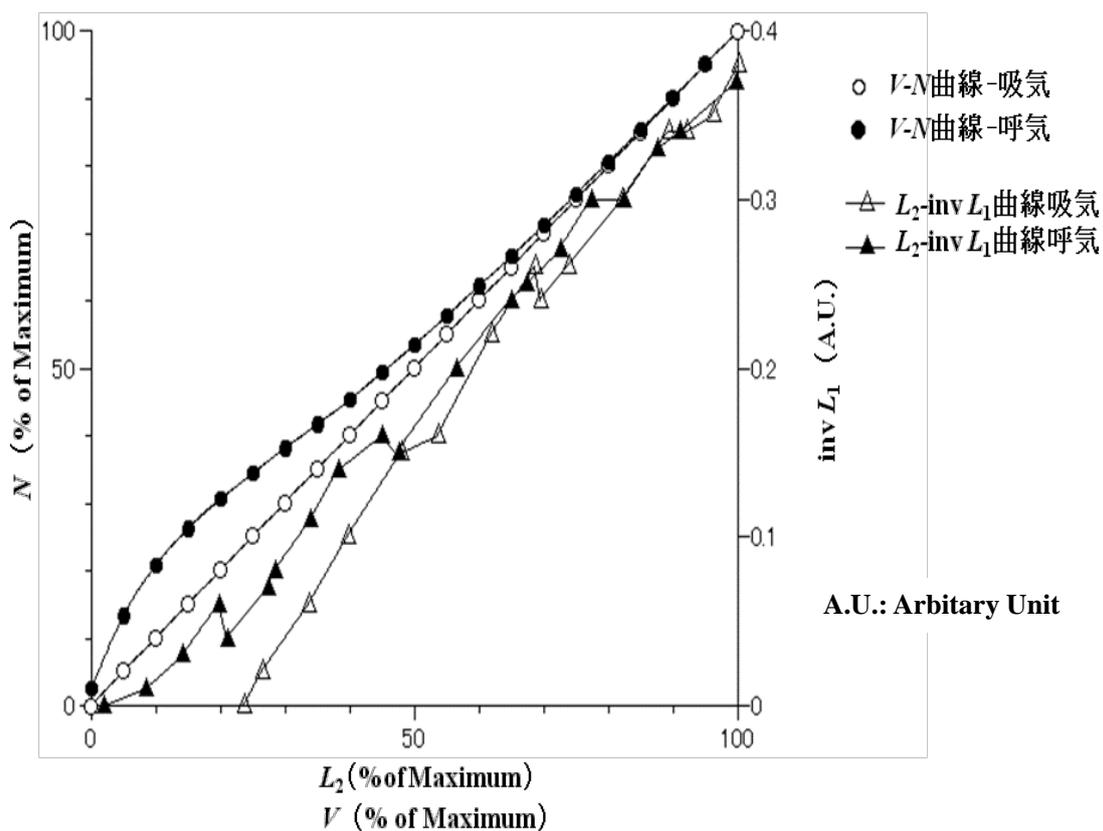


図 18 摘出後の  $V$ - $N$  曲線と  $L_2$ - $inv L_1$  曲線  
 $inv L_1$  は 0 以上の範囲を示す。

(7) 損傷後(胸腔内)肺の  $N$  の動態

結果(5)および(6)から, NPV モデルによる  $N$  の評価の妥当性が確認できたため, 次に, 損傷後の  $P$ - $V$  曲線および FRC から, 損傷後(胸腔内)肺の  $N$  の動態を評価した(方法(10-2))。各個体について, 結果(4)で求められた  $f(P)$  を用いて,  $P$ - $N$  曲線,  $V$ - $N$  曲線を得た。結果(5)と同様に,  $V$  および  $N$  については, それぞれ, 吸気開始時が 0%, 吸気終了時が 100% となるよう変換することにより標準化した。

標準化された  $V$  および  $N$  について 7 個体の平均値を計算し、 $P$ - $N$  曲線(図 19)、 $V$ - $N$  曲線(図 20)を求めた。 $P$ - $N$  曲線を見ると、摘出肺と同様、吸気では  $P$  の増加とともに、とくに  $P = 10 \sim 15 \text{cmH}_2\text{O}$  以上で、 $N$  の増加がみられ、呼気では  $P$  の低下とともに  $N$  の減少が連続的にみられた(図 19)。 $V$ - $N$  曲線では、 $V$  の増加に伴い  $N$  の上昇、 $V$  の低下に伴い  $N$  の減少がみられた。また  $V$  の高い領域では吸気と呼気は重なるが、 $V$  の低い領域になるにつれ呼気が上位へ変位していた(図 20)。

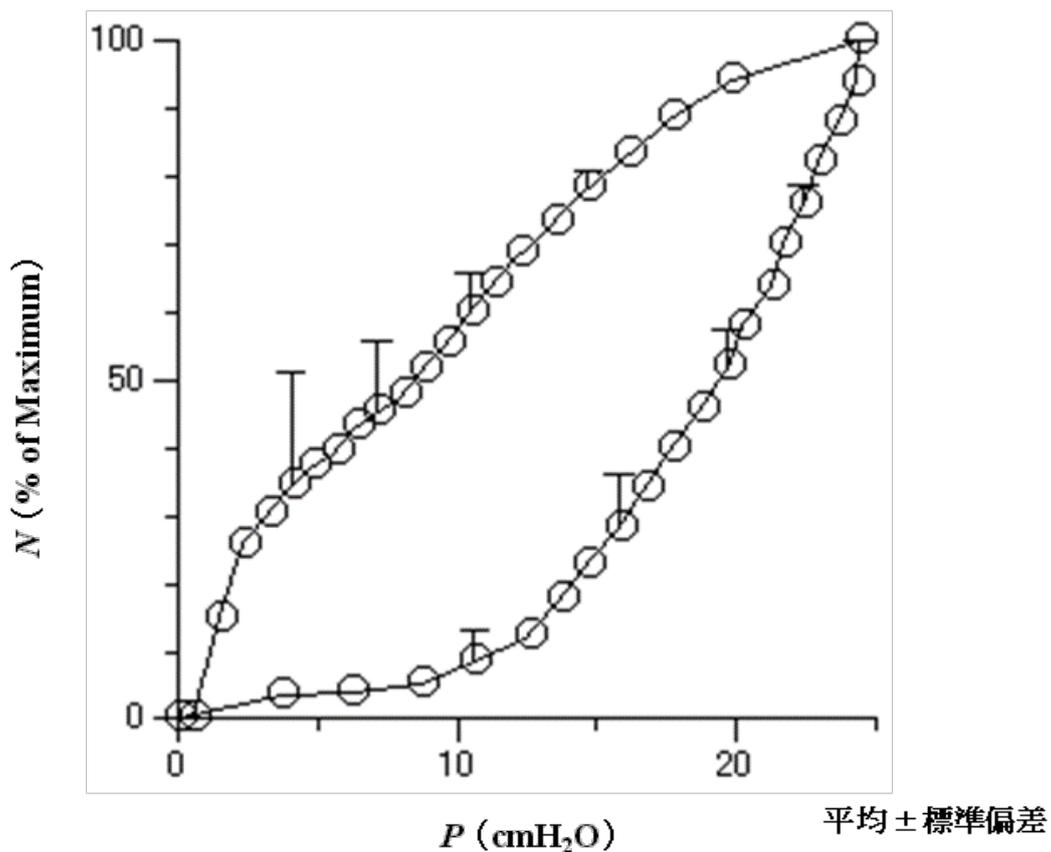


図 19 損傷後の  $P$ - $N$  曲線

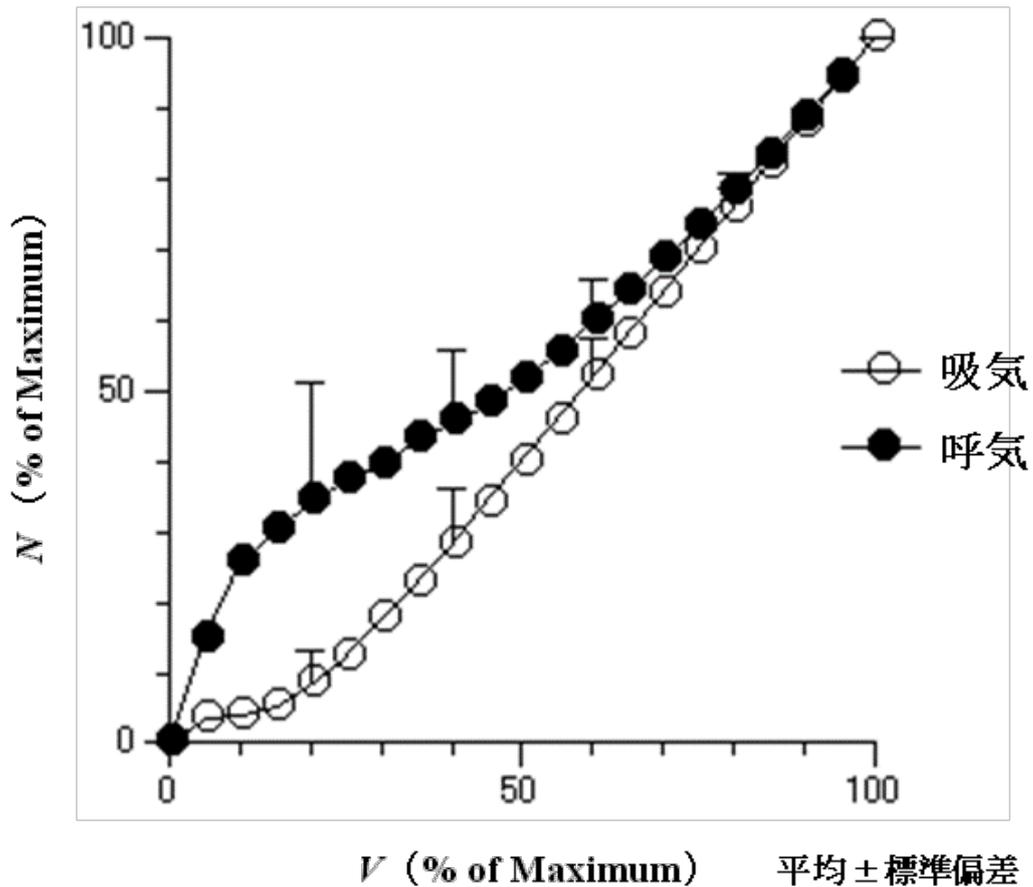


図 20 損傷後の V-N 曲線

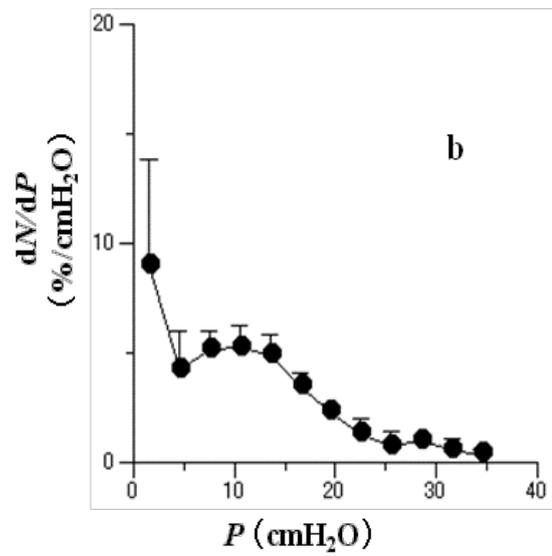
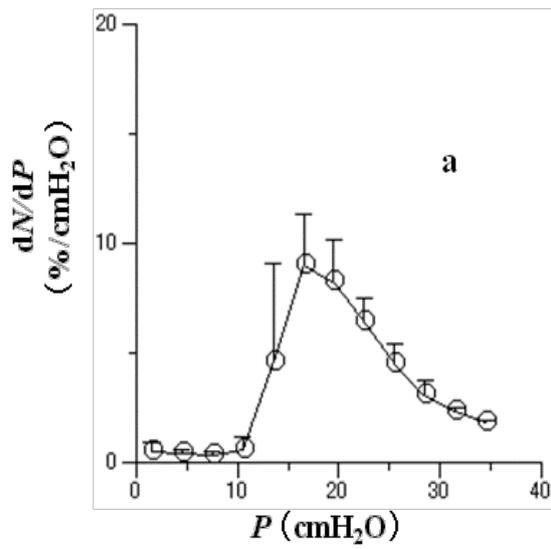
(8)  $dN/dP$  の評価

$P$ - $N$  曲線を  $P$  で微分 ( $3\text{cmH}_2\text{O}$  毎) し,  $P$ - $dN/dP$  曲線を得た。この曲線の高さは,  $N$  の変化の大きさであり, 吸気 ( $P$  が増加する過程) ではリクルートメント, 呼気 ( $P$  が減少する過程) ではディリクルートメントの大きさを表している。

図 21 に摘出後の結果を示す。吸気では  $P = 15 \sim 20\text{cmH}_2\text{O}$  にかけて  $dN/dP$  のピークがあり, それ以上の  $P$  で常に  $dN/dP > 0$  であった (図 21a)。すなわち,  $P = 15 \sim 20\text{cmH}_2\text{O}$  にかけて大きいリクルートメントがあり, それ以上の  $P$  でもリクル

ートメントが続くことを示している。一方、呼気では  $P$  が高い領域での変化は少ないが、 $20\text{cmH}_2\text{O}$  以下からディリクルートメントが増え続け、呼気後半に大きくなる傾向がみられた(図 21b)。

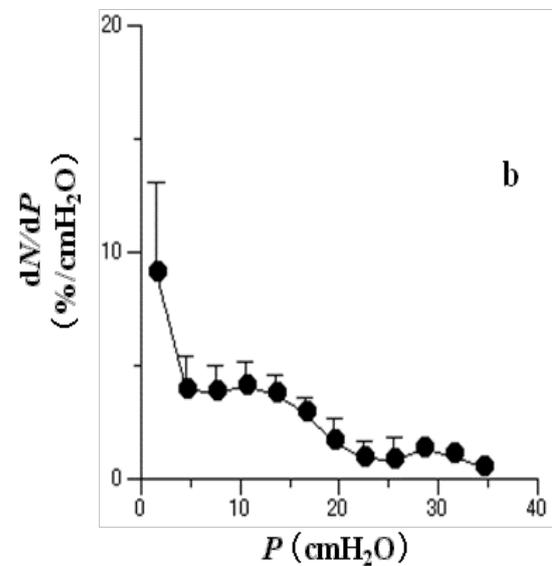
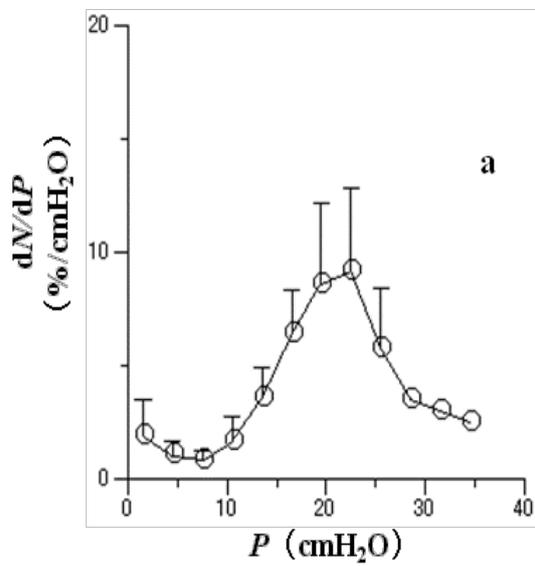
図 22 に損傷後胸腔内肺の結果を示す。吸気では、平均でみると  $P = 20\sim 25\text{cmH}_2\text{O}$  にかけてリクルートメントが大きかったが(図 22a), 各個体をみると、それぞれの最高圧付近でリクルートメントが大きかった(図 23)。呼気では、呼気開始時からディリクルートメントが続けてみられ、呼気後半である  $P = 10\text{cmH}_2\text{O}$  以下で強くなる傾向がみられた(図 22b)。各個体をみても、多くの個体は  $P = 10\text{cmH}_2\text{O}$  以下でディリクルートメントが大きかった(図 24)。



平均 ± 標準偏差

図 21 摘出後の  $P$ - $dN/dP$

a : 吸気, b : 呼気



平均 ± 標準偏差

図 22 損傷後の  $P$ - $dN/dP$

a : 吸気, b : 呼気

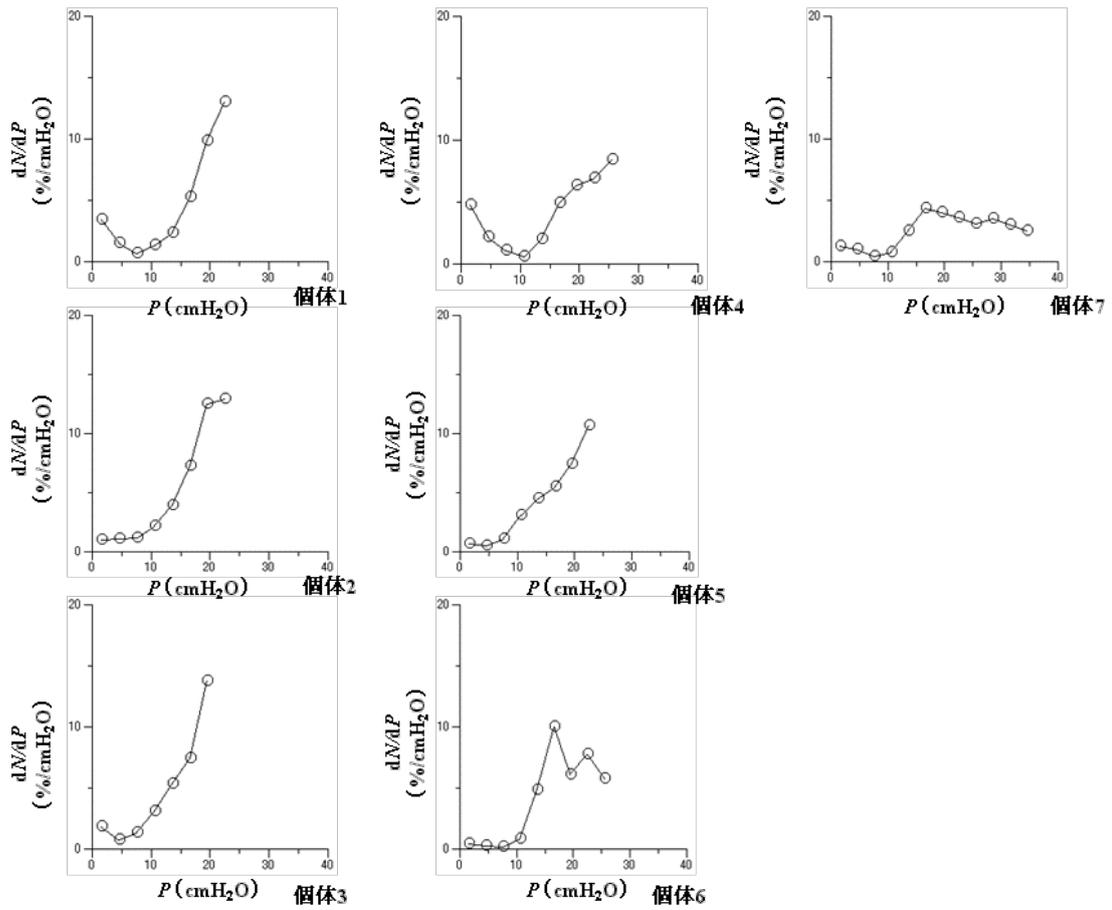


図 23 損傷後個体毎の  $P$ - $\frac{dN}{dP}$  (吸気)

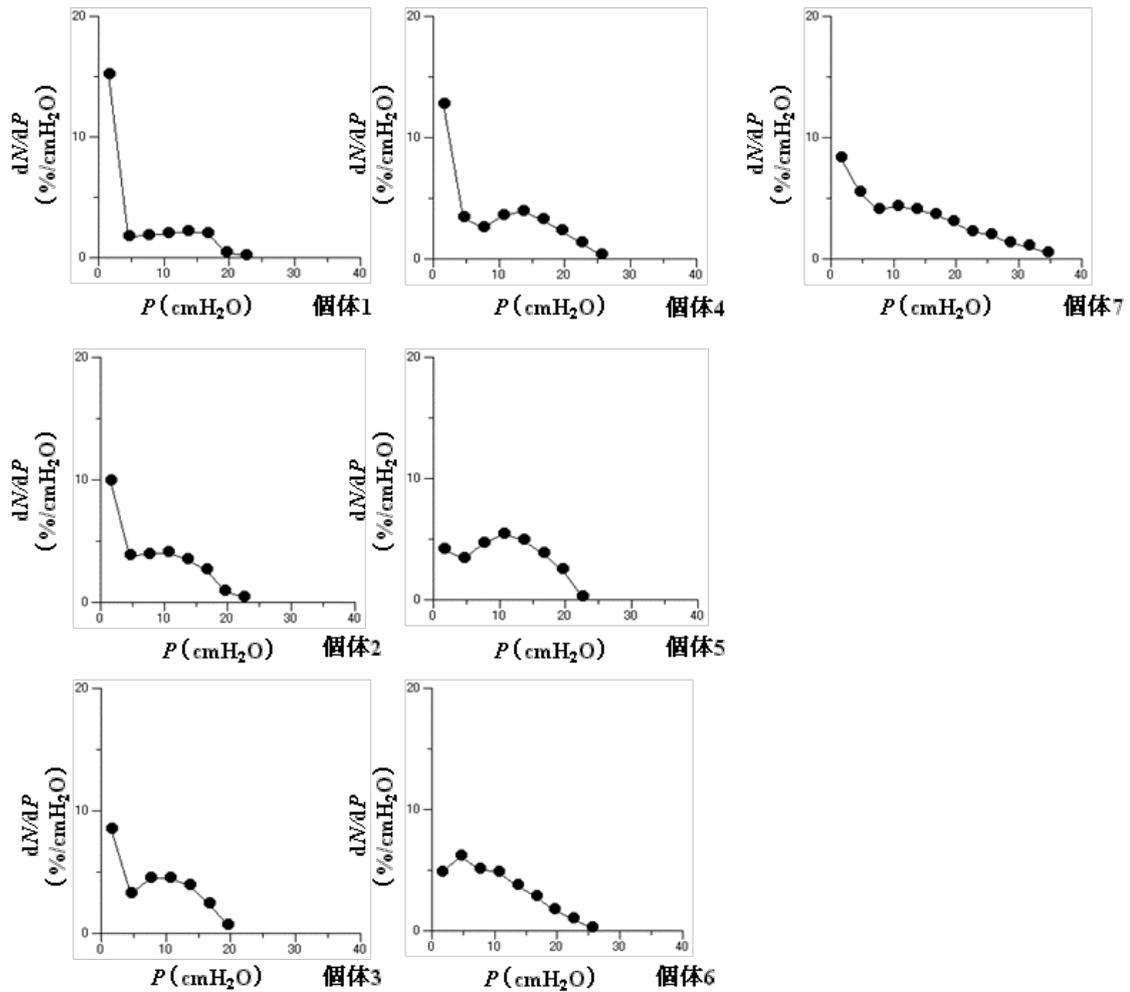


図 24 損傷後個体毎の  $P$ - $dN/dP$  (呼気)

(9) 静的に取得された  $P$ - $V$  曲線と動的に取得された  $P$ - $V$  曲線の比較

損傷後の肺に対して 120ml/min, 240ml/min, 大気開放の 3 手技の呼気  $P$ - $V$  曲線を比較した。3 手技とも同様な波形を示し、手技間に有意な差は認めなかった (図 25)。図 26 に大気開放の呼気フローと換気量の変化を示す。損傷後の呼気ピークフローの平均は  $0.17 \pm 0.02 \text{L/sec}$  であり、約 0.3 秒で換気量の 50% が呼出されていた。図 27 に呼気 3 手技での  $P$ - $N$  曲線, 図 28 に  $V$ - $N$  曲線を示す。呼気 3

手技間による差はみられず同様な波形を示した。摘出後についても 3 手技の比較を行ったが、損傷肺と同様な結果が得られた。

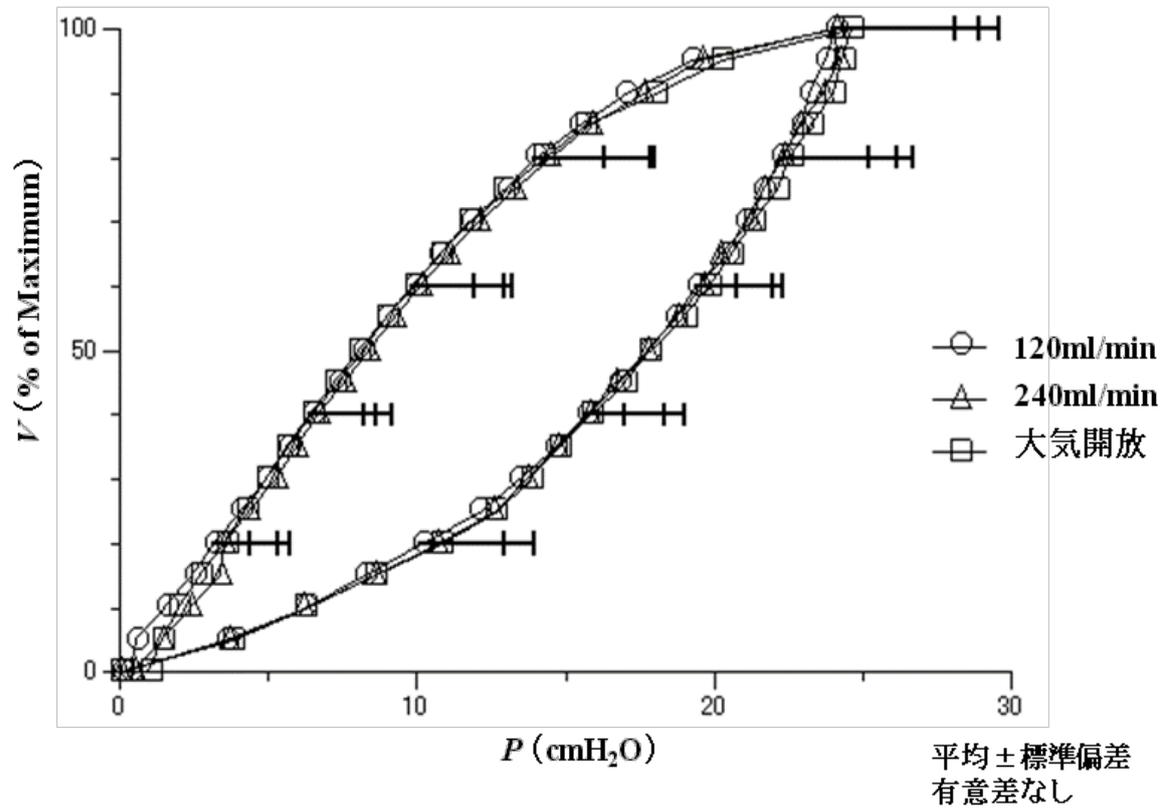


図 25 損傷後  $P$ - $V$  曲線の呼気 3 手技間比較

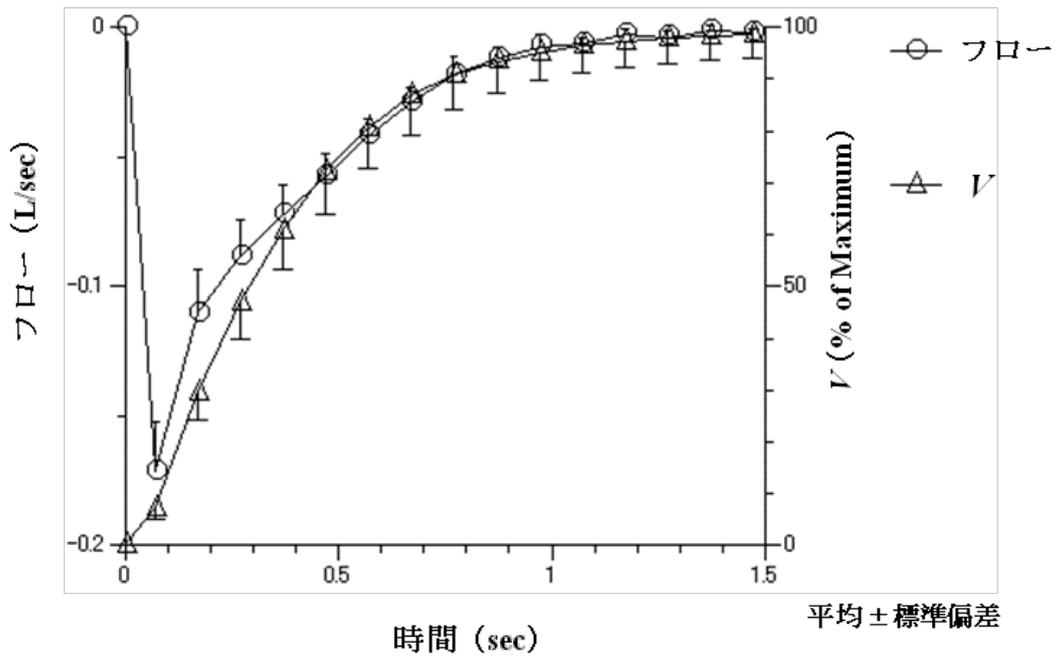


図 26 損傷後大気開放時の呼気フローと V の時系変化

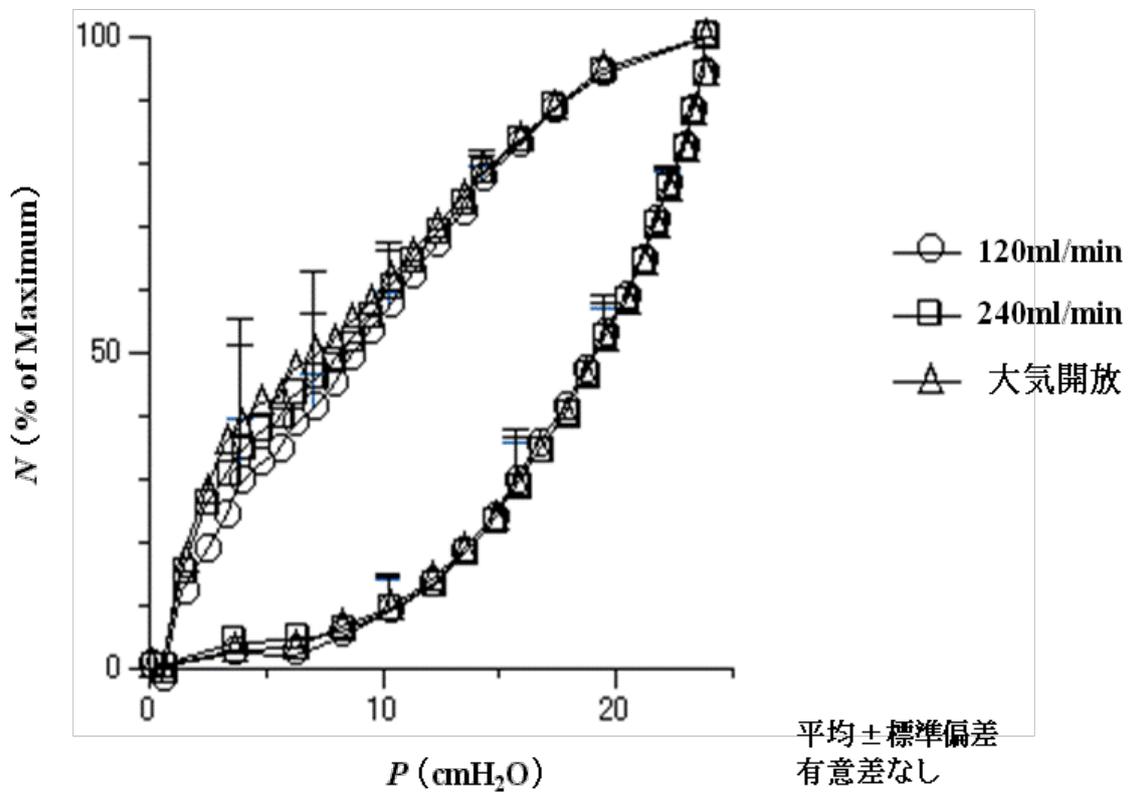


図 27 損傷後 P-N 曲線の呼気 3 手技間比較

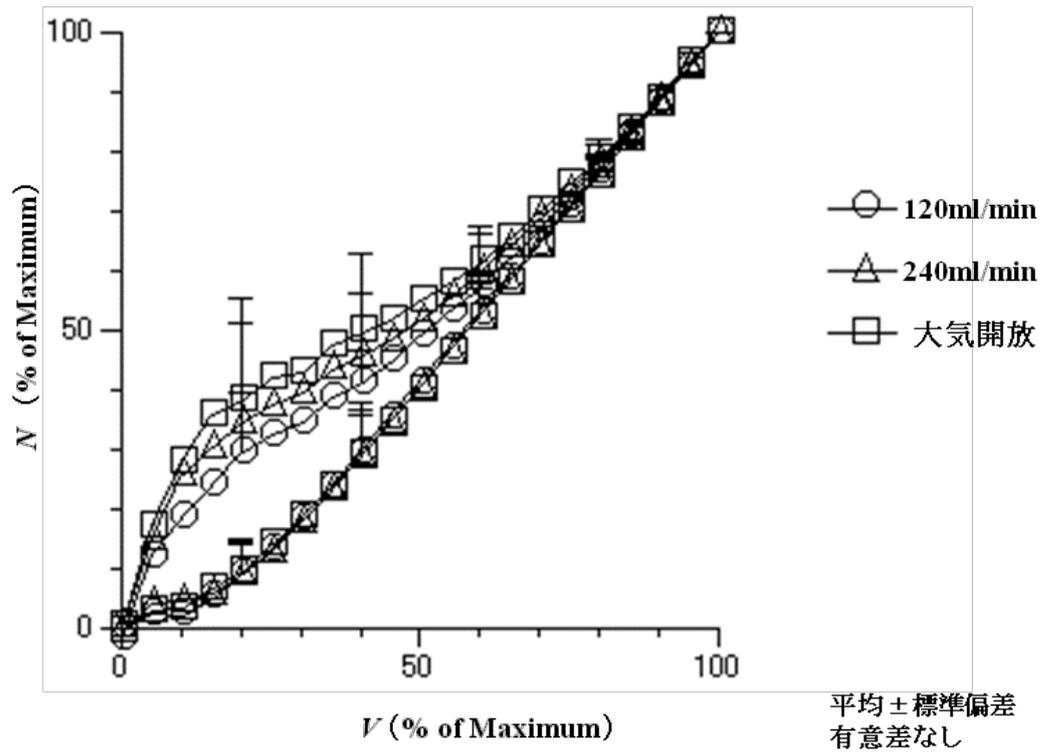


図 28 損傷後  $V$ - $N$  曲線の呼気 3 手技間比較

## 考察

本研究では、新しく導入した NPV モデルに基づき、肺胞の圧依存特性  $f(P)$  を用いて  $P$ - $V$  曲線より含気肺胞数を反映する  $N$  を導くことができた。また、静的および動的に取得した呼気  $P$ - $V$  曲線を比較した結果、両者に大きな差異がないことを確認できた。

### NPV モデル

肺胞の状態は多様であり、リクルートメント・ディリクルートメントという現象を正確に定義することは困難と考えられる。リクルートメント・ディリクルートメントを定量化しようとするならば、何らかの方法でこの現象を単純化する必要がある。本研究においても、肺の状態を単純化するために仮定を設け、それに基づき NPV モデルを導入した。

ALI/ARDS では、肺コンプライアンスの低下が特徴的である。この肺を構成する肺胞については、極論すれば、2 つの解釈が考えられる。ひとつは、「肺胞の数は変わらないが、各肺胞のコンプライアンスが低下している」というものであり、もうひとつは、「各肺胞のコンプライアンスは変わらないが、肺胞の数が減少している」というものである。ここで、FRC が肺胞の数に比例するとすれ

ば、以上のふたつの解釈の妥当性は、コンプライアンスと FRC を測定することで判断できる。すなわち、前者であれば、FRC は変わらずコンプライアンスが低下し、後者であれば、FRC とコンプライアンスは比例しながらともに低下する。Gattinoni らのグループは、肺損傷の有無に関わらず、肺エラスタンスと FRC は反比例の関係にある、すなわち、肺コンプライアンス(肺エラスタンスの逆数)と FRC が比例することを示した<sup>43)</sup>。本研究においても、損傷前に比べ損傷後では肺コンプライアンスは約 70%低下し、FRC は約 65%減少した(表 1)。これらの知見は、後者である「各肺胞のコンプライアンスは変わらないが、肺胞の数が減少している」という解釈を支持する。NPV モデルの導入に際して採用した仮定はこの解釈に基づいている。

#### 圧依存特性 $f(P)$

肺損傷前の  $P$ - $V$  曲線が S 字状であることから、圧依存性特性  $f(P)$  も S 字状曲線であると推測される。一般に S 字状曲線の適合に使用される関数としては、logistic 関数や Hill 関数などが挙げられる。今回、いずれの関数を使用しても損傷前の  $P$ - $V$  曲線への適合 ( $P = 0 \sim 15 \text{cmH}_2\text{O}$ ) は良好であったが、 $P$  の大きい領域 ( $P > 20 \text{cmH}_2\text{O}$ ) へ外挿した場合に関数によって若干の差があった。損傷前  $P$ - $V$  曲線を十分に広い範囲で得た上で(たとえば  $P = 0 \sim 30 \text{cmH}_2\text{O}$ )、 $f(P)$  の適合にふさ

わしい関数を模索することも今後の課題である。

$f(P)$ を得るために損傷前の呼気  $P-V$  曲線をもとに  $a_1, a_2, a_3$  を求めた。肺の損傷がない状態においては肺泡虚脱が生じておらずリクルートメントは生じないとされており<sup>48)</sup>、肺泡の状態が最も一定であると考えられた。 $f(P)$ はS字状、すなわち、立ち上がりの部分を経てプラトーに達する曲線である。パラメータ  $a_1, a_2, a_3$  は、それぞれプラトーの高さ、立ち上がり部分の傾き、立ち上がり部分の位置(左右)を決める。 $P-V_L$  曲線から  $N$  を求める際、 $a_1$  は  $P-N$  あるいは  $P-dN/dP$  曲線の形状を変えず、縦軸方向への拡大縮小のみに関わる。一方、 $a_2$  および  $a_3$  は、 $P-N$  あるいは  $P-dN/dP$  曲線の形状を変えうる。これらのパラメータの個体差をみると、 $a_1$  については個体差がやや大きいものの、 $a_2$  および  $a_3$  については個体差が比較的小さい。臨床適用を考えたとき、すべての個体に共通のパラメータをみいだせるかは重要な点となるが、これらの個体差を克服できるのか、さらに検討が必要である。

#### 画像解析による非含気部・含気部の評価

換気中の肺をビデオあるいはカメラにて撮影し、非含気部・含気部の動態を調べた研究はこれまでも存在する。たとえば、Albert らのグループは、摘出肺を撮影し、“dark red”を呈する領域を非含気部、“light pink”を呈する領域を含気

部として、吸気中のリクルートメントを評価した<sup>49)</sup>。この種の検討には、多くの不確定要素が入り込む余地がある。たとえば、一側表面のみの撮影となるため、肺の非一様性(背側と腹側、表面と内部)に起因する局所的動態が結果に影響を与える可能性がある。また、非含気部および含気部の分離条件を自動的に決定するアルゴリズムを構築することは難しく、主観的判断が入る可能性がある。さらに、実際には肺胞の状態は多様であるため、画像上のすべての部分を非含気部または含気部のどちらかに分類できるとする前提には根本的な問題があるといえる。以上にみるように、画像による非含気部・含気部の解析には解決の難しい問題があるのも事実であるが、たとえば、他の方法の検証として使用することは可能であると考ええる。NPV モデルによる  $P$ - $V$  曲線解析の結果と画像解析の結果が矛盾しないことは(結果(6-3))、両解析法の妥当性を同時に示せたと考ええる。

本研究では、肺背面において損傷が強くみられること、また、その面積が広く換気量の変化をとらえやすいことなどを考慮し、背側表面の撮影データを用いた。しかしながら、損傷が一様でないことは、結果に影響を与えたかもしれない。また、虚脱肺胞の再開通が肺内部と表面とで同時に起こるとは限らず、やはり結果を修飾した可能性がある。非含気部および含気部の判定は、とくに肺容量が小さい場合に難しい。たとえば、気道が閉塞した肺胞にガスがトラッ

プされた場合、その肺胞は機能的には非含気部であるが、画像上は含気部と判定される可能性がある。また、吸気初期などに存在する、気道は開通しているものの圧依存性の拡張がまだ小さい肺胞は、機能的には含気部であるが、画像上は非含気部と判定されるかもしれない。すべてのピクセルについて非含気部・含気部の判定を下すのは困難であったので、本研究では、代表的非含気部条件および代表的含気部条件を設定し、多変量線形回帰を用いてその大きさを推定する方法を採用し、適合は良好であった(表 3)。この方法について、肺の表面と内部の評価とを対比し検証するなど改良の検討が必要であろう。今回、 $V$ - $N$  曲線と  $L_2$ - $\text{inv}L_1$  曲線を比較すると(図 18)、 $V$  の小さい領域で解離がみられたが、これには肺内の非一様性、肺容量の増加による肺の変形(吸気初期に著しい)、非含気部・含気部の不的確な判定などが寄与している可能性がある。

#### 損傷後肺のリクルートメント・ディリクルートメント

測定された損傷後  $P$ - $V$  曲線および FRC より  $P$ - $V_L$  曲線を得た後、NPV モデルに基づき、各個体固有の  $f(P)$  を使用して、 $P$ - $N$  曲線を求めた。 $N$  の増加・減少は、含気肺胞の増加・減少、すなわち、肺胞のリクルートメント・ディリクルートメントを意味する。

吸気においては、吸気全体を通じてリクルートメントが生じているが、とく

に  $P$ - $V$  曲線の LIP から増える傾向にあった(図 4, 19)。 $P$ - $V$  曲線の LIP はリクルートメントが強く生じているポイントとして PEEP 設定の指標にされてきたが<sup>18)</sup>、今回、LIP はリクルートメントが生じ始めるポイントであり、それより大きい圧では連続してリクルートメントが生じることが示された。 $P$ - $dN/dP$  曲線を見ると、 $P = 20\text{cmH}_2\text{O}$  周囲で最もリクルートメントが大きくなる傾向がみられた(図 22)。Crotti ら<sup>33)</sup>、Pelosi ら<sup>50)</sup>は、複数のプラトー圧と PEEP の設定で CT 撮影を行い、リクルートメントは  $20\sim 25\text{cmH}_2\text{O}$  周囲で多くみられたとしている。また、ARDS を対象にした Crotti らの報告<sup>33)</sup>では、圧が  $20\sim 25\text{cmH}_2\text{O}$  と  $40\text{cmH}_2\text{O}$  の 2 ヶ所でリクルートメントの増加がみられ、前者は虚脱細気道の再開通、後者は虚脱肺胞の再膨張によると述べている。呼気においても、呼気開始から連続的にディリクルートメントが生じており、呼気終末へ移行するにつれ増加し、 $5\text{cmH}_2\text{O}$  以下で最も大きくなる傾向がみられた(図 22)。CT 所見を解析した報告では、ディリクルートメントは気道内圧が高い領域では少ないが、気道内圧が  $15\text{cmH}_2\text{O}$  以下になると強く生じるとしている<sup>33)</sup>。

CT を用いずに、経肺圧とリクルートメント・ディリクルートメントの関係を調査した研究もある。胸腔内へ挿入されたマイクロビデオの所見を評価したものの<sup>36),51)</sup>や、摘出肺をホルマリン固定顕微鏡下で形態学的に評価したもの<sup>52),53)</sup>、などがあり、これらにおいても、吸気における含気肺胞数の連続的な増加、呼

気における含気肺胞数の連続的な減少が観察されている。以上にみるように、本研究の結果は、これまでの知見、とくに、現在のスタンダードである CT 撮影により得られた知見や他の報告と矛盾しなかった。

#### *P-V* 曲線の静的および動的特性

実際の人工呼吸は動的である一方、CT 撮影や *P-V* 曲線取得を含め、多くの測定は静的に行われた方が精度がよいと考えられる。人工呼吸中のリクルートメント・ディリクルートメント動態の理解に、静的条件で取得したデータの解析結果を適用しようとするならば、静的に得られた結果と動的に得られた結果にどの程度の差異があるのかを知る必要がある。

呼気における肺容量の減少には、圧依存性の収縮とディリクルートメントが寄与する。これら 2 つの現象の時間スケール(時定数)が大きく異なる場合、低速フローによる呼気においては両方の現象が関与し、高速フローによる呼気においては時間スケールの小さい現象のみが関与すると考えられる。すなわち、低速フロー呼気と高速フロー呼気とでは、異なった動態が得られると予想された。しかしながら、損傷後肺の呼気において、低速一定フロー(2ml/sec)と指数関数型フロー(最大 170ml/sec) (図 26) とでは、*P-V* 曲線や *P-N* 曲線に大きな差異はなかった(図 25, 27)。損傷後の肺においては、圧依存性収縮およびディリク

ルートメントは両方ともに寄与していることから、両現象の時間スケールが今回の実験の時間スケールに比べてともに小さかった可能性が考えられる。

#### 動物・肺障害モデル

ALI/ARDS を想定した肺障害モデルにはオレイン酸，エンドトキシン，気管支肺胞洗浄法，塩酸注入や侵襲的人工呼吸設定などが用いられる<sup>39),40),54),55)</sup>。オレイン酸による肺障害モデルは血管透過性亢進による肺水腫の病態を示し<sup>39),40),56)</sup>，エンドトキシンでは，エンドトキシンによって刺激を受けたマクロファージや血管内皮細胞などから産生されるサイトカイン，血小板活性化因子などの作用により過剰炎症反応が惹起され肺障害が生じ，敗血症モデルとされる<sup>39),40),55)</sup>。塩酸注入では誤嚥性肺炎の病態を示し<sup>40),55)</sup>，気管支肺胞洗浄法は肺胞の浮腫による圧迫性無気肺やサーファクタントの減少による肺胞虚脱が主病態となるモデルとされる<sup>39),40),57)</sup>。今回の研究では気管支肺胞洗浄法後に人工呼吸器の PEEP をはずし呼気終末での肺胞虚脱を図る侵襲的人工呼吸を行った。これは肺胞の拡張と収縮を繰り返し肺胞上皮への損傷が加わるとされる<sup>40)</sup>。今回の研究と同様な状況で行われた先行研究において，気管支肺胞洗浄法と侵襲的人工呼吸設定を組み合わせた肺障害モデルにおける病理組織の検討では，肺胞虚脱と肺胞壁肥厚に加え肺胞出血や肺胞内への好中球の浸潤がみられた<sup>41),42)</sup>。しかし気管

支肺胞洗浄法による肺障害モデルはオレイン酸による肺障害モデルに比べ、肺胞虚脱部位が気道内圧の上昇により開放されやすいとの報告もみられる<sup>56),57)</sup>。

肺障害モデルについて、オレイン酸と気管支肺胞洗浄法を比較した研究では  $P$ - $V$  曲線<sup>42),54),57)</sup>、 $FRC$ <sup>54)</sup>で肺障害モデル間に差がないとされている。このように肺障害モデルにより換気力学的には大きな差異がないとする報告がある。本研究では  $P$ - $V$  曲線から導かれた  $NPV$  モデルをもとにリクルートメントとディリクルートメントの評価を行うため、これらの評価は換気力学的に差異が少ない場合モデルの作成手法による違いは少ないことが考えられるが、肺障害モデルの影響を考慮に入れたさらなる検討が必要と考えられる。

また、肺損傷前の  $P$ - $V$  曲線をもとに  $f(P)$  を求めたが、ウサギでは  $f(P)$  の立ち上がりが早く、ほぼ  $P = 10\text{cmH}_2\text{O}$  でプラトーに達した (図 6)。そのため、肺損傷後においてリクルートメントの多くは、肺胞の拡張が圧依存性を失ったところで生じていた。種によって  $f(P)$  が異なる可能性は十分にあると思われる。しかし、その差異がリクルートメント動態にいかなる影響を与えるかは今後の検討課題である。

#### 臨床への応用と今後の課題

リクルートメント・ディリクルートメントの評価を人工呼吸器装着中に実施

することは、個別的な人工呼吸器の設定、治療経過の評価などを容易にする。

特に呼気でのディリクルートメント曲線は、PEEP設定の目安となることが期待される。

臨床応用に際する問題点としては、各個体の  $f(P)$  を求める必要があること、FRCの測定が必要なこと、食道内圧測定が必要なことなどが挙げられる。本研究においては、各個体の  $f(P)$  を損傷前のデータから得た。しかしながら、ALI/ARDSにて人工呼吸器を装着される患者については、損傷前のデータが得られるわけではなく、個別の  $f(P)$  をどう設定するかが課題となる。FRCについては、近年、複数の人工呼吸器で測定が可能となっている<sup>58),59)</sup>。これらは窒素洗い出し法を応用した手法でベッドサイドでの測定が可能となり、臨床的に受け入れられる精度とされている<sup>60)</sup>。これらのデータとの組み合わせも今後期待できる。また、吸気開始では  $N$  の変化は少ない傾向にあり(図19)、低圧領域ではリクルートメントが生じにくいことが示されている。式2)より、リクルートメント・ディリクルートメントがない場合(例えば吸気初期)、 $P$ - $V$  曲線の傾きは  $N$  に比例するため、これより FRC を求めることも可能となるかもしれない。

今回、静的条件で得られた知見が人工呼吸という動的な現象に適用できることが確認された。静的条件で得られた  $P$ - $V$  曲線では、気道抵抗による影響が排除され、肺胞内圧がより正確に評価される。新型人工呼吸器では低速フローに

よる  $P$ - $V$  曲線の自動測定が行われるようになっており，これから得られる知見はそのまま各症例の治療にフィードバックできることになる。静的条件については，機種によってさまざまなフロー条件やフロー様式がありうるが，それらの差異が結果に及ぼす影響も小さいと考えられる。

## 結論

本研究で導入した NPV モデルに基づき、ウサギ損傷肺の  $P$ - $V$  曲線から、含気肺胞数を反映する  $N$  を導いた。モデルに基づく解析の結果は、画像解析を通して検証された。ALI/ARDS の人工呼吸管理において、ベッドサイドで得られる情報から肺のリクルートメント・ディリクルートメントを連続的かつ定量的に評価できることが示された。また、静的および動的に取得した呼気  $P$ - $V$  曲線を比較した結果、両者の特性に大きな差異がないことを確認できた。静的条件で得た情報を、人工呼吸管理にそのままフィードバックできることが示された。

## 謝辞

本研究は、著者が東京大学大学院医学系研究科外科学専攻博士課程在学中、同専攻麻酔科学教室 山田芳嗣教授のご指導のもとに行われました。東京通信病院麻酔科 大辻幹哉先生には、研究の遂行にあたり、多くのご協力をいただきました。東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科心肺統御・麻酔学 中沢弘一准教授，松澤吉保先生，范惟先生，および日本光電工業株式会社 宇都宮秀孝氏には、動物実験の遂行およびデータの解析にあたり、大変丁寧にご指導いただきました。ここに深く感謝いたします。

## 引用文献

- 1) Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1334-1349, 2000.
- 2) Goss CH, Brower RG, Hudson LD et al. Incidence of acute lung injury in the United States. *Crit Care Med* 31: 1607-1611, 2003.
- 3) Fan E, Needham DM, Stewart TE. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 294: 2889-2896, 2005.
- 4) Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 30: 51-61, 2004.
- 5) Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS):1983-1993. *JAMA* 273: 306-309, 1995.
- 6) Endo S, Shibata S, Sato N et al. A prospective cohort study of ALI/ARDS in the Tohoku district of Japan (second report). *J Anesth* 24, 351-358, 2010.
- 7) Hudson LD, Steinberg KP. Epidemiology of acute lung injury and ARDS. *Chest* 116: 74S-82S, 1999.
- 8) Li G, Malinchoc M, Cartin-Cebe R, et al. Eight year trend of acute respiratory

distress syndrome: A population-based study in Olmsted county, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 59-66, 2011. Epub 2010 Aug 6.

9) Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C et al. Effect of Mechanical Ventilation on Inflammatory Mediators in Patients with acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. *JAMA* 281: 54-61, 1999.

10) Chu EK, Whitehead T, Slutsky S. Effects of cyclic opening and closing at low-and high-volume ventilation on bronchoalveolar lavage cytokines. *Crit Care Med* 32: 168-174, 2004.

11) Suh GY, Koh Y, Chung MP et al. Repeated derecruitment accentuate lung injury during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 30: 1848-1853, 2002.

12) Gattinoni L, Pesenti A, The concept of “baby lung”. *Intensive Care Med* 31: 776-784, 2005.

13) Lu Q, Constantin JM, Nieszkowska A et al. Measurement of alveolar derecruitment in patients with acute lung injury: computerized tomography versus pressure-volume curve. *Crit Care* 10: R95, 2006.

14) Nieszkowska A, Lu Q, Viera S et al. Incidence and regional distribution of lung overinflation during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 32: 1496-1503, 2004.

- 15) Barbas CS, de Matos GF, Pincelli MP, et al. Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high positive end expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care*, 11: 18-28, 2005.
- 16) Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of total volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1807-1814, 1995.
- 17) Marini JJ. How to recruit the injured lung. *Minerva Anestesiol* 69: 193-200, 2003.
- 18) Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338: 347-354, 1998.
- 19) dos Santos CC, Slutsky AS. Protective ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 8: 145-147, 2004.
- 20) Hodgson C, Keating JL, Holland AE, et al. Recruitment maneuvers for adults with acute lung injury receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, 2009.
- 21) Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury. A systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 178: 1156-1163, 2008.
- 22) Halter JM, Steinberg JM, Schiller HJ, et al. Positive end-expiratory pressure after a

recruitment maneuver prevents both alveolar collapse and recruitment/derecruitment.

Am J Respir Crit Care Med 167: 1620-1626, 2003.

23) Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.

Systematic review and meta-analysis. JAMA 303: 865-873, 2010.

24) Oba Y, Thameem DM, Zaza T. High levels of PEEP may improve survival in acute respiratory distress syndrome : A meta-analysis. Respir Med 103(8): 1174-81, 2009.

25) Putense C, Theuerkauf N, Zinsering J et al. Meta-analysis: Ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. Ann Intern Med 151, 566-576, 2009.

26) Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome –A randomized controlled trial—. JAMA 299: 637-645, 2008.

27) Mercat A, Richard JM, Vielle B et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome -A randomized controlled trial-. JAMA 299: 646-655, 2008.

28) Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N et al. Higher versus lower positive

end-expiratory pressure in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351: 27-336, 2004.

29) Gattinoni L, Carlesso E, Brazzi L et al. Positive end-expiratory pressure. *Curr Opin Crit Care* 16: 39-44, 2010.

30) Maggiore SM, Richard JC, Brochard L. What has been learnt from P/V curves in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 42: Suppl. 22-26, 2003.

31) Jonson B, Richard JC, Straus C et al. Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury. Evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1172-1178, 1999.

32) Hickling KG. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure. A mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 69-78, 2001.

33) Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure. A clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 131-140, 2001.

34) Downie JM, Nam AJ, Simon BA. Pressure-volume curve does not predict

steady-state lung volume in canine lavage lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 957-962, 2004.

35) Albaiceta GM, Luyando LH, Parra D, et al. Inspiratory vs. expiratory pressure-volume curves to set end-expiratory pressure in acute lung injury. *Intensive Care Med* 31: 1370-1378, 2005.

36) Carney DE, Bredenberg CE, Schiller HJ, et al. The mechanism of lung volume change during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1697-1702, 1999.

37) Demory D, Arnal JM, Wysocki M et al. Recruitability of the lung estimated by the pressure volume curve hysteresis in ARDS patients. *Intensive Care Med* 34: 2019-2025, 2008.

38) Piacentini E, Wysocki M, Blanch L. A new automated method versus continuous positive airway pressure method for measuring pressure-volume curve in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 35: 565-570, 2009.

39) Wang HM, Bodenstein M, Markstaller K. Overview of the pathology of three widely used animal models of acute lung injury. *Eur Surg Res* 40:305-316, 2008.

40) Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295:L379-399, 2008.

- 41) Matsuzawa Y, Nakazawa K, Yamamura A, et al. Airway pressure release ventilation reduces the increase in bronchoalveolar lavage fluid high-mobility group box-1 levels and lung water in experimental acute respiratory distress syndrome induced by lung lavage. *Eur J Anaesthesiol* 27:726-733, 2010.
- 42) Nakazawa K, Yokoyama K, Yamanaka N et al. Effect of positive end-expiratory pressure on inflammatory response in oleic acid-induced lung injury and whole-lung lavage-induced lung injury. *J Anesth* 21:47-54, 2007.
- 43) Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 178: 346-355, 2008.
- 44) Lachmann B, Robertson B, Vogel J. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta anaesth scand* 24: 231-236, 1980.
- 45) Adams AB, Cakar N, Marini JJ. Static and dynamic pressure-volume curves reflect different aspects of respiratory system mechanics in experimental acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 46: 686-693, 2001.
- 46) Marco FD, Sperit LR, Milan B et al. Measurement of functional residual capacity by helium dilution during partial support ventilation: in vitro accuracy and in vivo precision of the method. *Intensive Care Med* 33: 2109-2115, 2007.

- 47) Venegas JG, Harris RS, Simon BA. A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve. *J Appl Physiol* 84(1): 389-395, 1998.
- 48) Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354: 1775-1786, 2006.
- 49) Albert SP, DiRocco J, Allen GB et al. The role of time and pressure on alveolar recruitment. *J Appl Physiol* 106: 757-765, 2009.
- 50) Pelosi P, Goldner M, Mckibben A, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure. An experimental study. *Am J Resp Crit Care Med*, 164: 122-130, 2001.
- 51) Dirocco JD, Carney DE, Nieman GF. Correlation between alveolar recruitment /derecruitment and inflection points on the pressure-volume curve. *Intensive Care Med* 33: 1204-1211, 2007.
- 52) Escolar JD, Escolar MA, Guzman J, et al. Pressure volume curve and alveolar recruitment / de-recruitment. A morphometric model of the respiratory cycle. *Histol Histopathol* 17: 383-392, 2002.
- 53) Escolar JD, Escolar A. Lung hysteresis. a morphological view. *Histol Histopathol* 19: 159-166, 2004.
- 54) Van der Kloot T, Blanch L, Youngblood A, et al. Recruitment maneuvers in three

experimental models of acute lung injury Effect on lung volume and gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1485-1494, 2000.

55) Rosenthal C, Caronia C, Quinn C et al. A comparison among animal models of acute lung injury. *Crit Care Med* 26(5), 912-916, 1998.

56) Karmrodt J, Bletz C, Yuan S et al. Quantification of atelectatic lung volumes in two different porcine models of ARDS. *Br J Anaesth*, 97(6), 883-895, 2006.

57) Luecke T, Meinhardt JP, Herrmann P et al. Oleic acid vs saline solution lung lavage-induced acute lung injury. Effect on lung morphology, pressure – volume relationships, and response to positive end - expiratory pressure. *Chest* 130: 392-401, 2006.

58) Heinze H, Sedemund-Adib B, Heringlake M, et al. Relationship between functional residual capacity, respiratory compliance, and oxygenation in patients ventilated after cardiac surgery. *Respir Care* 55: 587-594, 2010.

59) Bikker IG, Scohy TV, Bogers AJ, et al. Measurement of end-expiratory lung volume in intubated children without interruption of mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 35: 1749-1753, 2009.

60) Heinze H, Schaaf B, Grefer J, et al. The accuracy of the oxygen washout technique for functional residual capacity assessment during spontaneous breathing. *Anesth Analg*

104: 598-604, 2007.