

人工心肺後肺障害の研究 人工心肺中低頻度呼吸の肺保護効果

井村 肇¹ Raimondo Ascione² Saadeh Suleiman²
落 雅美¹ Gianni D. Angelini² 清水 一雄¹

¹日本医科大学大学院医学研究科機能制御再生外科学

²Bristol Heart Institute Bristol University, UK

Pulmonary Abnormalities after Cardiopulmonary Bypass: Beneficial Effects of Low Frequency Mechanical Ventilation during Bypass

Hajime Imura¹, Raimondo Ascione², Saadeh Suleiman²,
Masami Ochi¹, Gianni D. Angelini² and Kazuo Shimizu¹

¹Department of Biological Regulation and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

²Bristol Heart Institute Bristol University, UK

Abstract

Pulmonary injury is a common complication of cardiac surgery. Numerous studies have been shown that cardiopulmonary bypass (CPB) is associated with significant inflammatory response, ischemia and reperfusion injury, histopathological changes such as pulmonary edema and atelectasis, and endothelial dysfunction of the pulmonary vessels. However, current surgical practice includes no strategy for active lung protection, because after the start of CPB, the lungs are disconnected from the mechanical ventilator and are left collapsed for the entire duration of CPB. We investigated the efficacy of low-frequency ventilation (LFV) and continuous positive airway pressure (CPAP) during CPB to reduce post-CPB lung injury.

Our experimental study was performed in 18 Yorkshire pigs subjected to 120 minutes of CPB (1 hour of cardioplegic arrest) followed by 90 minutes of recovery. Six pigs served as controls with the endotracheal tube open to the atmosphere during CPB. The remaining 12 pigs were divided into 2 groups of 6: during CPB 1 pig in each group received CPAP of 5 cm H₂O, and the other 5 pigs received LFV (5 breaths/minute) with air (21% oxygen) at a tidal volume of 8 to 10 mL/kg. Lung tissue biopsy and broncoalveolar lavage samples were obtained serially for measurement of adenine nucleotides (ATP, ADP, AMP), lactate, DNA levels, and histology. Hemodynamic data and arterial blood gases were also collected throughout the study.

In LFV pigs improvements in PO₂ and A-aDO₂ after CPB were significantly greater than in the no protection group. The CPAP pigs did not show significant deterioration in PCO₂ after CPB (p=0.08), although the PO₂ level was similar to that in the no protection group.

Lung injury was observed as atelectasis and pulmonary edema on light microscopy and

type I cell edema and microvilli diminutions of type II cells on electronic microscopy. In LFV pigs, there was significantly less derangement on all pathological examinations during and after CPB than in the no protection pigs. CPAP also brought improvements in pathological changes to some extent, although the benefits were less than with LFV.

Ischemic changes appeared as increased DNA levels in bronchoalveolar lavage fluid, decreased total adenine nucleotide levels, and increased lactate levels in lung tissue. The LFV pigs showed less derangement in these variables than did the control group. CPAP seemed to provide some benefits for these changes during CPB, but these benefits did not reach the level of statistical significance.

In summary LFV during CPB reduces tissue metabolic and histopathological damage in the lungs and is associated with improved postoperative gas exchange in an experimental pig model. The mode of action of this technique is probably a reduction in ischemic changes and the prevention of atelectasis.

(日本医科大学医学会雑誌 2010; 6: 118-126)

Key words: cardiopulmonary bypass, lung injury, ventilation, continuous positive airway pressure

人工心肺後肺障害とは

開心術など人工心肺を使用する手術では術後の肺障害が問題となる。本障害は血液ガスや胸部 X 線写真の異常として出現し術後血行動態異常を引き起こす¹⁻³。さらに Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) と呼ばれる死亡率 50% 以上の病態にまで進行することもありその頻度は約 2% と言われている⁴。かつて人工心肺による炎症反応⁵⁻⁷が肺に障害を及ぼす主要原因として考えられ、肺血管内皮の機能障害がその機序の中心とされた⁸。こうした研究結果を踏まえてこれまで様々な肺保護法も研究されてきた。当初最も注目されたのは炎症反応によるサイトカインを初めとする chemical mediator の上昇でありこれを抑制・制御することが肺障害を抑制すると考えられてきた。しかしながら、薬理的抑制など基礎実験レベルでは様々な方法がその効果を証明されたものの臨床では有意な効果を確認するには至っていない。

体外循環下では上下大静脈の血液は人工心肺へ脱血され次に酸素化を受け、上行大動脈へ送血される。この結果肺動脈の血流はほとんどなくなるが、気管支動脈が肺組織への血流源として十分でないため人工心肺中肺は虚血に曝されることになる。このように虚血・再灌流障害が人工心肺後肺障害の原因として考えられるが⁹⁻¹²、この機序には当然 chemical mediator の上昇なども関与し炎症反応と切り離すことはできない。

もう一つ注目されるべき原因は無気肺である。人工

心肺下では呼吸は止められ気管内チューブが大気に開放されるが、この操作はほかの手術にはない重大な無気肺の原因となる。近年、開心術後肺障害の多くは無気肺の程度で説明されるとする研究結果が報告された¹³⁻¹⁵。

何が最も人工心肺後肺機能に影響を与えるのか？

近年、人工心肺後肺障害には炎症反応以外の要素の関連が深いと推測する報告が多くなっている^{16,17}。これを裏付ける報告として冠動脈バイパス術 (CABG) を人工心肺使用グループと非使用グループ (off-pump CABG) で比較した結果、術後呼吸機能に有意な差はなかったというものがある¹⁸⁻²⁰。その一方で、炎症反応を制御すべく好中球フィルターやサイトカイン除去を行ってもその臨床上的効果は有意とは言えず、通常みられる比較的軽度の肺障害と ARDS などの病態では別の機序を想定する必要があるものと思われる。虚血・再灌流障害も同じ考え方から人工心肺後肺障害への関与は大きなものではない可能性があるが、近年人工心肺後の肺静脈中の乳酸値と術後肺機能や臨床経過との有意な相関が報告され²¹、さらに肺血流維持にてその後の肺障害が抑制されることが臨床実験で証明された²²ことから今後も検討の必要がある²³。

人工心肺後であっても通常みられる重篤でない肺障害ではもっと別な原因を考える必要があると考えられる。われわれは以前人工心肺中 mucin が経時的に肺胞内に蓄積され術後の肺機能障害や肺合併症と有意な関係をもつことを報告した²⁴。肺胞内での mucin の蓄

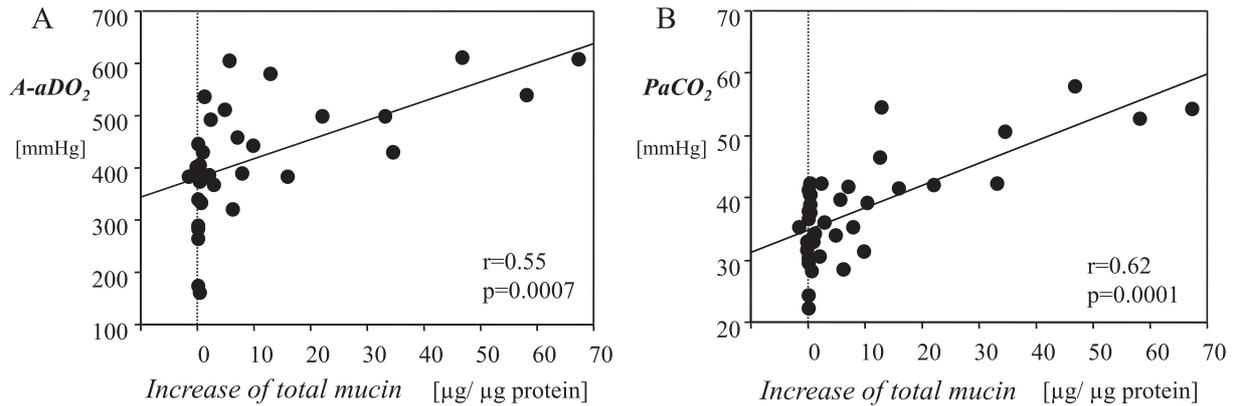


Fig. 1

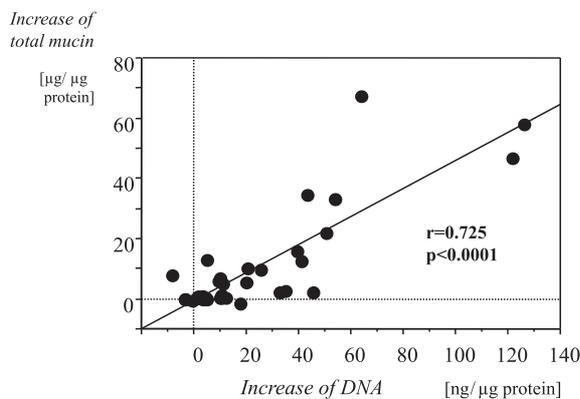


Fig. 2

積が無気肺を引き起こすことでガス交換を妨げることがその機序として考えられ^{25,26}、実際同研究では mucin 増加量は術後の $A-aDO_2$ や PCO_2 の上昇と有意な相関を示した (Fig. 1)。また、人工心肺中の mucin 増加は気管支肺胞洗浄液中の DNA 増加量とよく相関し、虚血変化との関りも示唆された²⁴ ことは無気肺と虚血変化の関連をも考えさせる (Fig. 2)。こうした中、体外循環中の CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)²⁷⁻³⁰ や人工呼吸維持³¹ の肺障害予防効果を示唆する結果が報告された。本効果の機序は不明であるが無気肺の予防効果によるところが大きい可能性がある。

人工心肺中低頻度人工呼吸による肺障害の予防効果： われわれの研究

本研究に至る背景と方法

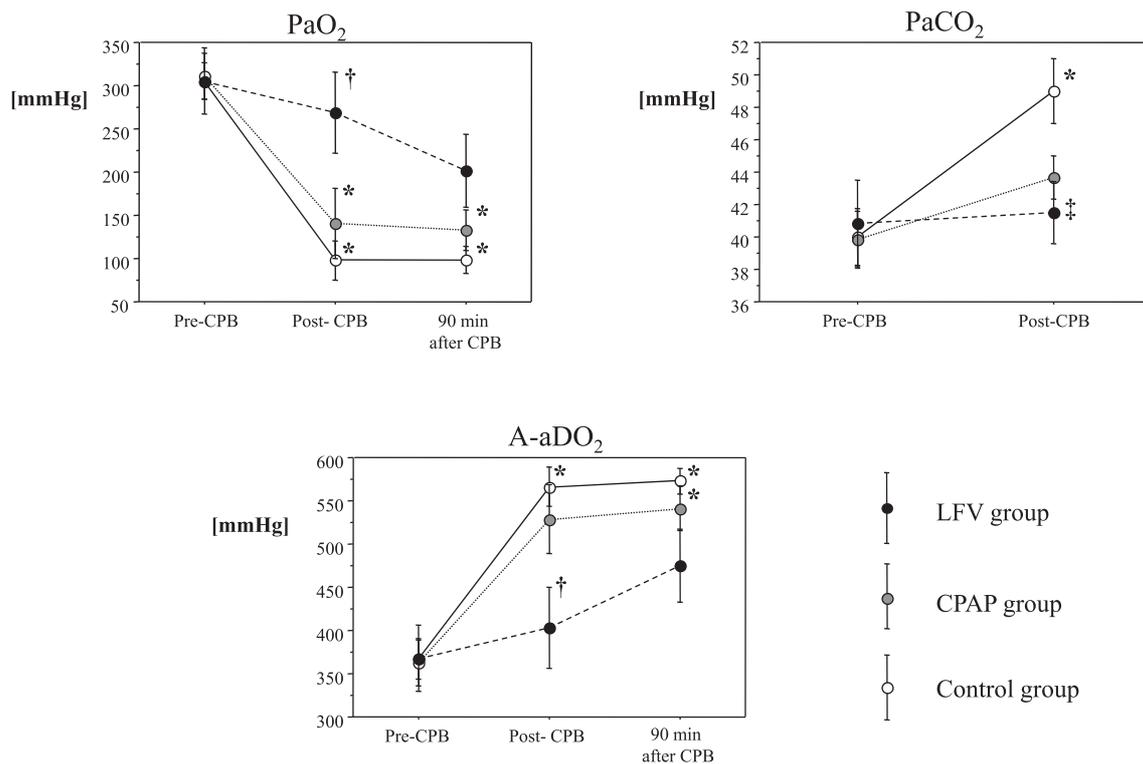
人工心肺中に人工呼吸器を作動させ続けることが無気肺の予防につながることは容易に想像される。さらに人工呼吸によって肺胞内に空気(酸素)を維持する

ことは肺組織の虚血性変化を予防することが肺組織の代謝や病理組織学的変化から証明されている³²⁻³⁵。このように人工呼吸は人工心肺後肺障害の軽減に役立つ可能性があるがこれまでほとんどその効果については検証されてこなかった。人工呼吸の維持は手術手技を妨げ実際の臨床の間では難しいと考えられたことがその要因の一つかもしれない。これに対して人工心肺中気道内の陽圧維持の効果 (Continuous Positive Airway Pressure: CPAP) については比較的多くの研究がなされているのは人工呼吸維持よりは実際のとの判断に基づいているものと思われる³⁶⁻³⁸。近年、CABG 症例において人工心肺中の人工呼吸維持が術後のガス交換の改善、肺血管外水分量の軽減、人工呼吸時間の短縮につながったとする研究結果が報告され注目されている¹⁷。われわれはちょうど時を同じくして人工心肺中に呼吸回数を 5/分に落として、できるだけ手術手技の妨げにならないように工夫した方法 (Low Frequency Ventilation 法: LFV) の効果を、ブタを用いた基礎実験にて検証した。本研究では常温 120 分の人工心肺において 3 群に分け、肺を LFV、CPAP (5 cmH_2O)、大気圧開放 (Control) の条件におき、各群における肺障害の程度を様々な角度から調査した¹⁸。

研究結果

(1) 血液ガス分析結果からみた LFV の効果 (Fig. 3)

血液ガスを人工心肺前、人工心肺直後、90 分後で比較した結果を Fig. 1 に示した。動脈血の酸素化の指標として PO_2 および $A-aDO_2$ の変化をみると LFV を行ったブタでは人工心肺後でも有意な変化 (悪化) を示さず、有意な障害を示した CPAP および Control 群よりも明らかに良好な結果であった。さらに重要なのはこの有意なアドバンテージが本実験の最終段階で



*: p<0.05 in Friedman test and P<0.1 vs pre-CPB value, †: p<0.05 vs control group, ‡: p<0.05 in Kruskal-Wallis test and P<0.1 vs control

Fig. 3

Table 1 病理組織所見

		atelectasis	pulmonary edema	edema of type-I cell	disappearance of microvilli in type-II cell
(before CPB)	LFV	+/-	+/-	-	-
	CPAP	+/-	-	-	-
	Control	+/-	+/-	-	-
(end of CPB)	LFV	+/- †	+/- †	- †	- †
	CPAP	+ * ‡	- †	+	- †
	Control	++ *	+ *	+ *	+ *
(90 min after CPB)	LFV	+/- †	+/- †	- †	- †
	CPAP	+ *	+/- *	- ‡	-
	Control	++ *	+ *	+ *	+/-

CPB: cardiopulmonary bypass, LFV: low frequency ventilation, CPAP: continuous positive airway pressure.

Control group showed significant atelectasis and pulmonary edema 90 minutes after cardiopulmonary bypass. Control group also showed edema of type-I cell and disappearance of micro-villi of type-II cell. LFV and CPAP groups showed less damage, however, CPAP group showed findings of proteinosis 90 minutes after cardiopulmonary bypass.

Statistical analysis was applied by converting the grading to ordinal numbers (grade (-) = 0, (+/-) = 1, (+) = 2, (++) = 3). The final grading results were determined from the median value of all observations in each respective group.

* : p < 0.05 in Friedman test and P < 0.1 vs pre-CPB value, † : p < 0.05 vs control group, ‡ : p < 0.05 in Kruskal-Wallis test and P < 0.1 vs control

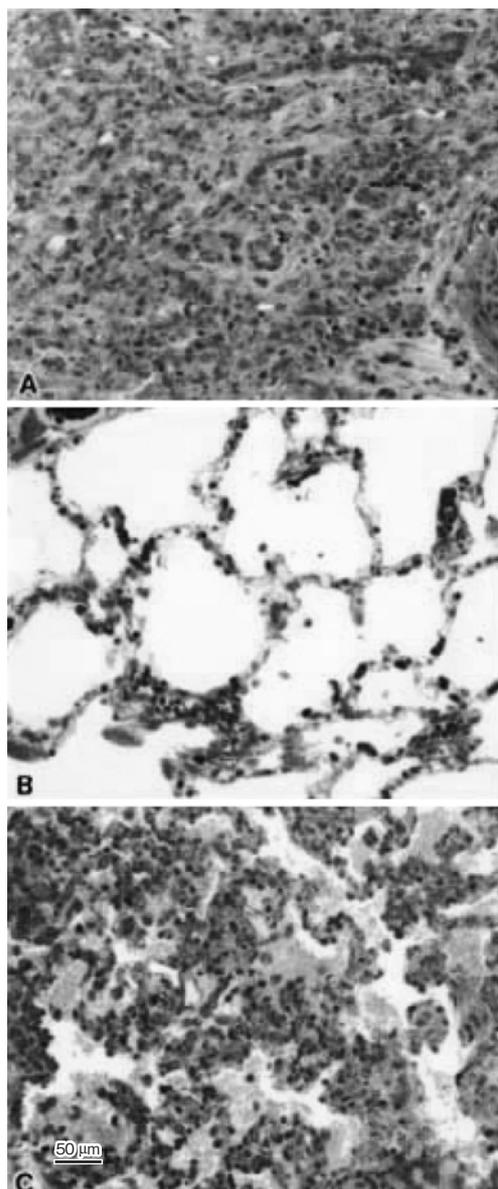


Fig. 4

- A: Control group showing many atelectasis and tissue pulmonary edema.
 B: LFV group showing normal lung tissue.
 C: CPAP group showing amorphous materials field in alveolar space.

ある 90 分後においてもみられたことである。実験中、人工呼吸器の設定は PCO_2 の変化に応じて換気量を調節したため、実験を通して CO_2 排出能を各群で比較することは困難であるが、設定を同一とした人工心肺直前と直後では比較が可能であった。この比較では LFV では PCO_2 に有意な変化を示さないのに対して Control 群では有意な上昇を示した。CPAP 群の結果はその中間であり、上昇傾向を示したが有意には至らなかった ($P=0.08$)。このように CO_2 排出においても LFV が有意に良好であった。

(2) 病理組織学的検討 (Table 1, Fig. 4, 5)

肺組織を人工心肺開始前、同終了時、終了後 90 分の 3 回採取し光学顕微鏡および電子顕微鏡にて病理組織学的変化を調べた。結果は Table 1 に示すが、人工心肺による肺組織における変化は光学顕微鏡検査では無気肺と浮腫 (Fig. 4)、電子顕微鏡検査では type-I 肺胞上皮の浮腫、type-II 肺胞上皮における Microvilli の消失であり、ARDS を思わせる重篤な変化は認めなかった。LFV 群では明らかに control 群よりも変化が少なく保護効果が認められた (Fig. 5)。一方 CPAP 群ではある程度の効果を示したものの明らかに LFV 群よりは病理学的変化が強かった (Fig. 3)。Table 1 に示すとおり病理組織学的には無気肺が最も目立った変化であり、この点において LFV が最も予防効果に優れていた。

(3) 虚血・再灌流障害の軽減効果

虚血・再灌流障害を評価するため人工心肺開始前、同終了時、終了後 90 分において気管支肺胞洗浄液および肺組織を採取した。

1) 気管支肺胞洗浄液中の DNA 値の変化 (Fig. 6)

かつてわれわれは人工心肺後に気管支肺胞洗浄液中における DNA 値が上昇し、人工心肺時間 (肺虚血時間) と相関したことからこの値が肺組織の虚血・再灌流障害の指標となり得ることを報告した²⁸。今回の研究でも同様に調べてみると結果は図のごとくであった。DNA 値は CPAP および Control 群で人工心肺中に有意に上昇したのに対して、LFV 群では有意な上昇は認めなかった。この結果は LFV が肺虚血・再灌流障害の軽減に役立つことを示唆した。

2) 肺組織における adenine nucleotide 値の変化 (Fig. 7)

組織に虚血が生じると adenine nucleotide (ATP, ADP, AMP) が減少し、特に ATP の減少が大きいことから ATP/ADP 比が低下することはよく知られている。この変化を 3 群で比較すると、control 群で ATP+ADP+AMP および ATP/ADP 比が有意に低下したのに対し、LFV 群では有意な低下は認めなかった。図に示すとおり LFV 群では有意に control 群よりも虚血性変化が抑えられていた。一方 CPAP 群ではやはりある程度の効果は推測されるものの、有意な虚血予防効果を示すには至らなかった。

3) 肺組織における乳酸値の変化 (Fig. 8)

虚血による代謝変化によって肺組織においても乳酸値が上昇する。結果は図に示した通り 3 群いずれにおいても人工心肺中乳酸値は有意に上昇した。LFV 群における上昇は control 群に比して有意に低いのに対

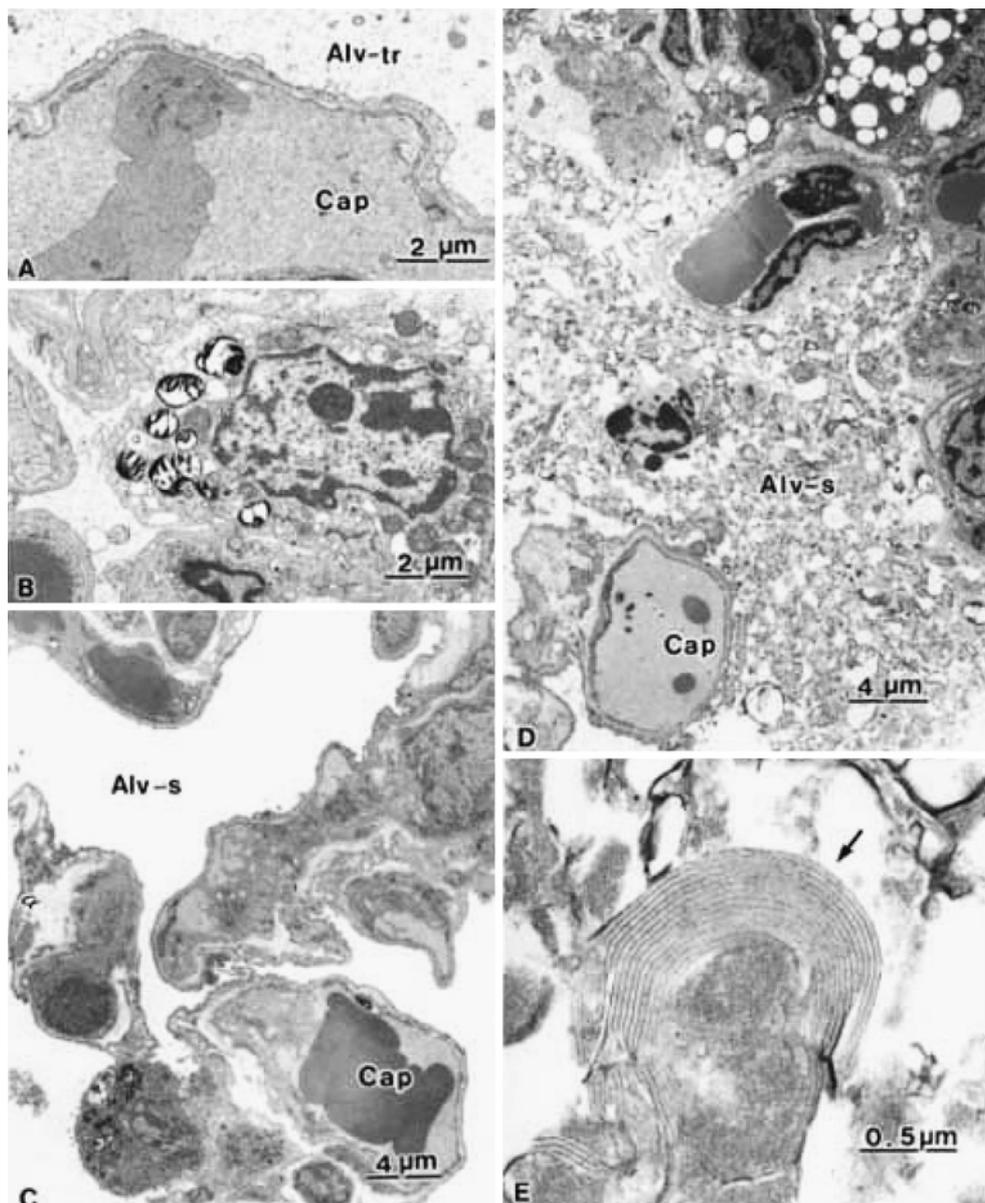


Fig. 5

- A: Cell edema are seen in type-I alveolar epithelial cells (Control group).
 - B: Degenerated microvilli are seen in type-II alveolar epithelial cells (Control group).
 - C: LFV showing no damages. (LFV group).
 - D: Surfactant materials filed in alveolar space (CPAP group).
 - E: Lamellar structures and onion-like surfactant materials structures (shown by arrow) (CPAP group).
- Alv-s = alveolar space, Cap = capillary.

して CPAP 群では、その傾向はあるものの有意ではなかった。

まとめ

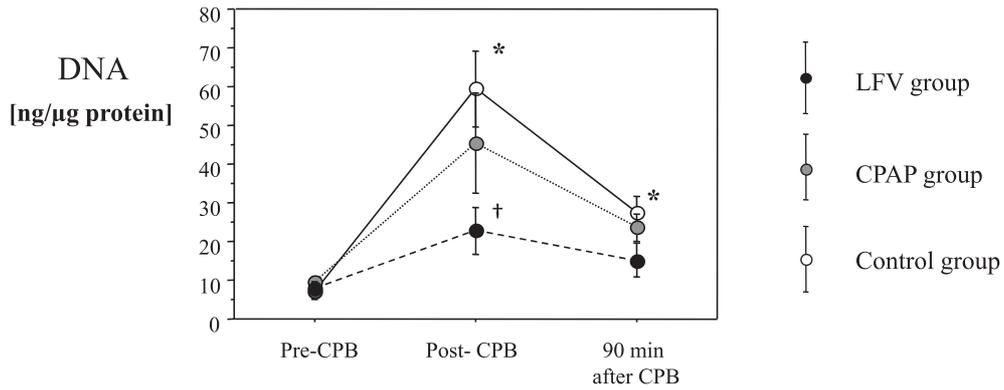
(1) LFV の有効性

人工心肺中に人工呼吸を低頻度で維持する本方法は人工心肺後の血液ガス所見の悪化を防ぎ、術後肺障害を軽減する効果が期待できると考えられた。そしてこ

の効果は無気肺の予防と虚血・再灌流障害の軽減作用に基づくと予想される。本方法は例えば Drew-Anderson 法のような大がかりな方法ではなく、また手術中の肺から心臓への血液還流の増大効果も比較的少なく抑えることができ、外科医への負担が少ない方法と考えられる。

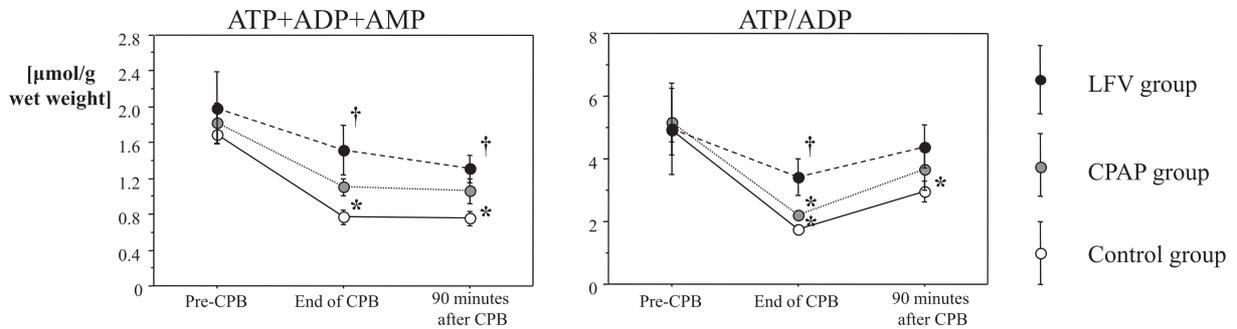
(2) CPAP の効果

CPAP の有効性についてはこれまで多くの報告がな



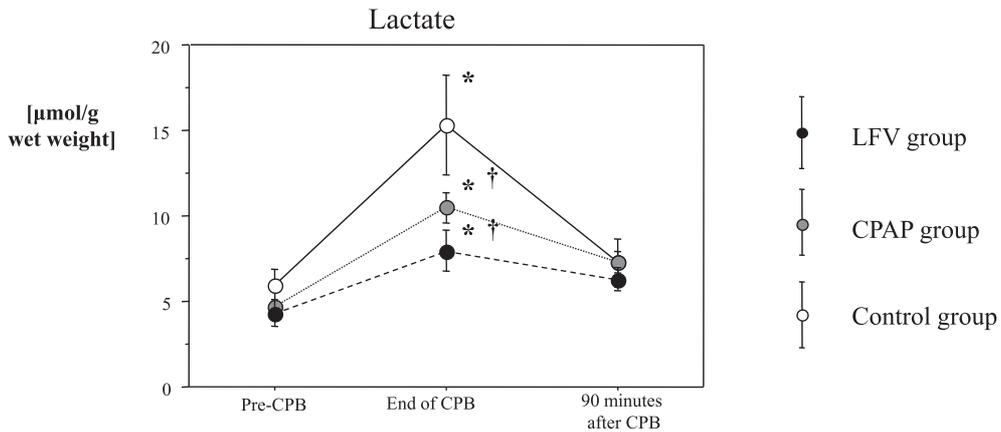
*: p<0.05 in Friedman test and P<0.1 vs pre-CPB value, †: p<0.05 vs control group

Fig. 6



*: p<0.05 in Friedman test and P<0.1 vs pre-CPB value, †: p<0.05 vs control group

Fig. 7



*: p<0.05 in Friedman test and P<0.1 vs pre-CPB value, †: p<0.05 vs control group

Fig. 8

されているが、いまだ決着がついていない問題である。肺胞腔を拡張させ酸素を送り込むという効果を考えればLFVでみられた利点（無気肺と虚血の予防）が得られる可能性がある。本研究における結果ではその片鱗はみられたものと考えられ、いずれの評価でもLFV

群には劣るがControl群よりは良い結果がみられている。

CPAPは有効なのか？

これまでの報告をみても有効性は示唆されるが有意には至らないことが多い¹³⁻¹⁶。人工心肺直後には動脈

血の酸素化が改善されている報告が多いがその効果は長く続かず人工呼吸時間の短縮など臨床成績の改善にはなっていない点で人工呼吸維持の効果には及ばないと考えられる。CPAPを10 cmH₂Oにすると有意に人工心肺後のPO₂が改善しA-aDO₂が低下したという報告¹⁵がありCPAPという方法は有効だがその圧の高さが5 cmH₂Oでは不十分という可能性が考えられる。本研究で5 cmH₂Oを採用したのは10 cmH₂Oでは余りに肺が拡張して手術手技を明らかに妨害するからである。われわれの経験ではCPAP10 cmH₂OよりもLFVの方が手術手技への影響は少なかった。この他CPAPにおける研究で、100%酸素を使用すると逆に肺障害を助長したとする報告も存在し投与する酸素濃度にも注意が必要である³⁹。

本研究の現時点での限界と将来

人工心肺中の人工呼吸器維持が無効であったという論文が存在する⁴⁰。これは生後間もないブタを使った実験結果に基づく報告で、人工呼吸の維持は肺組織代謝の虚血性変化を軽減せず人工心肺後の血液酸素化にも利点はなかったという。われわれの結果との違いが何によるのか現時点では不明であるが最も考えやすいのは年齢による差、未熟と成熟の違いである。その中には人工心肺中の気管支動脈の血流動態の差も含まれる。成熟したブタでは気管支動脈は人工心肺中も有意な血流を肺組織に供給しこの血流を遮断すると人工心肺後の肺機能が有意に悪くなったという研究結果が存在するが⁴¹、一方未熟なブタでは、人工心肺によって気管支動脈血流は著明に低下し人工心肺後60分経っても改善はなかったと報告されている⁴²。われわれはかつて乳児を中心とした小児心臓手術症例において人工心肺中、気管支肺胞洗浄液中のmucinが著明に上昇していることを報告し、この上昇が術後の肺機能や虚血障害と相関していることを報告した²⁸。成人症例におけるmucinの変化についての報告はなく比較することはできないが、未熟・成熟例における違いは今後の重要な検討課題である。

現時点では人工呼吸維持による人工心肺後肺機能の改善は基礎実験では人工心肺後1~2時間程度の観察期間であり、臨床例における成果も限られている。本方法は有望な肺障害予防法として注目されるが、その機序の解明も不十分であり、今後の研究によるところが大きい。

文 献

1. Gale GD, Teasdale SJ, Sanders DE et al: Pulmonary atelectasis and other respiratory complications after cardiopulmonary bypass and investigation of aetiological factors. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26: 15-21.
2. Hammermeister KE, Burchfiel C, Johnson R, Grover FL: Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery. *Circulation* 1990; 82: IV380-389.
3. Chang AC: Pediatric cardiac intensive care: current state of the art and beyond the millennium. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 238-246.
4. Asimakopoulos G, Smith PLC, Ratnatunga CP, Taylor KM: Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1107-1115.
5. Nakanishi K, Takeda S, Sakamoto A, Kitamura A: Effects of ulinastatin treatment on the cardiopulmonary bypass-induced hemodynamic stability and pulmonary dysfunction. *Crit Care Med* 2006; 34: 1351-1357.
6. Xiangming F, Yinglong L, Qiang W, Cuntao Y, Bo W, Yingmao R: Lung perfusion with Clarithromycin ameliorates lung function after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 896-901.
7. Johnson D, Thomson D, Hurst TBM et al: Neutrophil-mediated acute lung injury after extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1193-1202.
8. Ovechkin AV, Lominadze D, Sedoris KC, Robinson TW, Tyagi SC, Roberts AM: Lung ischemia-reperfusion injury: implication of oxidative stress and platelet-arteriolar wall interactions. *Arch Physiol Biochem* 2007; 113: 1-12.
9. Suzuki T, Ito T, Kashima I, Teruya K, Fukuda T: Continuous perfusion of pulmonary arteries during total cardiopulmonary bypass favorably affects levels of circulating adhesion molecules and lung function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 242-248.
10. Schelensak C, Doenst T, Preußner S, Wunderlich M, Kleinschmidt M, Beyersdorf F: Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: A potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1199-1205.
11. Dodd-o JM, Welsh LE, Salazar JD et al: Effect of bronchial artery blood flow on cardiopulmonary bypass-induced lung injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H693-700.
12. Shoji T, Omasa M, Nakamura T et al: Mild hypothermia ameliorates lung ischemia reperfusion injury in an ex vivo rat lung model. *Eur Surg Res* 2005; 37: 348-353.
13. Imura H, Caputo M, Lim K et al: Pulmonary injury after cardiopulmonary bypass: beneficial effects of low frequency mechanical ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg* (in press).
14. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Thelin S, Hedenstierna G: Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass. *An experimental study*. *Anesthesiology* 1996; 87: 1153-1163.
15. Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PG et al: Pulmonary abnormalities after cardiac surgery are better explained by atelectasis than increased

- permeability oedema. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1302-1310.
16. Warren O, Alexiou C, Massey R et al: The effect of various leukocyte filtration strategies in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 665-676.
 17. Warren OJ, Tunnicliffe CR, Massey RM et al: Systemic leukofiltration does not attenuate pulmonary injury after cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 2008; 54: 78-88.
 18. Syed A, Fawzy H, Farag A, Nemlander A: Comparison of pulmonary gas exchange in OPCAB versus conventional CABG. *Heart Lung and Circulation* 2004; 13: 168-172.
 19. Heijmans JH, Liem KSAE, Damoiseaux GMC, Maessen JG, Roekaerts PMHJ: Pulmonary function and inflammatory markers in patients undergoing coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Anesthesia* 2007; 62: 1233-1240.
 20. Groeneveld ABJ, Jansen EK, Verheij J: Mechanism of pulmonary dysfunction after on-pump and off-pump cardiac surgery: a prospective cohort study. *J Cardiothorac Surg* 2007; 2: 11-17.
 21. Gasparovic H, Plestina S, Sutlic Z et al: Pulmonary lactate release following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 882-887.
 22. Richter JA, Meisner H, Tassani P, Barankay A, Dietrich W, Braun SL: Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 69: 77-83.
 23. Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ et al: Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 731-735.
 24. Imura H, Duncan P, Corfield P et al: Increased airway mucin after cardiopulmonary bypass associated with postoperative respiratory complications in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 963-969.
 25. Aikawa T, Shimura H, Sasaki H, Ebina M, Takishima T: Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airway of patients who died of severe acute asthmatic attacks. *Chest* 1992; 101: 916-921.
 26. Bernstein JM, Reddy M: Bacteria-mucin interaction in the upper aerodigestive tract shows striking heterogeneity: Implications in otitis media, rhinosinusitis, and pneumonia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 514-520.
 27. Berry CB, Butler PJ, Myles PS: Lung management during cardiopulmonary bypass: Is continuous positive airway pressure beneficial? *Br J Anaesth* 1993; 71: 864-868.
 28. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Hedenstierna G: Effect of CPAP during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 1133-1138.
 29. Loeckinger A, Kleinsasser A, Lindner KH, Margreiter J, Keller C, Hoermann C: Continuous positive airway pressure at 10 cm H₂O during cardiopulmonary bypass improves postoperative gas exchange. *Anesth Analg* 2000; 91: 522-527.
 30. Hewson JR, Shaw M: Continuous airway pressure with oxygen minimizes the metabolic lesion of 'pump lung'. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30: 37-47.
 31. John LCH, Ervine IM: A study assessing the potential benefit of continued ventilation during cardiopulmonary bypass. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008; 7: 14-17.
 32. Mordy DL, Chiu C-J, Hinchey EJ: The roles of ventilation and perfusion in lung metabolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74: 275-285.
 33. Hamvas A, Park C-K, Palazzo R, Liptay M, Cooper J, Schuster DP: Modified pulmonary ischemia-reperfusion injury by altering ventilatory strategies during ischemia. *J Appl Physiol* 1992; 73: 2112-2119.
 34. De Leyn PRJ, Lerut TE, Schreinemakers HHJ, Van Raemdonck DEM, Mubagwa K, Flameng W: Effect of inflation on adenosine triphosphate catabolism and lactate production during normothermic lung ischemia. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1073-1079.
 35. Bishop MJ, Holman RG, Guidotti SM, Alberts MK, Chi EY: Pulmonary artery occlusion and lung collapse depletes rabbit lung adenosine triphosphate. *Anesthesiology* 1994; 80: 611-617.
 36. Zabeeda D, Gefen R, Medalion B, Khazin V, Shachner A, Ezri T: The effect of high-frequency ventilation of the lungs on postbypass oxygenation: A comparison with other ventilation methods applied during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 40-44.
 37. Svennevig JL, Lindberg H, Geiran O et al: Should the lungs be ventilated during cardiopulmonary bypass? Clinical, hemodynamic, and metabolic changes in patients undergoing elective coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 295-300.
 38. Sasson L, Sherman A, Ezri T et al: Mode of ventilation during cardiopulmonary bypass does not affect immediate postbypass oxygenation in pediatric cardiac patients. *J Clin Anesth* 2007; 19: 429-433.
 39. Pizov R, Weiss YG, Oppenheim-Eden A et al: High oxygen concentration exacerbates cardiopulmonary bypass-induced lung injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 519-523.
 40. Serraf A, Robotin M, Bonnet N et al: Alteration of the neonatal pulmonary physiology after total cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 1061-1069.
 41. Dodd-o JM, Welsh LE, Salazar JD et al: Effect of bronchial artery blood flow on cardiopulmonary bypass-induced lung injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H693-700.
 42. Schlensak C, Doenst T, Preußner S, Wunderlich M, Kleinschmidt M, Beyersdorf F: Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: A potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1199-1205.

(受付 : 2010年3月23日)

(受理 : 2010年4月5日)