OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	エンドトキシンショックモデルに対する拍動流ECMOの有用性に関する研究
Author(s)	奥山, 宏臣
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3060199
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

主論文

(1)

エンドトキシンショックモデルに対する拍動流ＥＣＭＯの有用性に関する研究

奥山宏臣

和文抄録

ECMO中の循環補助をより強力に行うことを目的とした新生児用拍動流ECMO装置を試作し、エンドトキシンショックモデルにおける有用性について定常流ECMOと比較検討した。平均体重2.8kgの仔犬20頭にエンドトキシン5mg/kgを静脈内投与し、30分後より10頭に定常流ECMOを、他の10頭に拍動流ECMOをそれぞれ180分間施行した。定常流ECMOを施行した群では低血圧、腎血流量の低下、進行性の代謝性アシドーシスがみられたが、拍動流ECMOを施行した群では動脈圧、腎血流量は定常流群に比べ良好に維持され、代謝性アシドーシスも改善傾向がみられた。以上より拍動流ECMOは定常流ECMOに比べ、循環不全を伴った新生児の呼吸循環補助に有用と考えられた。

Key Words:Extracorporeal Membrane Oxygenation(ECMO)－拍動流－ショック－エンドトキシン

Ｉはじめに

近年新生児の呼吸不全に対しExtracorporeal Membrane Oxygenation（以下ＥＣＭＯ）の有用性が数多く報告されている[1]。しかし重症感染症、胎児水腫[2]、心奇形合併例といった循環不全を伴う疾患では、従来のV-Aバイパスによる定常流ＥＣＭＯ（Ｖ－ＡＥＣＭＯ）を施行しても循環補助効果が得られず、救命困難な例もみられる。その原因として従来のＶ－ＡＥＣＭＯでは心後負荷の軽減ができず[3]、かえって増加させる[4]ことが報告されている。そこで心後負荷を軽減し、より強力な循環補助を行うことを目的とした新生児用拍動流ＥＣＭＯ装置を試作した。さらにエンドトキシン投与による循環不全モデルに対する本装置の有用性について、定常流ＥＣＭＯと比較検討した。

II 対象及び方法

1. 拍動流ECMO装置

本装置は、従来のローラーポンプによる新生児用V-AECMO回路（泉工医科製）の動脈側に拍動バルーンを挿入したもの（Fig. 1）で、バルーンを自己心拍に同期させ拡張期カウンターパルセイションを行うことにより、心後負荷の軽減をはかり、より強力な循環補助を行うことを目的とした。拍動用バルーン（Fig.2）はシリコン製で、人における新生児を想定し、容量は6ml とした。バルーンの駆動はアイシン精機製拍動型空気駆動装置（CA03）を用いた。本装置は心電図R波トリガーにより自己心拍との同期が可能で、バルーンの駆動圧（0-500mmHg)、収縮遅延時間、収縮時間、間欠駆動の設定が可能である。送血管、脱血管にはクラレ製シンウオールカテーテル（送血管8-10Fr、脱血管14-16Fr）を用いた。また送血管と拍動バルーンとの距離は

40cmとした。以上の条件において体重3kg前後の仔犬を用いた予備実験において、同一流量の定常流ＥＣＭＯに比し、最高血圧、脈圧の上昇が得られ、心拍数180回／分前後までの同期が可能であった[5]。

2. エンドトキシンショックモデルの作成

エンドトキシンショックモデルは仔犬を用いて作成した。対象は平均体重2.5kg(2.0-3.0kg)の雑種仔犬４頭で、ケタラール50mg/kg筋注、気管内挿管の後、人工呼吸器により室内空気にて調節呼吸を行った。大腿動静脈にカニュレーションし、動脈圧、中心静脈圧をモニターした。さらに開腹下にレーザー式組織血流計（バイオメデイカルサイエンス社製、LBF-Ⅲ）を左腎表面に装着した。前値の測定後、Guntherothらの報告[6]と同量のエンドトキシン（055 B5 Westphal type）5mg/kgを2分間で静脈内投与し、以後210分間観察した。動脈圧、心拍数、腎血流量は持続的にモニター

し、動脈血ガス分析（PO2,PCO2,pH,base excess)、動脈血中乳酸値の測定を30分毎に行った。腎血流量はエンドトキシン投与前値との比（renal blood flow ratio）で表した。動脈血中乳酸値はエンドトキシン投与前値の個体差が大きかったため、エンドトキシン投与前値との差（lactate difference）で表した。なお実験施行中は生理的食塩水（10ml/kg/h)、およびpentbarbital（10mg/kg/h）を持続的に投与した。

3. エンドトキシンショックモデルに対する拍動流ＥＣＭＯの効果

対象は平均体重2.7kg(1.6-4.0kg)の仔犬20頭で、うち10頭を拍動流ＥＣＭＯ群、残る10頭を定常流ＥＣＭＯ群とした。両群ともケタラール50mg/kg筋注、気管内挿管の後、大腿動静脈にカニュレイションし動脈圧、中心静脈圧をモニターした。さらに開腹下にレーザー組織血流計を腎表面に装着した。拍動流ＥＣ

ＭＯ群に対しては前値の測定後エンドトキシンを投与し、３０分後より拍動流ＥＣＭＯを180分間行った。一方定常流ＥＣＭＯ群に対しては、同様にエンドトキシン投与後３０分より定常流ＥＣＭＯを180分間行った。ＥＣＭＯは右心房脱血、頸動脈送血によるＶ－Ａバイパスにて行い、流量は100ml/kg/minとした。なお輸液は生理的食塩水10ml/kg/hとし、麻酔の維持はバルビタールの持続投与（10mg/kg/h）にて行った。実験中は動脈圧、心拍数、中心静脈圧、腎血流量を持続的にモニターし、動脈血PO2、PCO2、BE、pH、動脈血中乳酸値、動脈血中アドレナリン、ノルアドレナリン値を30分毎に、血漿遊離ヘモグロビン値を60分毎に測定した。なおＥＣＭＯ施行中は中心静脈圧を可及的一定に保つように出血量に応じた輸血を行った。また動脈血PCO2は全経過を通じ30-40mmHgに保つように、人工肺吹送ガス及び人工呼吸器の条件を調節した。BEは前値で±10meq/lとなるようメイロンにて補正し、以

後は補正を行わず観察した。　Fig.3に拍動流ECMO施行時の動脈圧波形を示す。駆動は心電図のR波に同期して行い、駆動条件の設定は、動脈圧波形をモニタリングしながら、拡張期に一致してバルーンによる圧波形が得られるように、収縮遅延時間、収縮時間を調節した。また自己心の収縮期血圧以上の拡張期血圧が得られるように、バルーンの駆動圧を設定した。

4.　生化学的測定法

動脈血中乳酸値は酵素カラム法[7]にて行い、動脈血中カテコラミン値は高速液体クロマトグラフィ法[8]にて測定した。

5.　統計学的処理方法

統計学的検定は二元配置分散分析(two-way ANOVA)を用いて行い、2群間の比較はScheffe's Ftestにて、$p<0.05$を有意差ありと判定した。

III 結果

1. エンドトキシンショックモデル

収縮期血圧、心拍数はエンドトキシン投与後より漸減傾向を示し、それぞれ30分後、120分後より投与前値に比べ有意に低下した。動脈血PO2、PCO2、中心静脈圧は経過中有意の変化はみられなかった（Fig.4）。動脈血pHはエンドトキシン投与120分後より、base excessは60分後より投与前値に比し有意に低下した。腎血流量（Renal Blood Flow Ratio）はエンドトキシン投与直後より低下傾向を示し、30分後より投与前値に比べ有意に低値をとった。動脈血中乳酸値（lactate difference）はエンドトキシン投与後より漸増傾向を示し、120分後より有意に増加した（Fig.5）。

2. エンドトキシンショックモデルに対する拍動流ECMOの効果

最高血圧はエンドトキシン投与後30分で、

両群とも有意に低下し、ＥＣＭＯ開始後６０分からは、拍動流群は定常流群で有意に高値をとった。心拍数は両群間で有意の差はみられなかった。動脈血PO2はＥＣＭＯ開始後、両群で有意に高値をとったが、動脈血PO2、PCO2は、全経過を通じ両群で有意差はみられなかった（Fig.6）。動脈血pH、BEはエンドトキシン投与後両群とも低下したが、動脈血pHはＥＣＭＯ開始120、180分後拍動流群で有意に高く、BEはＥＣＭＯ開始150分以後、拍動流群で有意に高値をとった。腎血流量（renal blood flow ratio）は、エンドトキシン投与後両群で有意の変化はみられなかったが、ＥＣＭＯ開始120分後より拍動流群で有意に高値をとり、以後も漸増傾向がみられた（Fig.7）。動脈血中乳酸較差（lactate difference）は定常流群では漸増傾向を示したが、拍動流群では一旦上昇後、低下傾向がみられ、ＥＣＭＯ開始１５０、１８０分後で定常流群に比べ有意に低値をとった。動脈血中アドレナリン値

は両群間で有意差はなかったが、ノルアドレナリン値はＥＣＭＯ開始120、150分後に、拍動流群で有意に低値をとった。血漿遊離ヘモグロビン値は両群ともＥＣＭＯ開始後より漸増傾向がみられ、１２０分後に両群とも有意に増加した。しかし両群間に有意差はみられなかった（Fig.8）。

Ⅳ 考案

Intra-aortic Balloon Counterpulsation（ＩＡＢＣ）は、重症心不全例に対しその有用性が数多く報告されている。しかしほとんどは成人を対象としたもので、小児を対象としたＩＡＢＣの報告は少ない[9)-11)]。これは小児では心拍数が多く拡張期が短いこと、動脈の弾性が高く有効な拍動が得にくいこと、バルーン自体の小型化が困難であるなど、技術的な問題点がその原因であった[11)]。一方ＩＡＢＣに比べ、より強力な循環補助が期待できる拍動流ＥＣＭＯに関しては、実験的な報告が少数みられる[12)13)]だけで、臨床例や小児例での報告はほとんどみられない。本装置の場合は、従来のＥＣＭＯ回路の動脈側に容量6mlと小型の空気駆動バルーンを組み込むことにより、体重3kg前後の仔犬においても有効な拡張期Augmentationが得られた。また心拍数180／分前後の頻拍にも対応でき、新生児にも

応用可能なシステムと考えられた。

エンドトキシン投与時の急性期の病態は、一般にhyperdynamic shock及びhypodynamic shockが起こり得ることが報告されている[14]。今回の実験では、Gunthertothら[6]が心筋収縮力の低下が得られたと報告している量である5mg/kgを仔犬に投与した。エンドトキシンを投与後、仔犬は低血圧、腎血流量の低下及び進行性の代謝性アシドーシスを示した。一方この間動脈血ガスデータには有意の変動がみられず、輸液により中心静脈圧をほぼ一定に保つことが出来たことより、本モデルは心筋収縮力の低下を主とした循環不全モデルと考えて妥当と考えられた。一方この様な感染症モデルに対する循環補助の報告は少ない。Robertsら[15]はKlebsiellaを犬に投与した敗血症モデルにおいてＩＡＢＣにより血中乳酸値が低下し、心筋収縮力が改善したと報告し、Pribbleら[16]はＢ群連鎖球菌を子羊に投与した敗血症モデルを用いて、ＩＡＢＣにより心

拍出量が増加したと報告している。重症感染症に対するＥＣＭＯの臨床応用に関しては、新生児[1)17)]での報告はみられるが、その循環補助の機序に関しては未だ明かでない点が多い。しかし成人に比し心機能の予備力が少ないとされる新生児[18)]は、成人に比べ容易に循環不全に陥ると考えられ、急性期の呼吸循環補助の意義は大きい。

今回の実験において、定常流ＥＣＭＯでは60mmHg前後の動脈圧は維持されたが、代謝性アシドーシスの改善はなく、血中乳酸値も漸増傾向を示した。一方拍動流ＥＣＭＯでは、代謝性アシドーシスの改善、血中乳酸値の低下傾向がみられ、腎血流も定常流ＥＣＭＯに比し有意に多く、末梢循環は良好に保たれているものと考えられた。この様に拍動流ＥＣＭＯで末梢循環が改善される機序として、自己心機能の改善による２次的な効果と、血圧、脈圧の上昇による直接的な効果が考えられる。Axelrod[12)]及びRuschewski[13)]らは犬を対象と

した実験で、拍動流ＥＣＭＯにより心筋の酸素消費が軽減したと報告しており、counterpulsationの併用は冠血流の増加とあいまって、心機能の改善に有用であると考えられる。また腎臓への影響に関しては、脈圧の増大により皮質、髄質の血流分布が変化し腎機能が改善するとの報告もみられる[19]。

ＥＣＭＯ施行中のカテコラミン値に関しては、Stolarらが持続的に高値を示すと報告しており[20][21]、Ｖ－Ａ ＥＣＭＯそのものが生体にとってストレスになっていると考えられている[21]。またエンドトキシンショックモデルにおいては、アドレナリンが早期に上昇し、ノルアドレナリンは持続的に上昇するとの報告がみられる[22]。今回の実験では、ノルアドレナリン値は拍動流で低値をとる傾向にあり、定常流ＥＣＭＯは拍動流ＥＣＭＯに比べ循環系への負荷が軽度であることが示唆された。

拍動流ＥＣＭＯを長期間施行するうえでの大きな問題点として、回路内に高い圧が加わ

ることによる溶血があげられる。今回の実験ではＥＣＭＯ施行時間が３時間と短かかったが、遊離ヘモグロビンの血中レベルは定常流ＥＣＭＯと同程度であり、拍動流による過度な溶血はみられなかった。

近年新生児、乳児のＥＣＭＯは呼吸不全だけでなく循環不全に対しても用いられる傾向にある[23)-25)]。しかし従来の定常流ＥＣＭＯは循環不全例に対しては必ずしも有効ではない。今回試作した拍動流ＥＣＭＯは定常流ＥＣＭＯに比べ、自己心の負荷を軽減し、末梢循環の改善に有用と考えられ、これまで定常流ＥＣＭＯでは循環の維持が困難であった症例に対してもその有用性が期待される。

V 結語

1. 新生児を対象とした拍動流ＥＣＭＯ装置を試作し、エンドトキシンショックモデルに拡張期カウンターパルセイションによる拍動流ＥＣＭＯを行い、その循環補助効果を定常流ＥＣＭＯと比較検討した。

2. 拍動流群では定常流群に比べ、動脈血圧、腎血流量、動脈血pH、BEは高値をとり、動脈血乳酸値は低値をとった。

3. 拍動流ＥＣＭＯは定常流ＥＣＭＯに比べ、エンドトキシンショックにおける呼吸循環補助に有用と考えられた。

稿を終えるに臨み、終始御指導いただき、御校閲を賜った岡田正教授及び鎌田振吉講師に謹んで感謝の意を表します。

なお、本論文の要旨は第28回日本小児外科学会総会（名古屋）、8th World Congress of the International Society for Artificial Organs(Montreal, Canada)にて報告した。

参考文献

1) Toomasian JM, Snedecor SM, Cornell RG, Cilley RE, Bartlett RH. National Experience with Extracorporeal Membrane Oxygenation for Newborn Respiratory Failure. Trans ASAIO 34: 140-147, 1988.

2) 奥山宏臣、鎌田振吉、石川士郎、長谷川利路、福井雄一、井村賢治、岡田正、光田信明、高木哲、清水克彦、小林秀樹、千葉喜英. 胎児水腫に対するＥＣＭＯの施行経験. 新生児誌 27:493-499, 1991.

3) Eugene J, Ott RA, McCologan SJ, Roohk HV. Vented Cardiac Assistance: ECMO Versus Left Heart Bypass for Acute Left Ventricular Failure. Trans ASAIO 32: 538-541, 1986.

4) Martin GR, Short BL: Doppler Echocardiographic Evaluation of

Cardiac Performance in Infants on Prolonged Extracorporeal Membrane Oxygenation. Am J Cardiol 62: 929-934, 1988

5) 奥山宏臣、鎌田振吉、長谷川利路、石川士郎、臼井規朗、岡田正. 新生児用拍動流ＥＣＭＯ装置の試作及びその有用性に関する研究. 人工臓器 20:1134-1137, 1991.

6) Guntheroth WG, Jacky JP, Kawabori I, Stevenson JG, Moreno AH. Left Ventricular performance in endotoxin shock in dogs. Am J Physiol 242: H172-176, 1982.

7) Furuya E, Hotta K, Tagawa K. Anomer specificity of glucose-6-phosphatase and glucokinese. Biochem Biophys Res Commun 141:931-936, 1986.

8) Nohta H, Mitsui A, Ohkura Y. Spectrofluorimetric determination of catecholamines with

1,2-diphenylethylenediamine. Anal Chim Acta 165:171-175, 1984.

9) Nido PJ, Swan PR, Benson LN, Bohn D, Charlton MC, Coles JG, Trusler GA, Williams WG. Successful Use of Intra-aortic Balloon Pumping in a 2-kilogram Infant. Ann Thorac Surg 46:574-576, 1988.

10) Veasy LG, Blalock RC, Orth JL, Boucek MM. Intra-aortic balloon pumping in infants and children. Circulation 68: 1095-1100, 1983.

11) Pollock JC, Charlton MC, Williams WG, Edmonds JF, Trusler GA. Intraaortic Balloon Pumping in Children. Ann Thorac Surg 29:522-528, 1980.

12) Axelrod HI, Galloway AC, Murphy MS, Laschinger JC, Baumann FG, Grossi EA, Glassman E, Spencer FC. Percutaneus cardiopulmonary bypass with a

synchronous pulsatile pump combines effective unloading with ease of application. J Thorac Cardiovasc Surg 93: 358-365, 1987.

13) Ruschewski W, Hellberg K, Vivie ER. Hemodynamics and Energy Balance of the Left Ventricle during Low Flow Venoarterial Bypass and Venoarterial Counterpulsation with an Oxygenator in Experimental Animals. Thorac Cardiovasc Surgeon 29: 399-404, 1981.

14) Durkot MJ, Wolfe RR. Hyper and Hypodynamic Models of Sepsis in Guinea Pigs. J Surg Res 46:118-122, 1989.

15) Roberts AJ, Hoover EL, Alonso DR, Combes JR, Dineen P, Gay WA, Subramaian VA. Prolonged Intraaortic Balloon Pumping in Klebsiella-Induced Hypodynamic Shock: Cardiopulmonary, Hematological, Metabolic and

Pathological Observations. Ann Thorac Surg 28: 73-86, 1978.

16) Pribble CG, Shaddy RE: Intra-aortic Balloon Counterpulsation in Newborn Lambs Infected with Group B Streptococcus. Trans ASAIO 37: 33-37, 1991.

17) McCune S, Short BL, Miller MK, Lotze A, Anderson KD. Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy in Neonates With Septic Shock. J Pediatr Surg 25: 479-482, 1990.

18) Teitel DF, Sidi D, Chin T, Brett C, Heymann MA, Rudolph AM. Developmental Changes in Myocardial Contractile Reserve in the Lamb. Pediatr Res 19: 948-955, 1985.

19) Williams GD, Seifen AB, Lawson NW, Norton JB, Readinger RI, Dungan TW, Callaway JK. Pulsatile perfusion

versus conventional high-flow nonpulsatile perfusion for rapid core cooling and rewarming of infants for circulatory arrest in cardiac operation. J thorac Cardiovasc Surg 78 :667-677, 1979.

20) Stolar CJ, Dillon PW, Stalcup SA. Extracorporeal Membrane Oxygenation and Congenital Diaphragmatic Hernia: Modification of the Pulmonary Vasoactive Profile. J Pediatr Surg 20: 681-683, 1985.

21) Stolar CJ, Dillon PW. Modification of Cardiopulmonary Hemodynamics and Vasoactive Mediators by Extracorporeal Membrane Oxygenation in Newborn Lambs . J Pediatr Surg 25: 33-37, 1990.

22) Rosenberg JG, Lillehei RC, Logerbeam J, Zimmermann B. Studies on hemorrhagic and endotoxin shock in

relation to vasomotor changes and endogenous circulating epinephrine, norepinephrine and serotonin. Ann Surg 154:611-628, 1961.

23) Klein MD, Shaheen KW, Whittlesey GC, Pinsky WW, Arciniegas E. Extracorporeal membrane oxygenation for the circulatory support of children after repair of congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 100:498-505, 1990.

24) Redmond CR, Graves ED, Falterman KW, Ochsner JL, Arensman RM. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory and cardiac failure in infants and children. J Thorac Cardiovasc Surg 93:199-204, 1987.

25) Adolph V, Heaton J, Steiner R, Bonis S, Falterman K, Arensman R. Extracorporeal Membrane Oxygenation

for Nonneonatal Respiratory Failure. J Pediatr Surg 26:326-332, 1991.

Effects of Synchronous Pulsatile ECMO in An Endotoxin-induced Shock Model

Hiroomi Okuyama

Department of Pediatric Surgery,
Osaka University Medical School.

Mailing address for correspondence:
Hiroomi Okuyama, M.D.
Department of Pediatric Surgery, Osaka University Medical School.
1-1-50 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan.

Abstract

A synchronous pulsatile venoarterial ECMO device was designed for neonates to accomplish effective circulatory support. Using an endotoxin-induced shock model, the effect of this device was studied and compared with conventional nonpulsatile ECMO. Twenty puppies weighing 1.6 to 4.0 kg were given endotoxin (5 mg/kg) intravenously. Thirty minutes after the administration of endotoxin, ten of those were placed on pulsatile ECMO, while the others were placed on nonpulsatile ECMO. All of the experimental animals were studied for the additional 180 minutes. Low blood pressure, reduced renal blood flow and progressive metabolic acidosis were demonstrated in nonpulsatile group. On the other hand, blood pressure and renal blood flow were well maintained, and metabolic acidosis was improved in pulsatile group. These results indicate that pulsatile ECMO may provide effective cardiopulmonary support in the treatment of neonates with serious circulatory failure which has been failed to support by nonpulsatile ECMO.

Key words: Extracorporeal membrane oxygenation- Pulsatile flow-Shock-Endotoxic

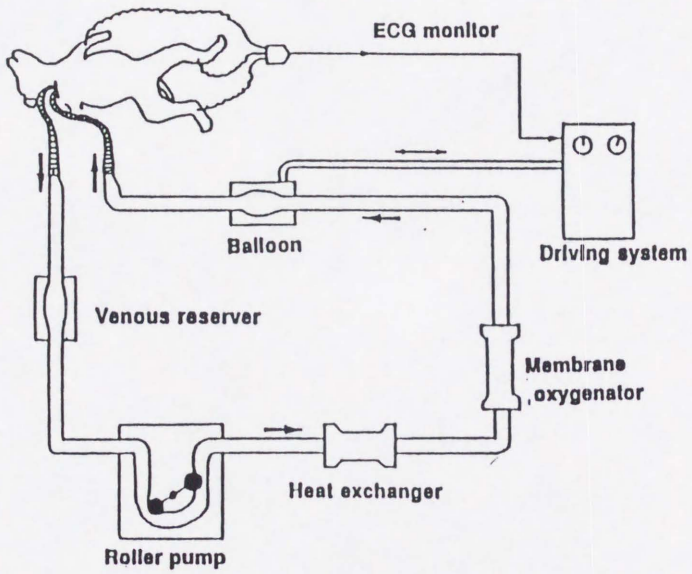

Fig.1 Schematic representation of pulsatile ECMO circuit.

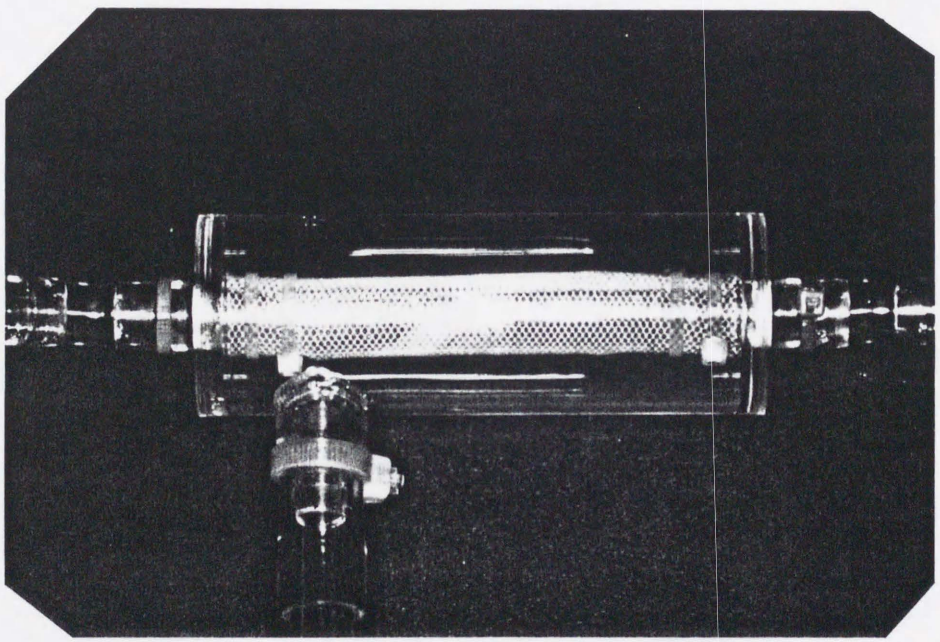

Fig.2 Photograph of the balloon in the arterial line as a counterpulsator.

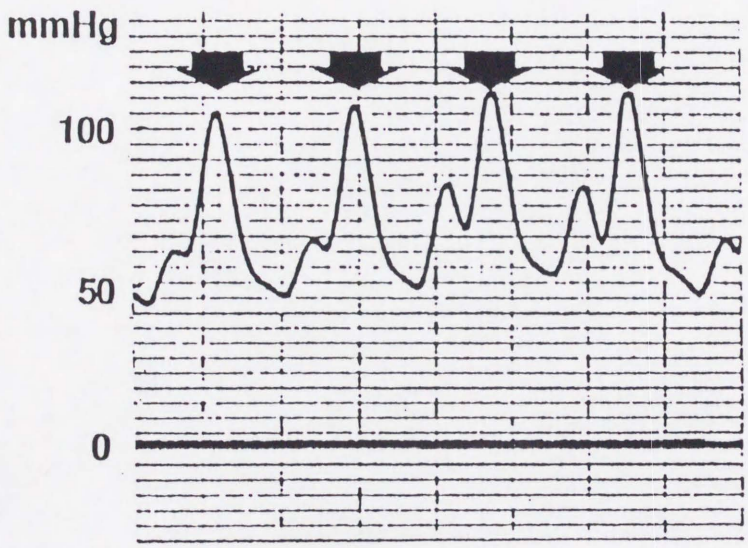

Fig.3 Arterial pressure waveform during pulsatile ECMO. The arrow shows the diastolic augumentation of the pulsatile ECMO.

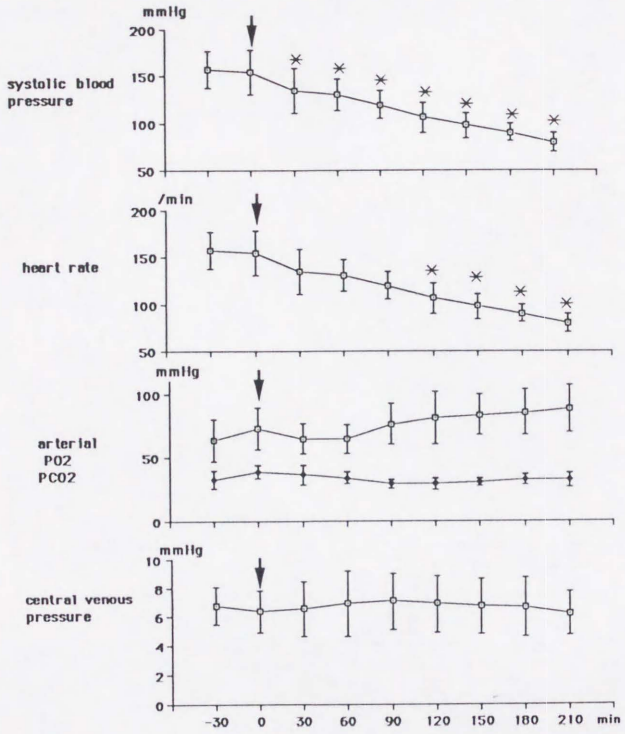

Fig.4 Systolic blood pressure, heart rate, arterial PO2, PCO2 and central venous pressure in endotoxin shock model. Open square shows PO2 and closed circle shows PCO2.

The arrow shows the administration of endotoxin.

*$p<0.05$: Significant difference from the value at 0 minutes(immediately before the administration of endotoxin).

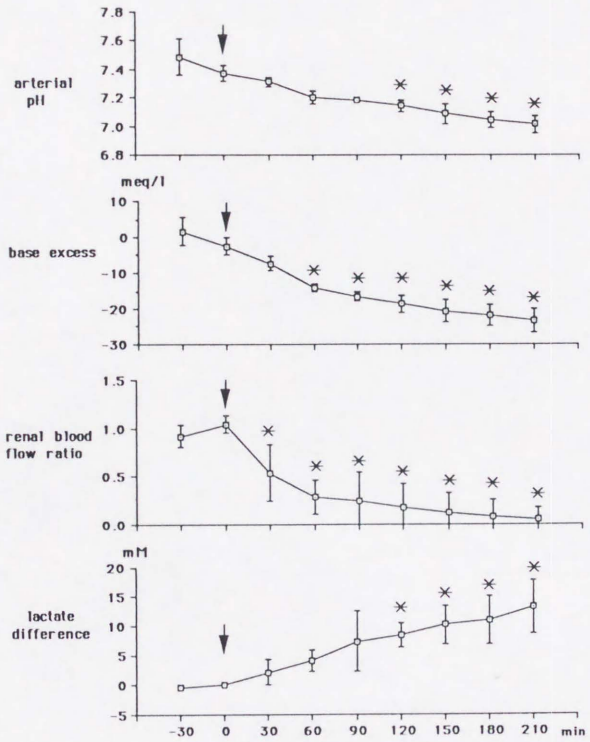

Fig.5 Arterial pH, base excess, renal blood flow ratio and lactate difference in endotoxin shock model.

Symbols as in Fig.4.

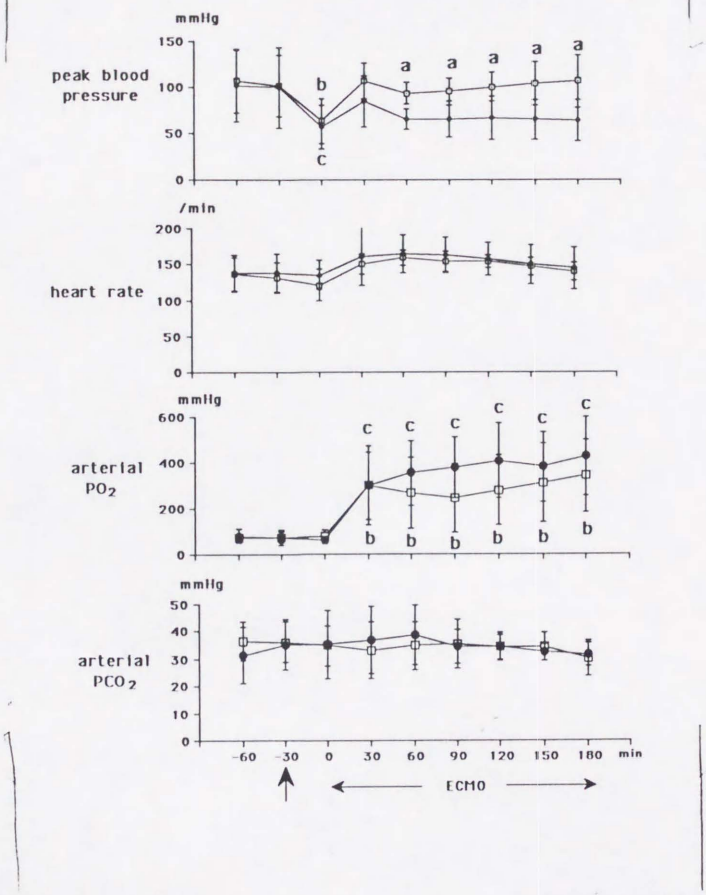

Fig.6 Changes in peak blood pressure, heart rate, arterial PO2, PCO2 in pulsatile and nonpulsatile ECMO for endotoxin shock model. Open square shows pulsatile ECMO and closed circle shows nonpulsatile ECMO. The arrow shows the administration of endotoxin.

ap<0.05: Significant difference from the value of nonpulsatile ECMO.

bp<0.05: Significant difference from the value at -30 minutes in pulsatile ECMO.

cp<0.05: Significant difference from the value at -30 minutes in nonpulsatile ECMO.

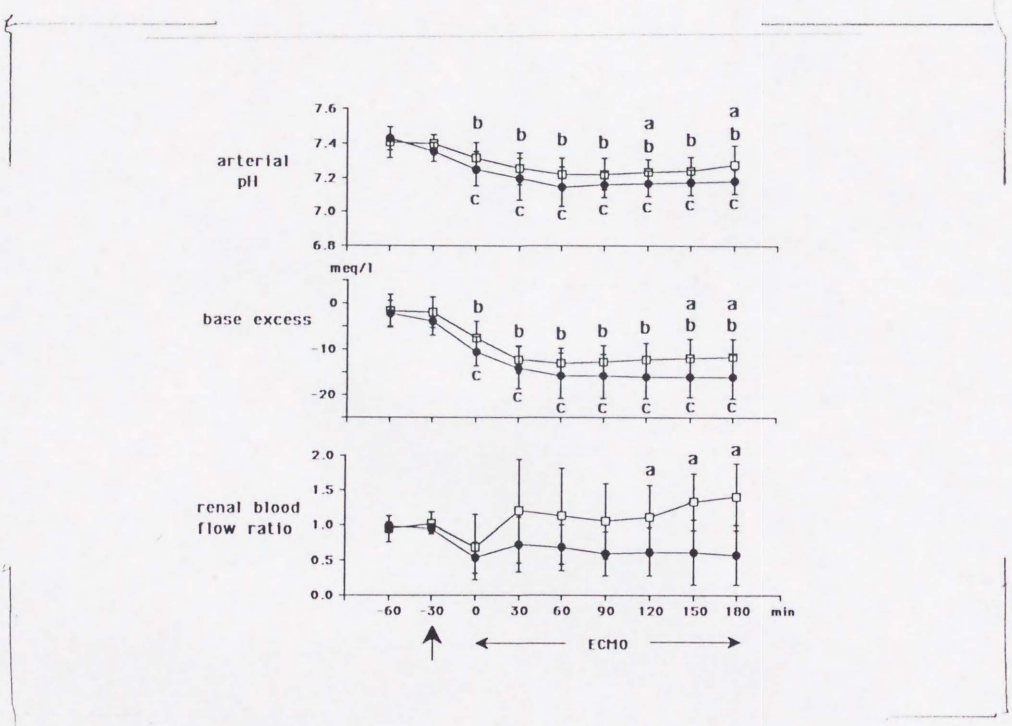

Fig.7 Changes in arterial pH, base excess and renal blood flow ratio in pulsatile and nonpulsatile ECMO for endotoxin shock model.

Symbols as in Fig.6.

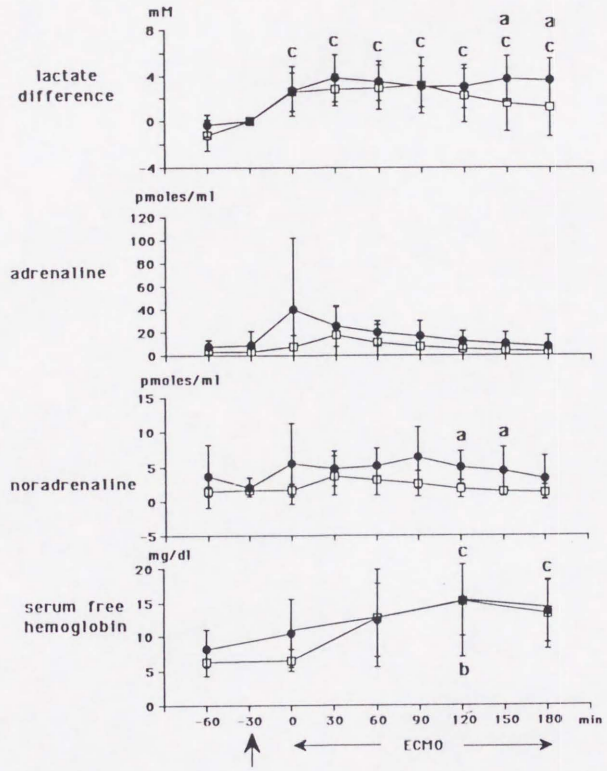

Fig.8 Changes in lactate difference, adrenaline, noradrenaline and serum free hemoglobin in pulsatile and nonpulsatile ECMO for endotoxin shock model.

Symbols as in Fig.6.