

令和 3 年 5 月 10 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18294

研究課題名（和文）腹臥位中における自発呼吸温存の効果の解明

研究課題名（英文）PRONE POSITIONING AND SPONTANEOUS BREATHING: PROSE study

研究代表者

吉田 健史 (Yoshida, Takeshi)

大阪大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50725520

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：重度ARDSにおいて、腹臥位は自発呼吸関連肺傷害を軽減する。仰臥位に比べて、ARDS患者を腹臥位で管理することにより、肺容量が増加する結果、ガス交換の改善、自発呼吸努力の軽減が認められる。その結果、自発呼吸を腹臥位中に温存した方が、全身炎症、肺の炎症、肺の傷害スコアの低下を認めた。これらの効果を免重度ARDSモデルに加えてARDS患者においても確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腹臥位は、全身筋弛緩剤投与の必要なく自発呼吸努力の抑制から自発呼吸関連肺傷害のリスクを軽減する可能性がある。ICU獲得筋萎縮のリスクを最小限にできるためにARDSの短期予後だけでなく長期予後も改善する可能性がある治療法である。

研究成果の概要（英文）：The current study found that prone position was associated with better oxygenation, less spontaneous inspiratory effort, less dynamic lung stress, resulting in less systemic inflammation. Therefore prone position may reduce the risk of effort-dependent lung injury in moderate-to-severe ARDS.

研究分野：人工呼吸管理

キーワード：ARDS VILI 腹臥位 自発呼吸関連肺傷害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人工呼吸管理中、自発呼吸は酸素化能を改善させ、また横隔膜筋萎縮やICU acquired weaknessを防ぐことも知られている。そのため、以前は(筋弛緩を使用した)完全調節呼吸モードが人工呼吸管理の主体であったが、近年は自発呼吸を温存する部分補助呼吸モードの使用が増加している。このように自発呼吸の温存は人工呼吸管理の中心的役割を果たすようになってきたのだが、重度急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDS)の場合、自発呼吸努力が強いと、強い呼吸努力が肺障害だけでなく横隔膜傷害も引き起こすことが、近年の研究によって近年明らかになってきた。

大規模ランダム化臨床試験により、重度ARDS患者に対する全身筋弛緩剤投与は自発呼吸関連肺傷害を軽減させることで短期(90日)生存率を改善させることが示されているが、短期間の筋弛緩でさえ(早い場合、約18時間の使用でも)横隔膜筋萎縮やICU acquired weaknessを引き起こすことが知られている。いったんICU acquired weaknessを合併してしまうと、その患者のICU退室後の生活の質(Quality of Life)かつ社会復帰率は極めて低い。従って、重度ARDS患者の短期予後-生存率だけでなく、長期予後-QOLや社会復帰率を改善する呼吸管理法の解明が急務である。

2. 研究の目的

重度ARDS患者に対して筋弛緩剤を用いて自発呼吸関連肺傷害を軽減する治療が行われている。筋弛緩の使用により高率にICU acquired weaknessを合併し、そうした患者の社会復帰率は極めて低い。本研究は、(仰臥位ではなく)腹臥位中に自発呼吸を温存すれば、自発呼吸温存の重要な利点を保持しながら(すなわち、横隔膜機能不全やICU acquired weaknessを防ぐ)呼吸努力による肺傷害を最小限に抑えることができる、という仮説を検証することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

[臨床研究の計画]

仮説及び目的: 腹臥位中の重度ARDS患者に自発呼吸を温存して、その実現可能性・安全性を確認する。また、腹臥位中に自発呼吸を温存した時、呼吸努力の強さ、肺リクルートメントの程度、炎症性サイトカイン(血中IL-6)の変化を仰臥位中と比較、評価する。

対象: 18歳以上の重度ARDS診断基準を満たし、治療の一環として腹臥位を予定している患者

研究方法: 12例と対象とする多施設前向き介入研究。代表施設は大阪大学医学部附属病院 集中治療部(吹田、日本)、参加施設はHospital Rebagliati(代表: Prof. Roldan リマ、ペルー)。詳細のプロトコールは[Clinicaltrials.gov NCT03768154](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03768154)を参照のこと。

[基礎研究の計画]

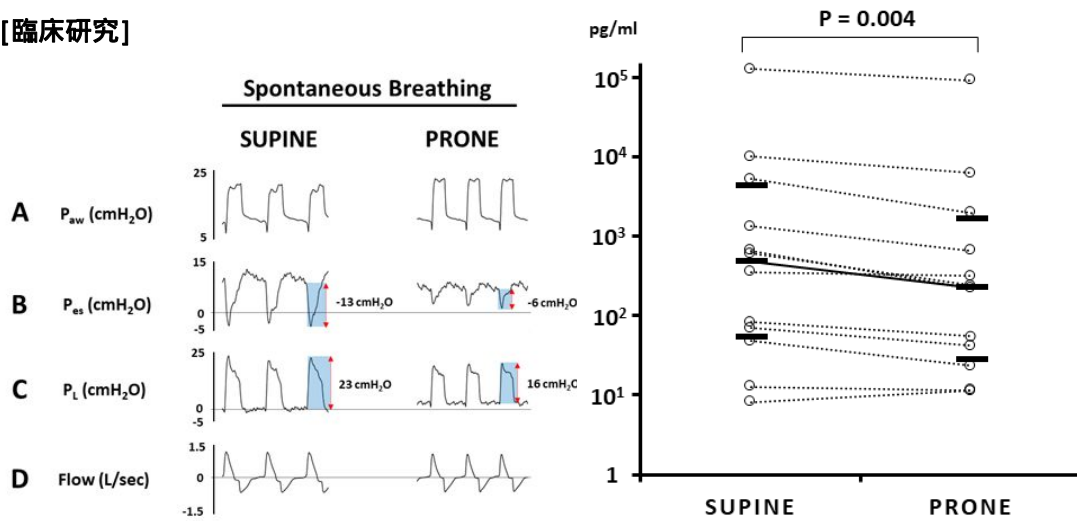
仮説及び目的: 兎重度ARDSモデルに自発呼吸を温存し、腹臥位にすることで、1) 酸素化能が改善する(血液ガス分析で評価)、2) 呼吸努力が軽減する(食道内圧で評価)、3) 結果、4時間後の肺傷害が病理組織学的及び血清学的に減少する(病理、サイトカインで評価)、という仮説を立てた。

対象: 兎重度ARDSモデル、各群6羽。

4. 研究成果

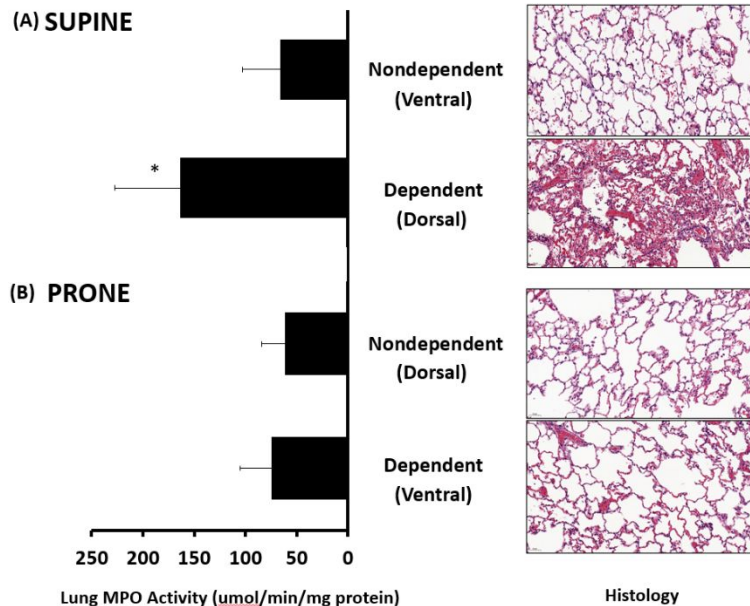
[臨床研究の計画]

[臨床研究]



代表的な ARDS 患者の波形を示す (左)。仰臥位に比べて腹臥位の方が鎮静レベルは同じであるのも関わらず、呼吸努力 (P_{es} 陰圧成分：青色)の減少が認められる結果、吸気肺ストレスである経肺圧も減少している。その結果、血清 IL-6 であるが、仰臥位に自発呼吸を温存するよりも、腹臥位で自発呼吸を温存した方が IL-6 の減少も認められた。

[基礎研究]



兎重度 ARDS モデルの結果である。仰臥位で自発呼吸を温存した場合背側に好中球主体の炎症が強く発生している。それに対して、腹臥位で自発呼吸を温存すると全体の炎症が軽度でありかつ肺領域による差もないことが分かった。右に代表的な HE 染色の図を示す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Yoshida Takeshi、Grieco Domenico L.、Brochard Laurent、Fujino Yuji	4. 巻 26
2. 論文標題 Patient self-inflicted lung injury and positive end-expiratory pressure for safe spontaneous breathing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Opinion in Critical Care	6. 最初と最後の頁 59 ~ 65
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MCC.0000000000000691	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 Yoshida Takeshi、Amato Marcelo B.P.、Kavanagh Brian P.、Fujino Yuji	4. 巻 25
2. 論文標題 Impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Opinion in Critical Care	6. 最初と最後の頁 192 ~ 198
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MCC.0000000000000597	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 Cereda Maurizio、Xin Yi、Goffi Alberto、Herrmann Jacob、Kaczka David W.、Kavanagh Brian P.、Perchiazzi Gaetano、Yoshida Takeshi、Rizi Rahim R.	4. 巻 131
2. 論文標題 Imaging the Injured Lung	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 716 ~ 749
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/ALN.0000000000002583	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 Yoshida Takeshi、Piraino Thomas、Lima Cristhiano A. S.、Kavanagh Brian P.、Amato Marcelo B. P.、Brochard Laurent	4. 巻 200
2. 論文標題 Regional Ventilation Displayed by Electrical Impedance Tomography as an Incentive to Decrease Positive End-Expiratory Pressure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 933 ~ 937
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1164/rccm.201904-0797LE	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 Thille Arnaud W., Yoshida Takeshi	4. 巻 201
2. 論文標題 High Pressure versus High Flow: What Should We Target in Acute Respiratory Failure?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 265 ~ 266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.201911-2196ED	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 Yoshida T, Kavanagh BP, Brochard L	4. 巻 381
2. 論文標題 Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 785 ~ 788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMc1908874	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1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Takeshi Yoshida
2. 発表標題 Spontaneous breathing and VILI
3. 学会等名 Critical care forum canada (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------	---------