

Electrophrenic Respiration (EPR) に関する研究

京都大学結核胸部疾患研究所 臨床肺生理学部

安 田 隆三郎, 田 苗 英 次

はじめに

横隔膜神経を電氣的に刺戟し、横隔膜をリズムカルに収縮させて行なう人工呼吸、または呼吸管理法すなわち Electrophrenic Respiration (EPR) の歴史は、1856年 von Ziemssen²⁸⁾ が CO 中毒によると思われる急性呼吸不全患者に試みて、救命し得た事実が始まる。以来、1950年代初頭までに、Sarnoff^{12,15~21,26)} らによって数多くの実験が行なわれ、1側の横隔膜神経のみの刺戟で、有効な換気量が得られること、陽圧呼吸に比較して循環系への悪影響が少なく、より生理的な、優れた人工呼吸法であることなどが報告されている。彼らは、球性小児麻痺や高位脊髄麻酔による急性呼吸麻痺患者に、短時間ではあるが、EPR を実際に試みて、好結果を得ている。しかしながら、彼らは、頸部において横隔膜神経幹にあてられた刺戟電極と、体外の刺戟装置とを直接皮膚を貫いた導線で接続する方法を用いたために、当時では創部感染の危険が極めて高く、また一方、ワクチンの開発にともない、小児麻痺患者が減少したために、その後は EPR の研究は中止されたままであった。

1950年代の後半に入ると、Glenn^{3,4,27)} らが、コイルまたはアンテナによって電気エネルギーを伝える誘導法を、心臓ペースメーカーにおいて成功させたが、この方式が EPR にも応用されるところとなり、1966年以後には、臨床的に用いられている²⁵⁾。これは radiofrequency (RF) type の EPR と呼ばれるもので、刺戟電極とこれに接続される受信機カプセルは体内

に植え込まれ、体外から刺戟発生装置とアンテナを用いて、横隔膜神経を刺戟しようとするものである(図1)。通常、左側の横隔膜神経幹を頸部において、神経のみならず、その周囲の栄養血管をも損傷しないように露出し、これに silastic cuff をつけた platinum 製の双極刺戟電極をあて、cuff を周囲組織に固定し、電極による神経の屈曲や圧迫を極力避けるようにする。ついで、左側前胸部皮下に受信機カプセルを埋め込み、それぞれの導線を、やはり皮下において接続して、図2のごとく、受信機カプセル直上の体表上にテープで固定された円形のアンテナを通じて、刺戟波送信装置から刺戟電流を送るのである。その電流の強さや呼吸数などは、体外の送信装置で調節できるように設計されている。

著者ら⁶⁾ は、RF-EPR を施行した症例を、Glenn の下で、すでに数例経験したので、その2症例を紹介し、EPR の効用と問題点について報告する。また、実験的研究をも、併せ行なったので、その成績の概要について述べる。

臨床的経験

症例1 47才男子。1969年11月、脳炎に罹患し、重篤な呼吸不全を伴った昏睡に陥った。呼吸は気管切開下に機械的人工呼吸器で管理され、意識状態は改善されたものの、呼吸不全は持続し、特に睡眠中には無呼吸をもきたす程であった。1970年1月、原発性肺胞低換気症候群の診断のもとに、EPR ユニット移植のため入院した。入院時、安静下での $\text{PaO}_2=52\text{mmHg}$,

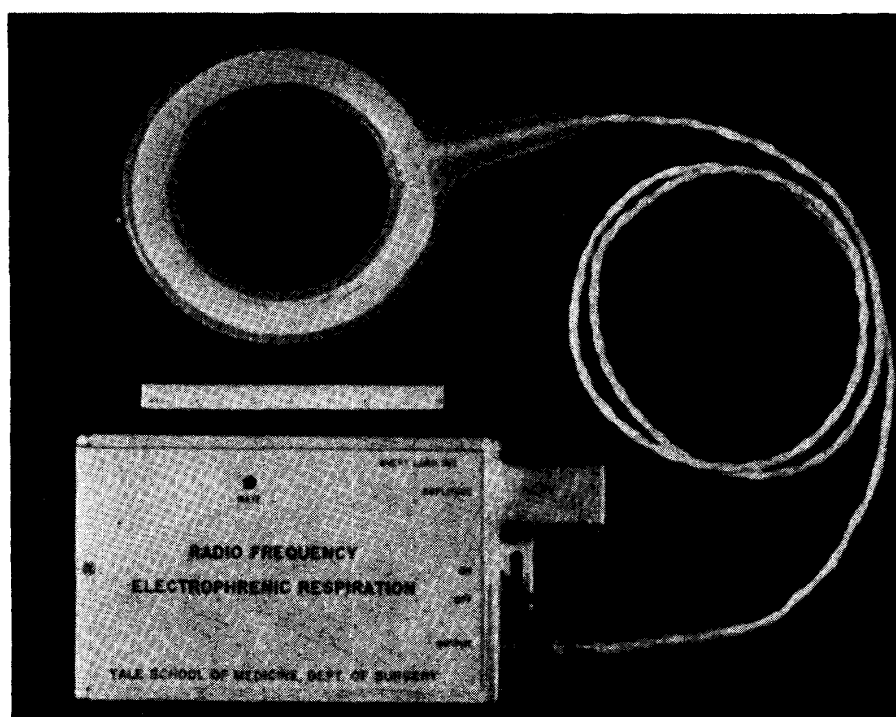
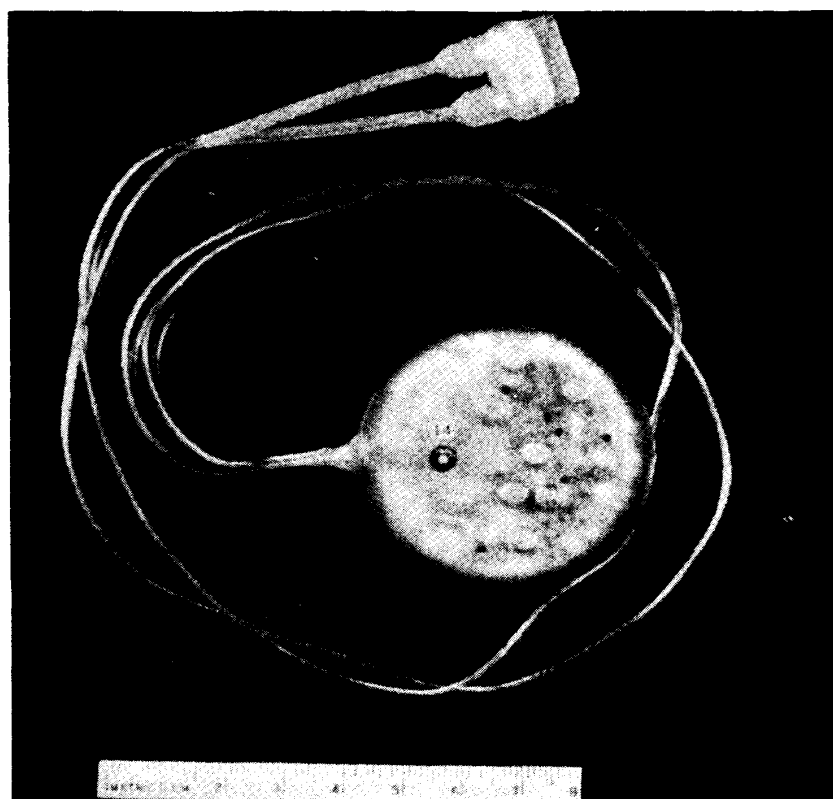


図1 EPR ユ ニ ッ ト

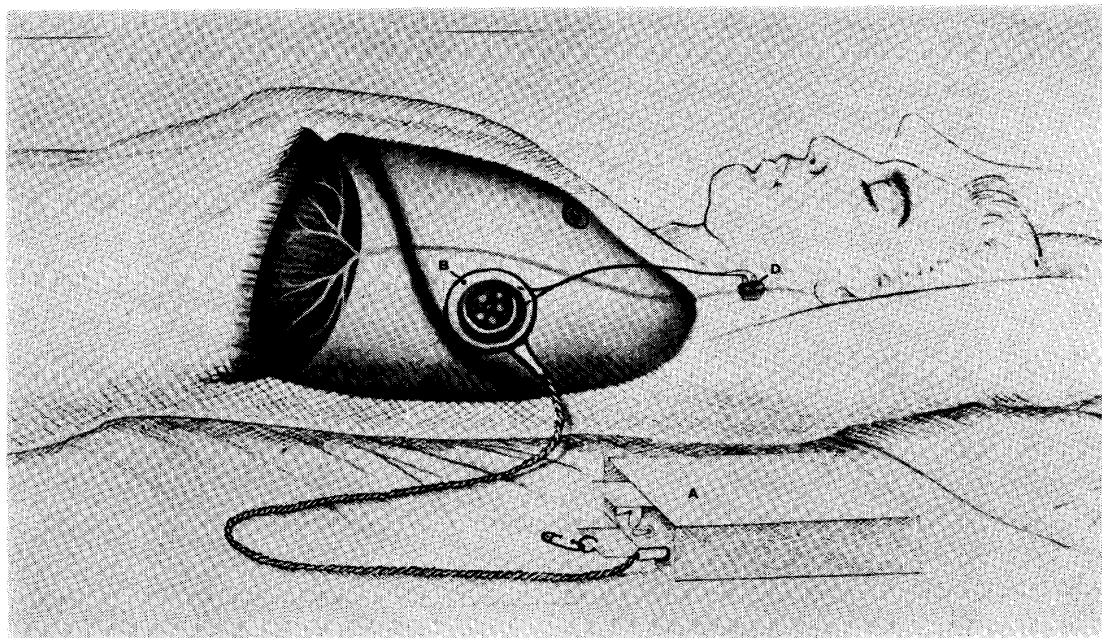


図 2

A: 刺戟波送信機
C: 受信機カプセル

B: アンテナ
D: 刺戟電極

$P_{aCO_2}=72$ mmHg, $pH=7.260$ であり, 5% CO_2 ガス吸入試験では, 換気量の著しい増加が認められず, 呼吸中枢の CO_2 ガスに対する感受性低下がみられた (図3)。しかし, スパイログラム, 脳波, 髄液所見には, 特に異常は

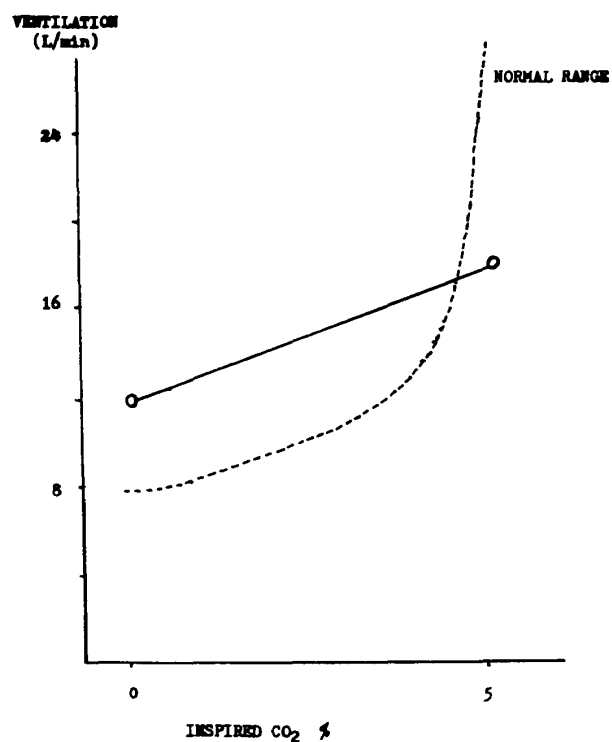
図3 CO_2 ガス吸入試験

表1 EPR による換気量および動脈血ガス所見の変化

		off EPR	on EPR
$\dot{V}$	l/m	3.03	6.34
$\dot{V}_A$	l/m	1.47	3.40
V_T	l	0.20	0.45
PA_{O_2}	mmHg	69	82
Pa_{O_2}	mmHg	51	59
Pa_{CO_2}	mmHg	64	55

認められなかった。EPR ユニット移植後, 10 日目より刺戟を開始したところ, 横隔膜は透視下で約 6 cm, スムーズな収縮運動を示したので, その後は, 毎日夜間睡眠中の約 10 時間 EPR を施行している。この患者の換気, 動脈血ガス所見の EPR による変化は, 表1のごとく, 1 回呼吸量, 分時換気量, 肺胞換気量の増加とともに, Pa_{O_2} , Pa_{CO_2} の改善もみられる。睡眠中の動脈血ガス所見は, 入眠と同時に悪化して行くが, EPR の開始によって正常値に近づいている (図4)。肺動脈圧も, EPR 開始数分以内に, 著しい低下が認められている (図5)。

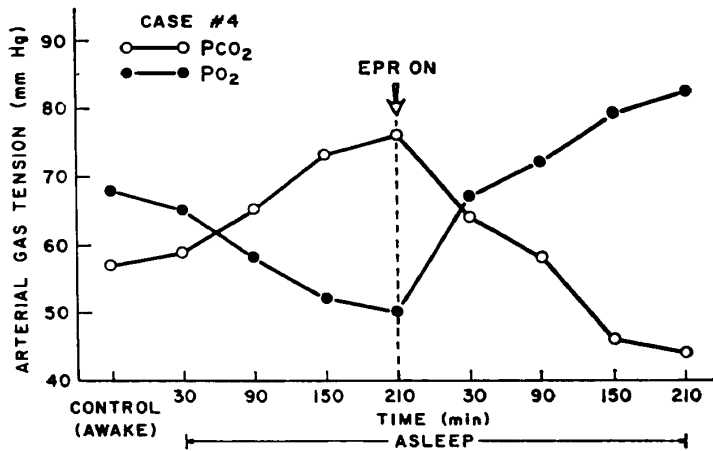


図4 EPRによる睡眠中動脈血ガス所見の変化

症例2 38才男子。1970年6月、自動車レース中に事故に遭遇し、頸部に挫傷を受け、四肢麻痺と無呼吸を招来した。直ちに一病院に収容され、気管切開下に、種々の人工呼吸器によって呼吸が維持されて来た。受傷後、約6ヶ月でEPR ユニット移植の目的で転院して来たが、この間、無気肺、肺炎、消化管出血などの合併症に悩まされている。同年11月、右側横隔膜神経に対して、その3週後には、左側に対してEPR ユニットが植え込まれた。移植後約3ヶ月間は、大量の電流を用いて刺激を試みても、いずれの側の横隔膜の収縮も微少で、横隔膜の疲労も極めて早期に出現したため、有効な換気量が得られず、他の人工呼吸器に頼らざるを得

なかった。しかし、横隔膜を強化する目的で毎日短時間ずつ刺激を続け、その時間を徐々に延長し行ったところ、横隔膜収縮は増加し、ついにEPRのみで呼吸を維持することが、可能となった。以後は、両側の横隔膜神経が毎日12時間ずつ、交互に刺激されているが、この刺激時間では疲労もほとんど認められず、従って1回呼吸量の減少もみられない。分時換気量は、臥位でEPRのみでは8.4 l/min、患者にEPRに同期して意識的に補助呼吸を行なわせると11.4 l/min と増加し、また、坐位ではEPRのみで5.5 l/min、同様に患者自身にassistさせれば、12.3 l/min と、非麻痺補助呼吸筋による自発的な呼吸運動が、EPR とともに行なわれれば、まず十分な量である(表2)。この成績

表2 EPRによる分時換気量

Body Position	Minute Volume* Liters/Min	Voluntary Assistance†
Reclining	8.4	No
	11.4	Yes
Sitting	5.5	No
	12.3	Yes

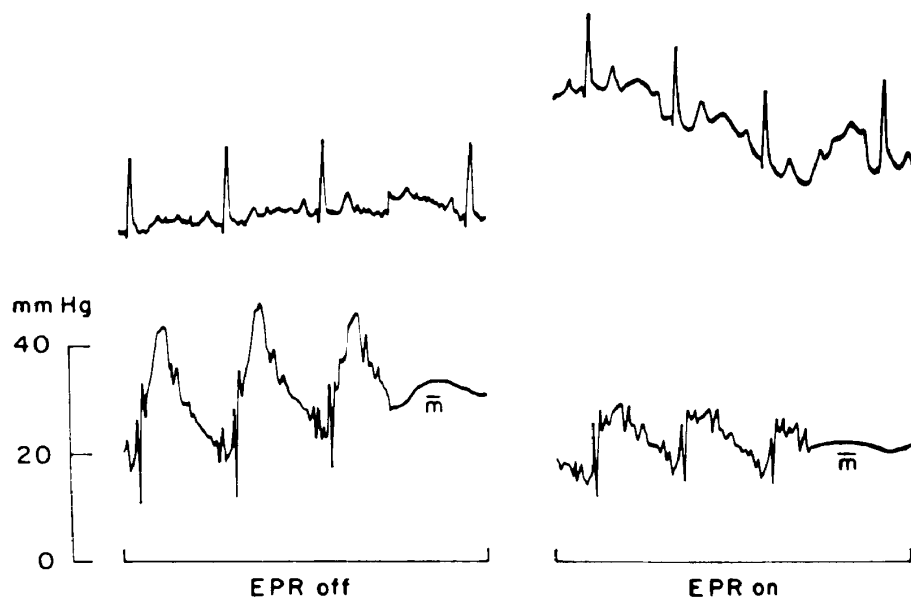


図5 EPRによる肺動脈圧の変化

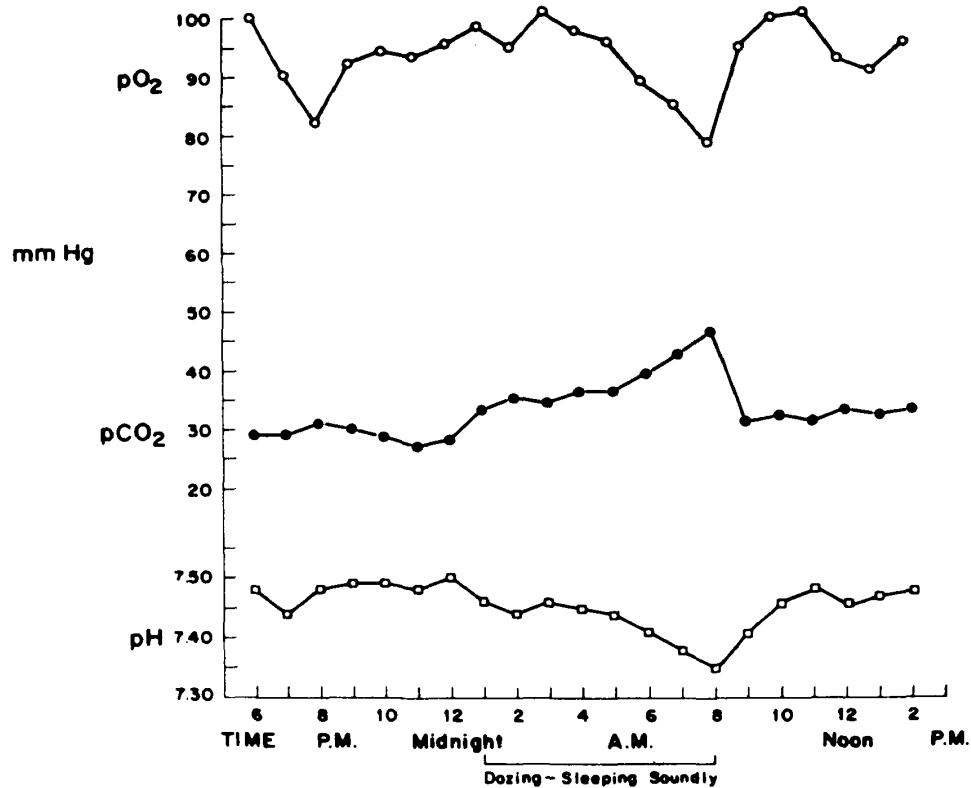


図6 動脈血ガスの24時間の推移

を裏づけるように、連続24時間にわたる動脈血ガス分析結果も、覚醒時 $\text{PaO}_2 = 100 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 = 35 \text{ mmHg}$ とむしろ過換気の状態を示すが、睡眠中には自発性の assist がなくなるため、 $\text{PaO}_2 = 75 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 = 45 \text{ mmHg}$ と軽度の低換気状態に陥っている（図6）。しかしながら、EPRによる呼吸維持を開始して以来、何らの合併症もなく、車椅子による身体の移動は勿論、社会的活動にすら従事している。

以上、原発性肺胞低換気症候群と上部頸髄損傷による呼吸不全に対するEPRの有用性について述べたわけであるが、すでに少しく触れたように、長時間にわたる持続的なEPRには、必ず横隔膜の疲労現象^{5~7)}がともない、横隔膜収縮運動の低下とともに、換気量が減少してくる（図7）。このため、EPRの臨床応用が、短時間か、間歇的使用に限定されているのが現状である。横隔膜収縮の低下は、連続刺戟開始後約20時間から急速に進行してくるが、その後10数時間刺戟を休止すれば、完全に回復

するといった可逆的なものである。

この疲労現象の原因として、横隔膜神経の前角内細胞におけるアセチルコリンの不足¹⁾、神経-筋接合部におけるアセチルコリンの分泌欠如¹¹⁾、筋受容体におけるアセチルコリンに対する感受性低下¹⁴⁾および電極と神経との接触部位での神経の感受性または興奮性の低下等が考えられている。現在使用されている刺戟波型およびその電気的特性は、刺戟波群の極性が一方向のもの、すなわち unidirectional current (UDC) であり、約 27 Hz/sec でほぼ35の一方向性の矩形波が、一つの吸気に送られているわけである（図8）。

一方、脳生理学において、長期の刺戟に各個刺戟波の直後、すなわち絶対的不応期内に逆の極性の刺戟波を有する alternating bidirectional current (ABDC-2) を用いれば、刺戟による脳組織への損傷が極めて少ない事実が、Lilly ら^{8,13)} によって指摘されている。また、Loriente de No¹⁰⁾ は連続刺戟によって興奮性の低下した神経に、逆の極性の刺戟を

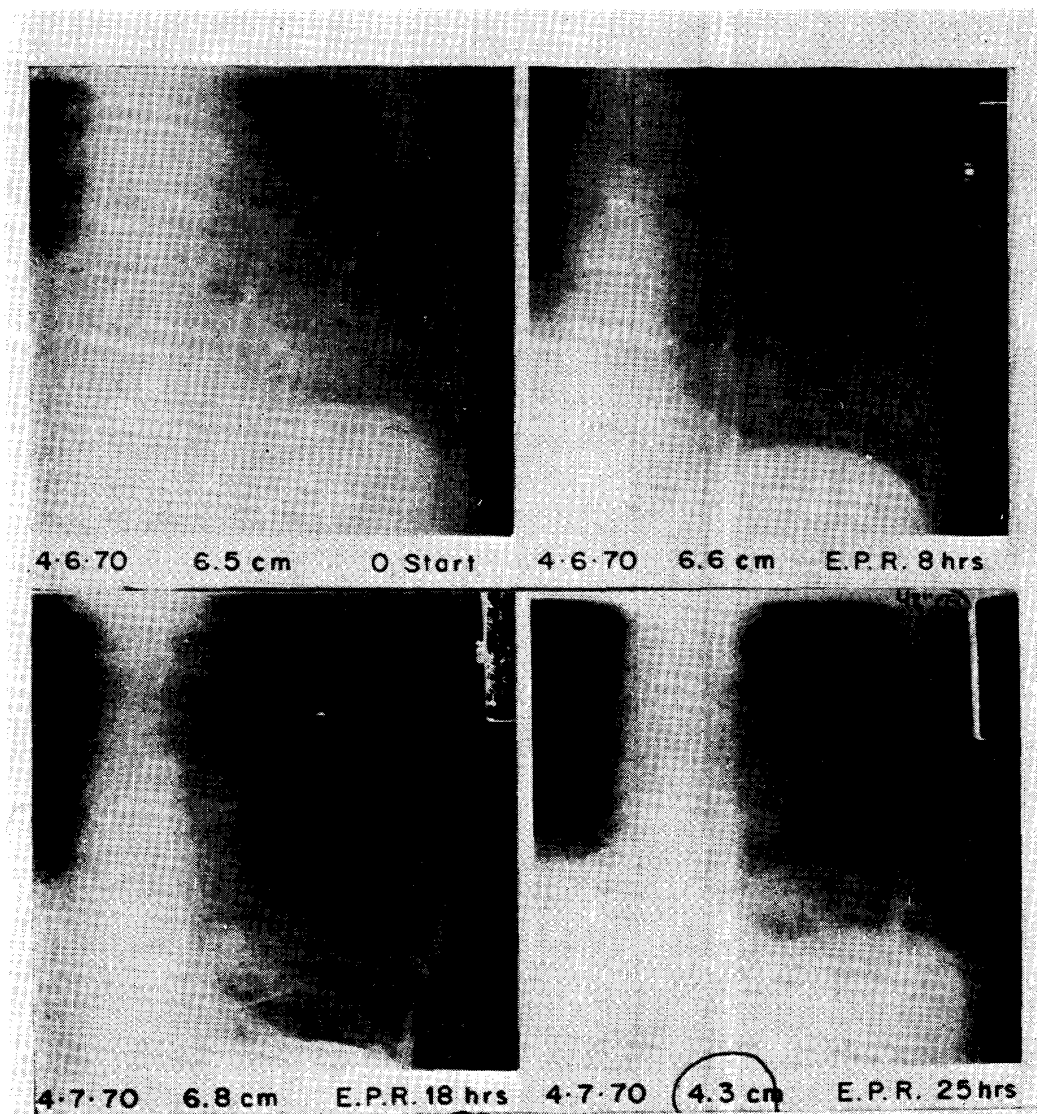


図7 EPR による横隔膜の疲労現象

与えると興奮性が回復することを見出している。彼の考え方に従えば、疲労を防ぐためには刺激波型群を一つおきに、その極性を逆転させることで可能なはずで、これは Stemmer²³⁾らによって実験的に EPR に用いられ、ある程度の成功を収めている。ついで、原理的には同じであるが、UDC における各個刺激波の極性を逆にすることで、疲労を減少せしめようとする試みが、佐藤ら²²⁾によって行なわれてきた。この波型は ABDC-1 と呼ばれるが、著者ら²⁴⁾は、この波型と従来の UDC による疲労出現時期について検討するために、犬を用いた急性および慢性実験を行なったので、その結果の概要を述べる。

実験的研究

1) 急性実験

雑種成犬にペントバルビタールで静脈麻酔を施し、刺激実験中は自発呼吸を完全に抑制するために、適宜フエンタニール・ドロペリドールを投与した。自発呼吸が抑制されているので、刺激により得られる1回呼吸量は、そのまま横隔膜の収縮量を示すものと考えられる。約2時間にわたる頸部横隔膜神経幹刺激中の各種刺激波による1回呼吸量の変化は、UDC および ABDC-2 刺激では、2時間後に control の30%にも減少しているのに反し、ABDC-1 刺

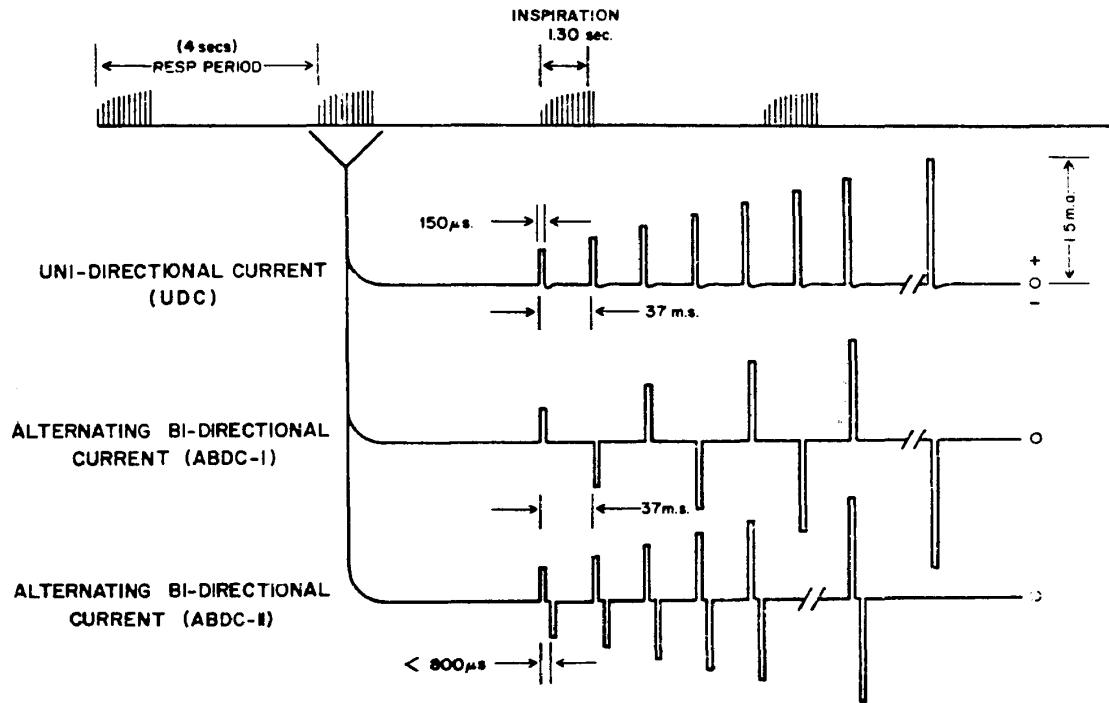


図8 各種刺戟波型

戟ではわずかに90%にしか減少していない(図9)。

刺戟による神経-刺戟電極接触部への局所的影響を検討するために, UDC 刺戟による疲労出現後に, 第1の刺戟電極の末梢部に, 前もっておかれた第2の刺戟電極を用いて, 再度刺戟を開始すると, 1回呼吸量は直ちに元のレベル

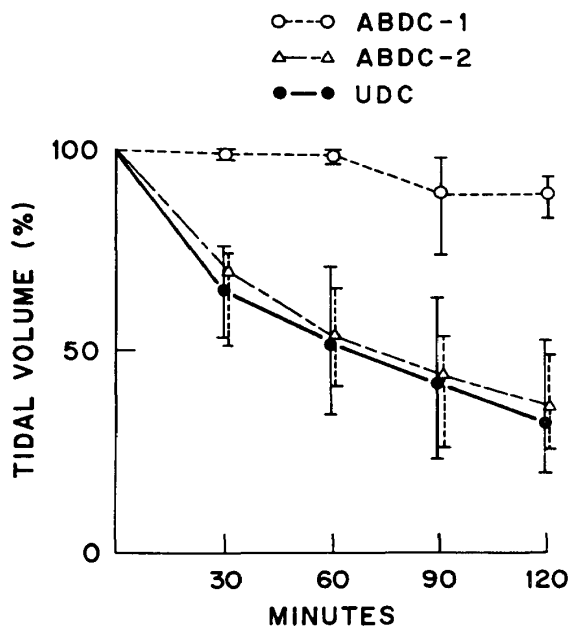


図9 2時間刺戟における各種刺戟波型による1回呼吸量の変化

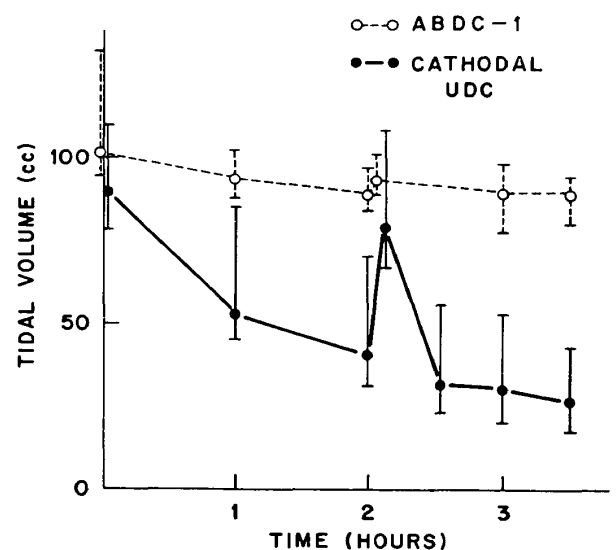


図10 刺戟部位変換による1回呼吸量の変化

にまで回復している。ABDC-1 刺戟では, 2時間の連続刺戟後にたとえ刺戟部位を変えても, 1回呼吸量の変化は認められない(図10)。

刺戟によって得られる横隔膜神経活動電位は, UDC 刺戟では30分後に著明な減少を示したが, ここで刺戟波の極性を逆転させると, 電位の回復がみられるのである(図11 a, b, c)。

2) 慢性実験

この一連の実験では, 24時間以上の長期間の

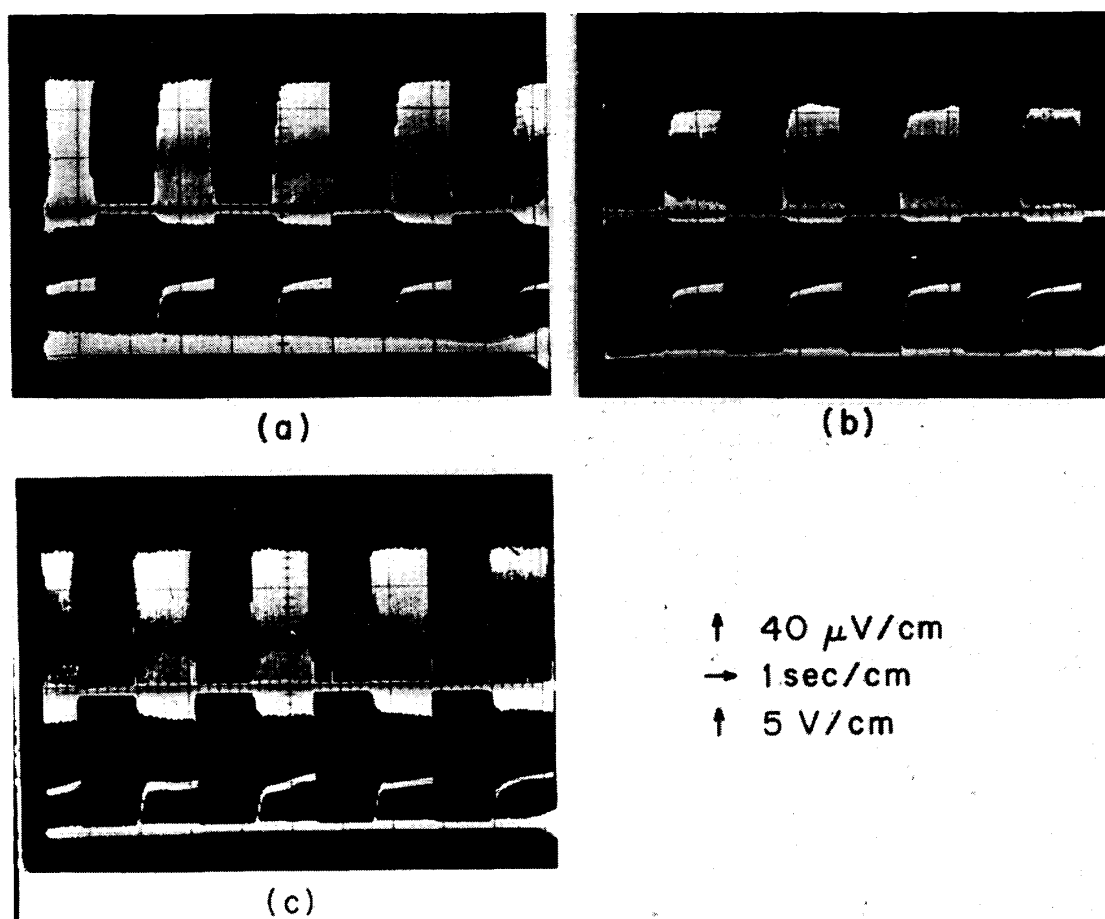


図11 UDC 波極性逆転による横隔膜神経活動電位の回復

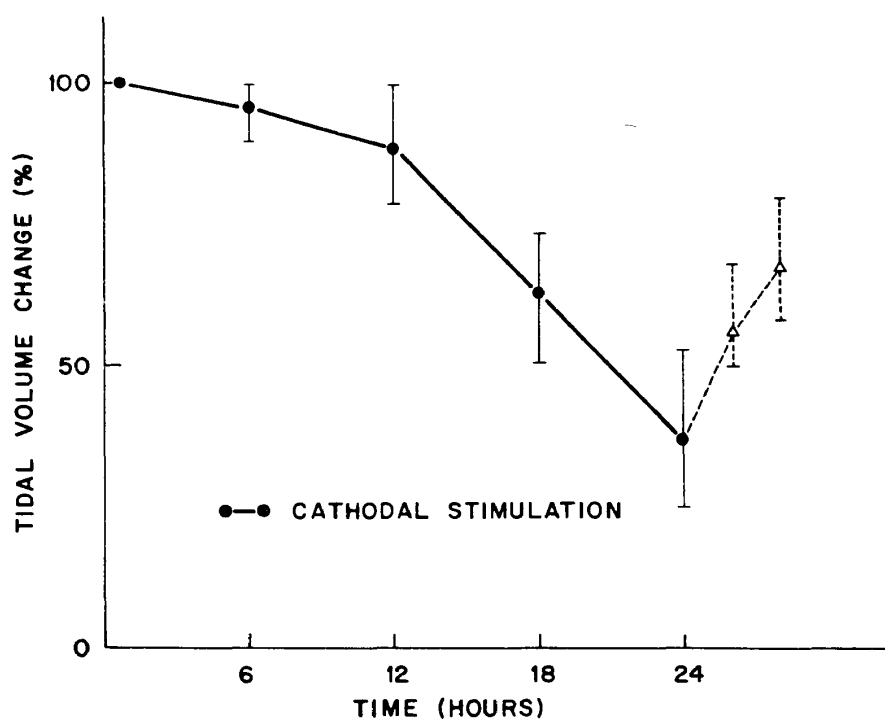


図12 UDC 波極性逆転による1回呼吸量の変化

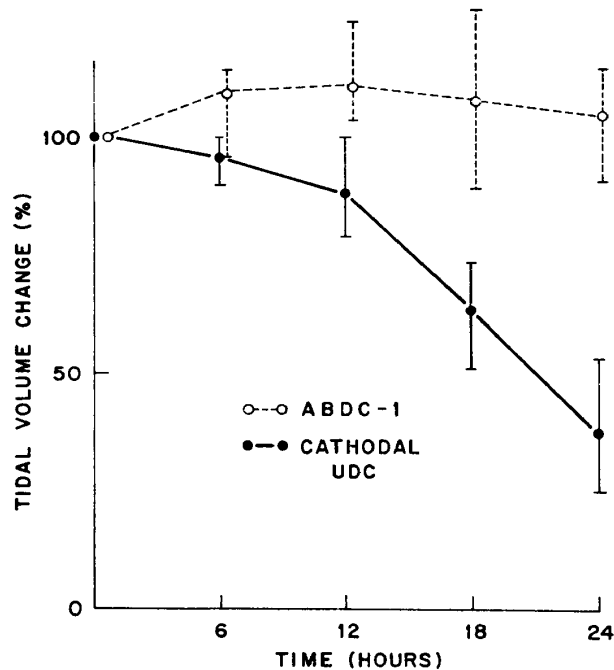


図13 UDC, ABDC-1 刺戟による1回呼吸量の変化

連続刺戟中の1回呼吸量の変化を検討した。連続24時間深麻酔下に刺戟を続けた群では、UDC 刺戟で6時間後からすでに1回呼吸量が減少し始め、24時間後には control の30%にまで減少するが、ここで刺戟波の極性を逆転し、さらに刺戟を続けると、1回呼吸量はある程度回復している。他方、ABDC-1 刺戟では

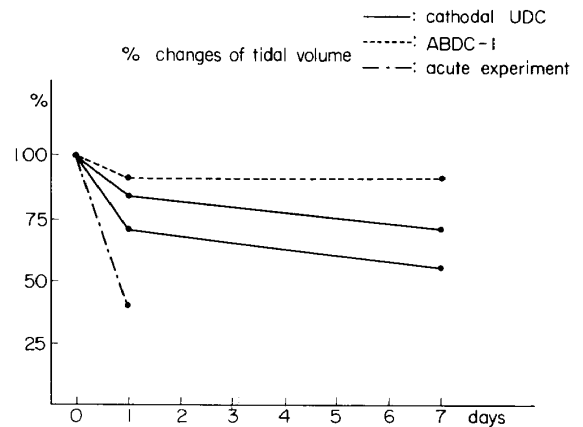


図14 連続7日間刺戟による1回呼吸量の変化

24時間後も、1回呼吸量の変化には有意差が認められない(図12, 13)。

さらに、7日間無麻酔下に連続刺戟を行ない、1回呼吸量の測定時のみ自発呼吸を抑制する程度に深麻酔を施した群では、7日後にUDC 刺戟が30%、ABDC-1 刺戟が10%の減少を示しているに過ぎない(図14)。

他の実験群で、刺戟閾値すなわち横隔膜を収縮させ得る最小電流と各個刺戟波巾の関係、つまり strength-duration curve, および神経-刺戟電極接触部において刺戟によって供給される電気量と電気エネルギー量を測定してみると、

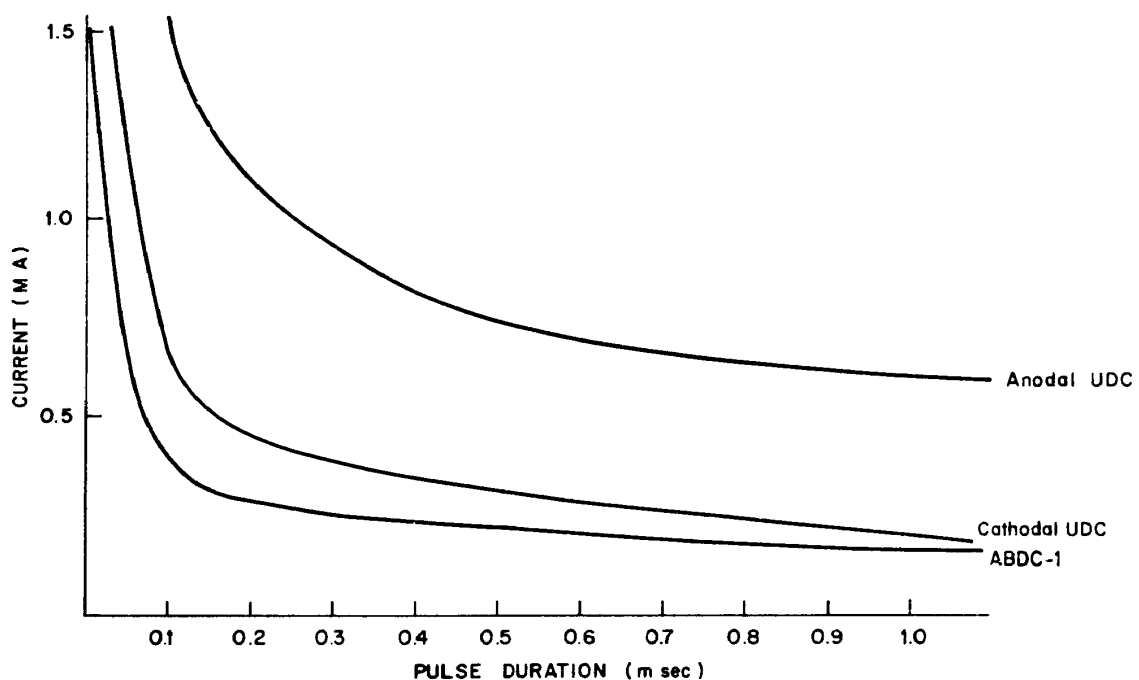


図15 Strength-duration 曲線

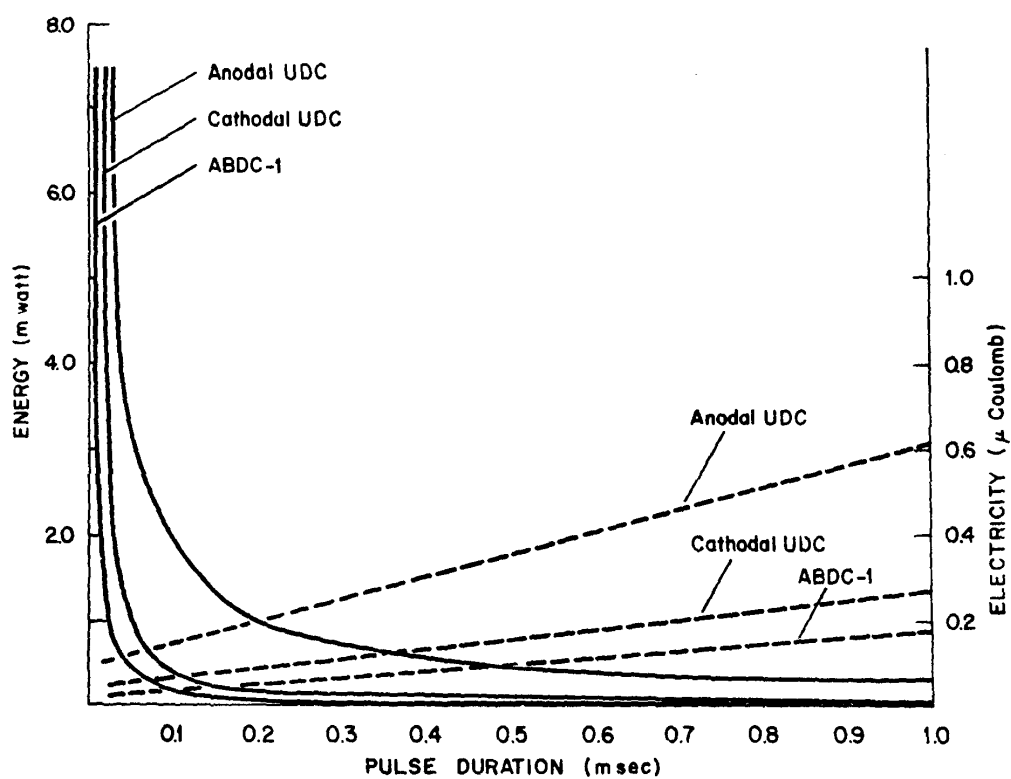


図16 各種刺激波の電気量および電気エネルギー量

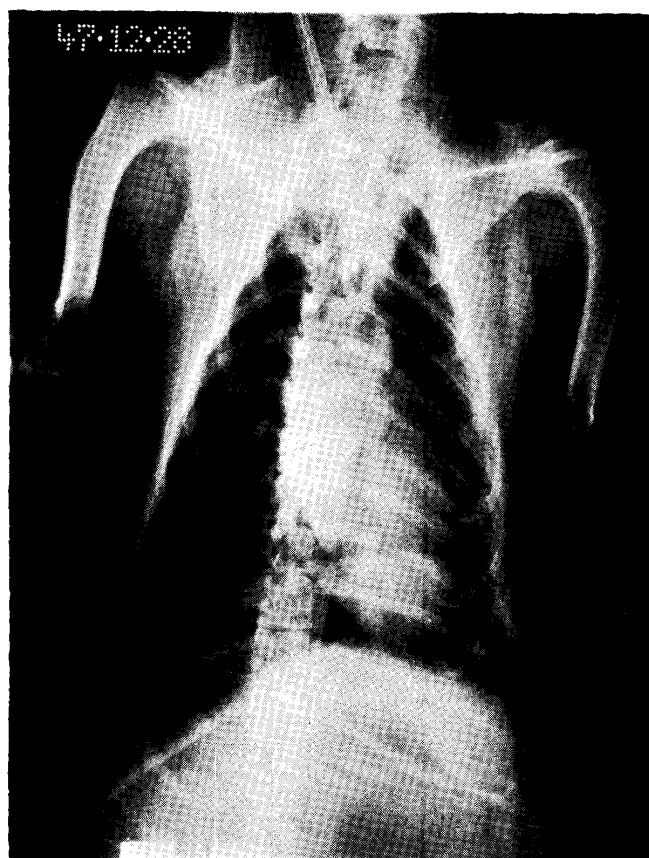


図17 Transcaval stimulation による横隔膜の運動

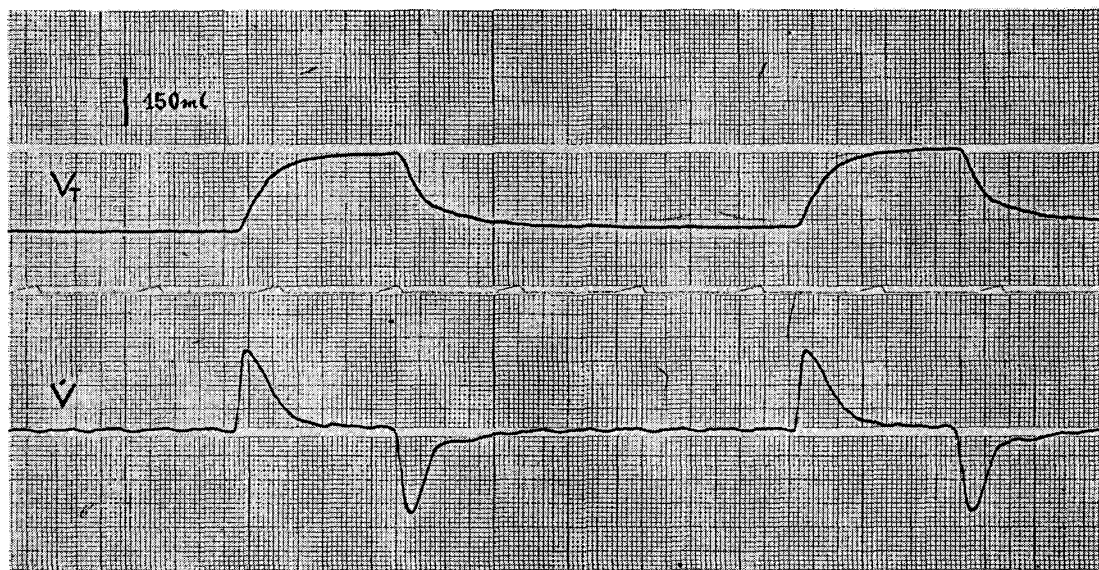


図18 Transcaval stimulation により得られる1回呼吸量および気速曲線

いずれも ABDC-1 が最小値を示している (図 15, 16)。

このように、急性および慢性、いずれの実験群においても、1回呼吸量の減少すなわち横隔膜の疲労度は、ABDC-1 刺戟において最小である。UDC 刺戟により疲労出現後に、刺戟電極の部位や極性を変化させることで、一過性にしろ、1回呼吸量や横隔膜神経活動電位を回復せしめ得たことは、神経-刺戟電極接触部においても神経の局所的疲労が発生する事実を示すものと考えられる。神経組織を通過する電流は、その局所で、少なくとも2種類の損傷を神経に与えることが知られている⁹⁾。すなわち熱損傷と電気分解的損傷である。前者は神経に供給される電気エネルギー量に、後者は電流量にそれぞれ比例し、これらが神経-刺戟電極接触部の局部損傷の指標とされている。ABDC-1 を用いた場合に、両者の値が最小であることは、神経の局所的疲労が、神経-刺戟電極接触部の神経の局所損傷にも起因することを証明するものと考えられる。

む す び

EPR の適応は、正常な機能を営み得る気管支肺胞系、神経-筋接合部、横隔膜を有し、かつ慢性の低換気状態を示す疾患、すなわち原発

性肺胞低換気症候群⁵⁾とC₃以上の高位頸髄損傷による呼吸麻痺⁶⁾に限られている。現在の方法では観血的に横隔膜神経を露出し、刺戟電極を直接これにあてるため、神経に重大な損傷を与える危険は避け難いものであり、他の原因による呼吸不全患者で損傷を与えた場合、さらに重篤な呼吸不全を招来せしめる危険が絶えず伴うからである。

最近、著者らは ABDC-1 刺戟波を用いて、刺戟電極を頸静脈から上大静脈に挿入し、これと胸腔内で伴走する右側横隔膜神経を静脈壁を経て刺戟しようとする試み (transcaval stimulation)²⁾を行っているが、犬を用いての実験では、スムーズで大きな横隔膜の収縮が観察されると同時に、有効な換気量が記録されている (図 17, 18)。

横隔膜神経に損傷を与えることなく、刺戟できるこの方式の EPR も、今後は種々の呼吸不全の治療に試み、その成績を検討しつつ適応の拡大をはかって行く価値のあるものと信じる。

参 考 文 献

- 1) Castillo, J., Del and B. Katz: Statistical factors involved in neuromuscular fasciculation and depression. J. Physiol. (London), 124: 574, 1954.

- 2) Daggett, W.M., J.C. Piccinini and W.G. Austen: Intracaval Electrophrenic Stimulation. I. Experimental application during barbiturate intoxication, hemorrhage and ganglionic blockade. *J. Thrac. Cardiovasc. Surg.*, 51: 676, 1966.
- 3) Glenn, W. W. L., J. H. Hageman, A. Mauro, L. Eisenberg, S. Flanagan and M. Harvard: Electrical stimulation of excitable tissue by radiofrequency transmission. *Ann. Surg.*, 160: 338, 1964.
- 4) Glenn, W. W. L., S. Furman, A. J. Gordon, D. J. W. Escher and D. W. van Heeckeren: Radiofrequency-controlled catheter pacemaker. *New Eng. J. Med.*, 275: 137, 1966.
- 5) Glenn, W. L. L., W. G. Holcomb, J. B. L. Gee and R. Rath: Central hypoventilation: Long-term ventilatory assistance by radiofrequency electrophrenic respiration. *Ann. Surg.*, 172: 755, 1970.
- 6) Glenn, W.W.L., W.G. Holcomb, A.J. McLaughlin, J. M. O'Hare, J. F. Hogan and R. Yasuda: Total ventilatory support in a quadriplegic patient with radiofrequency electrophrenic respiration. *New Eng. J. Med.*, 286: 513, 1972.
- 7) Judson, J. P. and W. W. L. Glenn: Radiofrequency electrophrenic respiration: Long-term application to a patient with primary hypoventilation. *J. A. M. A.*, 203: 1033, 1968.
- 8) Lilly, J. C., J. R. Hughes, E. C. Alvaro and T. W. Guelkin: Brief, non-injurious electric wave form for stimulation of the brain. *Science*, 121: 468, 1955.
- 9) Lilly, J. C.: Injury and excitation by electric currents. In D. E. Sheer (Ed.), *Electrical stimulation of the brain*, p. 60 Austin: University of Texas Press, 1961.
- 10) Lorente de No, R.: A study of nerve physiology. Rockefeller Institute of Medical Research. (New York.) 132: 75, 1947.
- 11) Luco, J. V. and A. Rosenblueth: Neuromuscular "transmission fatigue" produced without contraction during curarization. *Am. J. Physiol.*, 126: 58, 1939.
- 12) Maloney, J. V., J. L. Whittenberger, J. E. Affeldt and S. J. Sarnoff: Electrophrenic respiration. IX, A comparison of effects of positive pressure breathing and electrophrenic respiration on the circulation during hemorrhage shock and barbiturate poisoning. *Surg. Gynec. Obstet.*, 92: 672, 1951.
- 13) Mihailovic, L. and J. M. R. Delgado: Electrical stimulation of monkey brain with various frequencies and pulse durations. *J. Neurophysiol.*, 19: 21, 1956.
- 14) Otsuka, M. and Y. Nomura: Presynaptic nature of neuromuscular depression. *Jap. J. Physiol.*, 12: 573, 1962.
- 15) Sarnoff, S. J., E. Hardenbergh and J. L. Whittenberger: Electrophrenic respiration. *Science*, 108: 482, 1948.
- 16) Sarnoff, S. J., E. Hardenbergh and J. L. Whittenberger: Electrophrenic respiration. *Am. J. Physiol.*, 155: 1, 1948.
- 17) Sarnoff, S. J., E. Hardenbergh and J. L. Whittenberger: Electrophrenic respiration. III. Mechanism of the inhibition of spontaneous respiration. *Am. J. Physiol.*, 155: 203, 1948.
- 18) Sarnoff, S. J.: Mechanism of apnea induced by electrophrenic respiration. *Am. J. Physiol.*, 155: 466, 1948.
- 19) Sarnoff, S. J., E. A. Gaensler and J. V. Maloney, Jr.: Electrophrenic respiration. IV. The effectiveness of contralateral ventilation during activity of one phrenic nerve. *J. Thorac. Surg.*, 19: 929, 1950.
- 20) Sarnoff, S. J., J. V. Maloney and J. L. Whittenberger: Electrophrenic respiration. V. Effect on the circulation of electrophrenic respiration and positive pressure breathing during the respiratory paralysis of high spinal anesthesia. *Ann. Surg.*, 132: 921, 1950.
- 21) Sarnoff, S. J., J. V. Maloney, L. C. Sarnoff, B. G. Ferris and J. L. Whittenberger: Electrophrenic respiration in acute bulbar poliomyelitis. Its use in management of respiratory irregularities. *J. A. M. A.*, 143: 1383, 1950.
- 22) Sato, G., W. W. L. Glenn, W. G. Holcomb and D. Wuench: Further experience with electrical stimulation of the phrenic nerve: electrically induced fatigue. *Surgery*, 68: 817, 1970.
- 23) Stemmer, E. A., D. W. Crawford, J. W. List,

- R. E. Heber and J. E. Connolly: Diaphragmatic pacing in the treatment of hypoventilation syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 54: 649, 1967.
- 24) Tanae, E., W. G. Holcomb, R. Yasuda, J. F. Hogan and W. W. L. Glenn: Electrical nerve fatigue: Advantages of an alternating bidirectional wave form: *J. Surg. Res.*, (in press).
- 25) van Heeckeren, D. W. and W. W. L. Glenn: Electrophrenic respiration by radiofrequency induction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 52: 655, 1966.
- 26) Whittenberger, J. L., S. J. Sarnoff and E. Hardenbergh: Electrophrenic respiration. II. Its use in man. *J. Clin. Invest.*, 28: 124, 1949.
- 27) Widmann, W. D., W. W. L. Glenn, L. Eisenbergh and A. Mauro: Radio-frequency cardiac pacemaker. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 3: 992, 1964.
- 28) Ziemssen, H. von: *Die Electricität in der Medicin.* Berlin, Hirschwald, 1857.