

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09272

研究課題名（和文）経肺圧不均等分布の実態解明と病的肺に対する人工呼吸戦略の確立に向けた基盤研究

研究課題名（英文）Basic research to elucidate the occurrence of inhomogeneity of transpulmonary pressure and to establish an individual ventilatory strategy for different pathological lungs.

研究代表者

倉橋 清泰（KURAHASHI, Kiyoyasu）

国際医療福祉大学・医学部・主任教授

研究者番号：50234539

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：ラットに気切下人工呼吸後、肺を取り出し病理組織を調べた。換気量の違いにより、また重力方向の肺の部位により、発現するサイトカインに差があることが確かめられ、同じ人工呼吸設定において、肺内に局在が生じ肺傷害の程度が異なることが確かめられた。本研究では、これに引き続き経肺圧の発生程度を肺の部位毎に確かめ、その経肺圧と肺傷害の関連を調べることを計画しているが、その研究の方向性に根拠を与える結果となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工呼吸の設定を決める際に、どのような換気量が適しているか、呼気終末陽圧（positive end-expiratory pressure, PEEP）をいくつにしたら良いか、プラトー圧以外に何を指標にすべきかなど、未だコンセンサスが得られていない。近年driving pressureや経肺圧を指標に呼吸器設定することが提案されている。経肺圧も肺の部位によって異なるため、その部位ごとの値の違いを知ることが、今後の呼吸器戦略における重要な布石になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The histological change was evaluated in rat lungs that underwent mechanical ventilation through a tracheostomy. There was a distribution difference in pro-inflammatory cytokine expression among lung areas. Cytokine expression was also different in lungs with different tidal volume ventilation. We confirmed a distribution difference in lung injury among lung areas, which gives ground for research on lung injury according to transpulmonary pressure.

研究分野：急性肺傷害

キーワード：人工呼吸器関連肺障害 肺保護戦略 経肺圧 P-SILI

1. 研究開始当初の背景

21世紀初頭に低容量換気を行うことにより死亡率を有意に下げることが示され(文献1)、以後様々な換気戦略について検討されてきたが、最新の疫学研究でもARDSの院内死亡率は40%と高率である(文献2)。最近のマルチレベル媒介分析の研究では、単なる一回換気量ではなく経肺圧の大きさと死亡率が正の相関をすることが示唆された(文献3)。

この経肺圧の根拠となる胸腔内圧は胸腔内外の臓器による影響を受けるため、鉛直方向の上下や胸郭の形に依存して差が生じる。このような胸腔内圧の不均衡分布の存在については言及されているものの、体位の違いや疾患の状態によってそれがどの部位にどの程度影響するかは明らかになっていない。尤も、临床上はこの胸腔内圧を測定することはできないため、食道内圧で代用されている。しかしながらこの食道内圧測定部位は体の中央にあり、上方にある心臓の影響を受け、周囲の胸膜で生じている胸腔内圧とは異なる。ARDS患者では肺の重量も増しコンプライアンスも低下するため、肺の上方と下方での胸腔内圧の差は正常な肺の場合よりもさらに増大する。加えて、重症ARDSには腹臥位が推奨されているものの、腹臥位をとると胸腔内の臓器の位置関係が変わり、胸膜間の圧差が変化するのに加え、食道も今度は椎体の下方に位置するため、各所の胸腔内圧と食道内圧との関係も一変する。今後、経肺圧を目標にした呼吸管理が推奨され临床上重要なパラメータとなると考えられるが、食道内圧を用いて計算した経肺圧をどの程度信頼して良いのか、あるいは疾患によってはその圧を使ってはいけないのか、さらには何を考慮して補正したら良いのかなどの臨床的に重要な「問い」がある。

2. 研究の目的

人工呼吸器誘発肺傷害(ventilator-induced lung injury, VILI)の研究においては、そもそも健康な肺に人工呼吸が行われることはまずないため、病的肺に対して人工呼吸を行うモデルが必要になる。

本研究では、各種疾患モデルを用いて各部位の胸腔内圧がどのように分布するか、そしてこれらの部位の肺の障害程度がどうなるかを調べ、人工呼吸中の経肺圧の制限に具体的な目標を作成し、重症呼吸不全患者の予後改善に向けた人工呼吸戦略の礎とすることを目的とする。研究代表者および本研究の研究分担者は、今までに高濃度酸素障害、プレオマイシン肺線維症、肺気腫、虚血再灌流(続発性ARDS)、片肺換気モデル、低酸素性障害モデルなど様々な動物実験モデルを用いた研究を共同で行ってきた。今回の研究においてこれらの呼吸器疾患モデルを用い4人の研究者それぞれが専門分野(生理学・病理組織学・免疫学・分子生物学・麻酔科学)を生かすことにより独自性および創造性の高い研究に繋げる。

3. 研究の方法

SDラットを麻酔下に大腿静脈と頸動脈にカニューレション、気管切開をおき全身麻酔を維持する。次いで左右肋間を小切開し生理食塩水を満たした中心静脈カテーテルを胸腔内に留置(左右各6本)食道内に留置したカテーテルと共に圧トランスデューサーに接続し、生体モニターで圧測定をする。気管切開チューブを通して人工呼吸を行い各部位の胸腔内圧および食道内圧を記録する。

過去用いたのと同様の方法で(a)ARDSモデル、(b)肺線維症モデル、(c)肺気腫モデルを作成し、それぞれについてと同様に測定をする。さらに動物を腹臥位にした系でも同様に行う。換気条件は、食道内圧で測定される経肺圧が15hPaから5hPa刻みに35hPaまで換気量を変えて5段階で行い比較する。

左右の肺を取り出し、胸腔内圧を測定していた部位毎に以下の検討を行う。(a)病理組織像、(b)homogenate中サイトカイン、アポトーシス関連分子定量、(c)MAPKの活性化定量、(d)血管内投与RI標識タンパクの肺組織内移行の定量。

との結果を統合し、経肺圧と肺障害の関係を明らかにする。

なお、動物を実験に用いる際には、動物愛護の観点から、学内の倫理委員会の承認を得、動物実験に関する指針を遵守して行う。具体的には保定材を適切に用いる、痛みを伴う処置は鎮痛効果のある麻酔薬を用いて麻酔下に行う、人工呼吸中は常に全身麻酔薬を用いる、体温計と保温材を用いて低体温を予防するなどの方法で安楽に務める。実験終了後は十分な麻酔下に動脈ラインから瀉血し安楽死を図る。

4. 研究成果

年度途中で新型コロナウイルス感染症が2類相当から5類に引き下げられた。しかしながら、来日して研究に参加する予定だった研究生は、決定時期の遅れにより来日が困難となってしまった。そこで今年度は基礎的な予備実験および、情報収集と打ち合わせを行った。幸い、American Thoracic Society(ATS)の年次集会で以前米国留学していた際のPIであるThomas Martin教授とdiscussionをする時間を作ることができた。Thomas Martin教授は、本研究においてもコンサルタントとして参画してもらっている。

パイロットで行った、人工呼吸4時間後と8時間後にそれぞれ取り出したSDラット肺を固定し、共同研究者の矢澤卓也教授に送り、各種染色をおこなってもらった。換気量の違いにより、また重力方向の肺の部位により、発現するサイトカインに差があることが確かめられ、系が動いていることが確認できた。今後は、SDラットを用いて、経肺圧測定の動物実験モデルの確立、各種疾患モデルによる経肺圧の測定、肺障害の定量の3つのステップで実験を進める。

また、情報収集のために参加した学術集会において、自発呼吸誘発性肺傷害 (patient self-inflicted lung injury: P-SILI) の問題が多く取り上げられており、今後のトピックスと捉えられた。これにより系を見直し、自発呼吸を温存したラットによる実験も加えることを検討している。

これらの調査研究をもとに執筆したのが「別冊医学のあゆみ」の1章である。この論文では、ARDSの原因となる疾患/病態を紐解き、患者要因やリスク因子について解説をした。さらに、肺保護換気と予後の関係についても概説した。

参考文献

1. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 342:1301-8, 2000.
2. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al.; LUNG SAFE Investigators. ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 315:788-800, 2016.
3. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 372:747-55, 2015.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 倉橋 清泰	4. 巻 286
2. 論文標題 ARDSの疫学	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 別冊医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 11-
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 無
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0件

〔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	矢澤 華子 (佐藤華子) (Yazawa Hanako) (60438132)	獨協医科大学・医学部・講師 (32203)	
研究分担者	馬場 靖子 (Baba Yasuko) (80453041)	国際医療福祉大学・医学部・教授 (32206)	
研究分担者	矢澤 卓也 (Yazawa Takuya) (50251054)	獨協医科大学・医学部・教授 (32203)	

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