

令和 5 年 5 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08815

研究課題名（和文）急性呼吸不全において肺傷害の最小にする新しい人工呼吸法の開発

研究課題名（英文）Development of a new mechanical ventilation method to minimize lung injury in acute respiratory failure

研究代表者

内山 昭則（Uchiyama, Akinori）

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00324856

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：急性呼吸不全における人工呼吸法は重要であるが、人工呼吸によって肺傷害を起こし予後を悪化させる可能性もある。これは人工呼吸関連肺傷害と呼ばれ、発生の予防が重要である。一回換気量や気道内圧の制限、および適切な呼気終末陽圧設定といった肺保護換気が重要である。しかし、従来の肺保護換気には限界もあるため、新たに気管チューブのカフ圧を制御することによって大幅に死腔量を減らし人工呼吸設定を改善できる人工呼吸法についてモデル肺を用いて検討した。また、重症新型コロナウイルス肺炎患者において発症早期から筋弛緩薬投与と腹臥位を組み合わせると肺保護換気を行ったが、その際の予後に影響を与える因子について後方視的に検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性呼吸不全における人工呼吸法による肺傷害の問題点を指摘し、新たな肺保護換気法を提案した点が社会的に重要である。新型コロナウイルス感染症の流行など、呼吸器系の疾患が注目を集めているおり、この研究成果は新しい治療法として発展する可能性がある。急性呼吸不全による人工呼吸の合併症を最小限に抑えることは、この研究はその解決に向けた一歩となる成果である。また、新型コロナウイルス感染症による重症呼吸器疾患に対する肺保護換気法の有効性について、後方視的な検討を行った点が社会的に重要である。この研究の結果が、現在の医療現場において、重症呼吸器疾患患者の治療に役立つことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Mechanical ventilation is essential in the treatment of acute respiratory failure, but it also has the potential to cause lung injury, which can worsen the prognosis. This is known as ventilator-associated lung injury, and prevention of its occurrence is crucial. Lung-protective ventilation strategies, such as limiting tidal volume and airway pressure, and appropriate positive end-expiratory pressure settings, are important. However, since there are limitations to conventional lung-protective ventilation, we investigated a ventilation strategy that can significantly reduce dead space by controlling the cuff pressure of the endotracheal tube and improve the ventilation setting, using a model lung. In addition, we retrospectively examined factors that may affect the prognosis during early-stage lung-protective ventilation, which combined muscle relaxant administration and prone positioning in critically ill COVID-19 patients.

研究分野：Intensive Care Medicine

キーワード：Mechanical ventilation Respiratory failure Lung injury Endotracheal cuff Dead space COVID19

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

急性呼吸不全において人工呼吸法は重要な治療法であるが、人工呼吸によって肺傷害を起こし予後を悪化させる可能性もある。これは人工呼吸関連肺傷害と呼ばれ、発生の予防が重要である。一回換気量や気道内圧の制限、および適切な呼気終末陽圧設定といった肺保護換気戦略が重要である。しかし、人工呼吸中も呼吸の目的である組織の十分な酸素化と二酸化炭素の除去を達成しなくてはならないため、従来の肺保護換気には限界もある。また、肺保護を目的とした人工呼吸法には自発呼吸関連の肺傷害の予防のための筋弛緩薬の使用や腹臥位の併用などの方法もあるが、それぞれの効果については未だ議論のあるところである。

2. 研究の目的

本研究では肺傷害を減らす肺保護を考慮した人工呼吸法を確立するために2つの研究テーマで研究を行った。

(1). Advanced cuff pressure control ventilation (ACPCV)

気管チューブのカフ圧を制御することによって大幅に死腔量を減らし、より肺保護換気条件が達成できる新しい人工呼吸法を開発する。

(2). 重症 COVID-19 肺炎患者における人工呼吸の長期化の関連因子についての検討

大阪大学医学部附属病院集中治療部では重症新型コロナウイルス肺炎患者を対象に肺保護を目的とし、筋弛緩と腹臥位とを組み合わせた人工呼吸管理を行った。これらの患者について後方視的に検討して、予後に関連する因子を後方視的に検討した。

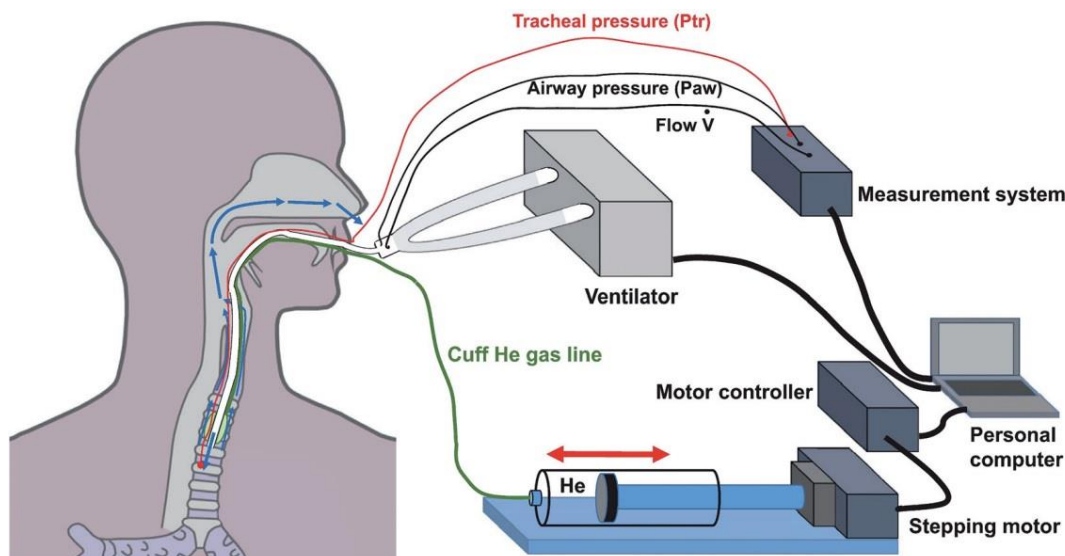
3. 研究の方法

それぞれの研究テーマにおける研究方法は次の通りである。

(1). ACPCV

通常の人工呼吸法ではカフ付きの気管チューブが用いられており、気管をカフでシーリングしチューブ内腔を通じて吸気と呼気が行われる。もし、吸気に同調してカフを膨らませ、呼気相にはカフを適切にへこませることができれば、気管チューブの外側から声門を通じて呼気を出することができる（図1）。この方法によって吸気と呼気の経路が分けられるため、死腔が大幅に減少する。そのため、死腔の減少によって必要な一回換気量を減らすことができるため、吸気圧を低下させ肺保護に寄与することができる。また、呼気抵抗を減らすことができ、気管チューブ抵抗による内因性 PEEP の発生を減らすことができる。さらに、呼気が声門を通るため、気管挿管中でも発声ができ意思疎通ができる可能性がある。呼気相にカフがへこむことは分泌物に垂れ込みの増加が危惧されるが、むしろ、カフ周囲から呼気を出ることによって人工呼吸関連肺炎の原因とされるカフ上部の液貯留を減らすことができる可能性がある。気管チューブを細径とすることができ、喉頭や咽頭の刺激を減らせるため鎮静薬の量を減量できる可能性もある。この ACPCV システムのプロトタイプを作成して喉頭、気管モデルとモデル肺を用いてその効果を検討した。ACPCV ではカフ容量をすばやく調整できるように改良した気管チューブを用いた。カフは流量抵抗の小さいヘリウムで満たし、ステッピングモーターで駆動するスライダー上に設置したシリンジでカフの容量調節を行った。ステッピングモーターの駆動は人工呼吸器の作動に同調させ、カフの容量は気道圧力と気管圧力に応じて4つのステップで調整した。吸気時にはカフの容量を増加させ、呼気相ではカフ容量を調整しカフ周囲からの呼気を出させ、かつ目標 PEEP を維持できるようにした。

図1. ACPCV システム



(2). 重症 COVID-19 肺炎患者における人工呼吸の長期化の関連因子についての検討

背景: 腹臥位は重症 COVID-19 肺炎の予後を改善するとされており、また、持続的な筋弛緩剤の投与は、強い自発呼吸努力を抑制し人工呼吸関連肺傷害の進行を抑制するとされている。我々は腹臥位と筋弛緩を組み合わせた治療プロトコルに従い、重症新型コロナウイルス肺炎の治療をおこなった。それにもかかわらず、患者の死亡と人工呼吸の長期化が依然としてみられた。

方法: 人工呼吸期間の延長に影響を与える要因を後方視的に調べた。170 人の対象患者を集中治療室 Intensive Care Unit (ICU) 入室後の 28 日間のうち人工呼吸器を必要としない日数 Ventilator free days (VFD) を算出し VFD に従って 2 つのグループに分けた。VFD が 18 日未満の患者は長期人工呼吸群とし、VFD が 18 日以上はより短期人工呼吸群と定義した。患者の基礎状態、ICU 入院前の治療、ICU 入室時の状態、および ICU における治療について比較した。

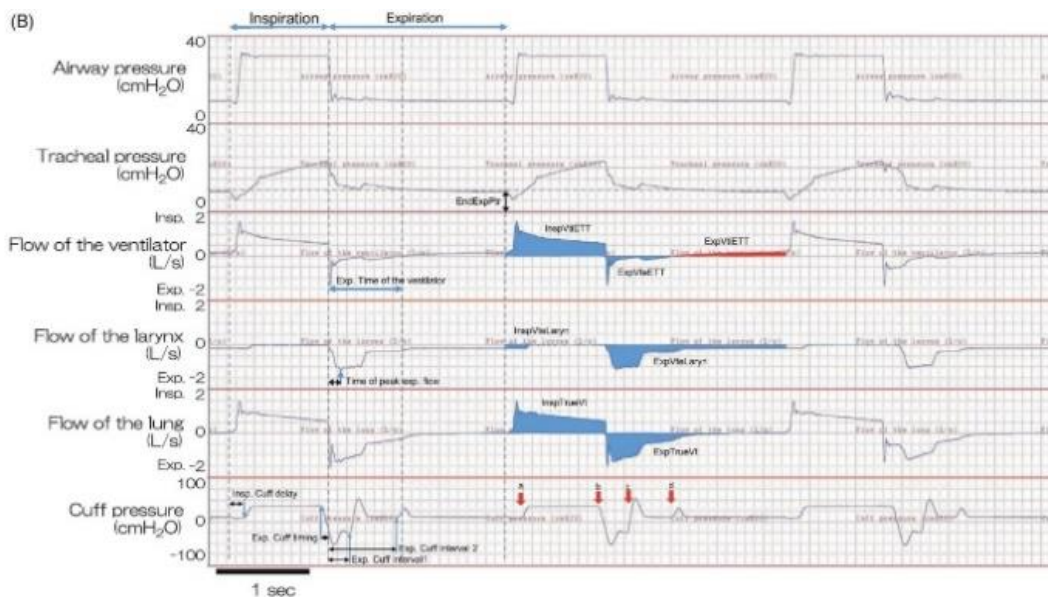
この結果は急性呼吸不全における人工呼吸法による問題点を指摘し、新たな人工呼吸法を提案した点が社会的に重要である。急性呼吸不全による人工呼吸による肺傷害を最小限に抑えることは重要であり、この研究の成果は新しい治療法として発展する可能性がある。

4. 研究成果

(1) ACPCV

ACPCV 中の上気道の呼気抵抗、呼気仕事量、および内因性 PEEP は通常の人工呼吸 mechanical ventilation (MV) 中の値と比較した。ACPCV の上気道の呼気抵抗 ($2.6 \pm 0.5 \text{ cmH}_2\text{O}/1/\text{s}$) は、MV ($11.6 \pm 1.6 \text{ cmH}_2\text{O}/1/\text{s}$) より有意に低かった ($p < 0.001$)。ACPCV の呼気仕事量 ($0.25 \pm 0.02 \text{ J}/1$) は、MV ($0.54 \pm 0.10 \text{ J}/1$) より有意に低かった ($p < 0.001$)。ACPCV の内因性 PEEP ($0.6 \pm 0.2 \text{ cmH}_2\text{O}$) は、MV ($1.1 \pm 0.7 \text{ cmH}_2\text{O}$) より有意に低かった ($p < 0.001$)。ACPCV は陽圧換気と同期して気管チューブのカフの容量を制御することにより、上気道の呼気抵抗と呼気仕事量および内因性 PEEP 値を有意に低減することができた。

図 2. ACPCV 中の気道内圧、気管内圧、人工呼吸器からのガス流量、喉頭部でのガス流量、肺で換気されるガス流量、および気管チューブのカフ圧の波形

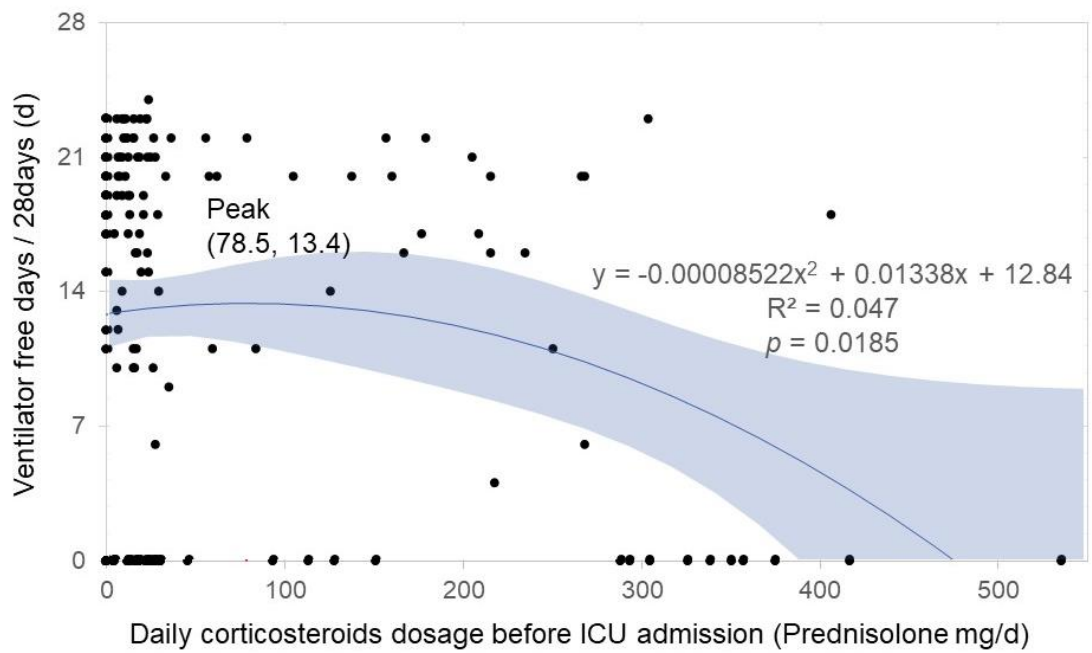


(2) 重症 COVID-19 肺炎患者における人工呼吸の長期化の関連因子についての検討

阪大病院 ICU における腹臥位+筋弛緩プロトコルの下で患者の死亡率は 11.2%であり、諸外国の報告より低く、人工呼吸の初期段階で肺損傷を回避することによって予後が改善される可能性がある。多変量ロジスティック回帰分析によると、血中の SARS-CoV-2 ウイルス検出の遅延 ($p = 0.0268$)、ICU 入室前の一日当たりのステロイド使用が多いこと ($p = 0.0071$)、リンパ球数の回復の遅延 ($p < 0.0001$)、およびフィブリノゲン分解産物の経過中の最大値が高いこと ($p = 0.0396$) が、人工呼吸の長期化と関連していた。入院前の一日当たりのコステロイド使用量と VFD の関係は二乗回帰分析では ($y = -0.00008522x^2 + 0.01338x + 12.84$; x : 入院前の一日当たりのステロイド投与量 (プレドニゾン mg/日)、 y : VFD/28 日 (d))、 $R^2 = 0.047$ 、 $p = 0.0185$) であった。最長の VFD に対応する回帰曲線のピーク点は 78.5 (プレドニゾン mg/日) で 13.4 日であった (図 3)。

新型コロナウイルス感染症による重症呼吸器疾患に対する肺保護換気法の有効性について、後方視的な検討を行った点が社会的に重要である。この研究の結果が、現在の医療現場において、重症呼吸器疾患患者の治療に役立つことが期待される。

図3. ICU入室前の一日あたりのステロイド投与量とVFDの関係



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Taiki Hoshino, Akinori Uchiyama, Natsuko Tokuhira, Suguru Ishigaki, Moe Koide, Naoko Kubo, Yusuke Enokidani, Ryota Sakaguchi, Yukiko Koyama, Takeshi Yoshida, Haruhiko Hirata, Yuji Fujino	4. 巻 In press
2. 論文標題 Factors associated with prolonged invasive mechanical ventilation in patients receiving prone positioning protocol with muscle relaxants for severe COVID-19 pneumonia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Respiratory Care	6. 最初と最後の頁 IN press
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ryota Higeno, Akinori Uchiyama, Yusuke Enokidani, Yuji Fujino	4. 巻 April 12
2. 論文標題 Advanced cuff pressure control ventilation (ACPCV); a bench study of a new concept of mechanical ventilation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Med Eng Technol .	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/03091902.2021.1900437	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 星野太希、徳平夏子、坂口了太、小山有紀子、榎谷祐亮、石垣凌、久保直子、平田晴彦、内山昭則、藤野裕士
2. 発表標題 重症新型コロナウイルス患者における人工呼吸離脱困難に関連する因子の検討
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内山 昭則
2. 発表標題 阪大病院ICUにおけるコロナ重症患者治療について
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------