

博士論文

定時手術患者における術前・術中のフローボリューム・  
カーブを用いた換気力学的特性の検討

池 田 貴 充

定時手術患者における術前・術中のフローボリューム・  
カーブを用いた換気力学的特性の検討

所属：東京大学大学院医学系研究科外科学専攻

指導教員：山田芳嗣

著者：池田貴充

## 目次

略語一覧：3 ページ

要旨：5 ページ

序文：6 ページ

方法：14 ページ

結果：25 ページ

考察：43 ページ

結論：65 ページ

謝辞：66 ページ

引用文献：67 ページ

## 略語一覧

最大呼気流量 (maximal expiratory flow):  $\dot{V}_{max}$

最大呼気フローボリューム・カーブ (maximum expiratory flow-volume curve):

MEFV curve

胸腔内圧 (pleural pressure):  $P_{pl}$

肺胞内圧 (alveolar pressure):  $P_{alv}$

肺弾性収縮圧 (elastic recoil pressure):  $P_{el}$

気道開口部の圧 (pressure at the airway opening):  $P_{ao}$

気道内側圧 (lateral pressure):  $P_L$

気道内外圧差 (transmural pressure):  $P_{tm}$

等圧点 (equal pressure point concept): EPP

等圧点より肺胞側の気道抵抗 (upstream resistance):  $R_{us}$

等圧点より口元側の気道抵抗 (downstream resistance):  $R_{ds}$

気道抵抗 (airway resistance):  $R_{aw}$

静肺コンプライアンス (static lung compliance):  $C_{st}$

1 回換気量 (tidal volume):  $TV$

プラトー圧 (plateau pressure):  $P_{plat}$

呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure): PEEP

努力肺活量 (forced vital capacity): FVC

努力肺活量 50%における最大呼気流量:  $\dot{V}_{50}$

努力肺活量 25%における最大呼気流量:  $\dot{V}_{25}$

術前の気道抵抗値 (airway resistance during forced expiration):  $R_{fe}$

術中の気道抵抗値 (airway resistance during mechanical ventilation):  $R_{mv}$

1 回換気量 50%における呼気流量:  $\dot{V}'_{50}$

1 回換気量 25%における呼気流量:  $\dot{V}'_{25}$

圧-時間曲線の呼気相における変曲点 (pressure at the inflection point):  $P_{inf}$

気管チューブの抵抗値 (endotracheal tube resistance):  $R_{ett}$

$R_{mv}$  の補正值 (corrected  $R_{mv}$ ):  $cR_{mv}$

## 要旨

強制呼気時および人工呼吸中のフローボリューム・カーブからは個々の患者の呼吸器系の特性を反映する情報が得られるが、両者を比較した研究は十分に行なわれていない。そこで本研究では、全身麻酔下での定時手術患者を対象とした前向き観察研究を行なった。

フローボリューム・カーブ下降脚の後半部分から計算された術前・術中の気道抵抗値を比較したところ、術前のスパイロメトリー検査で 1 秒率が正常であった患者では両者は近い値を示した。最大呼気流量現象を伴う強制呼気中、および人工呼吸中のフローボリューム・カーブ双方とも、測定状況に違いがあるものの、呼気流量が肺弾性収縮力と気道抵抗によって規定されることを示唆している。

## 序文

フローボリューム・カーブ (flow-volume curve) は口腔から気管・気管支、そして肺胞に至る呼吸器に出入りする空気を、肺気量位を X 軸に、その気流量を Y 軸にしてグラフに描き出した曲線である。この曲線には、吸気・呼気に働く呼吸筋力、肺・胸郭のコンプライアンスなど多様な情報が含まれている。現在では一般的な呼吸機能検査として行われているが、最大呼気フローボリューム・カーブ (maximum expiratory flow-volume curve; MEFV curve) の測定・研究の開始は 1950 年代にさかのぼる。肺弾性圧と最大呼気流量 (maximal expiratory flow;  $\dot{V}_{max}$ ) との関係は 1951 年に Dayman によって最初に検討されており [1]、1954 年に Fry らは等肺気量位圧—流量曲線 (iso-volume pressure flow curve; IVPF curve) の概念に言及した [2]。1957 年、気流量 (flow) ・肺気量位 (volume) ・食道内圧 (pressure) の関係を示した 3 次元グラフを用いた考察に基づき、努力呼出時には flow と volume の関係が分かれば pressure が測定されなくても多くの情報を得られることが示された [3]。そして、 $\dot{V}_{max}$  と volume との関係を MEFV curve と呼んだのである [4]。

Mead らが 1967 年に提唱した等圧点理論 (equal pressure point concept; EPP concept) により、フローボリューム・カーブ後半の呼気流量は努力と関係なくなり、 $\dot{V}_{max}$  そのものとなることが示された [5]。末梢気道病変の早期検出に際

してフローボリューム・カーブの有用性が示唆されたのは、この理論によるところが大きい。また、最大呼気流量現象の説明に際して、肺弾性・気道抵抗に加えて気道の虚脱しやすさ (collapsibility) という要因を取り入れた Waterfall 学説も同年 Pride らにより発表された [6]。1977年には Dawson と Elliot により Wave speed flow 理論が発表され [7]、フローボリューム・カーブの理論的背景が構築されるに至った。

肺の換気力学的特性として、被験者の努力がフローボリューム・カーブの最大呼気ループ下降脚に反映されないことを理解する上で、Mead らによる EPP 理論は不可欠である。ここでは肺を、肺胞と気道から構成される単純なモデルとして考える。胸腔内圧 (Ppl) は、吸気時には強い陰圧となって肺胞・気道を拡張させ、呼気時には努力の程度によって弱い陰圧もしくは陽圧となり、肺胞・気道を圧縮させる方向に作用する。肺胞内圧 (Palv) は、吸気時には陰圧となるため大気は肺胞に向かって流れるが、呼気時には陽圧となって肺胞内のガスは肺外へ呼出される。そして、肺胞内圧と胸腔内圧の圧差は肺弾性収縮圧 (elastic recoil pressure; Pel) に相当する。これは肺自身が縮まろうとする圧であり、例えば膨らませた風船の口を解放すると風船が縮んでいくのと同様の現象である。

$$Palv - Ppl = Pel \quad (1)$$

$$Palv = Pel + Ppl \quad (1')$$



呼気時には  $P_{alv}$  は陽圧であり、気道開口部の圧 (pressure at the airway opening;  $P_{ao}$ ) が大気圧 (0 cmH<sub>2</sub>O と考える) と等しいとすると、 $P_{alv}$  は肺胞内のガスを呼出する駆動圧 (driving pressure) そのものである。そして、気道内には  $P_{alv}$  から  $P_{ao}$  へと圧勾配が生じる。

このとき気道内の圧は気道内側圧 (lateral pressure; PL) と呼ばれ、呼気時には気道を拡張させるように気道壁に対して垂直に作用する。それに対して、 $P_{pl}$  は気道壁に対して PL と正反対の方向に作用、努力呼気時には陽圧となって気道を虚脱させる。両者の差は気道内外圧差 (transmural pressure;  $P_{tm}$ ) と呼ばれ、これが陽圧ならば気道は拡張し、陰圧ならば気道は虚脱することになる。

$$PL - P_{pl} = P_{tm} \quad (2)$$

$P_{al}$  から  $P_{ao}$  へかけての圧勾配に従って気道内圧は減少していくが、その過程で PL と  $P_{pl}$  が等しくなる点、すなわち  $P_{tm}$  が 0 となる点が生じる。この点こそが等圧点 (equal pressure point; EPP) である。

Mead らは気道を EPP より肺胞側 (upstream) の部位と EPP より口元側 (downstream) の部位に分けて考えた。EPP より肺胞側の気道抵抗 (upstream resistance;  $R_{us}$ )、口元側の気道抵抗 (downstream resistance;  $R_{ds}$ ) と分割すると、両部位での呼気流量 ( $\dot{V}$ ) は等しいため、

$$\dot{V} = \frac{P_{el}}{R_{us}} = \frac{P_{pl}}{R_{ds}} \quad (3)$$

という関係が成り立つ [8]。EPP より肺胞側では  $P_{tm}$  は陽圧であるため気道は拡張しているのに対し、EPP より口元側では  $P_{tm}$  は陰圧であるため気道は虚脱しており、 $P_{pl}$  の増大とともにさらなる動的圧迫 (dynamic compression) を受けることになる。

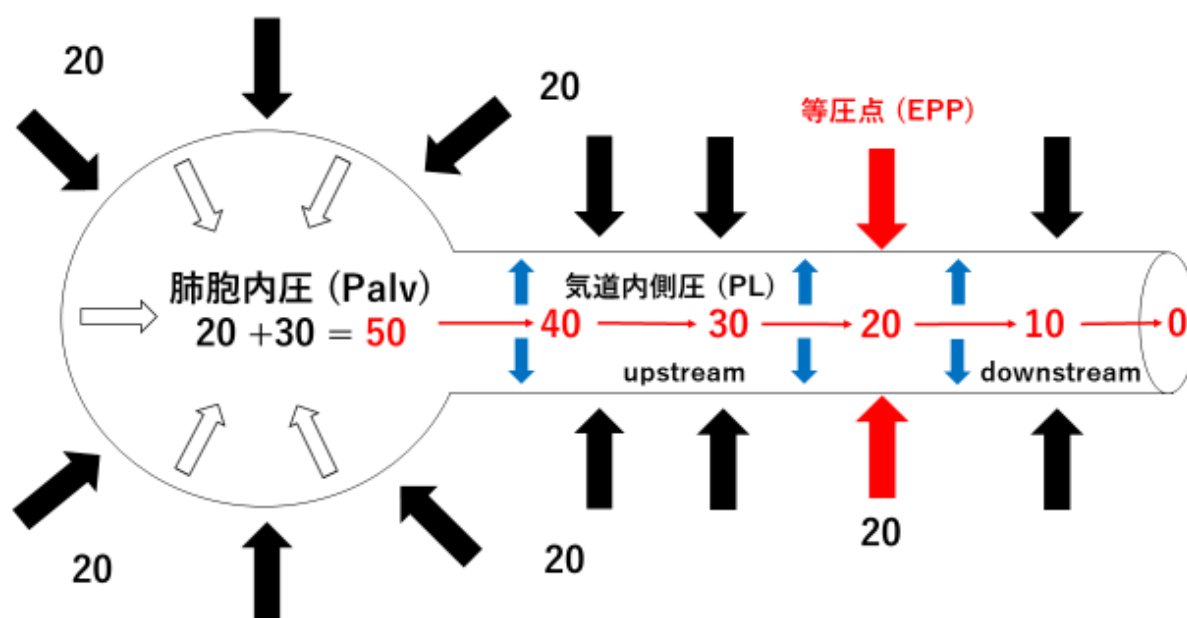


図 1 EPP 理論における呼吸器のモデル

黒の矢印は胸腔内圧 ( $P_{pl}$ ) を、白の矢印は肺弾性収縮圧 ( $P_{el}$ ) を、青の矢印は気道内側圧 (PL) を表す。 $P_{pl}$  を 20、 $P_{el}$  を 30 と仮定すると、肺胞内圧 ( $P_{alv}$ ) は 50 となるが、気道内側圧 (PL) は気道開口部に向かうにつれて減衰していく。その過程で PL と  $P_{pl}$  と等しくなる点、すなわち等圧点 (上図では赤の矢印で示している) に達する。等圧点より肺胞側 (upstream) では PL は  $P_{pl}$  よりも高いが、口元側 (downstream) では PL は  $P_{pl}$  よりも低い。

呼出開始時に EPP は区域気管支部位に存在すると考えられているが、呼出が進むにつれて Pel は減少していき、EPP は肺胞側に移動していく。そして、呼気流量が最大に達したとき EPP は移動しなくなり、この現象は EPP の固定と呼ばれている。健常者では EPP の固定が軟骨のある気管支で生じるのに対し、気流制限 (airflow limitation) を有する患者では軟骨の存在しない末梢気道で EPP の固定が生じるため、末梢気道閉塞が起こりやすいと考えられている。肺胞から EPP までの圧差 ( $\Delta P$ ) は、式 (1') を用いると、

$$\Delta P = P_{alv} - P_{pl} = (P_{el} + P_{pl}) - P_{pl} = P_{el} \quad (4)$$

と表される。すなわち、EPP が固定されたときの  $\Delta P$  は Pel に一致するということである。また、EPP の固定により肺胞側の抵抗 (Rus) が決定されるため、このときの  $\dot{V}_{max}$  は次のように表される [9]。

$$\dot{V}_{max} = \frac{P_{el}}{R_{us}} \quad (5)$$

この数式は、最大呼気流量が Pel および Rus という静的因子によって決定されることを意味する。最大呼気フローボリューム・カーブのピークフロー以降の呼気流量が個々の呼吸器系の特性によって規定されるため effort independent となる所以である。

機械的人工呼吸のような非生理学的な状況下では、肺胞内のガスの呼出は呼吸筋の活動を伴わない受動的なプロセスである [10, 11]。特に筋弛緩薬が使用さ

れる全身麻酔中の人工呼吸下では、強制呼気時とは違って、直接肺胞・気道に作用する  $P_{pl}$  の存在が想定されないため、

$$P_{alv} = P_{el} \quad (1'')$$

と理論上みなすことができる。全身麻酔中の人工呼吸においては、その呼気流量は  $P_{el}$  および呼出の際の気道抵抗 (airway resistance;  $R_{aw}$ ) によって決定されるということである [12, 13]。従って、その際の呼気流量 ( $\dot{V}$ ) は、

$$\dot{V} = \frac{P_{el}}{R_{aw}} \quad (5')$$

という式で表されることになる。

式 (5)・(5') は双方とも、呼気流量が肺弾性収縮圧と気道抵抗によって決定されることを意味している。最大呼気流量現象を生じている状況下での強制呼気、および受動的な換気様式である全身麻酔中の人工呼吸の双方とも、測定状況に違いがあるものの、理論上は呼気流量が静的因子によって規定される可能性を示唆している。

換気力学的な観点では、肺を肺胞と気道から構成される単純なモデルとして捉えた場合、全身麻酔中の人工呼吸は  $P_{el}$  が駆動圧として働く受動的な呼出過程であり、そこで測定されるフローボリューム・カーブの傾きは時定数 (time constant; TC) の逆数として表される [14-17]。この意味において、フローボリューム・カーブ呼気ループ下降脚の後半部分は、強制呼気時であっても機械的人

工呼吸下であっても、肺弾性収縮力および気道抵抗という個々の呼吸器系の特性が反映されているという点で同一性があると考えられる。

現在、臨床現場で行われているスパイロメトリー検査は呼吸機能検査としてのゴールド・スタンダードとなっている [18, 19]。本邦では、全身麻酔下の定時手術を受ける患者は、術前に呼吸機能異常を有しているかどうかにかかわらず、全身麻酔の前にルーチンにスパイロメトリー検査を受けるのが一般的である。また、近年では全身麻酔中の人工呼吸のモニタリングとしてフローセンサーが使用されることが多い。しかしながら、強制呼気時および人工呼吸中のフローボリューム・カーブからは、上述のような多様な情報を引き出すこともできるにもかかわらず、その両者を比較・検討した研究が十分には行なわれていないのが現状である。

全身麻酔中の人工呼吸管理に際して問題となる病態の一つに、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) がある。これは、肺気腫・慢性気管支炎・喘息様気管支炎を含む疾患の総称であり、気道抵抗の上昇による気流制限のため呼出が障害される。術前合併症として COPD がある場合、手術部位よらず、周術期の呼吸器合併症を引き起こす危険性が高まるとされている。特に、そのリスクは胸部手術・上腹部手術で高く、術後に呼吸器合併症を併発すると死亡率は 30%に及ぶという報告もある [20]。全身麻酔中の人工呼吸管理

では、呼気延長に伴って呼出が十分に行なえず、肺胞内に呼気が残存してしまうことに伴う内因性呼気終末陽圧 (intrinsic positive end-expiratory pressure, auto-PEEP) が問題となることがある。ここで、いたずらに換気回数を上げるだけでは十分な呼気時間が確保されず、かえって高二酸化炭素血症を悪化させてしまい、人工呼吸管理に難渋するケースも散見される。しかしながら、術前の呼吸機能検査から得られる情報が、術中の人工呼吸管理において直接的に貢献しているとは言いがたく、術後の呼吸器合併症の発生を予見しうるか否かも不明である。

筆者らは、術前および術中のフローボリューム・カーブから得られる呼吸器系パラメータが個々の呼吸器系の特性を反映することに着目し、両者の比較を通して換気力学的特性を考察することに主眼を置いた。本研究では全身麻酔下での予定手術を受ける患者を対象として、①術前の呼吸機能が正常であれば術前および術中の気道抵抗値が一致する、②術前に呼吸機能の異常があれば術前および術中の気道抵抗値は一致しない、という仮説を打ち立て、それを検証した。具体的には、術前・術中のフローボリューム・カーブから術前・術中それぞれの気道抵抗値を個々の患者ごとに算出し、両者を比較した。それに加えて、気管内チューブの抵抗値も算出し、術中の気道抵抗値の補正に使用した。

## 方法

### 対象患者

本研究は、本学医学部附属病院において全身麻酔下での定時手術患者を対象とした前向き観察研究である。具体的には、全身麻酔下での定時手術が予定された 15 歳以上の患者のうち、術前にスパイロメトリー検査が行なわれており、全身麻酔中の呼吸管理として気管チューブを用いた経口気管挿管が行なわれた患者のみを対象とした。気管チューブの種類はノーマルもしくはスパイラルチューブに限定し、その内径は 6.5 mm・7.0 mm・7.5 mm・8.0 mm のみとした。

術前に呼吸機能検査が行なわれた患者であっても、上記の気管チューブが使用されなかった患者は除外した。すなわち、①ラリンジアルマスクなどの声門上器具が使用された患者、②分離肺換気のためにダブルルーメンチューブが使用された患者、③カーブの途中で特異な湾曲を有するレイチューブが使用された患者は除外した。また、④心臓手術患者では重症度の高さゆえに、術前に呼吸機能検査が行なわれないことが少なくないため、それらの患者も除外した。

本研究は、本学医学部の研究倫理委員会の承認を得た上で施行された (IRB #11108)。①本学医学部附属病院において全身麻酔下での定時手術が予定された患者は、特に禁忌事項がない限り原則として全例において、術前検査の一環としてスパイロメトリー検査がルーチンで行なわれること、②全身麻酔における

呼吸管理中にフローメーターを呼吸器回路に接続することにより患者に付加的な侵襲が加わることはなく、生態監視モニターにフローボリューム・カーブを表示しながら呼吸管理を行なうことは全身麻酔中の安全性の面から妥当性を有すること、③患者情報を研究に使用することの可否は、全身麻酔の施行に先立って取得される包括同意書内にその項目が存在すること、の三点が考慮された結果、本研究を施行するにあたって個々の患者に対して同意書を追加で取得することは不要と判断された。

#### フローボリューム・カーブ下降脚の傾き

フローボリューム・カーブは最大吸気ループと最大呼気ループから構成されるが、本研究で着目するのは後者の最大呼気ループである。呼気の最初の部分、努力肺活量 (forced vital capacity; FVC) 75%までは被験者の呼吸筋力に関する部分であり、努力依存性とされている。それに対し、努力肺活量 75%肺容量以降は肺の弾性収縮圧と気道抵抗により決定されるため **effort independent** であり、理論上、健常者ではほぼ直線となることが知られている [21]。

換気力学的な観点から、このフローボリューム・カーブ下降脚の傾きを数式化することが可能である。肺コンプライアンスを  $C$  (compliance)、肺気量位を  $V$  (volume)、気流量を  $\dot{V}$  (flow)、気道抵抗を  $R$  (resistance) とすると、



$$C = \frac{V}{P} \quad (6)$$

$$R = \frac{P}{\dot{V}} \quad (7)$$

という関係が成り立つ [22, 23]。式 (6)・(7) より、下降脚の傾きとして、

$$\frac{\dot{V}}{V} = \frac{P}{R} \times \frac{1}{CP} = \frac{1}{CR} \quad (8)$$

が導かれる [24]。肺コンプライアンスと気道抵抗の積である  $CR$  は時定数であるため、フローボリューム・カーブ下降脚の傾きは時定数の逆数として表わされることが理解できる [3, 14-17]。この傾きは肺コンプライアンスと気道抵抗により規定されることから、呼気努力の影響を受けず、個々の呼吸器系の特性に依存するということである。

### 肺コンプライアンスの算出

肺コンプライアンス (lung compliance) は肺の内外圧差を 1 cmH<sub>2</sub>O 変化させたときの肺容積の変化を表し、肺弾性圧の指標とされている。食道にバルーンカテーテルを挿入して計測される食道内圧を胸腔内圧とし、それを用いてコンプライアンスを計測するという方法が存在する [25, 26]。しかし、この検査方法は侵襲性が高いため被験者に負担が強いられることから、通常の臨床検査として行なわれる機会は少ない。また、食道内圧が胸腔内圧を反映するとは限らないという難点も存在する。

通常、肺コンプライアンスは静肺コンプライアンス (static lung compliance; 以下 Cst と表記する) のことを指し示す。その定義から、静肺コンプライアンスは肺実質および胸郭のコンプライアンスを反映するが、これは人工呼吸中のパラメータから算出することが可能である。1 回換気量 (TV)・プラトー圧 (Pplat) ・呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure; PEEP) の数値が明らかになれば、この Cst は、

$$Cst = \frac{TV}{Pplat-PEEP} \quad (9)$$

として計算することができる [27]。なお、計算に必要なパラメータは手術麻酔自動記録システムより抽出した。

現在の換気力学では Cst のほかに動肺コンプライアンス (dynamic lung compliance; Cdyn) という概念が存在する [28]。これは吸気から呼気、呼気から吸気に相が変化する間に気流量が 0 となる時点での食道内圧を計測し、算出された両者の圧差を肺弾性圧の差とみなすものである。しかしながら、慣性力による圧差が加算されることを加味すると、その差は必ずしも肺弾性圧の差と一致するとは限らない [29]。

本研究では肺コンプライアンスの算出に際して、より正確に肺弾性圧を反映すると考えられる Cst を採用した。そして、その計算は全身麻酔の際の人工呼吸中に得られるパラメータを式 (9) に代入することによって行なった。

## 術前の気道抵抗値の算出

フローボリューム・カーブ呼気ループ下降脚の傾きは肺コンプライアンスと気道抵抗の積の逆数と一致すること、FVC 75%肺容量以降は effort independentであることを鑑みると、術前の気道抵抗値を算出することが可能である。術前検査で得られた最大呼気フローボリューム・カーブ下降脚において、その FVC 75%肺容量以降の部分の傾きを数値化する方法として、本研究では特定の2点を通る直線の傾きを計算した。

FVC 50%における $\dot{V}_{max}$ は $\dot{V}_{50}$ 、25%における $\dot{V}_{max}$ は $\dot{V}_{25}$ と表される。これらの数値は末梢気道病変の指標とされているが、スパイロメトリー検査結果として表示されており、本学医学部附属病院で使用されている診療端末でも閲覧可能である。 $\dot{V}_{50}$ および $\dot{V}_{25}$ は、いずれも FVC 75%以降、すなわち effort independentとされる部分に存在するポイントである。 $\dot{V}_{50}$ と $\dot{V}_{25}$ を通る直線の傾きは理論上、時定数の逆数と一致すると考えられており、その傾きは、

$$\frac{\dot{V}}{V} = \frac{\dot{V}_{50} - \dot{V}_{25}}{0.25FVC} \quad (10)$$

と計算される。式 (8)・(9)・(10) を用いることにより、術前の気道抵抗値 (airway resistance during forced expiration; 以下 Rfe と表記する) は、

$$Rfe = \frac{0.25FVC}{Cst(\dot{V}_{50} - \dot{V}_{25})} \quad (11)$$

として計算した。

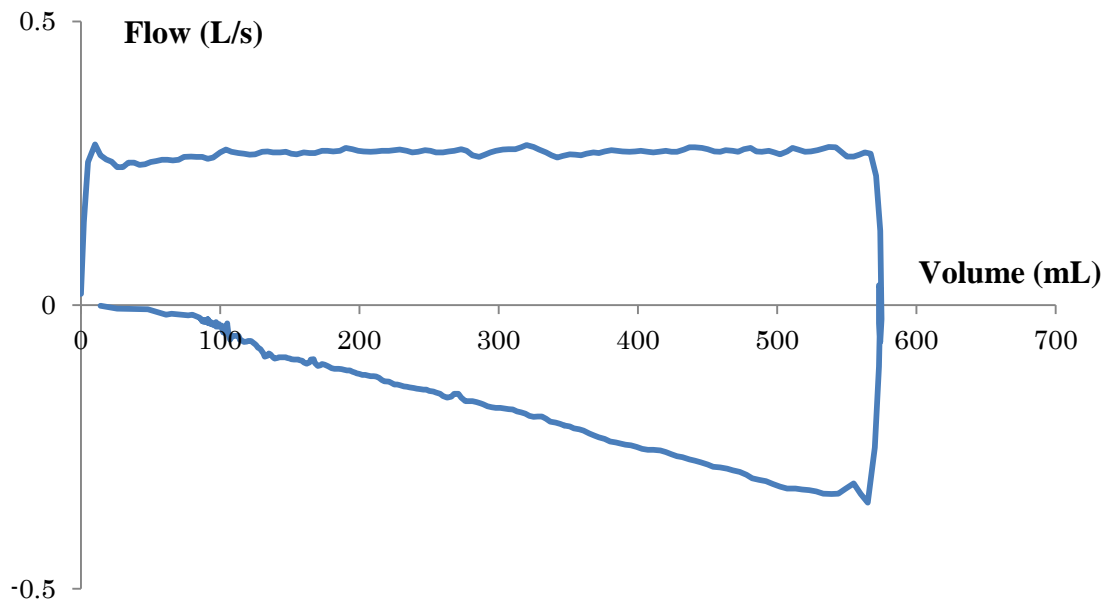
## 術中の気道抵抗値の算出

術中の気道抵抗値 (airway resistance during mechanical ventilation; 以下  $R_{mv}$  と表記する) は、全身麻酔中の人工呼吸中に得られるフローボリューム・カーブを用いて計算した。術前の気道抵抗値である  $R_{ref}$  との比較を厳密に行なうため、人工呼吸中のフローボリューム・カーブ下降脚のうち、 $R_{ref}$  の算出に用いた  $\dot{V}_{50}$  と  $\dot{V}_{25}$  の区間に相当する部分を用いた (図 2)。  $\dot{V}_{50}$  および  $\dot{V}_{25}$  と同様に、1 回換気量 (TV) 50% における  $\dot{V}$  を  $\dot{V}'_{50}$ 、25% における  $\dot{V}$  を  $\dot{V}'_{25}$  と表記すると、 $\dot{V}'_{50}$  と  $\dot{V}'_{25}$  を通る直線の傾きは、

$$\frac{\dot{V}}{V} = \frac{\dot{V}'_{50} - \dot{V}'_{25}}{0.25TV} \quad (10')$$

と表すことができる。

A



B

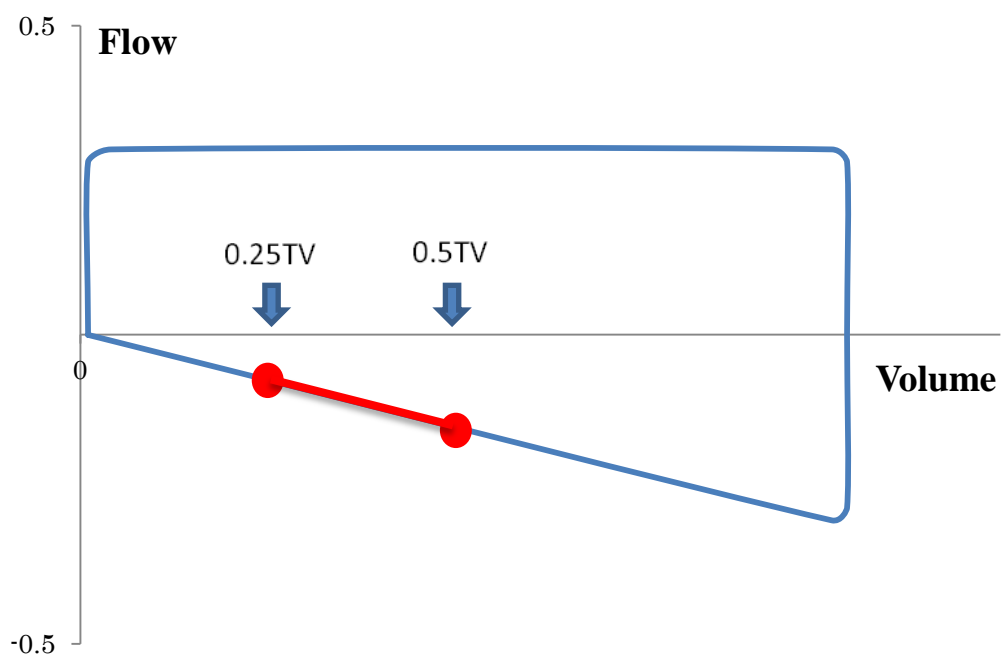


図2 全身麻酔中のフローボリューム・カーブ

A: 実際の症例で得られたフローボリューム・カーブの一例である。下降脚はほぼ直線となっていることが分かる。

B: 人工呼吸中のフローボリューム・カーブの模式図である。赤く示された区間は TV 50%における $\dot{V}$ である $\dot{V}'50$ と、25%における $\dot{V}$ である $\dot{V}'25$ を結ぶ線分である。Rmv の算出に際して、この $\dot{V}'50$ と $\dot{V}'25$ を通る直線の傾きを用いた。

人工呼吸中に得られる圧—時間曲線 (pressure-time curve) に注目すると、呼気相にプラトー圧 (Pplat) から急激に圧が低下した直後に変曲点があり、それ以降は圧の低下が緩やかになっていることが分かる (図 3)。この変曲点 (pressure at the inflection point; 以下 Pinf と表記する) が呼気開始時における気道開口部の圧 (Pao) に相当するので、Pplat と Pinf の圧差が駆動圧 ( $\Delta P$ ) に一致することになる。Pplat と PEEP の圧差に対する $\Delta P$ の比を  $k$  とすると、式 (8) より次の関係が成り立つ。

$$\frac{\dot{V}}{V} = \frac{\Delta P}{R} \times \frac{1}{PC} = \frac{\Delta P}{P} \times \frac{1}{CR} = k \times \frac{1}{CR} \quad (8')$$

Rmv の算出は式(8')・(9)・(10')を用いることにより行なった。その計算式は、以下のとおりである。

$$Rmv = k \times \frac{0.25TV}{Cst (\dot{V}'50 - \dot{V}'25)} \quad (12)$$

基本的に全身麻酔下での手術を受ける患者は、仰臥位で経口気管挿管の手技が行なわれるが、その後は予定された手術に応じて体位が変更される可能性がある。手術内容や体位による影響を最小限にするため、人工呼吸中の圧—時間曲線およびフローボリューム・カーブは、経口気管挿管から 5 分以内に得られ

たもののみを採用した。この時間帯であれば患者は仰臥位であり、筋弛緩薬が十分な効力を発揮していると考えられる。

計算には上述の式(9)・(12)を用いた。1 分間の呼吸サイクルで得られた計算値の平均を、それぞれ  $Cst \cdot Rmv$  として提示した。

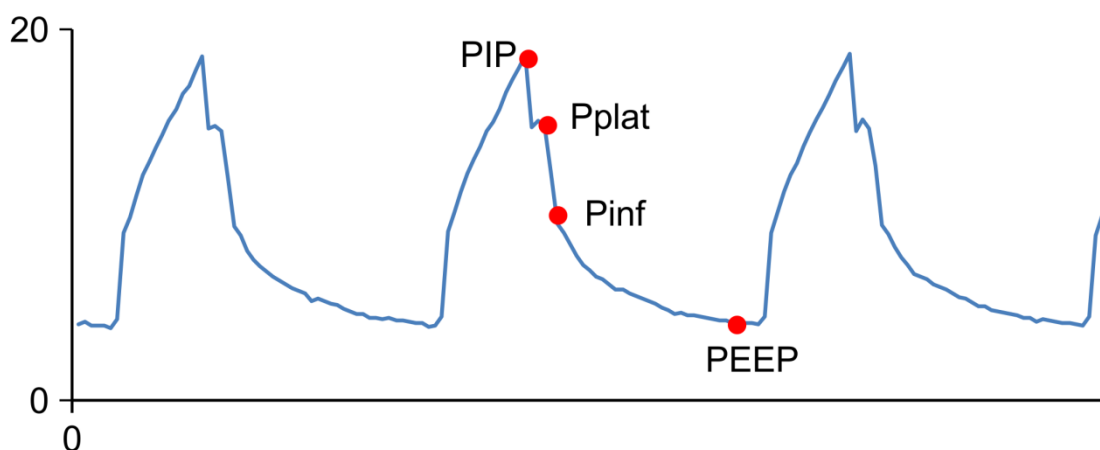


図3 人工呼吸中の圧—時間曲線

上に示したのは従量式調節換気による人工呼吸中の圧—時間曲線の一例である。吸気相では最高気道内圧 (peak inspiratory pressure; PIP) に達した後、Pplat が訪れる。呼気相に入ると、まず Pplat からほぼ時間差を置かずに圧が急落して Pinf に達するが、それ以降、圧は緩やかに低下している。

## 気管チューブ抵抗値の算出

全身麻酔中の人工呼吸において、気道回路内で最も抵抗が高くなるのは気管チューブの部分とされている。式(12) によって算出された  $R_{mv}$  は実際よりも高い数値となっていることが予想されるので、気管チューブの抵抗値 (endotracheal tube resistance;  $R_{ett}$ ) を差し引く形で補正する必要がある。

$R_{ett}$  計測を行なったのは、種類がノーマルもしくはスパイラルチューブで、その内径が 6.5 mm・7.0 mm・7.5 mm・8.0 mm のものである。それぞれのチューブについて、遠位側を大気に解放した状態で近位側から圧縮空気を流すことにより、気管チューブの近位側から遠位側にかけての圧力損失 (pressure drop) と気流量との関係性を調べた [30, 31]。 $R_{ett}$  の算出にあたっては pressure drop (cmH<sub>2</sub>O) を気流量 (L/s) で除することによって行ない、5 回の測定値の平均値を  $R_{ett}$  として採用した。そして、 $R_{mv}$  の補正值 (corrected  $R_{mv}$ ; 以下  $cR_{mv}$  と表記とする) は、次の式により計算した。

$$cR_{mv} = R_{mv} - R_{ett} \quad (13)$$

## 統計解析

最大呼気フローボリューム・カーブと人工呼吸中のフローボリューム・カーブから計算される気道抵抗値を計算するという点では、本研究と類似する先行



研究は存在しないと推定される。1 秒率 (forced expiratory volume in 1 second as percent of FVC; FEV<sub>1.0%</sub>) 70%未満の場合に気流制限を有するものとする、それらの患者において術前・術中の気道抵抗値の差が 10 cmH<sub>2</sub>O/L/s であるという仮定のもとでは、有意水準を 0.05、検出力を 0.9 とすると、サンプルサイズは 97 名と試算された。

1 秒率 70%以上および 70%未満の患者群を比較するにあたり、上述の計算式によって得られた Cst・Rfe・cRmv の平均値の差は *t* 検定によって行なった。術前および術中の気道抵抗値の平均の差の検定では、Rfe と cRmv は個々の患者から得られたデータであり、両者はそれぞれ対応しているため、対応のある *t* 検定を用いた。また、ノン・パラメトリックなデータに関してはマン・ホイットニーの U 検定 (Mann-Whitney U test) を用いた。

1 秒率と Rfe・cRmv の関係については線形回帰分析を行なった。Rfe と cRmv の関係については、線形回帰分析および Bland-Altman 分析を行なった。また、術前スパイロメトリー検査から得られた 1 秒率以外の各種パラメータと Rfe の関係については相関係数を調べた。

統計解析においては、*P* 値が 0.05 未満をもって有意差があると判定した。統計解析ソフトは、JMP Pro ver.10.0 (SAS Institute Japan Ltd ; 東京, 日本) を使用した。

## 結果

### 解析対象の患者

2016年4月5日から患者の募集を開始し、1秒率70%未満の患者が98名に達した5月31日をもって募集を終了した。その期間中で、全身麻酔下での定時手術を予定された患者は801名であった。そのうち259名は対象外となり、内径6.5~8.0 mmのノーマルもしくはスパイラルチューブで経口挿管が行なわれた542名が解析の対象とされた(図4)。

その542名のうち16名は、人工呼吸中のフローボリューム・カーブの記録が不十分であったため、解析から除外した。最終的に解析の対象となったのは526名となった。

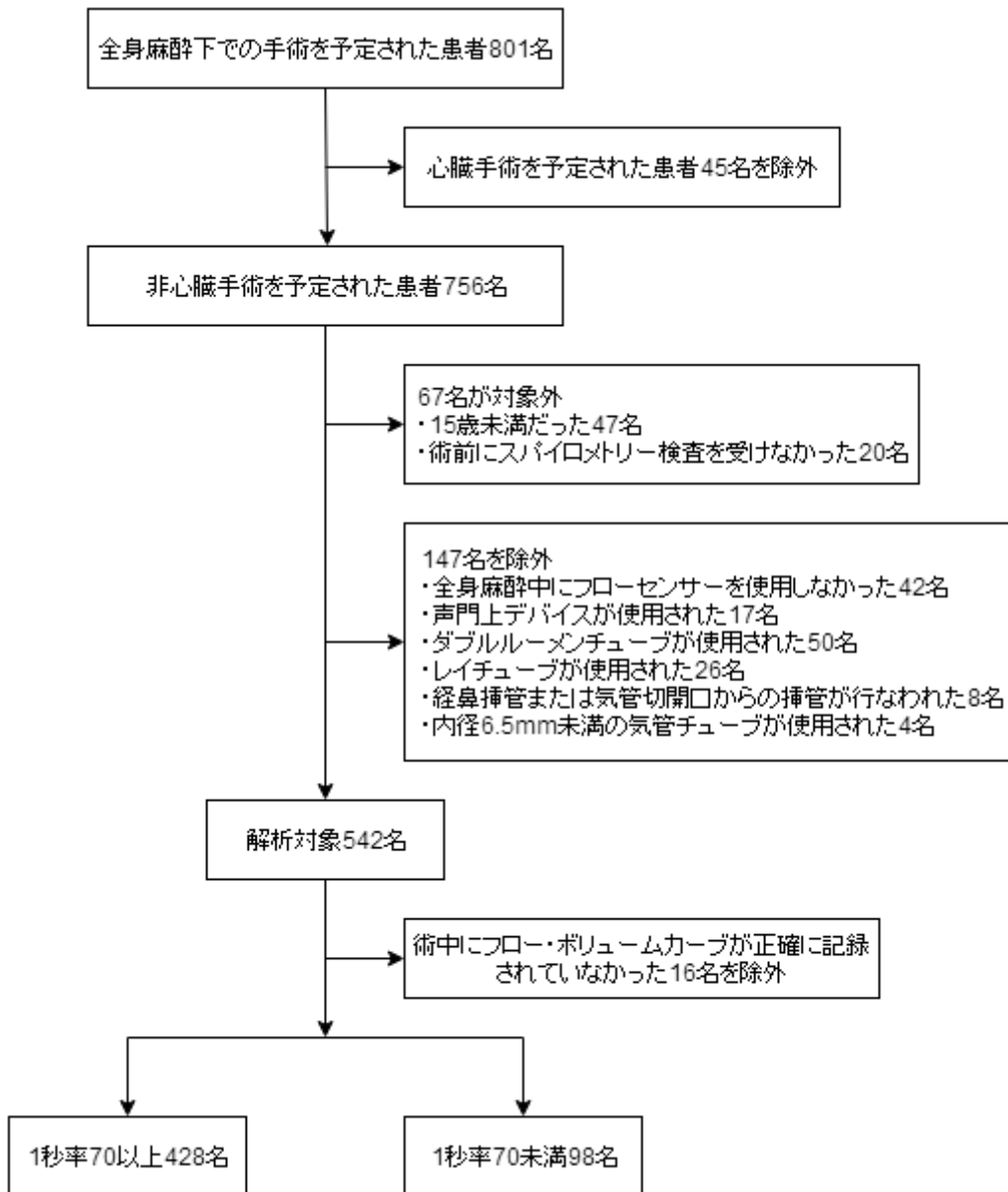


図4 患者の選別フローチャート

期間中、全身麻酔下での定時手術を予定された患者は801名であった。そのうち解析の対象となったのは526名であり、1秒率が70%以上であったのが428名、70%未満であったのが98名であった。

## 気管チューブ抵抗値

内径が 6.5 mm・7.0 mm・7.5 mm・8.0 mm のノーマルおよびスパイラルチューブそれぞれについて、異なる流量 (0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1.0 L/s) の圧縮空気を流した状態での pressure drop と気流量との関係を図 5 に示す。人工呼吸中のフローボリューム・カーブにおいて傾きを算出するのに用いた  $\dot{V}'_{50}$  と  $\dot{V}'_{25}$  の間の区間では、気流量が 0.2L/s に近いことから、Rett の算出にあたっては 0.2L/s での pressure drop の値を用いた。

表 1 には、それぞれの気管チューブにおける Rett 平均値が示されている。これらの値を式(13) での計算に使用し、個々の患者の Rmv を補正した。

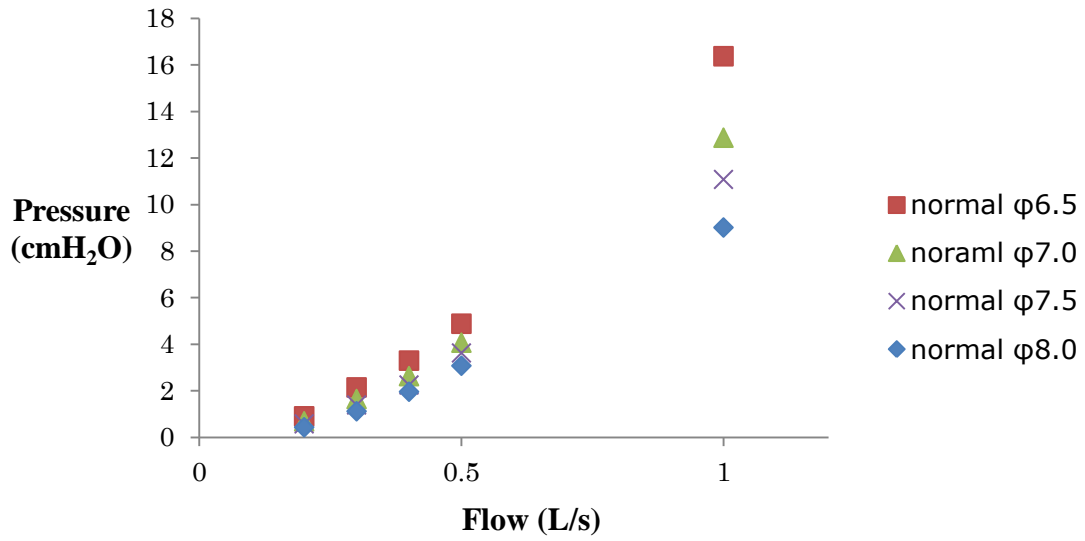
表 1 各気管チューブの抵抗値

	ノーマルチューブ	スパイラルチューブ
ID 6.5 mm (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	4.51 ± 0.18	4.83 ± 0.07
ID 7.0 mm (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	3.45 ± 0.03	3.93 ± 0.04
ID 7.5 mm (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	2.90 ± 0.08	2.97 ± 0.07
ID 8.0 mm (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	2.16 ± 0.07	2.47 ± 0.09

数値は平均値±標準偏差として示している。

internal diameter (ID) = 気管チューブ内径

A



B

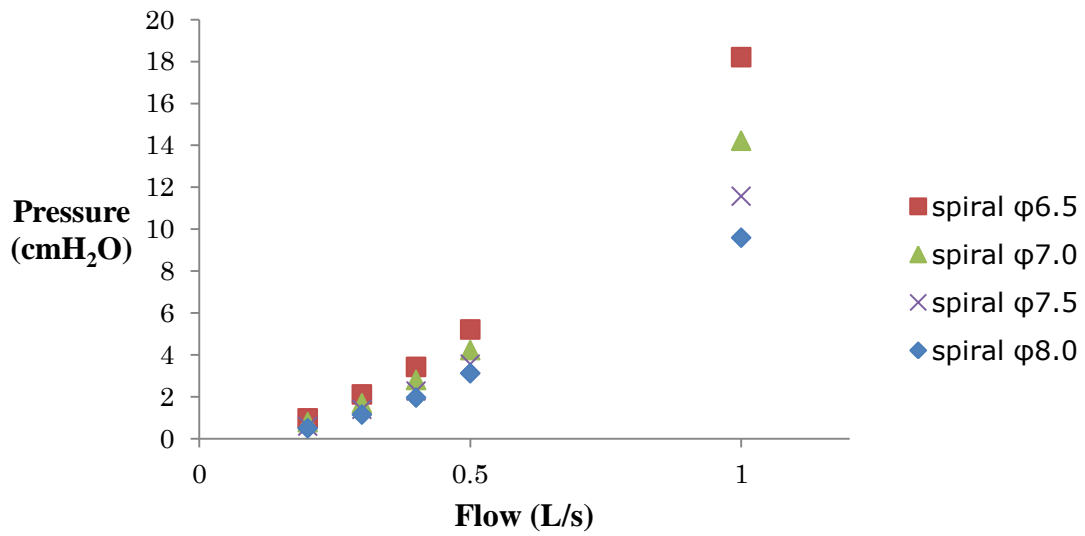


図5 各気管チューブにおける気流量と pressure drop の関係

A はノーマルチューブ、B はスパイラルチューブの結果である。内径の異なるチューブについて、圧縮空気を 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1.0 L/s で流した状態での pressure drop と気流量との関係が示されている。気流量が 0.5L/s 以下では両者の関係はほぼ直線状となった。

## 患者背景

表 2 に示したのは、患者情報および術前に行われたスパイロメトリー検査の結果である。対象となった患者のうち、術前の 1 秒率が 70%未満であった 98 名が気流制限を有すると判断された。1 秒率 70%未満の群では、1 秒率が正常な群に比べると平均年齢が有意に高かった ( $P < 0.001$ )。また、1 秒率 70%未満の群では 60%以上が男性であった。身長、実測・予測体重、BMI には、両群に有意差はなかった。

スパイロメトリー検査から得られたパラメータのうち、1 秒量 (forced expiratory volume in one second; FEV<sub>1.0</sub>)・最大呼気中間流量 (maximum mid-expiratory flow rate; MMF)・ $\dot{V}_{50}$ ・ $\dot{V}_{25}$ ・ $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ ・ $\dot{V}_{25}/Ht$  は 1 秒率 70%未満の群の方が有意に低かった ( $P < 0.001$ )。肺活量 (vital capacity; VC)・FVC に関しては、両群に有意差はなかった。

表 2 患者情報・術前スパイロメトリー検査から得られたパラメータ

	FEV <sub>1.0%</sub> 70%未満 (N = 98)	FEV <sub>1.0%</sub> 70%以上 (N = 428)	P 値
年齢 (年)	68.98 ± 9.53	56.21 ± 16.03	< 0.001
性別 (男性), 人数 (%)	62 (63%)	180 (42%)	
身長 (cm)	160.03 ± 9.72	160.72 ± 9.29	0.53
体重 (kg)			
実測値	68.54 ± 73.23	60.34 ± 13.67	0.27
予測値	55.3 ± 10.44	54.96 ± 9.93	0.77
Body-mass index	26.34 ± 24.80	23.26 ± 4.37	0.22
ASA physical status			
1, 人数 (%)	9 (9.2%)	151 (35%)	
2, 人数 (%)	83 (85%)	258 (60%)	
3, 人数 (%)	6 (6.1%)	19 (4.4%)	
FEV <sub>1.0</sub> (L)	1.92 (1.58-2.34)	2.57 (2.11-3.05)	< 0.001
VC (L)	3.12 (2.56-3.64)	3.14 (2.66-3.76)	0.56
FVC (L)	3.08 (2.53-3.64)	3.13 (2.62-3.72)	0.52
MMF (L/s)	0.89 (0.61-1.16)	2.52 (1.79-3.31)	< 0.001
Ṁ50 (L/s)	1.31 (0.97-1.78)	3.30 (2.53-4.14)	< 0.001
Ṁ25 (L/s)	0.29 (0.21-0.42)	0.92 (0.60-1.39)	< 0.001
Ṁ50/Ṁ25	4.65 (3.65-5.50)	3.44 (2.72-4.36)	< 0.001
Ṁ25/Ht (L/s/m)	0.19 (0.14-0.27)	0.58 (0.39-0.85)	< 0.001

数値は数値 (%), 平均値 ± 標準偏差、中央値 (四分位範囲) として示している。  
 予測体重は、男性では  $50 + 0.91 \times (\text{身長 (cm)} - 152.4)$ 、女性： $45.5 + 0.91 \times (\text{身長 (cm)} - 152.4)$  により計算した。

The body-mass index (BMI) = 体重 (kg) を身長 (m) の二乗で除した値

American Society of Anesthesiologists (ASA) = 米国麻酔科学会

(ASA physical status 1: 全身状態良好, 2: 軽度の全身疾患があるが日常生活の制限はない, 3: 重度の全身疾患があり日常生活に制限がある)

forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1.0</sub>) = 1 秒量

vital capacity (VC) = 肺活量

forced vital capacity (FVC) = 努力肺活量

maximum mid-expiratory flow rate (MMF) = 最大呼気中間流量

Ṁ50/Ṁ25 = Ṁ50 を Ṁ25 で除した値

Ṁ25/Ht = Ṁ25 を身長 (m) で除した値

## 人工呼吸中のパラメータ (計算値・測定値)

解析対象となった患者一人一人に対して、人工呼吸中のパラメータを用いて式 (9) から Cst を算出した。1 秒率が正常な群と 1 秒率 70%未満の群との間で、統計学的には有意差が認められたものの ( $59.81 \pm 14.4$  vs.  $63.65 \pm 15.9$  mL/cmH<sub>2</sub>O;  $P=0.030$ )、その差は 4.0 mL/cmH<sub>2</sub>O には満たなかった (表 3)。

術前の最大呼気フローボリューム・カーブ下降脚より、式 (11) を用いて術前の気道抵抗値、すなわち Rfe を算出した。また、全身麻酔中の人工呼吸中に得られるフローボリューム・カーブ下降脚および計測した Rett より、式 (12)・(13) を用いて術中の気道抵抗値、すなわち cRmv を算出した。本研究において、計算によって求められたパラメータに関する結果は表 3 に示されている。

表 3 計算によって求められた気道抵抗値・肺コンプライアンス

	FEV <sub>1.0%</sub> 70%未満 (N = 98)	FEV <sub>1.0%</sub> 70%以上 (N = 428)	P value
Cst (mL/cmH <sub>2</sub> O)	$63.65 \pm 15.9$	$59.81 \pm 14.4$	0.030
Rfe (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	$14.11 \pm 7.69$	$6.49 \pm 2.40$	< 0.001
Rmv (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	$10.67 \pm 3.17$	$10.62 \pm 2.65$	0.88
cRmv (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	$7.69 \pm 3.14$	$7.44 \pm 2.60$	0.48

数値は平均値 ± 標準偏差として示している。

static lung compliance (Cst) = 静肺コンプライアンス

airway resistance during forced expiration (Rfe) = 術前の気道抵抗値

airway resistance during mechanical ventilation (Rmv) = 術中の気道抵抗値

cRmv (corrected Rmv) = Rmv から気管チューブの抵抗値を差し引いた値



全身麻酔中にモニタリングしている項目は手術麻酔自動記録システムより抽出することが可能である。表 4 に示した通り、TV・TV/予測体重・換気回数・PIP・Pplat・PEEP といった人工呼吸中のパラメータは両群間で有意差はなかった。また、換気モードや使用された気管チューブの種類・サイズに関しても、両群間で明らかな違いはみられなかった。

表 4 人工呼吸中のパラメータ

	FEV <sub>1.0%</sub> 70%未満 (N = 98)	FEV <sub>1.0%</sub> 70%以上 (N = 428)	P value
換気モード			
VCV	77 (79%)	318 (74%)	
PCV	21 (21%)	110 (26%)	
TV (L)	0.55 (0.48-0.61)	0.52 (0.46-0.59)	0.056
TV/PBW (ml/kg)	9.71 (8.64-11.52)	9.58 (8.31-10.97)	0.29
換気回数 (/min)	10 (10-10)	10 (10-10)	0.3
PIP (cmH <sub>2</sub> O)	14.54 (12.79-16.47)	14.25 (12.62-16.25)	0.69
Pplat (cmH <sub>2</sub> O)	12.54 (10.61-14.13)	12.27 (10.63-14.47)	0.97
Pinf (cmH <sub>2</sub> O)	7.83 (5.27-9.34)	7.44 (5.36-8.99)	0.51
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	3.96 (1.84-5.02)	3.22 (1.71-4.98)	0.23
気管チューブの種類			
ノーマル, 人数 (%)	74 (76%)	333 (78%)	
スパイラル, 人数 (%)	24 (24%)	95 (22%)	
気管チューブの内径			
6.5 mm, 人数 (%)	3 (3.1%)	20 (4.7%)	
7.0 mm, 人数 (%)	32 (33)	219 (51%)	
7.5 mm, 人数 (%)	35 (36)	101 (24%)	
8.0 mm, 人数 (%)	28 (29%)	88 (21%)	

数値は平均値 ± 標準偏差もしくは数値 (%) として示している。

volume-controlled ventilation (VCV) = 従量式調節換気

pressure-controlled ventilation (PCV) = 従圧式調節換気

## 術前・術中の気道抵抗値

Rfe 平均値は、1 秒率 70%未満の群の方が 1 秒率が正常な群よりも有意に高かった ( $14.11 \pm 7.69$  vs.  $6.49 \pm 2.40$  cmH<sub>2</sub>O/L/s;  $P < 0.001$ )。1 秒率と Rfe の相関における決定係数は、前者の群で 0.5946、後者の群で 0.1448 であった (図 6)。それに対して、cRmv 平均値は両群の間で有意差が認められなかった ( $7.69 \pm 3.14$  vs.  $7.44 \pm 2.60$  cmH<sub>2</sub>O/L/s;  $P = 0.48$ )。1 秒率と cRmv の相関における決定係数は、両群ともに 0 に近い数値となった (図 7)。

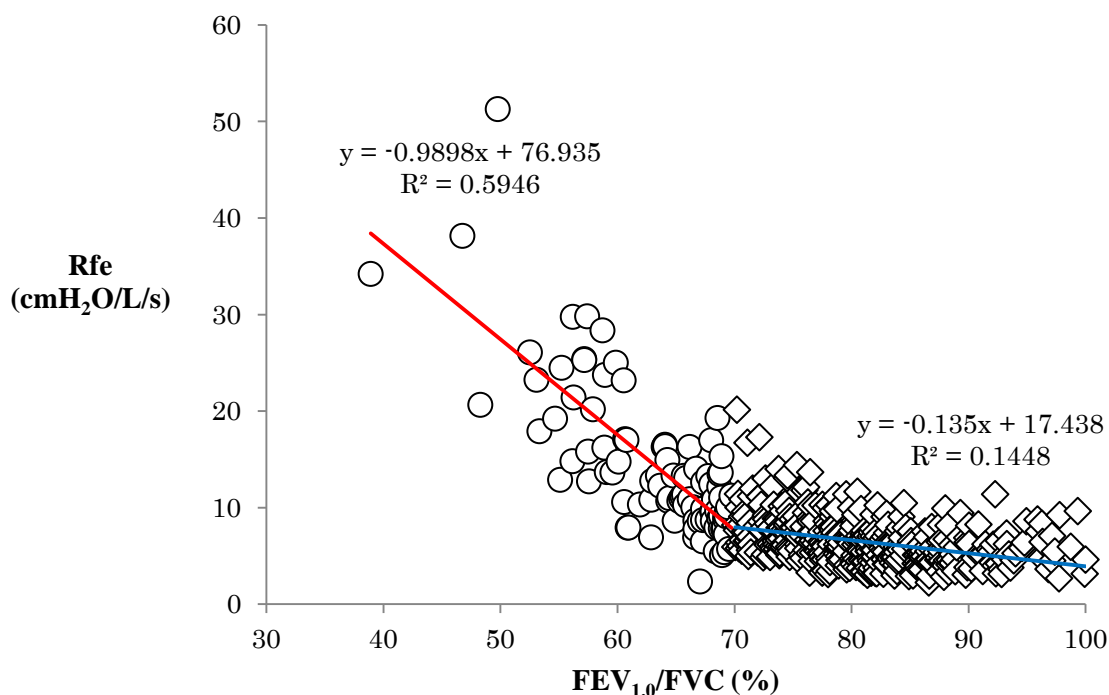


図 6 Rfe と 1 秒率の関係

◇は 1 秒率 70%以上の患者のデータを、○は 1 秒率 70%未満の患者のデータを表している。1 秒率が 70%未満では、1 秒率の低下に連動して Rfe は増加する傾向が認められたが、70%以上では Rfe に大きな変化は見られなかった。1 秒率 70%を境として、二つの異なる傾向が観察された。

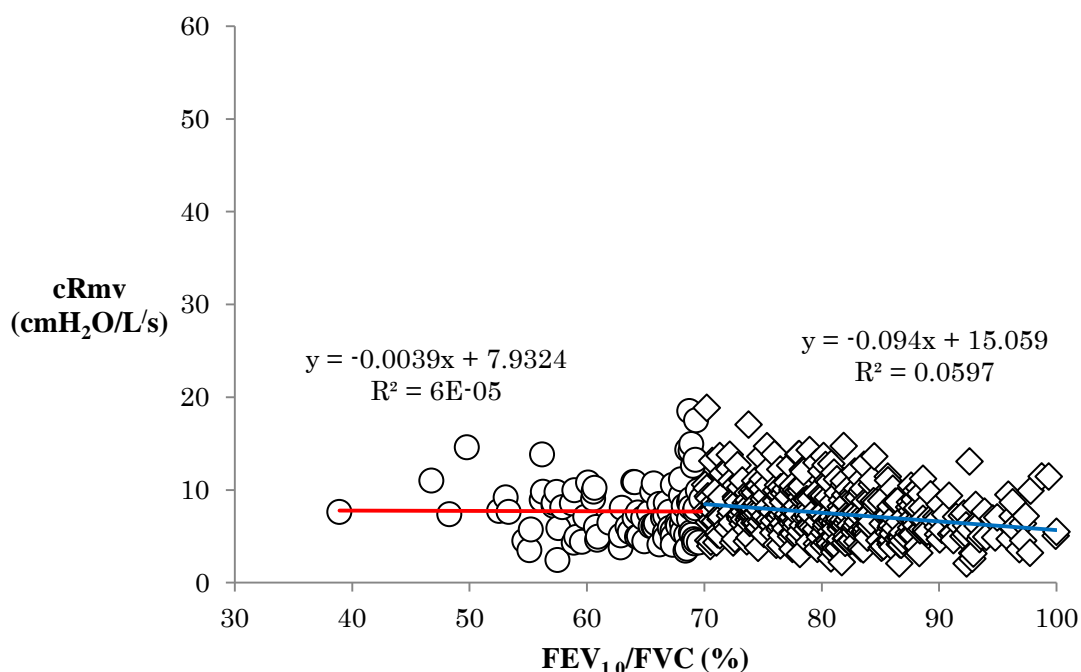


図 7 cRmv と 1 秒率の関係

◇は 1 秒率 70%以上の患者のデータを、○は 1 秒率 70%未満の患者のデータを表している。1 秒率が正常な群と 1 秒率 70%未満の群との間で、cRmv に有意差は認められなかった。Rfe と比較すると cRmv は低い値を示した。

1 秒率が正常な群では、cRmv と Rfe の平均値の差は 1.0 cmH<sub>2</sub>O/L/s に満たなかった (表 3)。しかし、その差には統計学的な有意差が認められた (7.44 ± 2.60 vs. 6.49 ± 2.40 cmH<sub>2</sub>O/L/s,  $P < 0.001$ )。図 8 に示したように、1 秒率 70%未満の群では、cRmv は Rfe より有意に低い値となった (7.69 ± 3.14 vs. 14.11 ± 7.69 cmH<sub>2</sub>O/L/s;  $P < 0.001$ )。

図 9・10 に示されているのは、1 秒率が正常な群および 1 秒率 70%未満の群それぞれにおける Rfe と cRmv の関係である。また、1 秒率が正常な群において

Rfe と cRmv という 2 つのパラメータの一致度を調べるため、Bladn-Altman 分析も行なった (図 11)。1 秒率が正常な患者の cRmv は Rfe よりも平均で 0.95 cmH<sub>2</sub>O/L/s 高く、95% limits of agreement は-3.53 ~ 5.44 cmH<sub>2</sub>O/L/s であった。

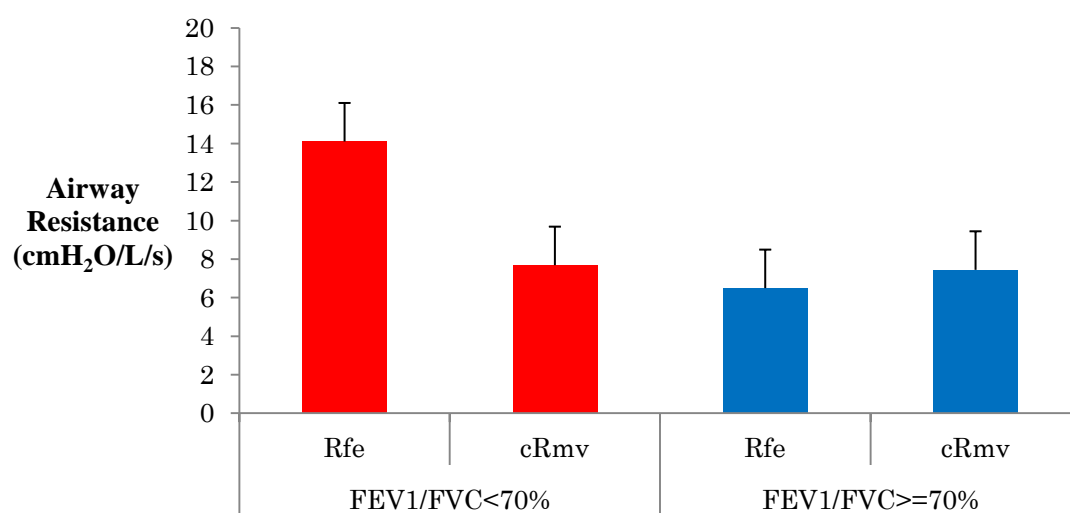


図 8 各群における術前・術中の気道抵抗値の比較

cRmv と Rfe の平均値の差は、1 秒率が正常な群よりも 1 秒率 70% 未満の群の方が大きかった。1 秒率が正常な群での Rfe と cRmv、1 秒率 70% 未満の群の cRmv はいずれも近い値となっていることが分かる。

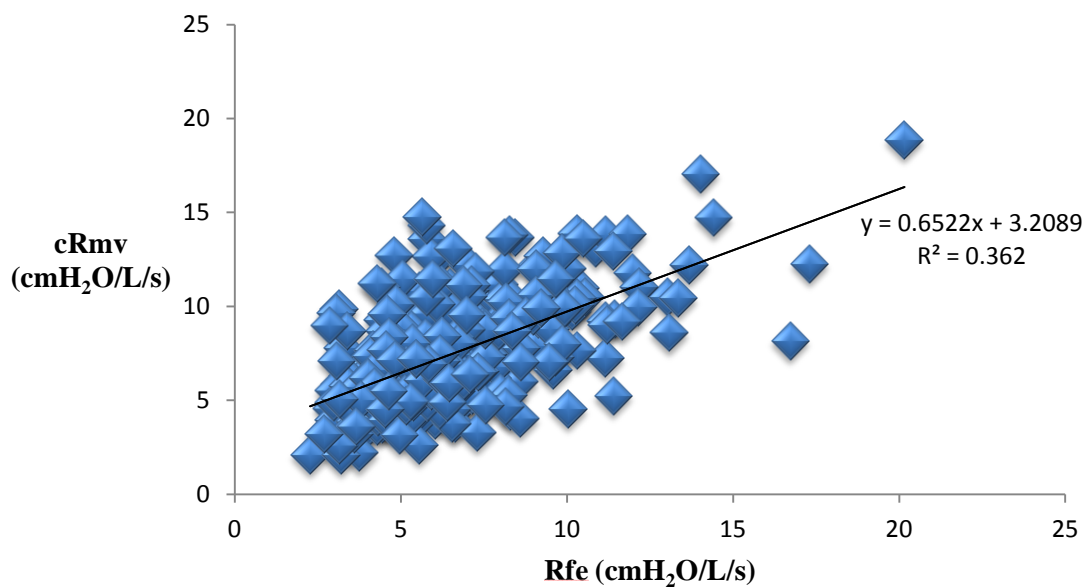


図 9 Rfe と cRmv の関係 (1 秒率 70%以上の患者)

1 秒率が 70%以上の患者では、Rfe と cRmv との間にある程度の相関が認められ、決定係数は 0.362 であった。

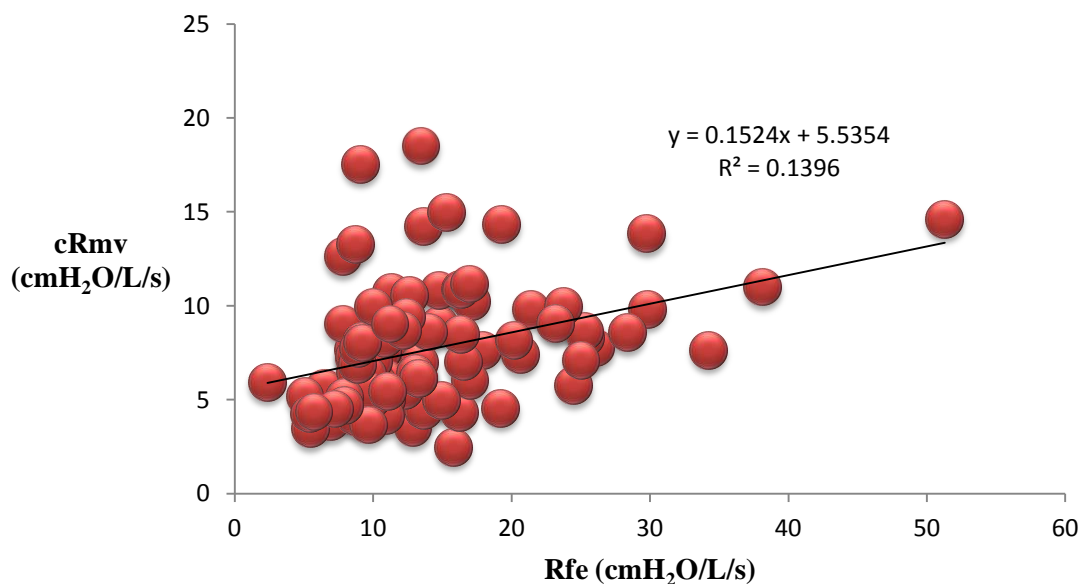
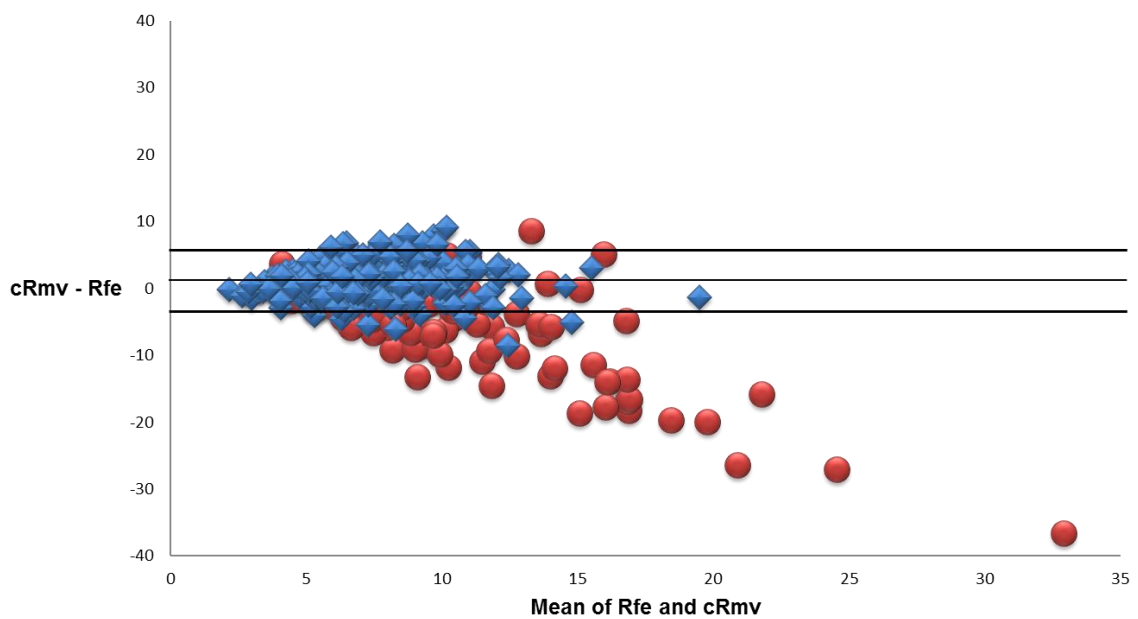


図 10 Rfe と cRmv の関係 (1 秒率 70%未満の患者)

1 秒率が 70%以上の患者と比較すると、Rfe と cRmv との間には明らかな相関が認められず、決定係数は 0.1396 であった。



**図 11 Bladn-Altman plot**

1 秒率が 70%以上の患者のデータは青い◇と表示しており、中央の黒い線が平均値の差、上下の黒い線が 95% limits of agreement を表している。Rfe と cRmv との関係性の違いを示すため、1 秒率が 70%未満の患者のデータは赤い○で表示している。

### 術前の気道抵抗値とスパイロメトリー検査のパラメータの関係

術前に行われたスパイロメトリー検査では、解析対象となった患者 526 名それぞれに関して  $MMF \cdot \dot{V}_{50} \cdot \dot{V}_{25} \cdot \dot{V}_{50}/\dot{V}_{25} \cdot \dot{V}_{25}/Ht$  といったパラメータも得られている (表 2)。いずれも末梢気道病変の指標と考えられており、それぞれのパラメータと計算によって求められた Rfe との関係を示したものが以下に示す図 12~16 である。

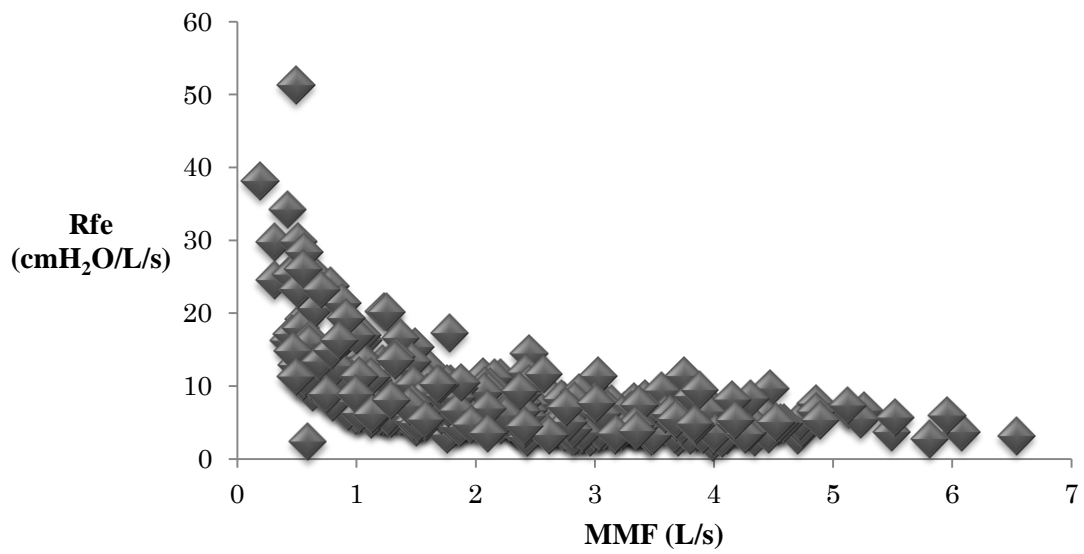


図 12 Rfe と MMF の関係を示す散布図

MMF には明確なカットオフ値のような指標は示されていないが、本研究で得られた結果では、MMF が 1.5 L/s 以上であれば Rfe はほぼ一定であったのに対し、1.5 L/s を下回ると Rfe は上昇傾向を示した。相関係数は-0.55796 であった。

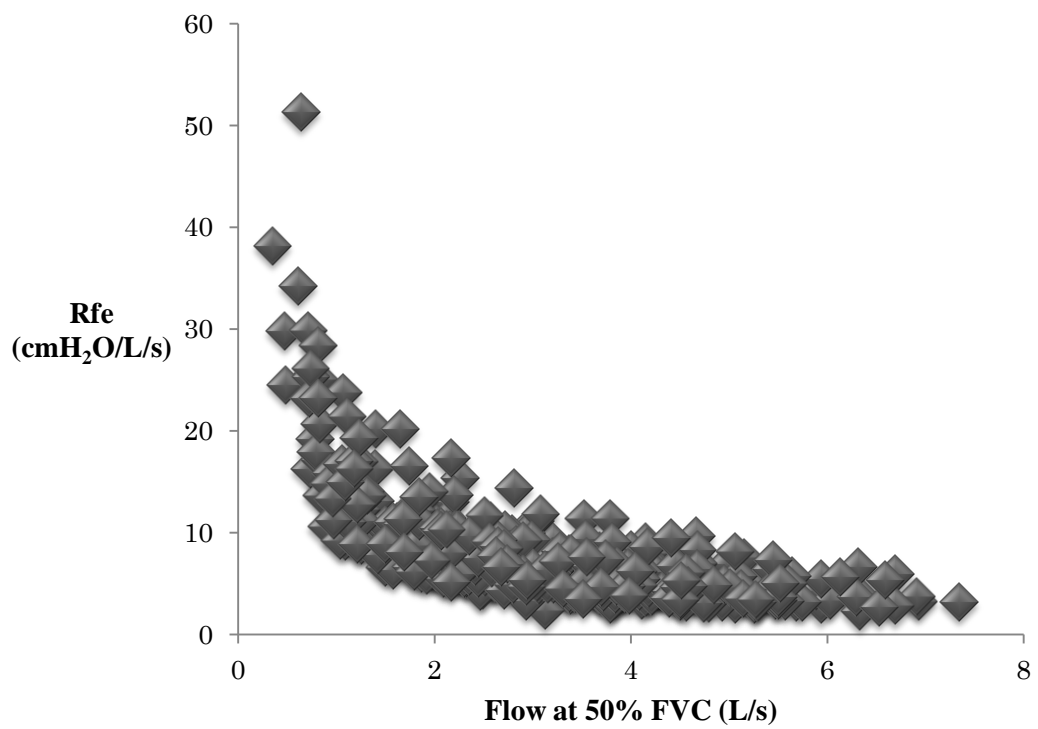


図 13 Rfe と  $\dot{V}_{50}$  の関係を示す散布図

全体として、 $\dot{V}_{50}$  の低下に伴って Rfe は上昇傾向を示した。 $\dot{V}_{50}$  は 3 L/s 以上であれば正常とされており、本研究の結果でも、Rfe の上昇傾向は 3 L/s 未満となると顕著であった。相関係数は-0.64244 であった。



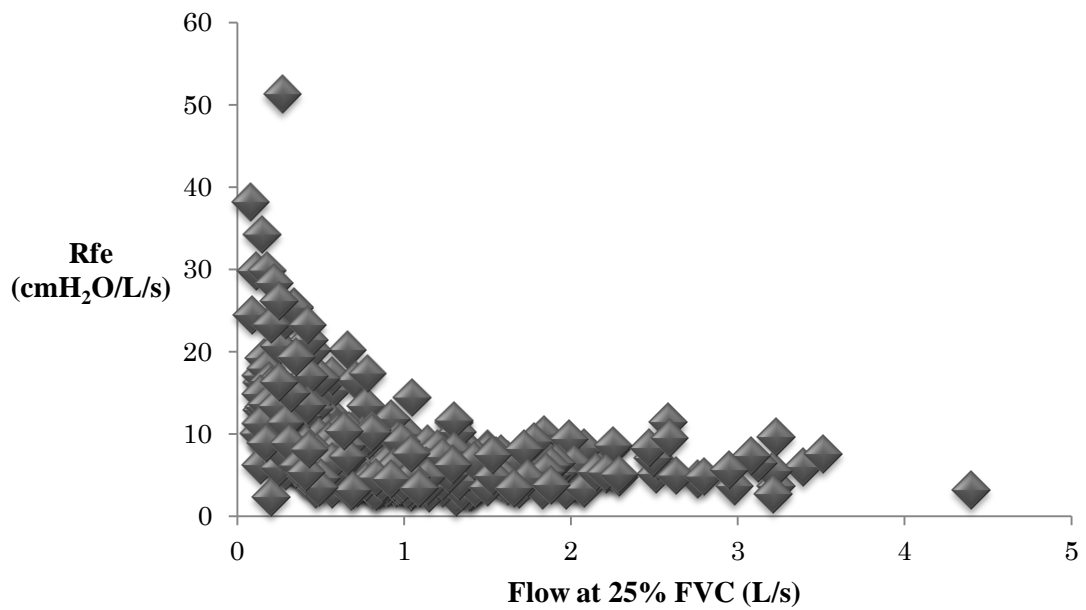


図 14 Rfe と  $\dot{V}_{25}$  の関係を示す散布図

$\dot{V}_{25}$  は 1 L/s 以上であれば正常とされており、その範囲において Rfe はほぼ一定であった。 $\dot{V}_{25}$  が 1L/s を下回ると Rfe のばらつきは大きくなり、一部には増加傾向も認められた。相関係数は-0.39054 であった。

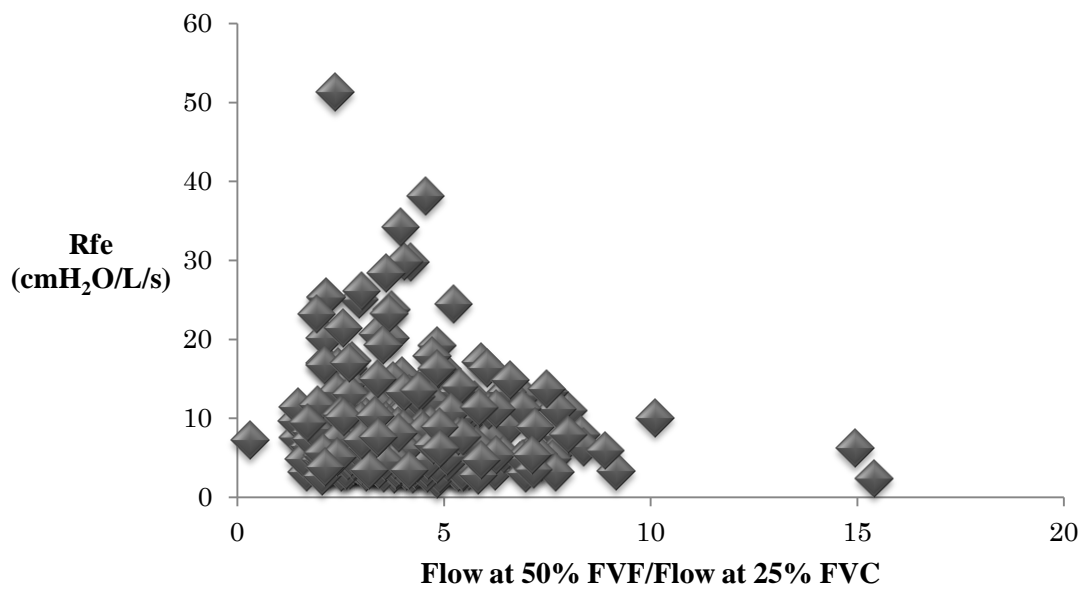


図 15 Rfe と  $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$  の関係を示す散布図

$\dot{V}_{50}$  や  $\dot{V}_{25}$  といった単独のパラメータと Rfe との間には、程度の差はあったものの、一定の相関関係があったが、両者の比である  $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$  と Rfe との間には明らかな相関が認められず、相関係数は-0.02857 となった。

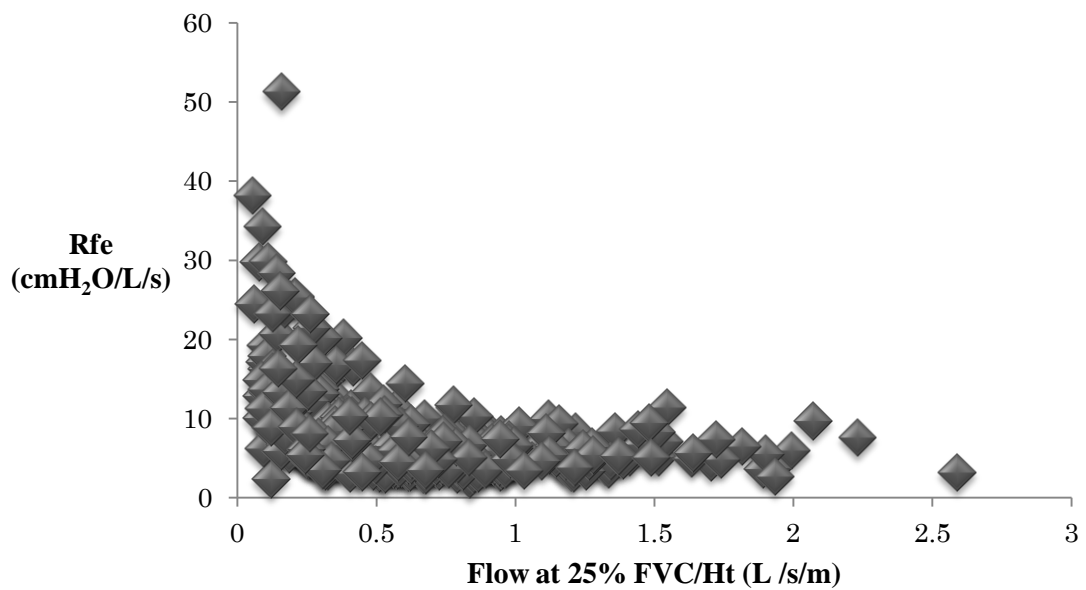


図 16 Rfe と  $\dot{V}_{25}/Ht$  の関係を示す散布図

ばらつきが大きいものの、 $\dot{V}_{25}/Ht$  の低下に伴って Rfe は上昇傾向を示しており、その傾向は特に  $\dot{V}_{25}/Ht$  が低値であるほど強まった。全体としては、Rfe と  $\dot{V}_{25}$  の関係を示した図 14 と類似した散布図となった。Rfe と  $\dot{V}_{25}/Ht$  の相関係数は -0.39703 であった。

## 考察

### 本研究の意義

今回行なわれた前向き観察研究から得られたのは、①1秒率が正常な患者では術前の気道抵抗値、すなわち Rfe と術中の気道抵抗値、すなわち cRmv が近い値を示した、②1秒率 70%未満の患者では Rfe と cRmv の値に乖離が見られた、③ Rfe は、1秒率が正常な患者よりも1秒率 70%未満の患者の方が高い数値を示した、④cRmv は、1秒率が正常な患者と1秒率 70%未満の患者との間で有意差が認められなかった、という結果であった。

スパイロメトリー検査で1秒率が70%以上であり、術前の呼吸機能が正常と判断された患者では、Rfe と cRmv との間に統計学的な有意差は見られたものの、両者は比較的近い値を示していた。しかし、こうした傾向は、1秒率が70%未満であり術前に呼吸機能の異常があると判断された患者では認められず、Rfe と cRmv の間には大きな乖離が存在したことを鑑みると、本研究を通して、筆者らが当初打ち立てた仮説はある程度支持されたと考えられる。

術前検査として行なわれる最大呼気フローボリューム・カーブと全身麻酔における人工呼吸中のフローボリューム・カーブの傾きから術前および術中の気道抵抗値を算出し、両者を比較するというアプローチを採用した研究は本研究が初めてである。測定状況に違いがあるにもかかわらず、強制呼気時および人

工呼吸中のフローボリューム・カーブから計算した気道抵抗値を比較することが可能であったのは、最大呼気流量現象を生じている状況下での強制呼気および全身麻酔中の人工呼吸の双方とも、フローボリューム・カーブ呼気ループ下降脚の後半部分では呼気流量が肺弾性収縮力と気道抵抗によって規定されるという理論的背景があったからである [3, 5, 14-17, 23, 24]。

術前の呼吸機能が正常な患者では Rfe と cRmv が近い数値を示したという結果から、最大呼気フローボリューム・カーブおよび全身麻酔における人工呼吸中のフローボリューム・カーブ双方とも、呼気ループ下降脚のうち **effort independent** となる部分は個々の患者の呼吸器系の特性を反映していたと推測される。その意味において、術前および術中のフローボリューム・カーブから算出された気道抵抗値は、それぞれ異なる測定状況に由来するものの、換気力学的な観点から両者は比較可能なパラメータであることを示唆できた点が本研究の最大の意義である。

気道抵抗値の測定には、体プレチスモグラフィー (**body plethysmography**) [32,33] や強制振動法 (**forced oscillation technique**) [34, 35] などの方法が用いられるが、これらの測定方法は必ずしも頻繁に行なわれるわけではないという難点がある。それに対して本研究では、フローボリューム・カーブから得られる情報を最大限に活用することによって、個々の患者の気道抵抗値を計算によっ

て求めた。体プレチスモグラフィーや強制振動法のような特殊な手法を用いる代わりに、フローボリューム・カーブという最も一般的な呼吸機能検査から入手可能な情報から気道抵抗値の算出が可能であることを示すことができたのである。その点においても、本研究は一定の成果をあげたと考えられる。

また、本研究で用いた計算方法は、人工呼吸モードによらず人工呼吸中の気道抵抗値を正確に計算することが可能である。従量式調節換気 (VCV) であれば、PIP と Pplt の差は気道抵抗を反映し、その差が大きくなると気道抵抗も増大していると判定される。気流量は吸気相で一定であるので、PIP と Pplt の差を気流量で除することによって気道抵抗値を計算することができる。しかし、この計算方法は従圧式調節換気 (PCV) では適用できない。PCV では吸気相の圧が一定であることに加え、VCV と違って呼気相の気流量も一定ではないからである。この観点から、本研究で cRmv の算出過程で計算した Rmv は、人工呼吸モードが VCV でも PCV でも計算可能なパラメータと捉えることができる。

### 先行研究との比較

本研究のように、最大呼気フローボリューム・カーブと人工呼吸中のフローボリューム・カーブの傾きから気道抵抗値を算出するという試みは、報告されている研究の中ではこれまで行なわれてこなかった。しかし、人工呼吸中のフ

ローボリューム・カーブと術前の呼吸機能との関連性を調査した研究は 1993 年に報告されている [36]。

その研究は全身麻酔下での手術を受ける患者 48 名を対象としており、人工呼吸中の評価項目として、ピークフロー値 (peak flow rate; PFR)・ $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ ・mean time constant ratio (MTCR)・obstructive index (OI)・slope ratio (SR) が用いられた。このうち、人工呼吸中のフローボリューム・カーブの傾きに直接関係するのは  $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ ・MTCR・SR である。 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$  は TV 50%における $\dot{V}$ をTV 25%における $\dot{V}$ で除した値であり、本研究での表記を用いるならば $\dot{V}'_{50}/\dot{V}'_{25}$ と表されるものである。MTCR は、TV 75%と 50%における $\dot{V}$ を結んだ区間の傾きの、TV 25%における $\dot{V}$ と呼気終末の区間の傾きに対する比である。SR は、肺残気量 200ml と 100ml における $\dot{V}$ を結んだ区間の傾きの、肺残気量 150ml と 50ml における $\dot{V}$ を結んだ区間の傾きに対する比であり、人工呼吸中のフローボリューム・カーブを評価する指標としてかつて提唱されたものである [37]。これらの評価項目のうち、術前に拘束性障害を有していた患者群では $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ と MTCR の値がコントロール群よりも有意に高く、拘束性障害に伴う肺・胸郭コンプライアンスの低下を反映しているのと推定された。その一方で、術前に閉塞性障害を有していた患者群では、評価に用いられたパラメータはコントロール群と有意差がなく、閉塞性障害の検出という点では人工呼吸中のフローボリューム・カーブの有用性は

限定的であろうと評価された。

これに対して、本研究では術前のスパイロメトリー検査で 1 秒率の低下として表される閉塞性換気障害の有無に注目して解析対象の患者を分類した。末梢気道障害に起因する気流制限と拘束性換気障害とでは病態が異なっていることを鑑み、閉塞性換気障害のコントロールとして拘束性換気障害を除外する必要性は低いと判断した。そのため、1 秒率 70%以上の患者は全員が健常者とは限らず、拘束性換気障害を有する者も含まれていると考えられる。

そもそも本研究の重点は、術前・術中のフローボリューム・カーブから得られる呼吸器系パラメータの比較を通して、その換気力学的特性を明らかにすることに置かれていた。個々の患者における呼吸器系の特性を正確かつ簡便に評価することを重視したため、人工呼吸中のフローボリューム・カーブの評価として、上述の研究のような呼気ループ下降脚における 2 区間の傾きの比ではなく、1 区間の傾きを用いた。それゆえ、呼気ループ下降脚のうち **effort independent** となる部分として用いたのは、最大呼気フローボリューム・カーブでは $\dot{V}50$ と $\dot{V}25$ の区間、それに対応させる形で、人工呼吸中のフローボリューム・カーブでは $\dot{V}50$ と $\dot{V}25$ の区間であり、そこから算出した気道抵抗値を比較したのである。この計算方法を採用したことにより、比較的大規模な患者集団に対して術前・術中の気道抵抗値を正確に算出することが可能になったと考えられる。



## 強制呼気時の気道抵抗値に関する解釈

スパイロメトリー検査で得られる情報のうち、1秒率は最も重要なパラメータの一つである。本研究で計算値として算出された  $R_{fe}$  は1秒率と密接に相関していたと考えられる。すなわち、1秒率70%以上では  $R_{fe}$  の分散は小さく、平均値を中心に密集するかのよう類似した値を示していたのに対し、1秒率70%未満となると  $R_{fe}$  は1秒率の低下と連動して直線的に増加した。今回の結果では、閉塞性換気障害か否かを判別する1秒率70%という数値を境にして二つの異なる傾向が認められたことになるが、このことは、現在スパイロメトリー検査が気流閉塞を検出する上でゴールド・スタンダードとされていることを結果的に裏付けていると解釈することができるだろう [18, 19, 38, 39]。

1秒率の低下に伴って  $R_{fe}$  の計算値が増大した理由は、式(11)の構成から推測することができる。式(11)の分子にあるパラメータ FVC は1秒率が正常な群と1秒率70%未満の群との間で有意差が認められなかった。それに対して、式(11)の分母にあるパラメータのうち Cst に関しては、1秒率が正常な群よりも1秒率70%未満の群の方が有意に大きかった。この結果は、例えば肺気腫のような病態では弾力性が失われるため肺コンプライアンスの増大が見られることと関連している可能性がある [40]。しかしながら、両群間に有意差はあったものの、その差は比較的小さかった。

Rfe の計算値へ最も影響したのは、式(11) において分母のパラメータとなっている  $\dot{V}50$  と  $\dot{V}25$  であったと考えられる。 $\dot{V}50$  と  $\dot{V}25$  は 1 秒率 70%未満の群で有意に低下しており、その平均値は 1 秒率が正常な群と比較すると半分以下となっていた。 $\dot{V}50$  や  $\dot{V}25$  は日本人における予測式が発表されているものの [41]、その評価基準は必ずしも定まっていない。例えば  $\dot{V}50$  4.0L/s 以上、 $\dot{V}25$  1.5L/s 以上を正常とした滝島らの基準に照らし合わせてみると [42]、本研究での 1 秒率 70%未満の群では著しい低下が見られたことが分かる。理論上  $\dot{V}50/\dot{V}25$  が 2 であれば最大呼気フローボリューム・カーブの下降脚は直線となるが、閉塞性換気障害があると  $\dot{V}50/\dot{V}25$  は 2 よりも大きくなり、下に突出した曲線となる。その結果  $\dot{V}50$  以降の曲線は、閉塞性換気障害がない場合と比較すると緩やかになり、 $\dot{V}50$  と  $\dot{V}25$  の差も減少する。式(11) では分母に  $\dot{V}50$  と  $\dot{V}25$  の差が含まれているため、その差が小さくなると Rfe はより大きな数値として計算されることが予想される。本研究では、末梢気道の状態を反映する指標とされている  $\dot{V}50$  や  $\dot{V}25$  を術前のスパイロメトリー検査から抽出し、それらを気道抵抗値の算出に使用した。それにより、閉塞性換気障害を有する患者では 1 秒率の低下が Rfe の増加として鋭敏に反映されたのだと推察される。

術前のスパイロメトリー検査から入手したパラメータには、1 秒率のみならず、 $MMF \cdot \dot{V}50 \cdot \dot{V}25 \cdot \dot{V}50/\dot{V}25 \cdot \dot{V}25/Ht$  も含まれており、本研究ではそれらと Rfe

との関係も調べた。 $\dot{V}50$  と  $R_{fe}$  との間には比較的強い相関が認められたが、それと比較すると  $\dot{V}25$  や  $\dot{V}25/Ht$  では  $R_{fe}$  との相関は弱く、両者の相関は同程度であった。逆に  $\dot{V}50/\dot{V}25$  と  $R_{fe}$  との間には明らかな相関が見られなかった。相関の程度に差はあるものの、 $MMF \cdot \dot{V}50 \cdot \dot{V}25$  は末梢気道病変の指標とされていることを支持する結果となったと評価できる。

最大中間呼気速度、すなわち  $MMF$  は努力呼気曲線から計測されるパラメータであり、 $FVC$  における 25% VC と 75% VC の 2 点間を結ぶ直線の傾斜 ( $\Delta V/\Delta T$ ) として求められる。 $MMF$  は大気道よりも中～小気道の状態を反映するとされており、その低下は  $COPD$  の初期段階でしばしば認められる [43]。1 秒量や 1 秒率が正常であるにもかかわらず、 $MMF$  の低下が見られる場合には、比較的初期の末梢気道障害を示唆している可能性がある。 $MMF$  は、その算出過程に示される通り、被験者の呼気努力に左右されやすいピークフロー付近の情報は含まれていないが、最大呼気流量現象が生じている部分の平均呼気流量を反映している。従って  $MMF$  には  $\dot{V}50$  の情報も含まれていることになるが、本研究の結果でも  $MMF$  と  $R_{fe}$  との間の相関は比較的強く、 $\dot{V}50$  と類似した相関関係を示した。フローボリューム・カーブ下降脚の  $\dot{V}75$  以降は *effort independent* であることから、 $\dot{V}75$  と  $\dot{V}25$  の 2 点を通る直線の傾きを用いて  $R_{fe}$  を算出することも理論上可能である。閉塞性換気障害がある場合、下降脚は  $\dot{V}75$  以降で下に凸となるため、 $\dot{V}50$  と

$\dot{V}_{25}$ の区間から算出した  $R_{fe}$  と、 $\dot{V}_{75}$ と $\dot{V}_{25}$ の区間から算出した  $R_{fe}$  とを比較すると、後者の方が低い値として計算されることが予想される。

強制呼気時のフローボリューム・カーブでは、その気道抵抗が中枢気道に由来するのか末梢気道に由来するのか判別するのは難しいが、強制振動法は安静換気時に与えた低周波の振動から気道抵抗の局在を探ろうとする試みと捉えることができる。強制振動法においては、5Hz で計測された抵抗値 ( $R_5$ ) は全気道抵抗を、20Hz で計測された抵抗値 ( $R_{20}$ ) は中枢気道抵抗を表すと解釈されている [44]。Jaeger Master Screen IOS を用いた報告によると、健常者では  $R_5$  も  $R_{20}$  も 3 cmH<sub>2</sub>O/L/s 程度であるのに対し、COPD 患者では  $R_5$  が約 12 cmH<sub>2</sub>O/L/s、 $R_{20}$  が約 6 cmH<sub>2</sub>O/L/s であった [45]。このうち COPD 患者での  $R_5$  は、本研究における 1 秒率 70%未満の患者の  $R_{fe}$  と比較的近い数値となっており、この比較からは、 $R_{fe}$  は全気道抵抗を反映している可能性が考えられる。しかし、1 秒率 70%以上の患者の  $R_{fe}$  と健常者の  $R_5$  との間には乖離が見られており、強制振動法で得られる気道抵抗値は、本研究における  $R_{fe}$  と単純に対応するものではないことが示唆される。

## 人工呼吸中の気道抵抗値に関する解釈

強制呼気時の気道抵抗値である  $R_{fe}$  には 1 秒率との相関が認められたのに対して、 $cR_{mv}$  は 1 秒率によらず概ね近い値を示し、1 秒率が正常な患者と 1 秒率 70% 未満の患者の間で有意差が認められなかった。術前のスパイロメトリー検査で明らかになる閉塞性換気障害の有無にかかわらず、全身麻酔に際して行なわれる人工呼吸中に気道抵抗値の上昇は観察されなかったことになる。

気流制限を有する患者では、個々の COPD の病態によって人工呼吸に伴う肺への影響が異なると推察される。末梢気道の炎症に伴う気道内腔の狭小化が強い場合には、PEEP の付加に伴って肺胞内の空気が閉じ込められてしまい、排気が妨げられる状態 (air trapping) が増悪する。その一方で、肺の気腫性変化により弾性収縮力が失われ、それに伴って末梢気道の虚脱をきたしている場合には、かえって PEEP の付加により末梢気道の虚脱が解除され、air trapping が改善する可能性がある。このように、閉塞性換気障害があっても人工呼吸中に肺が過膨張になっているとは一概に断言できず、気道抵抗値の算出に用いたサイクルのフローボリューム・カーブが、そのような状況下で観測されたものかどうかを判別するのは困難である。

強制呼気時のフローボリューム・カーブにおいて  $R_{fe}$  の算出に用いた  $\dot{V}_{50}$  と  $\dot{V}_{25}$  の区間の肺気量位は FVC 25~50%、概ね 1 L 前後であるのに対し、人工呼吸

中のフローボリューム・カーブにおいて  $R_{mv}$  の算出に用いた  $\dot{V}'_{50}$  と  $\dot{V}'_{25}$  の区間の肺気量位は 0.15~0.3 L 程度と、両者の間には隔たりがある。気流量に関しても、 $\dot{V}'_{50}$  と  $\dot{V}'_{25}$  の区間では 3~4 L/s 程度、 $\dot{V}'_{50}$  と  $\dot{V}'_{25}$  の区間では 0.2 L/s 程度である。肺気量位や気流量の差は、強制呼気と人工呼吸との様式の違いに起因するものであるが、特に気流量の大小は後述される気道の虚脱しやすさ (collapsibility) とも関連する可能性がある。しかし、人工呼吸中の酸素化には支障をきたさなかったことを鑑みると、吸気中に送りこまれた空気は末梢気道にまで達し、正常なガス交換が行なわれていたと考えるのが妥当であろう。その点から、本研究で得られた  $cR_{mv}$  は人工呼吸中における肺胞から気道開口部までの気道抵抗値をある程度は反映していたと評価される。

今回、筆者らは、Mead らによる EPP 理論に立脚して換気力学的考察を行なった。その観点から考察すると、強制呼気時のフローボリューム・カーブ下降脚が effort independent となることの理論的根拠となっている等圧点理論が、人工呼吸中には適応されなかった可能性が挙げられる。すなわち、全身麻酔中の人工呼吸のような非生理学的な状況下では Ppl の存在が想定されないことから、PL と Ppl が等しくなる点と定義される EPP 自体がそもそも存在していなかったということである。1 秒率 70% 未満の患者の場合、強制呼気時には EPP の固定が軟骨の存在しない末梢気道で生じるため末梢気道閉塞をきたすと考えられてい

るが、こうした現象は人工呼吸中には起こらず、結果的に  $cRmv$  の上昇が観察されなかったと推察される。

EPP 理論の骨子は、肺弾性圧や気道抵抗という静的因子によって  $\dot{V}_{max}$  が決定されるという点であるが、強制呼気時の気道の動的変化によって生じる虚脱しやすさ (collapsibility) に関しては記述されていない。Pride らは EPP 理論に collapsibility という要因を取り入れた Waterfall 学説により最大呼気流量現象の説明を試みた [6]。

Waterfall モデルでは気道を、脆弱で虚脱性を有する部分 (collapsible segment) と、その上流 (upstream) と下流 (downstream) に存在する虚脱を起こさない剛性のセグメント (segment; SEG) の 3 つから構成される管腔とみなしている。こうした性質を持つ気道内に気流が生じると、ある  $Palv$  において collapsible segment の内圧  $PL$  と  $Ppl$  が等しくなり、等圧点効果が起こる。さらに  $Palv$  が上昇すると、 $Ppl$  は  $PL$  を上回るため collapsible segment は完全に閉塞する。この閉塞により気道内に気流がなくなり、upstream segment (SEG S) の圧が上昇するため、再び collapsible segment が開くことになる。collapsible segment は完全に開くことも閉じることもできず、狭小部のすぐ上流の  $PL$  が  $Ppl$  と等しくなるように調節される形で気流の方向に内腔が狭まった状態となり、いわゆる収縮した開口部 (constricted orifice) が形成される。このとき SEG S での駆動圧は  $Pel$  となり、 $Palv$

が上昇しても気流速度はそれ以上増加せず、 $\dot{V}_{max}$ が成立する。一方、constricted orifice における圧降下、すなわち  $P_{pl}$  と downstream segment (SEG D) における気道内圧 (downstream pressure; PD) との差は増加していく。 $\dot{V}_{max}$ が constricted orifice より上流の流れ、すなわち  $P_{el}$  と SEG S の抵抗  $R_s$  によって決定される様子は、滝の落差 (気道内での駆動圧に相当する) が一定の限度を超えると上流の水の速度が下流の水位の影響を受けなくなるという関係と類似していることから、Waterfall 学説と呼ばれている。EPP 理論と Waterfall 学説のどちらも、流体力学的特性として気道における気流抵抗に重点を置いて説明を試みたものである。これらの理論では実際の気道における EPP や collapsible segment の具体的な部位にまでは言及されていないが、末梢気道を想定しているものと考えられる。

気道形態の変化に関連して、北岡らは強制呼気中に観察される中枢気道の collapsibility が 1 秒率の低下に関与している可能性を指摘している [29]。健常者や肺気腫患者を対象として 4DCT 画像を撮影した結果によると、縦隔内気道の容積変化率と 1 秒率との間には高い相関が見られ、特に 1 秒率が著しく低下した症例では呼気開始直後から中枢気道の後壁が陥入して三日月状に変形することが観察されたと報告している。こうした中枢気道の虚脱のメカニズムについて北岡らは、管を通る気流の速度が増すと内圧が低下するというベルヌイ効果の影響を挙げている。



実際、呼気中に中枢気道の狭窄による気流制限を示す症候群として呼気中枢気道虚脱 (expiratory central airway collapse; ECAC) が存在しており、excessive dynamic airway collapse (EDAC) と Tracheobronchomalacia (TBM) の二種類がある [46]。中枢気道の後壁にある膜様部を除いて周状に取り囲む軟骨輪が存在することにより、通常、中枢気道の過度な狭窄は生じない。しかし、ECAC では呼気時に気管膜様部が大きく陥入することが軟性気管支鏡検査によって示されており [47]、これが中枢気道の動的な虚脱 (dynamic airway collapse; DAC) を招くとされている [48]。全身麻酔中の人工呼吸では気管内挿管が行なわれ、気管チューブの先端は声門下に留置されるため、物理的に中枢気道は虚脱しない状態にあったと推定される。しかし、気管チューブが届かない部分の気道、すなわち中枢気道よりも末梢に位置する肺区域気管支レベルの比較的太い気道の虚脱を防げるわけではない。中枢気道の collapsibility は強制呼気時における動的变化に関係していると考えられるが、人工呼吸中の気道抵抗の変化にどの程度寄与しているのかは現在のところ明らかにされていない。

人工呼吸中に気流閉塞が観察されたという報告は、過去の文献で散見される。集中治療室で気管挿管された COPD 患者を対象とした研究によると、安静呼気時のフローボリューム・カーブ呼気ループ後半部分 (呼気 50%以降) の傾きから算出した時定数と%1 秒量との間には指数関数的な関係性があり、人工呼吸

下の患者の気流閉塞を検出する上でフローボリューム・カーブが有用であると結論付けられている [49]。また、人工呼吸下の COPD 患者から得られたフローボリューム・カーブを複数の時相にスライスし、それぞれにおいて時定数と呼吸器系の動的コンプライアンスを計算した研究では、呼吸抵抗 (respiratory system resistance; Rrs) の増大のために COPD 患者では肺からの呼出に要する時間が呼気終末にかけて遅延するが、PEEP の付加により Rrs が軽減されたと報告している [50]。これらの研究の対象となったのは、主に COPD 急性増悪のため集中治療室での人工呼吸管理を必要とした患者であり、本研究で対象となった患者と比較すると 1 秒率は著しく低く、人工呼吸管理を行なう前の時点で既に呼吸機能の低下が見られていた。本研究では 1 秒率 70% 未満の患者でも人工呼吸中に明らかな気流閉塞は生じておらず、従って計算上の気道抵抗値の上昇も見られなかったが、これらの研究とは患者背景が異なっていたことが主な原因と推定される。

### 本研究の限界

第一に、術前・術中の気道抵抗値の算出に際して用いた Cst は人工呼吸中のパラメータに由来するという点である。本研究では、例えば食道にバルーンカテーターを挿入して食道内圧を測定するような侵襲的な手法を用いることなく、

通常の臨床行為の範囲内で入手できる情報に基づいて肺コンプライアンスを算出することを目標としていた。測定条件を可能な限りそろえ、手術内容や体位による影響を最小限にするため、患者が仰臥位であり、なおかつ筋弛緩薬が十分に効いている時間帯である経口気管挿管直後に得られたパラメータを用いて Cst を計算したのである。

第二に、全身麻酔中に使用された麻酔薬の種類・量に関しては十分な評価を行なうことが困難であった点である。全身麻酔の導入・維持に用いられた麻酔薬が気道抵抗値に影響を与えた可能性を考慮する必要がある。吸入麻酔薬の多くは用量依存性に気管支拡張作用を有しており [51, 52]、プロポフォールのような静脈麻酔薬にも、吸入麻酔薬ほどではないにせよ、同様の作用があることが知られている [53]。術中の気道抵抗値は術前よりも低下することが予想されたが、それに反して、術前の呼吸機能が正常な患者では cRmv は Rfe よりもわずかに高い値を示していた。また、1 秒率 70%未満の患者では 1 秒率の低下に連動して Rfe の上昇が見られたが、その傾向が全身麻酔に際しての人工呼吸中には完全に失われてしまい、cRmv は 1 秒率が正常な患者と比較して、有意差が認められなかった。この結果を麻酔薬の影響のみで説明することには無理があると考えるのが妥当であろう。吸入麻酔薬によっては、最小肺胞濃度 (minimum alveolar concentration; MAC) が 1.0 もしくは 1.5 では気管支拡張作用を発揮しないという

報告もあり [54]、本研究においても麻酔薬による気管支拡張作用の影響は限定的であった可能性がある。

第三に、全身麻酔の前に使用されていた気管支拡張薬の影響を加味することが困難であった点である。例えば気道過敏性試験では、長時間作用型の気管支拡張薬は試験の 24 時間前に中止されるのに対して、術前指示として気管支拡張薬を中止することは一般的ではないと考えられる。本研究の場合、1 秒率 70% 未満の患者全員が術前に気管支拡張薬を使用していたわけではないものの、術前に使用された気管支拡張薬が気道抵抗値に影響を与えた可能性は否定できない。しかしながら、その影響を定量的に評価することは技術的に困難であると予想される。

第四に、本研究で対象とした 1 秒率 70% 未満の患者は、その全員が COPD と診断されていたわけではない点に留意しなければならない。気流閉塞の検出に有用なスパイロメトリー検査ではあるが、それ単独では COPD の診断には至らない [55]。また、計算された気道抵抗値とカプノグラム波形との関連も、本研究では調査されていない。全身麻酔中の人工呼吸では呼気に含まれる二酸化炭素をカプノメータにより持続的に計測しており、生態監視モニターには呼気終末時二酸化炭素分圧 (etCO<sub>2</sub>) の数値とともにカプノグラム波形が表示されている。カプノグラム波形は経時的な etCO<sub>2</sub> 値の変化を示したグラフであり、第 I ~

IV相の四つから構成されている [56]。閉塞性換気障害が存在すると、呼気延長の所見として第Ⅱ相の遅れと第Ⅲ相の傾きの急峻化が出現するとされている。このカプノグラム波形そのものを症例ごとに抽出することは技術的に困難であったため、今回の研究で1秒率70%未満であった患者において閉塞性換気障害に特徴的な所見が得られていたか否かは確認することができなかった。

### 人工呼吸管理の考え方の変遷

現在では人工呼吸器を用いた呼吸管理は麻酔科領域・集中治療領域において一般的に行なわれているが、人工呼吸そのものが肺を傷害するという報告が最初に発表されたのは1974年であった [57]。その可能性は次第に認識されていき、現在では人工呼吸関連肺傷害 (ventilator induced lung injury; VILI) と呼ばれている [58]。虚脱肺胞が肺内に不均一に存在している状況で陽圧換気を行なった場合、換気されやすい正常な肺胞の過膨張が生じやすいため、気胸などの圧外傷を引き起こす一方で、換気血流不均等の増大や肺胞上皮細胞・肺毛細血管の損傷を招くとされている。VILIの原因としては、①肺胞および末梢気道における虚脱・拡張の繰り返しに伴う傷害 (atelectrauma)、②過剰な圧による肺傷害 (barotrauma)、③過剰な換気量による容量傷害 (volutrauma)、④人工呼吸による肺の過伸展や肺胞の開閉に伴って放出された炎症性メディエータによる肺の局

所的炎症、およびそれに付随する多臓器不全 (biotrauma)、などが想定されている。特に①に関しては、虚脱した肺胞に対して過剰に高い圧での拡張が繰り返す必要になり、その際に生じる「せん断応力 (shear stress)」の影響が大きいと考えられている。

1990年代半ばまでは、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; ARDS) に対する人工呼吸管理では TV 9 ml/kg 以上に設定されていた [59]。しかし、TV を大きく、PEEP を低く設定すると VILI を引き起こしやすくなることが指摘された [60]。酸素化の改善だけを目的として、コンプライアンスの低下した肺に対して過剰な換気量や圧を設定することが肺を傷害し、その結果、長期的な予後を悪化させるという考え方が次第に広まっていった。そして、呼吸管理の要点は、肺の過膨張を避けつつ、虚脱した肺胞を拡張させて再虚脱させないような換気設定の方が望ましいという方向へとシフトしていったのである。現在 ARDS 患者に対するスタンダードな呼吸管理では、TV を少なく設定するとともに、適切な PEEP を付加するという肺保護換気 (lung-protective ventilation) の有用性が示されており [61, 62]、リクルートメント手技の併用も有効とされている [63]。

昨今こうした肺保護換気が、例えば全身麻酔中の呼吸管理のように、ARDS 患者の呼吸管理以外の状況にも適応できる可能性も示唆されている [64]。しか

しながら、全身麻酔を受けた 2900 人以上の患者のうち 18%は TV 10 ml/kg 以上であり、81%は PEEP なしで管理されていたというフランスの多施設研究の報告が示すように [65]、全身麻酔中の呼吸管理では、いまだに TV が大きく、PEEP を付加せずに行なわれていることが多いのが現状である [66]。開腹手術を受ける患者を対象として、従来の換気方法を行なった群と肺保護換気群 (TV 6 ml/kg, PEEP 10-12 cmH<sub>2</sub>O) とを比較した研究では、炎症性反応の度合いや術後の在院期間に有意差はなかったものの、肺保護換気が有害事象を引き起こさなかったことが明らかになった [67, 68]。

近年の多施設ランダム化臨床研究では興味深い結果が示されている。IMPROVE trial では、TV 6-8 ml/kg・PEEP 6-8 cmH<sub>2</sub>O・30 分おきのリクルートメント手技を組み合わせた肺保護換気群と TV 10-12 ml/kg・PEEP なしの非肺保護換気群との比較が行なわれ、前者の方が術後の合併症が有意に減少しており、肺保護換気の有用性が示された [69]。それに対して、PROVHILO trial では、PEEP 値を高く (12 cmH<sub>2</sub>O) 設定し、リクルートメント手技を行なっても術後の呼吸器合併症は減少しなかったという結果が報告された [70]。IMPROVE trial の結果が少ない TV と高い PEEP のどちらにより説明されるのか不明であったのに対して、この研究では比較する両群とも TV を少なく設定し、純粹に高い PEEP 値の与える影響を評価した点が重要と考えられる。術中の肺保護換気においてリクルー

トメント手技を行わず、TV を少なく、PEEP を低く設定するべきであるというのが PROVHILO trial の結論である。

## 将来的な展望

現在のところ、肺保護換気の考え方が通常 of 全身麻酔中の換気設定にまで浸透しているとは言い難い。ARDS のような重症呼吸器合併症を有する患者では人工呼吸管理を必要とする時間が長くなるのと比較すると、全身麻酔中の人工呼吸の所要時間は数時間から十数時間程度であり、肺保護換気が有用であるかどうかは不明である。しかしながら、ARDS 患者と類似したメカニズムにより、全身麻酔中の人工呼吸でも肺傷害が起きている可能性は否定できない。

人工呼吸の考え方が変わりつつある昨今の状況下で、筆者らは全身麻酔中の人工呼吸管理のあり方を再考し、より肺に対して保護的に働く換気設定を模索している。筆者らが想定しているのは、肺保護換気 of 概念をさらに拡張した換気設定の実現可能性である。これまでの報告の多くでは、肺保護換気として予測体重あたり TV 6 ml/kg 程度を採用しているが、TV をさらに下げ、適正な分時換気量を維持するため呼吸回数を上げることで対処することが可能である。この換気設定は、従来の肺保護換気に比べると高頻度振動換気 (high frequency oscillatory ventilation; HFOV) により近づいた設定と捉えることもできる。不必要



な肺胞の虚脱・拡張の繰り返しを少なくし、せん断応力を低減することに成功すれば、人工呼吸関連肺傷害の減少に成功するだろう。

換気設定の一例として、TV 3.5ml/kg・換気回数 40 回とした場合、人工呼吸器によって設定される外因性 PEEP だけでなく auto-PEEP も加算されることになり、従来の換気設定と比べると気道抵抗値が上昇する可能性がある。現時点で一般的とされる人工呼吸管理に対して、新しい換気モードの非劣性・優越性を比較する際に検証するパラメータの一つとして、人工呼吸中の気道抵抗値は重要性を持つと考えられる。それに際して、本研究のようにフローボリューム・カーブ呼気ループ下降脚を用いて気道抵抗値を計算するという方法は有用である。実際、本研究ではこの手法を用いることによって、500 名以上の患者集団において気道抵抗値を算出することに成功している。その意味において、本研究は新しい換気モードを確立する上での基礎として位置付けられる。

昨今、肺保護換気の有用性を支持する報告は徐々に増えつつあり、肺保護換気のお考え方に基づいた換気設定モードが、将来的には ARDS 患者の枠を越えて広く適応されていくと予想される。特に呼吸器合併症を有する患者、高侵襲の開腹手術や分離肺換気を要する開胸手術を受ける患者の周術期管理において、今後、肺保護換気のお考え方が重要な役割を果たしていくことが期待される。

## 本研究の結論

スパイロメトリー検査で術前の 1 秒率が正常であった患者では、術前と術中の気道抵抗値は近い値を示した。この結果は、最大呼気フローボリューム・カーブ呼気ループ下降脚の後半部分は *effort independent* であり、そこから算出されたパラメータが全身麻酔における人工呼吸中にも反映されることを示唆している。同時に、呼気流量が肺弾性収縮力と気道抵抗という静的因子によって規定されるという前提の妥当性が確認されたと解釈することができる。

術前の気道抵抗値と 1 秒率の間には相関が認められ、1 秒率 70% という数値を境にして 1 秒率の低下に伴って術前の気道抵抗値は上昇する傾向にあった。スパイロメトリー検査では、1 秒率 70% 未満であれば気流閉塞の存在が示唆されるが、この結果はそれを裏付けていると考えられる。それに対して、人工呼吸中の気道抵抗値と 1 秒率の間には相関が認められず、1 秒率が正常な患者と 1 秒率 70% 未満の患者との間で有意差は認められなかった。

## 謝辞

本論文は筆者が東京大学大学院医学系研究科外科学専攻博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものである。指導教官として本研究を実施する機会を与えていただき、その遂行に際してご指導を賜った同専攻麻醉学教授・山田芳嗣先生に深謝の意を表す。また、共同研究者として貴重なご指導、ご助言を賜った同専攻麻醉学准教授・内田寛治先生、ならびに内科学専攻呼吸器内科学講師・山内康宏先生に深謝の意を表す。本論文の内容の一部は、後述の英語論文としても発表されている。内科学専攻呼吸器内科学教授・長瀬隆英先生、ならびに公共健康医学専攻生物統計学准教授・大庭幸治先生には、共同執筆者として有益なご討論、ご助言を賜った。ここに深謝の意を表す。

本論文に記述されている内容の一部、ならびに図 2~11、表 1~4 は PLoS ONE に掲載された下記論文に使用されている。

Ikeda T, Uchida K, Yamauchi Y, Nagase T, Oba K, Yamada Y (2017) Relationship between pre-anesthetic and intra-anesthetic airway resistance in patients undergoing general anesthesia: A prospective observational study. PLoS ONE 12(2): e0172421. doi:10.1371/journal.pone.0172421

## 引用文献

1. Dayman H. Mechanics of airflow in health and in emphysema. *J Clin Invest* 1951, 30:1175-90
2. Fry DL, Ebert RV, Stead WW, Brown CC. The mechanism of pulmonary ventilation in normal subjects and patients with emphysema. *Am J Med* 1954, 16:80-97
3. Hyatt RE, Schilder DP, Fry DL. Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation. *J Appl Physiol* 1958, 13:331-6
4. Fry DL, Hyatt RE. Pulmonary mechanics: A unified analysis of the relationship between pressure, volume and gas flow in the lungs of normal and diseased human subjects. *Am J Med* 1960, 29:672-89
5. Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung recoil and maximal expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967, 22:95-108
6. Pride NB, Permutt S, Riley RL, Bromberger-Barnea B. Determinants of maximal expiratory flow from the lungs. *J Appl Physiol* 1967, 23:646-62
7. Dawson SV, Elliot EA. Wave-speed limitation on expiratory flow - a unifying concept. *J Appl Physiol Respir* 1977, 43:498-515
8. Pedersen OF, Butler JP. Expiratory flow limitation. *Compr Physiol*. 2011 Oct;1(4):1861-82

9. 宮澤義：等圧点理論. 自動呼吸機能検査研究会第10回琵琶湖セミナー教材.  
2003, 10
10. Marini JJ (1994) Pressure-controlled ventilation. In: Tobin MJ (ed) Principles and practice of mechanical ventilation. McGraw-Hill, New York, pp 305–18
11. Tobin MJ, Van de Graff WB (1994) Monitoring lung mechanics and work of breathing. In: Tobin JM (ed) Principles and practice of mechanical ventilation. McGraw-Hill, New York, pp 976–1004
12. Gay PC, Rodarte JR, Hubmayr RD. The effects of positive expiratory pressure on isovolume flow and dynamic hyperinflation in patients receiving mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989, 139:621-6
13. Rossi A, Brandolesse R, Milic-Emili J, Gottfried SB. The role of PEEP in patients with chronic obstructive pulmonary disease during assisted ventilation. *Eur Respir J* 1990, 3:818-22
14. Aerts JG, van den Berg B, Lourens MS, Bogaard JM. Expiratory flow-volume curves in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999, 43(3):322-7
15. Zin WA, Böddener A, Silva PR, Pinto TM, Milic-Emili J. Active and passive respiratory mechanics in anesthetized dogs. *J Appl Physiol* 1986, 61(5):1647-55

16. Zin WA, Pengelly LD, Milic-Emili J. Single-breath method for measurement of respiratory mechanics in anesthetized animals. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982, 52(5):1266-71
17. Herzog H, Keller R, Amrein R, Matthys H, Joos J. Patterns of correlation of pulmonary function values determined by spirometry and body plethysmography. In: H Herzog, ed. *Respiration Research (4), Body Plethysmography.* Basel, New York: S. Karger, 1969: pp. 205-22
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2010. Available from: <http://www.goldcopd.org>
19. Crapo RO, Jensen RL. Standards and interpretive issues in lung function testing. *Respir Care* 2003; 48:764-72
20. Jaber S, Delay JM, Chanques G, Sebbane M, Jacquet E, Souche B, Perrigault PF, Eledjam JJ. Outcomes of patients with acute respiratory failure after abdominal surgery treated with noninvasive positive pressure ventilation. 2005, 128(4):2688-95
21. 中村雅夫, 飛田歩, 池田裕次, 他 : 実戦! 呼吸機能検査—理論・実践・測定・法規. 東京, 真興交易医書出版部, 2004
22. 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 : 臨床呼吸機能検査 (第7版). 東京, メ

ジカルビュー社, 2008

23. Mead J. Analysis of the configuration of maximum expiratory flow-volume curves.  
J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol 1978; 44:156-65
24. Arora VK, Raghu S. Flow volume curves: Clinical significance. Lung India 1996,  
14:169-71
25. Milic-Emili J, Mead J, Turner JM, Glauser EM. Improved technique for estimating  
pleural pressure from esophageal balloons. J Appl Physiol 1964, 19:207-11
26. Higgs BD, Behrakis PK, Bevan DR, Milic-Emili J. Measurement of pleural pressure  
with esophageal balloon in anesthetized humans. Anesthesiology. 1983, 59(4):340-3
27. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: Clinical Anesthesia, 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia,  
Lippincott-Raven Publishers, 2009, pp236-7
28. Hughes JMB, Pride NB 編. 福地義之助監訳. 肺機能検査：呼吸生理から臨床  
応用まで. 東京：メディカルサイエンスインターナショナル, 2001
29. 氏家良人, 北岡裕子：コペルニクスな呼吸生理. 東京, 克誠堂出版, 2015
30. Lofaso F, Louis B, Brochard L, Harf A, Isabey D. Use of the Blasius resistance  
formula to estimate the effective diameter of endotracheal tubes. Am Rev Respir Dis  
1992, 146:974-79
31. Morán I, Cabello B, Manero E, Mancebo J. Comparison of the effects of two

- humidifier systems on endotracheal tube resistance. *Intensive Care Med* 2011, 37:1773-9
32. Criée C, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, Merget R, Heise D, Berdel D, Köhler D, Magnussen H, Marek W, Mitfessel H, Rasche K, Rolke M, Worth H, Jörres RA; Working Group for Body Plethysmography of the German Society for Pneumology and Respiratory Care. Body plethysmography - its principles and clinical use. *Respir Med*. 2011; 105:959–71
33. Mahut B, Trinquart L, Bokov P, Le Bourgeois M, Waernessyckle S, Peiffer C, Delclaux C. Relationships between specific airway resistance and forced expiratory flows in asthmatic children. *PLoS One*. 2009, 4:e5270
34. Goldman MD. Clinical application of forced oscillation. *Pulm Pharmacol Ther*. 2001, 14:341–50
35. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, Marchal F; ERS Task Force on Respiratory Impedance Measurements. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003, 22:1026–41
36. Ochi G, Kojo H, Yorozyua T, Kuzume K, Hamami G, Yamauchi Y, Nagaro T, Arai T. An analysis of flow volume curves during artificial ventilation. *J Anesth*. 1993, 7:



37. Katsuya H, Sakata T. Significance of expiratory flow-volume curve during tidal volume mechanical ventilation (abstract in English). *J Intens Care Med.* 1988, 12:337-41
38. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. *Eur Respir J.* 2005, 26:319-38
39. Macintyre NR. Spirometry for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care.* 2009, 54:1050-7
40. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第2版作成委員会 (2) : COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン. 東京, メジカルビュー社, 2004
41. 日本呼吸器学会 : 日呼吸会誌. 3939(5) : 巻末, 2001
42. 滝島任, 他. Flow-volume 曲線. 呼吸と循環 1971 ; 19 : 327
43. McFadden ER Jr, Linden DA. A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. A spirographic manifestation of small airway disease. *Am J Med.* 1972, 52(6):725-37
44. Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD. Chapter 5: Forced oscillation technique and

- impulse oscillometry. *European Respiratory Monograph* 31: 72-105, 2005.
45. 高井大哉. 呼吸機能検査の新展開. *日本内科学会雑誌*, 第 102 卷, 第 12 号 :  
3167-3173
46. Murgu SD, Colt HG. Expiratory central airway collapse: a concise review. *Egypt J Bronchol* 2007, 1:87-96
47. Murgu SD, Colt HG. Tracheobronchomalacia: Untangling the Gordian Knot; *J Bronchol* 2005, 12:239-44
48. Fraser RG: Measurements of the caliber of human bronchi in three phases of respiration by cine-bronchography. *J Can Assoc Radiol* 1961, 12:102-12
49. Aerts JG, van den Berg B, Lourens MS, Bogaard JM. Expiratory flow-volume curves in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999, 43: 322-7
50. Kondili E, Alexopoulou C, Prinianakis G, Xirouchaki N, Georgopoulos D. Pattern of lung emptying and expiratory resistance in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 2004, 30:1311-8
51. Dikmen Y, Eminoglu E, Salihoglu Z, Demiroglu S. Pulmonary mechanics during isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia. *Anaesthesia.* 2003, 58:745-8

52. Rooke GA, Choi JH, Bishop MJ. The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology*. 1997, 86:1294–9
53. Wu RS, Wu KC, Sum DC, Bishop MJ. Comparative effects of thiopentone and propofol on respiratory resistance after tracheal intubation. *Br J Anaesth*. 1996, 77:735–8
54. Nyktari V, Papaioannou A, Volakakis N, Lappa A, Margaritsanaki P, Askitopoulou H. Respiratory resistance during anaesthesia with isoflurane, sevoflurane, and desflurane: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth*. 2011, 107:454–61
55. Wilt TJ, Niewoehner D, Kim C, Kane RL, Linabery A, Tacklind J, Macdonald R, Rutks I. Use of spirometry for case finding, diagnosis, and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005, (121):1–7
56. A. Nahum. Use of Pressure and Flow Waveforms to Monitor Mechanically Ventilated Patients. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 1995, 89-114
57. Webb, H. H. & Tierney, D. F. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive

- end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974, 110:556-65
58. Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. *Lancet* 2003, 361:332-40
59. Carmichael LC, Dorinsky PM, Higgins SB, Bernard GR, Dupont WD, Swindell B, Wheeler AP. Diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome in adults: an international survey. *J Crit Care* 1996, 11:9-18
60. Plotz FB, Slustsky AS, van Vught AJ, Heijnen CJ. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical view of facts and hypotheses. *Invasive Care Med* 2004, 30:1865-72
61. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcome of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009, 151:566-76
62. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000, 342:1301-8
63. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory

- distress syndrome. *N Engl J Med* 1998, 338:347-54
64. Schultz MJ, Haitsma JJ, Slutsky AS, Gajic O. What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury? *Anesthesiology* 2007, 106:1226-31
65. Jaber S, Coisel Y, Chanques G, Futier E, Constantin JM, Michelet P, Beaussier M, Lefrant JY, Allaouchiche B, Capdevila X, Marret E. A multicentre observational study of intraoperative ventilatory management during general anesthesia: tidal volumes and relation to body weight. *Anaesthesia* 2012, 67:999-1008
66. Hess DR, Kondili D, Burns E, Bittner EA, Schmidt UH. A 5-year observational study of lung-protective ventilation in the operating room: a single-center experience. *J Crit Care* 2013, 28(4):533.e9-15
67. Determann RM, Wolthuis EK, Choi G, Bresser P, Bernard A, Lutter R, Schultz MJ. Lung epithelial injury markers are not influenced by use of lower tidal volumes during elective surgery in patients without preexisting lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008, 294:L344-50
68. Weingarten TN, Whalen FX, Warner DO, Gajic O, Schears GJ, Snyder MR, Schroeder DR, Sprung J. Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2010, 104:16-22
69. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander

A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant JY, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong A, Bazin JE, Pereira B, Jaber S; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013, 369:428-37

70. The PROVE Network Investigators for the Clinical Trial Network of the European Society of Anesthesiology. High versus low positive end-expiratory pressure during general anesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2014, 384:495-503