

令和 2 年 5 月 13 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11399

研究課題名(和文) 抗酸化剤(ミセル化TEMPO)を利用した急性肺傷害治療の開発

研究課題名(英文) Development of new therapy using 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl (TEMPO) for acute lung injury

研究代表者

中橋 奨 (Nakahashi, Susumu)

三重大学・医学部附属病院・技術補佐員

研究者番号：40761896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：急性肺傷害における人工呼吸をSupine position(SUP)ではなくProne position(PP)で実施する事により、VILI関連-肺好中球性炎症の発症を遅延させた。特にventral regionに特徴があった。PPはSUPよりも肺内含気を改善し均一化させた。周期的肺過膨張や虚脱再拡張も減じた。肺局所における好中球性炎症の進展は、元の炎症程度と、負荷される含気程度との交互作用に強く影響される事を同定した。不均一肺内含気を呈す急性肺傷害において、PPの適用は、ストレインの局所領域への集中を減じる機序を通じ、VILI関連-好中球性炎症の進行を遅延する事を究明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の新奇性は、VILIに対するProne position(PP)の有効性を唱えた従来の報告に対し、a)“傷害肺”に対し、b)臨床的人工呼吸法を実践し、c)in vivoで、d)肺内局所領域レベルで、e)VILIに関連する好中球性炎症を評価した点である。PP効果とVILIの本態(=好中球性炎症)の関連を、in vivoで立証したのは初である。

不明であったPPによるARDS死亡率改善機序の一因を示す結果であり、今後の詳細な機序の解明に繋がるものである。加えてARDSに対する呼吸管理として、臨床でのPPの積極的利用を推奨するmotivatorとなるものである。

研究成果の概要(英文)：After approximately 7 hours, tissue-normalized 18F-FDG uptake differed significantly between the supine and prone positions ( $P=0.030$ ), especially in the ventral region ( $P=0.007$ ). Compared with the supine position, the prone position improved and homogenized lung aeration and caused marked reductions in tidal hyperinflation and tidal recruitment. The progression of regional neutrophilic inflammation was markedly affected by the interaction between the basal regional inflammation level and regional aeration ( $P=0.0075$ ).

In inhomogeneously aerated and acutely injured lungs, the progression of VILI-associated regional neutrophilic inflammation was inhibited by the prone position, as it prevented the concentration of local strains in the lungs.

研究分野：呼吸生理学

キーワード：人工呼吸器関連肺傷害 prone position 肺炎症 好中球性炎症 ARDS

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

重篤な低酸素血症を呈す急性呼吸窮迫症候群(ARDS)は、死亡率が30-45%と高く、高齢者では60%ともされ、その医療財源は年間50億ドルと推定されている。“高齢”は危険因子の一つであり、高齢化社会が進む本邦では、今後の発症数増加が予測される。しかし、ARDSに対する確立された治療法は存在せず、その呈する症候・機能異常への対症療法に甘んじるしかないのが現状である。

ARDSは人工呼吸管理が必要不可欠であるが、人工呼吸自体が肺傷害を悪化させ死亡率を上昇させる一因ともなる(人工呼吸期間連肺傷害:VILI)。従って人工呼吸管理は、VILIを防止する事が最重要となる。

ARDSとVILI、これらの本態は、免疫系の異常応答(i.e.好中球)による急性肺傷害・急性炎症(i.e.好中球性炎症)であるが、現在、これに対する有効な薬物療法は確立されていない。これまで多くのtrialがなされてきたが失敗に終わっている。従って全く異なる観点からの解決策の検討が必要である。

### 2. 研究の目的

急性肺傷害(i.e.VILI)に関連する好中球性炎症の進展防止策確立を目指し、Prone positionによる人工呼吸法に着目、その有効性の究明と同法の確立を目標とした。具体的には、第一に、Prone positionとVILI関連好中球性炎症の進展との関係を調査する事が目的である。特にClinical implicationを考慮し、in vivoにて、且つ肺内局所レベルの解析を行う事を重要課題と位置づけた。つまり生体内で、肺のどの領域の炎症動態に、どのような影響をProne positionが直接及ぼすのかについての究明を目指した。その為、コントロール群および通常管理法であるSupine positionにて管理を行った群との、炎症の直接比較を行う事を目的とした。

加えて第二に、Prone positionが炎症動態に変化を及ぼす事が明らかとなった場合、その機序の解明も目的とした。従って好中球性炎症のみならず、形態学的評価(CT)、生理学的パラメーター、全身性炎症反応などのデータも収集し、評価する事も目的とした。

(当初は、ミセル化したニトロキシドラジカル(TEMPO)を使用した薬剤による炎症進展防止策の確立を試みたが、TEMPO生成後から核医学実験の間において、TEMPOの薬剤安定性確保が困難であった。一方、研究過程において、よりanalog的手法ではあるが、簡便な炎症抑制の可能性、つまりProne positionによる炎症防止の可能性を見出した為、臨床への応用の容易さを鑑みてこれの調査・確立を優先する事とした。)

### 3. 研究の方法

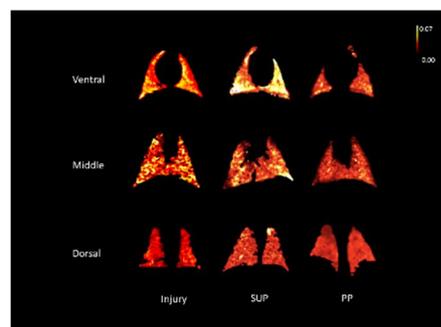
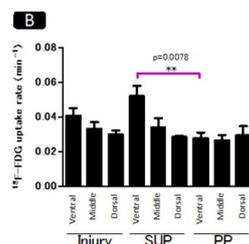
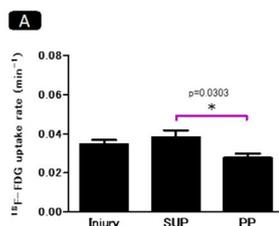
急性肺傷害(VILI)家兎モデルを用い、次の3群(n:各5)において<sup>18</sup>F-FDG-PETを用いて肺の好中球性炎症を評価した;a).重症肺傷害群(Control group) b).重症肺傷害+仰臥位肺保護的換気(7h)群(Supine position group)、c).重症肺傷害+腹臥位肺保護的換気(7h)群(Prone position group)。肺好中球性炎症はtissue normalized FDG-uptake rateを指標とし、ventral / middle / dorsal regionの各領域について調査を行った。炎症評価に加えて形態学的・肺機能学的評価をdynamic-CTで施行した。特にvoxel gas contentに着目し、吸気/呼気肺内ガス分布および吸気-呼気周期的肺組織変化を、上述領域毎に評価した。加えて共焦点顕微鏡を用いた肺胞の直接観察にても評価した。

その他、血液ガス、呼吸を中心とした生理学的パラメーター、血漿サイトカイン濃度等を測定した。収集した各評価指標・データは、統計学的分析によって、3群間での相違を評価した。局所領域における好中球性炎症像悪の危険因子調査は、多変量解析を行った。

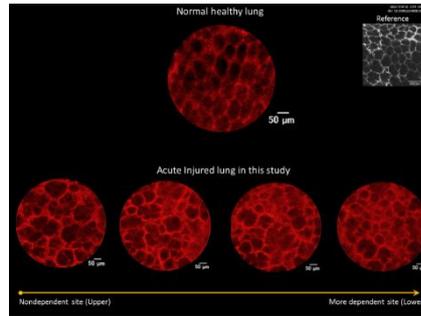
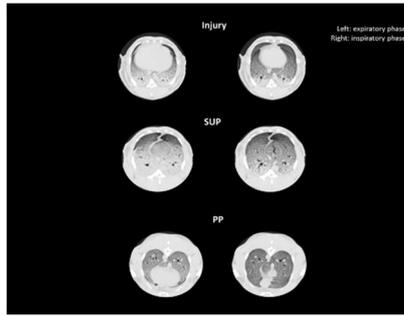
### 4. 研究成果

#### (1). 主な成果

Prone positionによる人工呼吸(保護的設定)は、VILIに関連した肺好中球性炎症の進展を遅延させる事を、FDG-PET imagingの手法を用いて同定した。



Prone position は肺内含気を改善し、さらに均一化する事が、CT を利用した肺機能評価において、明らかとなった。加えて、肺の周期的過膨張や周期的虚脱-拡張といった VILI の危険因子を軽減する事も同定した。



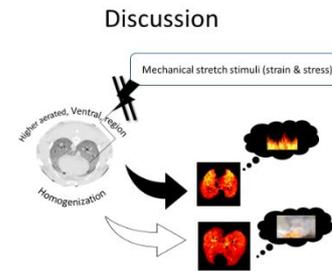
FDG-PET と CT 画像を重畳させての検討および多変量解析によって、Prone position の肺好中球性炎症に対する効果機序を解明した。その機序とは、Prone position の適用によって、肺の高炎症領域に対する高含気、つまり人工呼吸による機械的伸展刺激の集中的負荷/重畳の軽減がなされる事である。

**Interaction**

Table 2. Generalized linear model (GLM) showing association of relative change rate of <sup>18</sup>F-FDG uptake rate\* with interaction of risk variables.

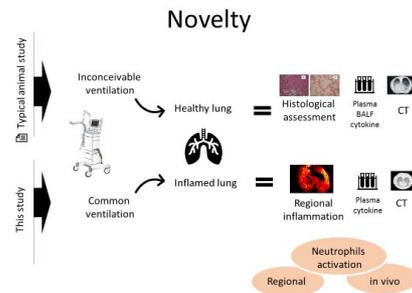
Risk variables	Adjusted β coefficient	SE	P value
1. a. Base regional <sup>18</sup> F-FDG uptake rate*	-85.574	31.992	0.0128
b. Regional gas tissue ratio (exp)	-5.111	1.831	0.0097
⊕ Interaction(a*b)	169.291	56.312	0.0075
2. a. Base regional <sup>18</sup> F-FDG uptake rate*	-87.055	42.774	0.0521
b. Regional gas tissue ratio (insp)	-3.408	1.661	0.0504
⊕ Interaction(a*b)	209.694	51.987	0.0412

<sup>18</sup>F-FDG, 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose; exp, expiratory; insp, inspiratory; SE, standard error.  
 \*Base regional <sup>18</sup>F-FDG uptake rate represent that of the injury group as the initial inflammation.  
 †Relative change rate indicates that of the <sup>18</sup>F-FDG uptake rate from the base (injury) to the post (SUP/PP).



## (2) 成果の国内外における位置づけとインパクト

VILI に対する Prone position の有効性を唱えた従来の実験報告は、“健常肺”に対し、臨床ではありえない過剰な人工呼吸法を行う事で得た結果であり、臨床への外挿に問題があった。又、その際使用された VILI の評価指標は、病理切片を用いた肺障害スコア、肺胞洗浄液中の炎症性サイトカイン、肺 CT 等でなされ、その本態を直接かつ的確に捉えたとは言いがたかった。これに対し本研究は、a) “傷害肺”に対し、b) 臨床的人工呼吸法を実践し、c) in vivo で、かつ d) 肺内局所領域レベルで、e) VILI の本態である好中球性炎症を評価・解析し、得た結果である。この点が本研究のストロングポイントである。



Prone position の VILI の本態である好中球性炎症に対する効果を in vivo で直接示したのは本研究が初めてである。

現時点で国内において、急性肺障害モデルについて in vivo での肺好中球性炎症の動態評価・解析手法を確立したのは我々のみである。

2013 年、Prone position が ARDS の死亡率を改善させた (Guerin, 2013, NEJM)。しかし詳細な機序は不明であり、世界の専門家の間では、Prone position による VILI 防止効果が考察されていた。本研究結果は、この仮説を裏付けるものである。従って、重症 ARDS に対する呼吸管理として、Prone position の積極的利用を推奨する motivator となるものである。特に早期からの実施によって、肺内含気を均一化し、肺の特定の領域への機械的伸展刺激集中を回避する事が、炎症の遅延を図る為には重要である事を、広く臨床現場に提唱するものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Susumu Nakahashi, Nobutake Shimojo, Yasuhiro Magata, Takahiro Einama, Mineji Hayakawa, Takeshi Wada, Yuji Morimoto, Hiroshi Imai, Satoshi Gando.	4. 巻 99
2. 論文標題 Prone position on neutrophilic inflammation using 18F-FDG PET in ventilator-induced lung injury.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 submitted to the American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 99
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中橋奨
2. 発表標題 人工呼吸器関連肺傷害(VILI)に対する腹臥位の影響について（第2報） <最優秀演題賞>
3. 学会等名 日本集中治療医学会第3回北海道支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中橋奨
2. 発表標題 人工呼吸器関連肺傷害(VILI)に対する腹臥位の影響について（続報）
3. 学会等名 第29回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中橋奨
2. 発表標題 人工呼吸器関連肺傷害(VILI)に対する腹臥位の影響について <優秀演題賞>
3. 学会等名 第12回呼吸機能イメージング研究会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	丸藤 哲  (GANDO SATOSHI)  (30125306)	北海道大学・医学研究科・名誉教授    (10101)	
研究分担者	下條 信威  (SHIMOJO NOBUTAKE)  (20462210)	筑波大学・医学医療系・講師    (12102)	
研究分担者	間賀田 泰寛  (MAGATA YASUHIRO)  (20209399)	浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授    (13802)	