

令和元年6月6日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05458

研究課題名(和文)ARDSに対する最適換気法と腎血流への影響の検討

研究課題名(英文) Best ventilatory strategy with evaluating renal blood flow in acute respiratory distress syndrome

研究代表者

藤野 裕士 (Fujino, Yuji)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50252672

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,800,000円

研究成果の概要(和文)：急性呼吸不全において無気肺が存在すると横隔膜が発生する負の胸腔内圧が肺に伝わりにくくなるため、生体は局所的により強い陰圧を発生して人工呼吸器または肺内の他の部分からガスを取り込もうとして肺傷害を増悪させる。本研究ではPEEPを用いて無気肺の含気を改善することによる肺傷害への影響をPET scan等を用いて動物および患者で検討した。筋弛緩状態かつ低PEEPでは肺傷害は肺上部と中部に主に分布したが、自発呼吸存在下では強い吸気努力が肺下部無気肺に周期的含気回復を起こすことで傷害が増悪した。高PEEPでは負のPplが肺全体に均一に分布するようになり自発呼吸努力が低下することで肺傷害が最小化した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症急性呼吸不全の死亡率は30～50%と現在でも以前高率である。救命するためには陽圧人工呼吸が必須であるが、人工呼吸により肺をさらに痛めてしまう危険性があるため検討が続けられている。呼吸不全の際には強い呼吸困難から頻呼吸となるため人工呼吸器による補助が行われてきた。そのために自発呼吸に同調できる人工呼吸器の改良が行われてきた。しかし重症度が高くなると自発呼吸により発生する圧力そのものが肺傷害を悪化させ予後を悪化させることが判明した。筋弛緩薬を投与し自発呼吸を止めることで自発呼吸による肺傷害を避けることはできるが、呼吸筋の廃用性萎縮を招く。本研究によりPEEPによる予後改善の可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In acute respiratory distress syndrome, atelectatic lung tissue impairs transmission of negative swings in pleural pressure (Ppl) that result from diaphragmatic contraction. Localized more negative Ppl increases dependent lung stretch by drawing gas either from other lung regions or from ventilator. In this study we aimed to evaluate the effect of PEEP recruiting atelectasis on lung injury using PET scan and so on in animals and patients. Although injury during muscle paralysis was predominantly in nondependent and middle lung regions at low PEEP, strong inspiratory effort increased injury indicated by PET scan in dependent lung. Stronger effort caused overstretch and greater tidal recruitment in dependent lung compared with muscle paralysis. In contrast, high PEEP minimized lung injury by more uniformly distributing negative Ppl, and lowering the magnitude of spontaneous effort. High PEEP minimized effort-dependent lung injury in severe ARDS, which may offset need for paralysis.

研究分野：麻酔科学

キーワード：急性呼吸不全 PEEP 人工呼吸関連肺傷害 筋弛緩 人工呼吸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

急性呼吸窮迫症候群(ARDS)は全身または肺内の炎症が肺全体に波及してガス交換障害を主とした呼吸不全を呈する症候群であり、現在でも 30~50%の死亡率を示す病態である。重症 ARDS 患者は、自力ではガス交換を維持することができないため陽圧人工呼吸を行う必要がある。ARDS 患者は胸部 X 線写真では全肺野ですりガラス陰影~器質化を呈するが、CT による評価では肺下部を中心に広範な無気肺を示すことが多く、無気肺部分での肺内シャントが低酸素血症の本態である。また含気が維持されている部分の容積も正常よりは大幅に減少しているため、正常肺と同じ換気量で人工呼吸を行うと相対的に換気過剰となり肺胞が過伸展による傷害を起こす。これを人工呼吸関連肺傷害と呼んでいる。人工呼吸関連肺傷害の病態には肺胞過伸展以外に、換気による周期的肺胞リクルートメントがある。これは肺の虚脱部に陽圧人工呼吸を行うと、吸気時のみ肺胞が含気を回復し呼気時に再虚脱する。これを繰り返すことで組織疲労から肺傷害に進展するというものである。ARDS 患者の人工呼吸においてはこれらの人工呼吸関連肺傷害を起こしにくい人工呼吸管理が重要である。我々は肺胞過伸展と自発呼吸の相互作用を検討し、人工呼吸用式と自発呼吸努力の強さの組み合わせによっては、最高気道内圧や一回換気量が安全とされる範囲内であっても肺傷害を起こしうる(自発呼吸関連肺傷害)こと、自発呼吸関連肺傷害に関しては経肺圧が最も重要な因子であることを解明した。同時期に重症 ARDS 患者に筋弛緩薬を投与することで予後が改善するという報告が表れたが、我々の研究成果は臨床研究結果に理論的根拠を与えることになった。しかし実臨床における人工呼吸用式は様々であり、PEEP についても自発呼吸関連肺傷害との相互作用に関するデータがないため個々の患者において最適設定が不明であった。また肺にとっての最適設定が肺以外の臓器にとって最適であるとは限らず、平均気道内圧が高い場合は循環抑制のため悪影響を及ぼす可能性もある。そのため人工呼吸用式の評価においては循環との相互作用も評価する必要があった。

2. 研究の目的

本研究では人工呼吸様式、特に PEEP と自発呼吸の関連による肺傷害への影響を検討することとした。ウサギで網羅的検討を行うとともに、サイズの大きなブタを用いて自発呼吸を温存した場合の PEEP の高低による肺傷害を PET CT を用いて検討した。また患者で PEEP の高低による自発呼吸努力の変化を検討し動物モデルの結果と齟齬がないことを確認した。平行して研究分担者である井口が人工呼吸様式による腎血流の評価を行うための方法を開発することとなった。

3. 研究の方法

【ウサギ】

実験プロトコール:

24羽の New Zealand White Rabbit を用いた。食道内圧(Pes)計測のために食道バルーン(Smart Cath®)を挿入した。生理食塩水による肺洗浄の後に、傷害的換気を行って肺傷害モデルを作成した。動物は4群に分類した。(1)高 PEEP + 自発呼吸、(2)高 PEEP + 自発呼吸なし、(3)低 PEEP + 自発呼吸、(4)低 PEEP + 自発呼吸なし。

動物は低一回換気量(6-6.5 mL/kg)で6時間換気した。最初に PEEP を変化させながら肺/胸郭コンプライアンス(C_{rs})を計測した後、PEEP を次のように決定した。・高 PEEP = [(PEEP at maximum Crs) + 1] cmH₂O または・低 PEEP = 5cmH₂O。

Dynamic CT:

プロトコール開始時(0 hr)と最後(6 hr)に横隔膜から5から10mm上の高さで動的CTを撮像した。換気による周期的肺胞リクルートメント、含気分布、換気分布を評価した。

肺病理組織評価:

右肺を固定してヘマトキシリンとエオジンで染色し、CTスライスとほぼ同じ高さの標本を切り出した。肺上部、中部、下部から3視野を無作為に選んで、(1)気道出血、(2)好中球浸潤、(3)肺胞壁や間質の肥厚や硝子膜形成、を評価した。

【ブタ】

実験プロトコール:

13頭の Landrace pig を用いた。Pes 計測のため食道バルーンを挿入した。横隔膜電気活動(EAdi)の評価のためのカテーテルも挿入した。生理食塩水による肺洗浄の後に、傷害的換気を行って肺傷害モデルを作成した。その後、動物は(1)高 PEEP + 自発呼吸、(2)低 PEEP + 自発呼吸、の2群に分けた。動物は低一回換気量(6mL/kg)で16時間換気した。高 PEEP は電気インピーダンス断層法(EIT)で評価した肺虚脱が1%以下となる最少の PEEP とした。低 PEEP は ARDS ネットワークの PEEP/F_IO₂ テーブルによって決定した。両群の EAdi が同じになるように鎮静薬投与量を調節した。その際の Pes は-10~-15cmH₂O であった。

局所胸膜圧評価:

気管支鏡を用いてバルーンカテーテルを亜区域気管支に楔入させ肺上部と下部の局所胸膜圧の変化を計測した。同時に Pes の計測も行った。高 PEEP と低 PEEP で自発呼吸は温存した。

局所肺 stretch 評価:

高 PEEP と低 PEEP の局所肺 stretch を EIT のデータを用いて算出した。

PET:

[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose 取り込み率を用いた PET-CT により肺傷害後と 16 時間の換気後に肺局所炎症を評価した。

【患者】

11 人の ARDS 患者を用いて評価を行った。評価項目としては PEEP 5cmH₂O と 15cmH₂O で一回換気量、経肺圧、呼吸努力 (Pes または EAdi を用いて評価) の変化を評価した。評価中は呼吸器設定は変えず、PEEP を変えてから 5~10 分後に計測した。

4. 研究成果

ウサギの高 PEEP 群では自発呼吸の有無にかかわらず高い酸素化を示した。最初の 2 時間は低 PEEP+自発呼吸群で一過性の酸素化改善を認めたが、その後は自発呼吸なし群との差を認めなかった。ウサギとブタでは一回換気量 (V_T) は同程度であった (~6 mL/kg)。また高 PEEP 群は低 PEEP 群と比較して有意に PEEP は高値を示した。

ウサギでは最高 P_L (胸膜圧) は開始時から低 PEEP 群の方が高 PEEP 群と比較して高値であり、実験終了時には低 PEEP+自発呼吸あり群で最高値を示した。ブタでも最高 P_L は低 PEEP 群の方が高値を示した。

自発呼吸努力の強さは Pes (と EAdi) により評価した。ウサギでは Pes は高 PEEP 群の方が低 PEEP 群よりも低値を示した。低 PEEP 群はより多くの鎮静薬を投与したにもかかわらず P_L は大きな陰圧を示した。ブタでも同様の結果であった。

11 人の ARDS 患者では 15cmH₂O の高 PEEP により 5cmH₂O の低 PEEP と比較して Pes と P_L は低下した。 (Pes: -10.3 ± 2.0 to -4.8 ± 2.1 cmH₂O; peak P_L: 18.1 ± 4.2 to 13.1 ± 4.0 cmH₂O)。

V_T は低 PEEP と比較して高 PEEP では全患者で低値を示した (10.2 ± 2.4 to 7.0 ± 1.9 mL/kg) (Figure 2)。EAdi は PEEP の変化に対して一貫性を示さなかった

低 PEEP では肺上部から下部にかけて吸気 Ppl (胸膜圧) の陰圧に大きな垂直勾配が存在した。

低 PEEP では肺下部の Ppl は肺上部と比較してほぼ 2 倍の大きさであった (-18.1 ± 4.0 vs. -9.8 ± 2.9 cmH₂O)。対照的に高 PEEP にすると Ppl の肺上部から下部にかけての垂直勾配は有意に減少した。特に肺下部の Ppl は低 PEEP と比較して高 PEEP で有意に低下した。

EIT により推定した局所肺 stretch では低 PEEP で強い呼吸努力の存在時は Ppl の垂直勾配を反映して換気を肺下部にシフトさせた。肺下部の stretch は低 PEEP で筋弛緩した場合と比較してほぼ 5 倍に増加した。これに対して高 PEEP では呼吸努力が低下するため肺下部の stretch は筋弛緩時のわずか 1.6 倍であった。

呼吸終末時の dynamic CT では EIT の結果と一致して低 PEEP では自発呼吸が換気を肺下部の無気肺部にシフトしたことが確認できた。その結果、換気による周期的肺泡リクルートメントが肺下部で生じた (14.1 ± 1.6%)。これに対して低 PEEP で筋弛緩を行うと換気による周期的肺泡リクルートメントは肺上部の無気肺部分に限定された。

ウサギにおける各群における組織学的傷害では肺上部の傷害は 2 つの低 PEEP 群で大きく、2 つの高 PEEP 群で小さかった。肺下部では低 PEEP+自発呼吸あり群で最も大きく、高 PEEP+自発呼吸あり群で最少だった。筋弛緩を行うと低 PEEP 群では肺下部と特に肺中部の傷害を増強した。筋弛緩+高 PEEP では肺上部と中部の傷害が低下したが、肺下部の傷害は減らなかった。

ブタにおける PET CT では、低 PEEP での強い呼吸努力は正常含気部、低含気部、無含気部のすべてで高 PEEP と比較して炎症を増強した。特に横隔膜近傍の肺で炎症の増加を認めた。炎症は横隔膜から離れるにつれて肺下部に分布するようになった。また炎症は局所肺 stretch が筋弛緩して V_T 14mL/kg で換気した場合と同程度の部位で強かった。高 PEEP では全肺野で炎症が減少した。

元々は超音波を用いた画像により腎組織血流を評価する予定であったが、企業側の体制が整わなかったためアプローチを変更し腎髄質酸素分圧の変化に尿中酸素分圧が追従するか検討を行った。具体的には尿道カテーテル内に酸素分圧測定用センサーを挿入し、尿中酸素分圧の持続測定を行った。酸素分圧測定用センサーは尿道カテーテルの先端 (膀胱内) に位置するように調整した。腎髄質酸素分圧測定用センサーと膀胱内尿中酸素分圧測定用センサーの両方を挿入した動物を実験に用いた。今後の検討には本法を組み合わせる予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 21 件)

Yoshida T, Amato MBP, Kavanagh BP, Fujino Y. Impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. Current Opinion in Critical Care 査読有 25:192-198,2019
DOI:10.1097/MCC.0000000000000597

Yoshida T, Grieco DL, Brochard L. Guiding ventilation with transpulmonary pressure. Intensive Care Medicine 査読有 45:535-538,2019 DOI:
10.1007/s00134-018-5483-3

Yoshida T, Nakamura MAM, Morais CCA, AmatoMBP, Kavanagh BP. Reverse Triggering

Causes Injurious Inflation during Mechanical Ventilation. American Journal of Respiratory and Critical Care 査読有 198:1096-1099,2018 DOI: 10.1164/rccm.201804-0649LE

Morais CCA, Koyama Y, Yoshida T, Plens GM, Gomes S, Lima CAS, Ramos OPS, Pereira SM, Kawaguchi N, Yamamoto H, Uchiyama A, Borges JB, Melo MFV, Tucci MR, Amato MBP, Kavanagh BP, Costa ELV, Fujino Y. High positive end-expiratory pressure renders spontaneous effort noninjurious. Am J Respir Crit Care Med 査読有 197:1285-1296,2018 DOI:10.1164/rccm.201706-12440C

Pham T, Telias I, Piraino T, Yoshida T, Brochard L. Asynchrony Consequences & Management. Critical Care Clinics 査読有 34:325-341,2018 DOI:10.1016/j.ccc.2018.03.008

Koyama Y, Uchiyama A, Yoshida J, Yoshida T, Yamashita T, Fujino Y. A Comparison of the Adjustable Ranges of Inspiratory Pressurization During Pressure Controlled. Respir Care 査読有 63:849-858,2018 DOI: 10.4187/respcare.05286

Yoshida T, Engelberts D, Otulakowski G, Katira B, Ferguson ND, Brochard L, Amato MBP, Kavanagh BP. Continuous Abdominal Negative Pressure: Mechanism of Action and Comparison with Prone Position. Journal of Applied Physiology 査読有 125:107-116,2018 DOI:10.1152/jappphysiol.01125.2017

Yoshida T, Engelberts D, Otulakowski G, Katira B, Ferguson ND, Brochard L, Amato MBP, Kavanagh BP. Continuous Abdominal Negative Pressure Reduces Ventilator-Induced Lung Injury in a Porcine Model. Anesthesiology 査読有 129:163-172,2018 DOI: 10.1097/ALN.0000000000002236

Yoshida T, Amato MBP, Kavanagh BP. Understanding Spontaneous vs. Ventilator Breaths: Impact and Monitoring. Intensive Care Medicine 査読有 44:2235-2238,2018 DOI:10.1007/s00134-018-5145-5

Yoshida T, Brochard L. Esophageal Pressure Monitoring: Why, when and how? Current Opinion in Critical Care 査読有 24:216-222,2018 DOI: 10.1097/MCC.0000000000000494

Yoshida T, Amato MBP, Grieco DL, Chen L, Lima CAS, Roldan R, Morais CCA, Gomes S, Costa ELV, Cardoso PFG, Charbonney E, Richard JM, Brochard L, Kavanagh BP. Esophageal Manometry and Regional Transpulmonary Pressure in Lung Injury. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 査読有 197:1018-1026,2018 DOI:10.1164/rccm.201709-18060C

Yoshida T, Otulakowski G, Katira B, Post M, Ferguson ND, Brochard L, Amato MBP, Kavanagh BP. Continuous Negative Abdominal Pressure Recruits Lungs at Lower Distending Pressures. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 査読有 197:534-537,2018 DOI:10.1164/rccm.201705-0979LE

Yoshida T, Brochard L. Ten tips to facilitate understanding and clinical use of esophageal pressure manometry. Intensive Care Medicine 査読有 44:220-222,2018 DOI: 10.1007/s00134-017-4906-x

吉田健史 人工呼吸器関連肺傷害 不均一な肺含気分布から病態生理を理解する Intensivist 査読有 10:499-507,2018

吉田健史 呼吸管理 人工呼吸管理下の自発呼吸と肺傷害の関係 分子呼吸器学 査読無 22:56-59,2018

Yoshida T, Fujino Y, Amato MBP, Kavanagh BP. Spontaneous breathing during mechanical ventilation risks, mechanisms, and management. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 査読有 195:985-992,2017 DOI:10.1164/rccm.201604-0748CP

Yoshida T. Volume controlled ventilation does not prevent injurious inflation during spontaneous effort. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 査読有 196:590-601,2017 DOI:10.1164/rccm.201610-19720C

小山有紀子, 藤野裕士. ARDS 患者の人工呼吸療法 - 一回換気量 6mL-Kg はゴールドスタンダードか? 救急・集中治療 査読無 29:39-43,2017

内山昭則. ARDS 患者の人工呼吸療法 - プラトー圧は 25cmH₂O 以下に抑えればよいのか? 救急・集中治療 査読無 29:69-76,2017

山下智範, 内山昭則. 人工呼吸中は筋弛緩薬を投与しない-その常識は正しいか- 救急・集中治療 査読無 29:781-787,2017

⑳ 田中愛子, 内山昭則. 食道内圧測定は人工呼吸管理を変えていくか 呼吸器ケア 査読無 冬増刊 167-172,2017

[学会発表](計 26 件)

Yoshida T. Monitoring Techniques: Electrical Impedance Tomography. Mechanical

- Ventilation Symposium2019. 2019. Tronto
Yoshida T. Spontaneous breathing in ARDS. Mechanical Ventilation Symposium2019. 2019. Tronto
Yoshida T. The Darkside of spontaneous breathing in ARDS. The Royal Melbourne Hospital Ground Round. 2019. Melbourne
吉田健史. 人工呼吸による肺傷害、非同調による肺傷害. 日本集中治療医学会学術集会 2019. 京都
吉田健史. Spontaneous breathing in ARDS. 日本集中治療医学会学術集会 2019. 京都
井口直也. 尿中酸素分圧とその臨床応用の可能性-急性腎傷害診療の新しい希望- 日本集中治療医学会学術集会. 2019. 京都
Yoshida T. Shaping the Future. 50th anniversary Practical Day. 2018. Tronto
Yoshida T. Patient Self-inflicted Lung Injury. PCCM Research education program. 2018. Toronto.
Yoshida T. Patient Self-inflicted Lung Injury. European Society of Intensive Care Medicine. 2018. Madrid
Yoshida T. Spontaneous breathing in ARDS. Mechanical Ventilation Symposium2018. 2018. Tronto
Yoshida T. Continuous Negative Abdominal Pressure A New Concept for Critically Injured Lungs. Andrew Sass-Kortsak Memorial Lecture. 2018. Tronto
Yoshida T. Continuous Negative Abdominal Pressure A New Concept for Critically Injured Lungs. U of T Critical Care Physiology Rounds. 2018. Tronto
Yoshida T. The Darkside of spontaneous breathing in ARDS. Critical Care Canada Forum2018. 2018. Tronto
Yoshida T. CNAP is better than PEEP. Critical Care Canada Forum2018. 2018. Tronto
Yoshida T. Targeting the abdomen in acute lung injury. Critical Care Canada Forum2018. 2018. Tronto
吉田健史. これぞ臨床のコツ これぞ明日から君も一流だ こんな時は筋弛緩剤を使いなさい. 日本呼吸療法医学会学術集会. 2018. 東京
吉田健史. 肺の状態に適した換気設定を探る: 食道内圧測定と経肺圧. 日本呼吸療法医学会学術集会. 2018. 東京
吉田健史. ARDS に対する肺保護換気戦略. 日本集中治療医学会主催セミナー. 2018. 京都
井口直也. 腎臓超音波検査における Superb Micro Vascular Imaging 法で求めた腎皮質の vascularity index と腎皮質血流量の関係の検討. 日本麻酔科学会学術集会. 2018. 横浜
Fujino Y. Current concept of ARDS. World congress of surgery and anesthesia 2017. 2017. Kuala Lumpur
- ⑲ Koyama Y, Yoshida T, Nakahashi, Uchiyama A, Kawaguchi, Yamamoto H, Kavanagh P.B, Fujino Y. Spontaneous Breathing During Mechanical Ventilation Injures Dependent Lung. American Thoracic Society International Conference 2017. 2017. Washington D.C.
- ⑳ Enokidani Y, Uchiyama A, Yoshida T, Abe R, Fujino Y. Effects of Ventilatory Settings on a Pendelluft Phenomenon during Mechanical Ventilation- A Lung Model Study. American Thoracic Society International Conference2016. 2016. San Francisco
- ㉑ 内山昭則. 自発呼吸を温存しながら低一回換気量を維持するには. 第 43 回日本集中治療医学会学術集会.2016. 神戸
- ㉒ 内山昭則. Welcome to PLUG (Pleural Pressure Working Group): ICU で食道内圧を測定してみよう! 第 38 回日本呼吸療法医学会学術集会.2016. 名古屋
- ㉓ 内山昭則. 人工呼吸器離脱困難小児の管理 小児における人工呼吸中の呼吸努力・呼吸仕事量の評価. 第 38 回日本呼吸療法医学会学術集会.2016. 名古屋
- ㉔ 内山昭則. 急性呼吸不全と自発呼吸. 第 61 回日本集中治療医学会近畿地方会. 2016. 大阪

〔図書〕(計 1 件)

藤野裕士. 急性呼吸不全. 中山書店. 2016 総ページ数 323 ページ

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：内山 昭則
ローマ字氏名：UCHIYAMA Akinori
所属研究機関名：大阪大学
部局名：大学院医学系研究科
職名：准教授
研究者番号(8桁)：00324856

研究分担者氏名：井口 直也
ローマ字氏名：IGUCHI Naoya
所属研究機関名：大阪大学
部局名：大学院医学系研究科
職名：助教
研究者番号(8桁)：00372623

(2)研究協力者

研究協力者氏名：吉田 健史
ローマ字氏名：YOSHIDA Takeshi

研究協力者氏名：小山 有紀子
ローマ字氏名：KOYAMA Yukiko

研究協力者氏名：山下 智範
ローマ字氏名：YAMASHITA Tomonori

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。