

論 文 要 旨

Phenylephrine does not improve oxygenation during one-lung ventilation: A randomized, double-blind, cross-over study

フェニレフリンは片肺換気において酸素化を改善しない：
ランダム化二重盲検クロスオーバー臨床試験

五代 幸平

【序論及び目的】

片肺換気においては低酸素血症が 5-10%の症例で生じると報告されている。片肺換気における低酸素血症を抑制する機序の1つが低酸素性肺血管収縮 HPV (Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction) である。 α_1 刺激薬であるフェニレフリンは肺血管収縮作用を有し、そのため HPV を増強させると考えられている。これまで症例報告や ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome)患者において、フェニレフリンは酸素化改善効果があると報告されている。しかし、HPV 増強効果を片肺換気において検討した研究はほとんどない。本試験では片肺換気におけるフェニレフリンの酸素化改善効果を検討した。

【材料及び方法】

本試験は前向きランダム化二重盲検クロスオーバー臨床試験であり、当施設倫理委員会承認後 UMIN に登録した (UMIN000024317)。選択基準は片肺換気を必要とし、側臥位で行う胸部外科症例とした。除外基準は心筋梗塞や心不全の既往、脳梗塞および脳出血の既往もしくは不整脈の患者とした。患者はランダムに2群に分け、N-P 群では生食を 30 分間持続静注後、10 分間の休薬期間をおきフェニレフリン $15 \mu\text{g}/\text{min}$ を 30 分間持続静注した。P-N 群ではフェニレフリン $15 \mu\text{g}/\text{min}$ を 30 分間持続静注後、10 分間の休薬期間をおき生食を 30 分間持続静注した。全身麻酔はプロポフォールとレミフェンタニル、ロクロニウムを用いた全静脈麻酔とし、片肺換気は吸入酸素濃度 100%・一回換気量 5-7mL/kg・呼気終末二酸化炭素濃度 35-45 mm Hg で行った。主要評価項目は動脈血酸素分圧、副次評価項目は平均血圧・心拍数・脈圧変動 (PPV: Pulse Pressure Variation)・灌流指数 (PI: Perfusion Index)・膀胱温と皮膚温の差とした。統計方法は Student *t* 検定と Fisher の正確検定、クロスオーバー試験用 ANOVA で行い、 $P < 0.05$ を統計的に有意とした。パワー解析では症例数 29 で α エラー5%として、動脈血酸

素分圧 30 mmHg の差を検出するパワーは 0.925 と計算された。

【結 果】

29 症例のデータを解析した。2 群間の背景に心拍数以外の違いはなかった。心拍数は P-N 群が 6 拍/分だけ高かった。フェニレフリンの投与で平均血圧は 22 mmHg 上昇したが ($P < 0.001$)、動脈血酸素分圧に変化はなかった ($P = 0.19$)。フェニレフリンの投与で心拍数は 2.6 拍/分だけ低下し ($P = 0.02$)、PPV は 3.4 %減少した ($P < 0.001$)。PI および膀胱温と皮膚温の差に変化は認めなかった。先に投与した薬剤の効果が後に薬剤を投与する時期まで残存するという持ち越し効果は、動脈血酸素分圧に認めなかったが ($P = 0.14$)、薬剤の投与順にかかわらず後に測定した動脈血酸素分圧が高いという時期効果を認めた ($P = 0.007$)。副次評価項目に持ち越し効果は認めなかった。心拍数のみ時期効果を認めた ($P = 0.006$)。

【結論及び考察】

本研究においてフェニレフリン 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ の持続静注は平均血圧を上昇させたが、動脈血酸素分圧を変化させなかった。これはフェニレフリンが ARDS 患者において動脈血酸素分圧を上昇させたという過去の報告と異なっている。本研究では片肺換気を行っており、術側肺は完全に虚脱している。そのため、術側肺の肺血管は最大限に収縮しており、フェニレフリンを投与しても肺血管収縮が起こらなかったと考えられる。過去の報告においてフェニレフリンの投与で ARDS 患者 12 名中 6 名の動脈血酸素分圧が上昇した。フェニレフリンの投与で酸素化が改善した患者では肺動脈圧が上昇しており、酸素化が改善しなかった患者では肺動脈圧は変化しなかった。このことから、フェニレフリンの酸素化改善効果には肺血管収縮が不可欠であると考えられ、本研究では肺血管収縮が起こらなかったために酸素化改善が認められなかったと推察される。HPV は 2 相性の反応であり、第 1 相は数秒から 15 分程続き、第 2 相は 30 分から 4 時間ほど続く。本研究は片肺換気開始後 10 分から 80 分の間に行っており、HPV の第 2 相の時期である。時期効果を認めたことから、本研究中も HPV の増強 (第 2 相) があったと考えられる。

結論として、フェニレフリンは片肺換気において酸素化を改善しなかった。本結果からフェニレフリンには臨床的に有意な HPV 増強効果はないことが示された。

(PLoS One. 2018; 13: e0195576. 掲載)