

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K12637

研究課題名（和文）呼吸動態の力学的な理解にもとづいた呼吸器疾患の新規診断法の開発

研究課題名（英文）Development of new diagnostic methods for respiratory diseases based on the mechanics of respiratory dynamics

研究代表者

木島 貴志 (Kijima, Takashi)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：90372614

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）：肺コンプライアンスは肺の拡張のしやすさの指標で、換気量と胸腔内圧の変化量の比（L/cmH₂O）で表われ、呼吸器疾患の鑑別に重要な指標である。しかし、食道カテーテル法により胸腔内圧を測定しなければ算出できず、侵襲や測定値のばらつきが大きいため臨床現場ではこれまで計測されていない。我々は、閉鎖式高頻度人工呼吸器（一般名Intrapulmonary Percussive Ventilator、以下IPV）を用い、口腔内圧の変化値から胸腔内圧を推定して肺コンプライアンス値を算出する新規非侵襲的計測法を開発した。現在、種々の慢性呼吸器疾患患者において、本法を用いてデータ集積を行っているところである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非侵襲的かつ短時間でのIPV法を用いた肺コンプライアンス計測が臨床応用されれば、各種慢性呼吸器疾患における呼吸機能異常の生理学的病態理解のみならず、症例ごとに最も適切な治療法の提案、治療効果のフォローが可能となり、呼吸生理学の発展と個別化医療の実現に貢献できる。

研究成果の概要（英文）：Lung compliance is an index of the lung distensibility and defined as a ratio of ventilated volume to the intrapulmonary pressure change (L/cmH₂O), and is important in the differential diagnosis of respiratory diseases. However, lung compliance has never been clinically measured because we have to measure the intrathoracic pressure using the esophageal balloon catheter method to calculate it, which is not only a highly invasive method but also obtained data are highly variable. We have developed a novel non-invasive method of measurement of lung compliance by the use of intrapulmonary percussive ventilator (IPV), where the intrapulmonary pressure change can be estimated by the amount of change in the intra-oral pressure. Collection of data from patients with various chronic respiratory diseases is currently in progress.

研究分野：生体医工学関連

キーワード：肺コンプライアンス IPV 食道カテーテル 口腔内圧 食道内圧 胸腔内圧 気道抵抗

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

肺コンプライアンスは肺の拡張のしやすさの指標で、換気量と胸腔内圧の変化量の比(L/cmH₂O)で表われ、各種慢性呼吸器疾患の呼吸生理学低病態把握の鋭敏な指標とされる。一般に、胸腔内圧は食道内圧で代用され、食道内圧は食道にバルーンカテーテルを挿入して計測される。しかし、カテーテルの挿入は被験者の負担が大きく、挿入部位によって測定値が異なるなどの問題があるため¹⁾、肺コンプライアンスの計測は臨床では実施されていない。

2. 研究の目的

非侵襲的かつ短時間で簡便に測定でき、かつ再現性のある信頼性の高いデータ取得が可能な、肺コンプライアンスの計測法を開発すること。

3. 研究の方法

(1) 食道内圧同時計測実験

3名の健常者に対して、食道バルーンカテーテルを挿入した状態で、座位にてIPVを施行した(商品名PAC-35, RSL社、大阪)。IPVの送気頻度を1Hz, 1.5Hz, 2Hz, 3Hz、送気圧を10psi ~ 30psi(メーカー推奨値は20psi)として、それぞれ約10-15秒間、気流量、口腔内圧、食道内圧をサンプリング周波数1,000Hzで記録した(ADI社製ML880PowerLab16/30)。IPV施行中は「自発呼吸をせず、IPVの動きに委ねて」と被験者に指示をした(兵庫医科大学倫理審査委員会202209-039)。

(2) 肺コンプライアンスと気道抵抗の算出

北岡考案の4D肺モデルを用いてIPV施行中の口腔内圧と気流量をシミュレートした(使用ソルバAcuSolve, 米国Altair社)。その結果、送気流量が一定の区間では、経肺圧の勾配と肺弾性圧の勾配は一致することが確かめられた。したがって、IPV施行中に計測された送気流量が一定の区間における経肺圧の勾配から肺コンプライアンスを算出することとした。なお、経肺圧の相関係数が0.7以上であることを算出の条件とした。算出された肺コンプライアンスから得られる肺弾性圧を経肺圧から差し引くと、気流による圧力損失が得られる。その値を時々刻々の気流量で除すると、気道抵抗が算出される。送気と排気の中央3分の1の範囲の平均値をそれぞれ、吸気気道抵抗、呼気気道抵抗とした。

(3) 汎用圧流量計(CYTREX-H5)を用いた計測実験

CYTREX-H5(スイス)は臨床で使用しやすいという利点があり、人工呼吸器の精度管理のために用いられる圧流量計として広く一般病院で使用されている装置である。本装置に付属の模擬肺スマートラングはコンプライアンスの値を設定できる。しかし、その実測値は一定ではなく、換気量によって変化する。模擬肺(スマートラング)を用いてコンプライアンス計測実験を行なった。模擬肺には胸腔内圧は存在しないため、推定胸腔内圧を0として上記の方法で肺コンプライアンスを算出し、メーカーが提供しているコンプライアンス曲線との精度比較を行った。

次に、健常者においてもCYTREX-H5を用いて計測実験を行なった(兵庫医科大学倫理審査委員会202209-039)。サンプリング周波数は200Hzとした。さらに、種々の慢性呼吸器疾患患者においても同様の計測実験を行い、本測定法の臨床的意義を解析する。

4. 研究成果

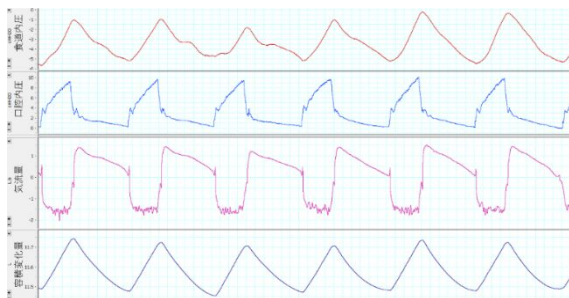
(1) 食道内圧同時計測実験

Fig.1にIPV実施中の食道内圧、口腔内圧、気流量、気量位(=気流量の時間積分)の時系列データの1例を示す(IPV送気頻度2Hz, 送気圧20psi)。

IPVの排気弁が閉鎖するとIPVのコンプレッサーから送気が開始される。すると、コンプレッサーの空気圧が音速で気道内に伝播して口腔内圧が瞬時に増加する。空気の圧縮による圧増加(以後、「圧縮圧」と呼ぶ)はIPVの排気弁が開放することによって消失する。通常の呼吸では圧縮圧は発生せず、吸気筋の収縮によってなされる胸郭の移動を圧縮圧がなしていると解釈された。したがって、圧縮圧を差し引いた値が、肺の弾性圧と気流による圧力を反映しているとみなされるので、これを補正口腔内圧とした。

排気弁が解放され、呼気流量が0になった時点における口腔内圧が、1回のIPV送気によって生じた胸腔内圧の変動量(Ppl)であると考えられた(=以下、「推定胸腔内圧差」と呼ぶ)。そして、送気中の胸腔内圧の変化量は肺の容積増加分と比例しているとした。

Fig.1. Example of esophageal pressure, oral-cavity pressure, airflow rate, and air volume during IPV with 2Hz frequency.



同時に計測した食道内圧は IPV の振動による変化に加えて心拍動の影響を受けるため、振動毎のばらつきが大きかったが、その変動値は、口腔内圧から推定された胸腔内圧差と概ね一致していた。口腔内圧から得られた値は IPV 施行中ほぼ一定であり、胸腔局所の圧力の平均値を反映していると考えられた。

肺コンプライアンスの算出にあたっては、気量のベースラインが一定の 6 サイクルの範囲を選択し、時系列データを平均化して 1 組の時系列データを作成した。送気開始時の流量が 0 の時点の口腔内圧を圧縮圧とし、排気開始時の気流量が 0 の時点の口腔内圧を推定胸腔内圧差とした。

(2) 模擬肺を用いた計測実験

Fig.2 はメーカーが提供しているコンプライアンス曲線である。一方、推定胸腔内圧を 0 として上記の方法で肺コンプライアンスを算出したところ、Fig.3 の結果が得られた。

Fig.2. Compliance curve of SmartLung

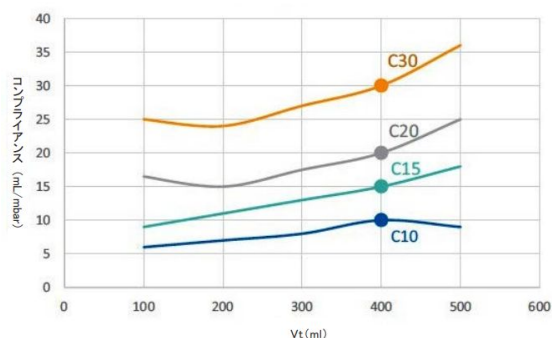
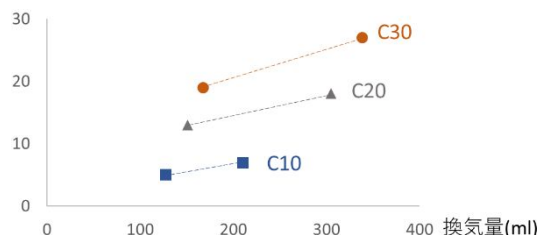


Fig.3. Measurement results with IPV



送気頻度が大きいいため気流の加速度の影響が加わり、いわゆる「動肺コンプライアンスの周波数依存性」があらわれ、我々の算出法では 10~20%低値となり、真の値に近似できると考えられた。

(3) 健常者における非侵襲的 IPV 計測

CYTREX-H5 を用いて、健常者 7 例に対し、サンプリング周波数 200 Hz での計測実験を行なった（兵庫医科大学倫理委員会 202209-039）。Table 1 に結果を示す。食道カテテル法も同時に行った 3 例全例で、口腔内圧から推定された胸腔内圧差と実測された食道内圧差が概ね一致することが確かめられた。IPV の振動数が小さく（1 Hz, 1.5 Hz）、かつ送気圧が 30 psi 以下であると、IPV の送気に同期する自発吸息のために送気中の口腔内圧が低下し、算出される肺コンプライアンスが過大な値になる場合があることが明らかになった。3 例中 2 例では、2 Hz ではこのような現象は起こらず、妥当な値が得られた。しかし、1 例で過大な値が低い相関係数とともに得られた（赤字症例参照）。3 Hz では送気流量が一定になる区間がきわめて短いため、肺コンプライアンスの算出が困難であった。以上より、IPV の送気頻度 2 Hz、送気圧 20 psi が適切と判断した。

Table 1. Measurement results of normal volunteers.

年代	50代	30代	30代	20代	20代	30代	60代
性	男性	男性	男性	女性	女性	男性	女性
肺C(L/cmH2O)	0.141	0.131	0.677	0.102	0.101	0.146	0.142
相関係数	0.76	0.94	0.16	0.99	0.8	0.81	0.86
吸気気道抵抗	0.99	0.98	1.24	1.51	1.89	1.19	1.7
呼気気道抵抗	1.62	1.14	2.8	1.8	5.23	2.22	5.22
食道カテ-テル	あり	あり	あり	なし	なし	なし	なし
計測機器	P	P	P	P	P	C	C

(4) 慢性呼吸器疾患患者における非侵襲的 IPV 計測

健常者と模擬肺の計測を行なった限りでは、IPV 法において妥当な肺コンプライアンスの値が得られた。圧流量計と同様、IPV は排痰補助目的で医療機関で汎用されており、新たな呼吸機能検査法として期待できる。現在、疾患肺においてデータを集積中であり、臨床的な有用性を検証して行きたい。

<引用文献>

- Kitaoka H, Koc S, Tetsumoto S, Koumo S, Hirata H, Kijima T. 4D model generator of the human lung, "Lung4Ger". Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013, 453-436
- Kitaoka H, Mase K, Kijima T. Proposal of non-invasive measurement of lung compliance with intrapulmonary percussive ventilato.r. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2023, Proceeding

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 北岡 裕子、間瀬 教史、木島 貴志
2. 発表標題 閉鎖式高頻度人工呼吸器を用いた非侵襲肺コンプライアンス計測の提案
3. 学会等名 第62回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2023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
研究分担者	柴田 英輔 (SHIBATA Eisuke) (00774613)	兵庫医科大学・医学部・助教 (34519)	削除：2022年3月7日
研究分担者	間瀬 教史 (MASE Kyoshi) (40454730)	甲南女子大学・看護リハビリテーション学部・教授 (34507)	削除：2023年4月17日
研究分担者	柰木 芳樹 (NEGI Yoshiki) (70814515)	兵庫医科大学・医学部・助教 (34519)	

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