

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08828

研究課題名(和文) 高機能シミュレーターを用いた経鼻高流量酸素療法による換気効果の評価

研究課題名(英文) Effects of high flow nasal cannula therapy on apneic oxygenation in a human patient simulator and clinical conditions

研究代表者

森山 潔 (Moriyama, Kiyoshi)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：10296717

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：経鼻高流量酸素療法(HFNC)の換気に及ぼす効果を、人高機能シミュレータ(HPS)を対象に、無呼吸状態での血中酸素及び二酸化炭素分圧に対する影響を調査し、COVID-19罹患患者を対象に、HFNCが明らかな呼吸負荷軽減作用を有するかに関し、検証した。筋弛緩薬を投与されHPSにおいて、HFNCは70L/分の高流量において明らかに酸素化の低下を防ぐ効果が示されたが、二酸化炭素は貯留していた。換気効果ではなく酸素を拡散するのみの効果と考えられた。COVID-19罹患患者に対する効果は、後方視的に検証すると我々の対象患者では有意ではなく、今後の更なる検証が必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HFNC療法は、本研究開始当時は一部の高次機能施設に限られていた感が否めなかったが、当該研究の遂行中に発生したCOVID-19パンデミックに伴い急速に広まり、現在では一般病院に普及している。我々が注目している無呼吸酸素化に対する効果は、期待していた換気効果ではなく拡散効果のみであったことは、呼吸不全患者に対する過度なHFNC効果の期待に警鐘を鳴らすものである。HFNC療法の様な新しい酸素療法デバイスの出現に際しては、その臨床応用が集中治療室からHCU、一般病床へと一般化するに伴い、知識不足から有害事象発生に結びつかぬよう、今後も綿密な検証が必要である。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the effects of nasal high-flow oxygen therapy (HFNC) on ventilation in a human high-functioning simulator (HPS) on blood oxygen and carbon dioxide partial pressures during the apneic state. We also evaluated the effects of HFNC in patients with COVID-19 pneumonia to reduce respiratory load. In HPS patients receiving muscle relaxants, HFNC clearly prevented decreases in oxygenation at a high flow rate of 70 L/min, but carbon dioxide retention was evidently observed. We speculate that HFNC has an effect of oxygen diffusion only (ventilatory mass flow), not a ventilatory effect. The effect of HFNC on patients with COVID-19 pneumonia to reduce respiratory loads was not significant in our patients when examined retrospectively, and further validation is needed.

研究分野：集中治療医学

キーワード：経鼻高流量酸素療法 無呼吸酸素化 人高機能シミュレータ COVID-19 ventilatory mass flow

1. 研究開始当初の背景人工呼吸を代表とする急性期医療の進歩は、多くの患者を救命し、平均寿命の更新に貢献してきた。しかし「医療の2025年問題」と総称される本邦の急速な高齢者人口の増加は、集中治療を受ける患者層の急速な高齢化をもたらしている。急性期医療は多くの場合手術・人工呼吸・補助循環など侵襲的治療を多く含み、施す治療行為自体が生体にダメージを与えつつも、原疾患を克服し生体が回復することで、患者の救命を可能としてきた。このような急性期医療対象患者の急速な高齢化は、生体が原疾患から治癒することを困難にするとともに、原疾患が治癒しても侵襲的治療によるダメージから回復することが困難で、人工呼吸器からの離脱困難・嚥下機能障害による摂食不能など、患者が社会的活動を営むことを不可能にする。これから高齢者に求められる医療は、必ずしも病を根治することに専念するところん型医療ではなく、病と共存しながら社会生活を営むことを可能にするまあまあ型医療、患者及び家族が思い描く穏やかな死に方を視野に入れた医療である。このような背景から、これまで根治不能な癌患者に対して形成されてきた「終末期医療」という概念が、急性期医療にも求められている。穏やかな死に方を念頭に置いた、「終末期も視野に入れた急性期医療」を発展させる必要がある。

気管挿管は急性期医療の柱であり、人工呼吸管理の進歩は多くの患者を救命することに許してきたが、反面人工呼吸器から離脱困難な患者を生み出すことで、望ましい社会生活が困難となる多くの患者を生み出してきた。また気管挿管状態は、家族に人の生命が機械に委ねられている印象を与え、「穏やかな死に方」と対極に位置づけられる。

これまで気管挿管による侵襲的人工呼吸を避けるために多くの医療機器が開発されてきた。中でも非侵襲的換気療法(NIV: Non-invasive ventilation)、経鼻高流量療法(HFNC: High Flow Nasal Cannula)の適応は急速に拡大している。しかし闇雲に人工呼吸を避けることが患者に不利益をもたらす場面も多い。侵襲の少ない医療の追及が必ずしも患者の利益に結びつかないことは、腹腔鏡手術が明らかにしており、医療技術の進歩にはその安全性を担保することが欠かせない。HFNCを代表とする非侵襲的酸素療法の適応を安全に拡大していくには、更なる知見の集積が必要である。本研究ではHFNCの換気補助効果を、非侵襲的に得られるデータで評価することで、酸素療法の臨床に直結する知見を集積したい。

2. 研究の目的

本研究ではHFNCが換気補助効果を持つことを、HPS、並びに臨床データに基づき証明する。

高機能シミュレータを用いた研究

HFNCは急性呼吸不全患者の呼吸状態を改善することが、臨床的に明らかとなってきた。HFNCが急性呼吸不全患者の呼吸状態を改善する生理学的機序は、高濃度酸素の供給に加え、高流量による呼吸苦改善が挙げられる。高流量の酸素投与が呼吸仕事量を減らす機序は不明であるが、上気道洗い流し効果による呼気二酸化炭素再呼吸の防止、持続気道陽圧がかかる、吸気抵抗の減少による呼吸仕事量の減少、経鼻投与のため患者負担が少ない、などが可能性として考えられている。更に近年の報告では、気管挿管操作中の酸素化を保つ可能性が報告されている。このことは、無呼吸状態の患者でHFNCが弱いながらも換気補助効果がある可能性を示している。緊急気管挿管時の換気補助効果を臨床現場で確認するのは、倫理的にも現実的にも困難である。このためHPSを用い、HFNCが自発呼吸のない状態でも、肺胞を洗い流すことで酸素化を保つことを明らかにする。

我々が使用しているHPSは、実際にガス交換の行われる機密なモデル肺を有し、内蔵する左右

別々のモデル肺に接続したベローズの動作によりモデル肺のけん引、圧縮を繰り返し、吸気時が陰圧となる自発呼吸を再現している。モデル肺内の気体は持続的に攪拌され、3 l/分の速度で排出される気体の酸素、窒素、二酸化炭素、二酸化窒素分圧の実測値を元に、プログラムされた代謝式（酸素消費、二酸化炭素排出の計算式）で算出された酸素、窒素、二酸化炭素を呼気排出として、3 l/分でモデル肺内に送気して、5 秒ごとの肺胞酸素及び二酸化炭素濃度をデータとして得られる。したがって無呼吸状態の観察が可能となる。

臨床データ

杏林大学医学部付属病院は、計 13 台の HFNC を有し、計 42 床の ICU と計 30 床のハイケアユニットで対象患者に稼働している。ICU あるいはハイケアユニット在室患者の HFNC の効果について、呼吸数及び SpO₂ など非侵襲的かつ経時的に得られるデータに基づき評価する。

3 . 研究の方法

(1) 経鼻酸素投与器具は経鼻高流量療法、従来型経鼻カニューラを使用した。設定流量は HFNC 30L/min, 60L/min, カニューラ 6L/min とし、比較に 酸素投与無しの計 4 群を検証した。高機能患者シミュレータの正常成人モデルを用いて、5 分間の大気吸入後、各酸素器具を装着し、空気(F_IO₂ 0.21)を投与開始。3 分後、ロクロニウム 1.2mg/kg を投与後 5 分間観察し SpO₂90%未満になるまでの時間を記録した。実験は各 5 回ずつ施行した。統計解析は一元配置分散分析、post hoc test として Bonferroni 検定（有意水準 p<0.05）を用いた。

(2) 経鼻酸素投与器具は Optiflow THRIVE™ (Fisher & Paykel Healthcare) を使用した。設定流量は THRIVE 70 L/min, 0L/min を検証した。高機能患者シミュレータの正常成人モデルを用いて、10 分間の大気吸入後にロクロニウム 1.2mg/kg を投与、その 1 分後に THRIVE を装着し、空気 (F_IO₂ 0.21) を投与開始。5 分間観察し SpO₂90% 未満になるまでの時間を記録し、その他各種パラメーターの記録を行った。実験は各 5 回ずつ施行した。統計解析は反復測定分散分析、post hoc test として Bonferroni 検定（有意水準 p<0.05）を用いた。

(3) 経鼻酸素投与器具は THRIVE™/経鼻カニューレを使用し、設定酸素流量は THRIVE 群: 70 L/min, Nasal 群: 経鼻カニューレ 12L/min, を検証した。HPS 正常成人モデルを用いて、10 分間の大気吸入後にロクロニウム 1.2mg/kg を投与、その 1 分後に THRIVE を装着し、純酸素を投与開始。6 分間観察し、PaO₂, PaCO₂ を記録した。実験は各 5 回ずつ施行し、統計解析は反復測定分散分析、post hoc test として Bonferroni 検定（有意水準 p<0.05）を用いた。

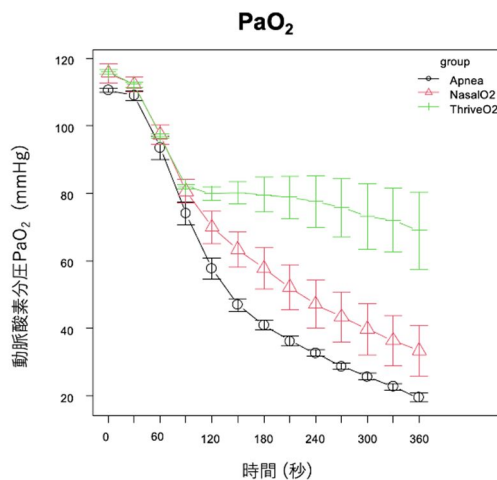
(4) 単施設、非介入後ろ向き観察研究。2020 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日に、HFNC を導入した 20 歳以上の COVID-19 患者を抽出し、基準統計量を中央値(四分位範囲)あるいは平均±標準偏差で示した。HFNC 導入前後、及び腹臥位療法施行患者においては施行前後の ROX index を算出し、施行 1 時間前、1,2,4,6 時間後の変化を One way ANOVA repeated measures により解析した。

4 . 研究成果

(1) 低酸素までの時間(平均値±標準偏差)は、122±5 秒、140±4 秒、111±3 秒、109±3 秒であった。各群の比較では と比較し、 が有意に延長した。また は よりも有意に延長した。過去の文献では経鼻カニューラ 15L/分で有意な酸素化延長効果を認めているが、経鼻カニューラの推奨流量は 6L/分以下であり短時間とはいえ鼻出血などの危険性を伴う。HFNC は十分に加温加湿された最大 60L/分の酸素投与が可能で、今研究でも流量増加に伴い酸素化維持時間が有意に延長し、無呼吸酸素化に有用と考えられた。

(2) 低酸素血症 (PaO₂ < 60mmHg) をきたすまでの時間 (平均値 ± 標準偏差) は、 282 ± 84 秒、 109 ± 3 秒であった。では 5 分間で低酸素血症への進行はみられなかった。はと比較して約 90 秒を境に有意に低酸素までの時間は延長した (右図, p<0.05)。また二酸化炭素、pH についてはとで有意な変化はみられなかった。THRIVE 開始後から有意に低酸素状態への進行が抑制されたが、換気効果は認められなかった。我々が行った研究からは THRIVE による単独効果で低酸素までの時間が延長すると考えられた。

(3) PaO₂ は弛緩薬投与 30 秒ごとに有意に低下し、PaCO₂ は有意に上昇した。30 秒ごとの PaO₂ は二群間で有意に THRIVE 群で高値で、6 分後の PaO₂ は THRIVE 群 69.0 ± 11.4mmHg、Nasal 群 33.4 ± 7.4 mmHg であった。30 秒ごとの PaCO₂ は 2 群間で有意差は無かった。THRIVE 開始後から有意に低酸素状態への進行が抑制されたが、換気効果は認められなかった。



(4) 対象 36 症例は、年齢 64.5(54.5-77.5)歳、身長 165(153.5-170)cm、COVID-19 罹患日数 10(8-13)日、体重 70(58.8-76)kg、CRP 7.87(3.655-9.5775) mg/L、D ダイマー 2.95(1.4-82.1)ug/mL、入院日数 2(1-5.25)日、男/女 25/11 名、HFNC 施行前 FIO₂ 0.4(0.36-0.48)。HFNC 導入前の心拍数 85.5 ± 23.1 回/分、ROX index 10.9 ± 4.80。HFNC 導入後 SpO₂/FIO₂ が有意に低下したが、その他のパラメーターに有意差は見られなかった。腹臥位管理を行った 9 例でも、導入前後でいずれのパラメーターにも有意差は見られなかった。シミュレータを用いた研究では、HFNC の換気効果が示されたが、COVID-19 患者から得られたデータでは、その有効性は明らかではなく、更なる臨床での検証が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

<論文>

〔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 1 件)

1. 著者名 森山 潔	4. 巻 39
2. 論文標題 「解説」経鼻加湿急速送気換気交換(THRIVE)	5. 発行年 2022 年
3. 雑誌名 人工呼吸	6. 最初と最後の頁 36-40
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
オープンアクセスではない	国際共著 -

1. 著者名 Kotani M, Kohyama T, Moriyama K, Yorozu T	4. 巻 Nov
2. 論文標題 Successful Management of Coronavirus Disease 2019-Related	5. 発行年 2022 年

Respiratory Failure Using High-Flow Nasal Cannula Therapy in a Patient with Underlying Pulmonary Artery Hypertension.	
3. 雑誌名 Case Rep Pulmonol.	6. 最初と最後の頁 1774796
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2022/1774796	査読の有無 有
オープンアクセスとしている	国際共著 -

〔学会発表〕 計 2 件 (うち招待講演 0 件 / うち国際学会 0 件)

1. 発表者名 岡野弘、本保晃、森山潔、萬知子
2. 発表標題 Transnasal Humidified Rapid Insufflation Ventilatory Exchange (THRIVE)による無呼吸酸素化の効果 高機能シミュレータを用いた研究 .
3. 学会等名 日本麻酔学会第 67 回学術集会. 2020 年 6 月 Web 開催
4. 発表年 2020 年

1. 発表者名 本保 晃, 森山 潔, 萬 知子
2. 発表標題 無呼吸下における経鼻高流量酸素療法が与える影響:高機能患者シミュレーターを用いた研究.
3. 学会等名 第 70 回日本麻酔科学会学術集会
4. 発表年 2023 年

6. 研究組織

区分	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関 (機関番号) 部局 職
研究代表者	森山 潔 (Kiyoshi Moriyama) (10296717)	杏林大学 (32610) 医学部 教授
研究分担者	本保 晃 (Akira Motoyasu) (10625578)	杏林大学 (32610) 医学部 助教
研究分担者	萬 知子 (Tomoko Yorozu) (40210801)	杏林大学 (32610) 医学部 教授

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 1件）

1. 著者名 森山 潔	4. 巻 39
2. 論文標題 経鼻加湿急速送気換気交換 (THRIVE)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 人工呼吸	6. 最初と最後の頁 -
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 Akira Motoyasu, Kiyoshi Moriyama, Hiromu Okano, Tomoko Yorozu	4. 巻 16
2. 論文標題 High-flow Nasal Cannula Therapy Reduced the Respiratory Rate and Respiratory Distress in a Standard Model Simulator and in Patients With Hypoxemic Respiratory Failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chronic respiratory disease	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1479973119880892.	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡野弘、本保晃、森山潔、萬知子
2. 発表標題 Transnasal Humidified Rapid Insufflation Ventilatory Exchange (THRIVE)による無呼吸酸素化の効果 高機能シミュレータを用いた研究
3. 学会等名 日本麻酔学会第67回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡野弘、本保晃、森山潔、萬知子
2. 発表標題 Transnasal Humidified Rapid-Insufflation Ventilatory Exchange (THRIVE)による無呼吸酸素化の効果-高機能患者シミュレータを用いた研究
3. 学会等名 第67回日本麻酔科学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 佐藤暢一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 258
3. 書名 麻酔科プラクティス3麻酔科医に必要な周術期呼吸管理	

〔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	本保 晃 (Motoyasu Akira) (10625578)	杏林大学・医学部・助教 (32610)	
研究分担者	萬 知子 (Yorozu Tomoko) (40210801)	杏林大学・医学部・教授 (32610)	

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
---------	---------