

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：13901

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K23222

研究課題名（和文）人工呼吸器離脱のタイミングにおけるP0.1の有効性：診断メタアナリシスによる検討

研究課題名（英文）Effectiveness of P0.1 in Determining the Timing of Mechanical Ventilation Weaning: A Diagnostic Meta-Analysis

研究代表者

西田 一貴（Nishida, Kazuki）

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：30877072

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：重症呼吸不全患者の治療では適切な人工呼吸器の使用とその離脱時期が重要であるが、離脱時期を正確に予測する指標は未確立である。我々は気道閉塞圧（P0.1）の有効性を検討した。P0.1は治療中に測定可能で、その数値により離脱時期を予測できる可能性がある。だが、P0.1の閾値は研究により異なるため、明確な判断基準を設けることが出来ていなかった。そこで我々は診断メタアナリシスを実施し、その診断能力を評価した結果、P0.1が離脱の可否を有意に予測することを示すことができた。この成果は人工呼吸器治療の成功率向上に寄与すると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症呼吸不全患者にとって、人工呼吸器からの適切な離脱タイミングは、治療成果と患者の生命に直結する重要な課題である。しかしながら、離脱の最適なタイミングを予測する確立された指標は未確立である。この状況を改善すべく、我々は気道閉塞圧（P0.1）の診断的有効性を検討した。P0.1は人工呼吸器治療中に簡単に測定可能であり、離脱の可否を有意に予測することが判明した。この成果は人工呼吸器治療の成果向上という臨床現場での具体的な貢献のみならず、重症呼吸不全患者の生命維持と生活の質向上に対する社会的意義も大いに有する。我々の研究は、人工呼吸器からの離脱に関する決定的な評価指標の確立に貢献できたと考えている。

研究成果の概要（英文）：In the treatment of patients with severe respiratory failure, the appropriate use and timing of weaning from mechanical ventilation is crucial, yet an accurate predictive indicator has not been established. In response to this issue, we examined the efficacy of airway occlusion pressure (P0.1). P0.1 can be measured during treatment and could potentially predict the timing of weaning based on its threshold. However, as the threshold of P0.1 varies between studies, a clear decision criterion needs to be established. Thus, we conducted a diagnostic meta-analysis and evaluated its diagnostic power. As a result, we were able to show that P0.1 significantly predicts the possibility of weaning. This achievement is expected to contribute to improving the success rate of mechanical ventilation treatment.

研究分野：生物統計学、疫学

キーワード：重症呼吸不全 人工呼吸器 ウイニング 気道閉塞圧（P0.1） 診断メタアナリシス 診断オッズ比

1. 研究開始当初の背景

重症呼吸不全は呼吸機能が大幅に障害され、酸素供給と換気が不十分な状態を指す。このような状態の患者には人工呼吸器による治療が必要となるが、人工呼吸器の適切な離脱時期が不明瞭であるため、治療の安全性と効果性、さらには医療費用や ICU 滞在期間を最適化するための具体的な指標が求められていた。特に、新型コロナウイルス肺炎をはじめとする様々な疾患によって重症化した患者が人工呼吸器を必要とする場合、離脱のタイミングは患者の安全と回復、そして医療費用や ICU 滞在期間の観点からも重要である。

この背景のもと、100 ミリ秒の気道閉塞圧 (P0.1) がウイニングの可能性を予測する指標として注目されてきた。P0.1 は人工呼吸器の治療下で容易に取得することができ、呼吸仕事量 (Work of Breathing: WOB) や呼吸筋発生圧 (Pressure generated by the Respiratory Muscles: Pmus) と相関があることから、肺胸郭系の換気力学的負荷を表す指標として利用されてきた。しかし、これまでの研究において P0.1 の閾値は各研究ごとに異なり、その診断能力についての統一的な見解が得られていない。

2. 研究の目的

これらの問題を解決するため、本研究では P0.1 の有効性を再評価し、その閾値を確立することを目指した。最適な閾値の確立は、ウイニングの適切な時期を判断する一方で、治療の安全性と効果性を最大限に引き出すことが可能となる。また、P0.1 のウイニング予測に関する診断能力を統一的に評価することで、臨床研究への応用を目指した。

3. 研究の方法

本研究では、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) ステートメントと Meta-Analyses of Observational Studies in Epidemiology の提案に従って行われたプロトコルを採用した。

介入研究および観察研究を含む人工呼吸器からの離脱における P0.1 の予測値に焦点を当て、関連データを提供しない研究や真陽性、真陰性、偽陽性、偽陰性の値が提供されない研究、非英語の言語で発表された研究を除外した。データに関する質問は、各研究の対応する著者によって確認された。

検索には、MEDLINE、Cochrane Central Register of Controlled Trials、EMBASE などのデータベースを使用し、「airway occlusion pressure」または「P0.1」などのキーワードを含めた。英語で発表された記事のみを含み、学会の予稿や査読されていないジャーナルの研究は除外した。

研究の選択は、重複を削除した後、2人のレビュアーがタイトルと要約を独立して確認し、選

採基準に合致する研究を選んだ。その後、フルテキストの論文を取得し、Rayyan を使用して採基準に合致するかどうかを独立して評価した。2 人のレビューアー間で意見の相違があった場合には、第 3 のレビューアーと詳細な議論を行い、合意に達した。データの抽出と統計解析は 2 人の著者によって行われた。関連するデータ（出版年、国、参加者数、平均/中央年齢、性別、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score、P0.1 の閾値、自発呼吸試験時のベンチレータ設定、P0.1 の測定時期、ウイニングの成功の定義など）が抽出された。本研究におけるウイニングの成功の定義は、気管チューブの除去後 24～48 時間、人工呼吸器なしで自発呼吸を維持できる能力を指した。質問がある場合には、対応する著者に連絡された。

選択された研究からは、2×2 の表を使用して陽性と陰性の数値データを整理した。P0.1 の閾値が予測値に与える影響を評価するためにメタ回帰を行い、95%信頼区間（CI）をもつ Forest Plot と要約受信者動作特性曲線（sROC）を作成した。また、ウイニング成功群とウイニング失敗群の分布を仮定し、最適な閾値を求める手続きを検討した。ベイズ的アプローチを用いて確率分布を導出し、事前分布を定め、データの情報を付加することに事後分布として更新した。そして、陽性尤度比と陰性尤度比との比で定義できる診断オッズ比を算出し、P0.1 のウイニング予測における診断能力を評価した。異質性はランダム効果（DerSimonian-Laired）法を用いて評価し、Q 統計量検定と 95%CI をもつ I² 統計量を使用した。出版バイアスは Deek の効果的なサンプルサイズファネルプロットを用いて評価し、出版バイアスが存在する場合には trim-and-fill 法を用いて調整した。

リスクバイアスの評価は 2 人の著者によって独立して行われ、意見の相違があった場合には別の著者と議論して合意に達した。各論文の品質評価には、Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies（QUADAS-2）ツールを使用した。

4 . 研究成果

P0.1 はウイニングの可否について有意に診断能力がある、という結果が得られたため、学術専門誌に研究論文として投稿し、査読付き国際誌（Journal of Critical Care）に採択された。（診断オッズ比: 20.09、 $p = 0.019$ 、95%CI: 1.63-247.15）

これによりウイニングの可否の判別における P0.1 の有効性は人工呼吸器の治療成績の向上に寄与するエビデンスの一つになると期待される。また、この研究を軸に、集中治療領域に関するメタアナリシスの研究を複数実施した。これらの研究成果により集中治療領域の臨床実践や未来の研究にも貢献すると期待される。しかしながら、最適な閾値を確定するにはまだ掘り下げて検討する必要があり、今後も本問題の研究を深めていく所存である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 8件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ito Kan, Nishida Yoshihiro, Ikuta Kunihiro, Urakawa Hiroshi, Koike Hiroshi, Sakai Tomohisa, Zhang Jiarui, Shimoyama Yoshie, Imagama Shiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Overexpression of KIAA1199, a novel strong hyaluronidase, is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Surgery and Research	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) 10.1186/s13018-021-02590-4	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 -
1. 著者名 Sato Ryota, Hasegawa Daisuke, Nishida Kazuki, Takahashi Kunihiro, Schleicher Mary, Chaisson Neal	4. 巻 50
2. 論文標題 Prevalence of pulmonary embolism in patients with acute exacerbations of COPD: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Emergency Medicine	6. 最初と最後の頁 606 ~ 617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajem.2021.09.041	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 該当する
1. 著者名 Sato Ryota, Hasegawa Daisuke, Hamahata Natsumi T., Narala Swetha, Nishida Kazuki, Takahashi Kunihiro, Sempokuya Tomoki, Daoud Ehab G.	4. 巻 63
2. 論文標題 The predictive value of airway occlusion pressure at 100 msec (P0.1) on successful weaning from mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Critical Care	6. 最初と最後の頁 124 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcrrc.2020.09.030	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 該当する
1. 著者名 Hasegawa Daisuke, Sato Ryota, Prasitlunkum Narut, Nishida Kazuki, Keaton Brian, Acquah Samuel O., Im Lee Young	4. 巻 69
2. 論文標題 Comparison of Bivalirudin Versus Heparin for Anticoagulation During Extracorporeal Membrane Oxygenation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ASAIO Journal	6. 最初と最後の頁 396 ~ 401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAT.0000000000001814	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 該当する

1. 著者名 Hasegawa Daisuke, Lee Young Im, Prasitlumkum Narut, Chopra Lakshay, Nishida Kazuki, Smith Robert L., Sato Ryota	4. 巻 62
2. 論文標題 Premorbid angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers in patients with sepsis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The American Journal of Emergency Medicine	6. 最初と最後の頁 69 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajem.2022.10.006	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 該当する

1. 著者名 Hasegawa Daisuke, Sato Ryota, Prasitlumkum Narut, Nishida Kazuki	4. 巻 37
2. 論文標題 Effect of Premorbid Beta-Blockers on Mortality in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Intensive Care Medicine	6. 最初と最後の頁 908 ~ 916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/08850666211052926	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 該当する

1. 著者名 Hasegawa Daisuke, Sato Ryota, Prasitlumkum Narut, Nishida Kazuki, Nishida Osamu	4. 巻 50
2. 論文標題 1466: EFFECT OF DEXMETOMIDINE ON MORTALITY IN SEPSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 735 ~ 735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/01.ccm.0000812188.16944.27	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 該当する

1. 著者名 Sato Ryota, Hasegawa Daisuke, Prasitlumkum Narut, Ueoka Miki, Nishida Kazuki, Takahashi Kunihiro, Nasu Michitaka, Dugar Siddharth	4. 巻 49
2. 論文標題 Effect of IV High-Dose Vitamin C on Mortality in Patients With Sepsis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 2121-2130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CCM.0000000000005263	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 該当する

1. 著者名 Hasegawa Daisuke, Sato Ryota, Prasitlunkum Narut, Nishida Kazuki, Takahashi Kunihiro, Yatabe Tomoaki, Nishida Osamu	4. 巻 159
2. 論文標題 Effect of Ultrashort-Acting β -Blockers on Mortality in Patients With Sepsis With Persistent Tachycardia Despite Initial Resuscitation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chest	6. 最初と最後の頁 2289 ~ 2300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chest.2021.01.009	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 該当する

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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