

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 7 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22592022

研究課題名（和文） 急性肺傷害の肺保護療法による改善機序の研究：呼吸仕事量解析と微小循環を指標として

研究課題名（英文） The study of the improvement mechanism with the pulmonary protective therapy of the acute pulmonary injury: Work of breathing analysis and microcirculation for an index

研究代表者

西山 圭子（NISHIYAMA KEIKO）

東京女子医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00155532

研究成果の概要（和文）：基礎研究は兎耳窓法を用いて、敗血症時の微小循環動態を研究した。細動脈の血管径、血流速度および細静脈の白血球動態を直視下に観察した結果、敗血症早期の微小循環動態の知見が得られた。臨床研究では人工呼吸器装着患者で換気モード・設定を調節し、動脈血液ガス分析、胸部 X 線、CT、理学所見、臨床経過を検討し、呼吸仕事量および自発呼吸への追従性を評価し、治療効果が高く、より生理学的な換気モードを見出した。

研究成果の概要（英文）：In the fundamental research, microcirculation dynamics at sepsis was studied using the rabbit ear chamber (REC). An arteriolar vascular diameter, a blood flow rate and motions of venular leukocyte were directly recorded in REC and analyzed at the early stage of the sepsis. In the clinical research, arterial blood gas, chest X-ray, CT, a physical examination, and clinical course were analyzed by changing parameters of the ventilation modes for respirator wearing patients. We evaluated the work of breathing and the synchronous characteristics to spontaneous respiration, and found a more physiological ventilation mode with higher therapeutic gain than conventional modes.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：救急医学

キーワード：集中治療医学

1. 研究開始当初の背景

急性肺傷害は、呼吸器疾患のみならず、ショック、播種性血管内凝固症候群（DIC）、心不全、多臓器不全を併発することも多く、致

死的な経過をたどることもある。生体侵襲時には、細胞内で核内転写因子である NF- κ B が活性化され、細胞核内に移行し種々のサイトカイン遺伝子の転写活性を高め、白血球よ

りサイトカインが産生され、血管内皮細胞による接着因子の発現が誘導されやすい状況にある。これらの反応の開始点として微小循環系があげられる。多臓器不全への移行を防止するには微小循環を維持することが重要である。多臓器不全が惹起する病態には、炎症性サイトカイン、ケモカイン、プロテアーゼ、脂質メディエータ、活性酸素種が密接に関与し、白血球依存性の微小循環障害ではNF- κ Bなどの転写因子、および、活性酸素種の放出による組織破壊の関与が無視できないことが判明した。急性肺傷害の研究には長い歴史があるが、研究されるにつれ、原因によって異なる病態の複雑さが判明し、未解決な問題も多く、死亡率は高く、薬剤開発、治療装置、治療法の開発が待たれている。最近、人工呼吸療法においてもより生理的な換気モードが開発され、呼吸仕事量の減少が可能になっている。

2. 研究の目的

ショックモデルにおける肺傷害時の微小循環現象を家兎耳窓の微小循環を直視下に経時的に観察し、同時に血液中の細胞や内皮細胞相互間の補体反応、核内転写因子や活性酸素種の関与等を評価し、抗ショック薬による微小循環障害の治療経過を調べその効果を評価し、新しい治療への応用と発展させる。さらに急性肺傷害の呼吸管理についても、医原性肺損傷の予防、肺保護戦略、非侵襲的人工呼吸管理の導入を行い、人工呼吸の新しく開発された換気モードによる呼吸仕事量、生理学的変化について検討し、治療効果を判定する。

3. 研究の方法

(1) 基礎研究

- ①Rabbit ear chamber (REC) モデル作成：家兎の耳介にアクリル樹脂製透明窓を装着する。新生血管再生後この窓を通して毛細血管を3-CCDビデオテレビを装備し生体顕微鏡下にリアルタイムに観察する。
- ②敗血症性ショック：エンドトキシン (Sigma社製 E coli, B4 lipopolysaccharide ; LPS) を0.5~10mgを濃度を変えて生理食塩水に溶解し、20分かけて点滴静脈内投与する。
- ③心電図、動脈圧、中心静脈圧、心拍出量等の循環動態評価を行い、微小循環は血管径、血流速度、血流量を測定する。気管挿管下で呼吸管理を行い、血液ガス分析、気道内圧をモニターする。
- ④ショックおよび肺傷害に対する抗ショック薬などの治療効果を上記のパラメータで比較検討する。
- ⑤人工呼吸器の換気モードをかえて、肺酸素化能および肺微小循環系における肺への好中球浸潤、肺浮腫、肺血管の透過性を観察する。Edwards PediaSat Oximetry

Catheterを用いて、中心静脈血酸素飽和度を連続的にモニタリングする。48時間継続して死亡率を調べる。

(2) 臨床研究

- ①敗血症、重症肺炎、大量出血などの過大な侵襲が誘引となった急性肺傷害に対する人工呼吸療法：軽症例ではまず非侵襲的換気法NPPV (non-invasive positive pressure ventilation)を行い、重症例では気管挿管下でAPRV (airway pressure positive pressure ventilation)を行い、動脈血ガス分析、胸部X線、CT、理学所見で経過を観察し、人工呼吸器の設定随時調節し、臨床経過を検討する。
- ②集中治療室において自発呼吸補助を行い、人工呼吸器の換気モードPAV+ (proportional assist ventilation) とPS (pressure support) について、日本光電社脳波計 (EEG-9100) の呼吸解析機能、呼吸ピックアップ (TR-751T) を用いて、胸部-腋窩直下/腹部-臍部直上を体幹の外周変化を伸展変化として表現し、吸気伸展ピーク時の時間的位相変化は1呼吸の角速度表現で比較する。各モードの前後で呼吸数・換気量を確認、血液ガス分析・胸部X線撮影を施行、さらに健常ボランティアの自発呼吸と比較し、呼吸仕事量、自発呼吸への追従性を評価し、治療効果が高く、より生理学的な換気モードを検討する。

4. 研究成果

(1) 敗血症時の微小循環

敗血症の発症早期では血圧が保たれているにもかかわらず、微小循環障害が発生することがある。敗血症早期に微小循環が不良の患者は予後が悪いとも報告されている。従って敗血症で発症早期に微小循環を維持することは重要である。しかし敗血症で最初に障害が生じる末梢の微小循環動態の変動を実際にとらえ、その改善を報告した例は少ない。我々は急性敗血症モデルで細動脈の血管径、血流速度、血流量の変化および細静脈の白血球動態を兎耳窓法で生体顕微鏡下に観察した。

麻酔はペントバルビタール $30\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ を静注後、気管挿管をし、イソフルランで維持した。換気は人工呼吸器を用いた。Sigma社製エンドトキシン (E. coli lipopolysaccharide 055:B5 ; LPS) $0.3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ を生理食塩水20mLに溶解し、20分で点滴静注し、急性敗血症モデルを作成した。家兎をLPS非投与のコントロール群 (C群, n=6)、LPS投与群 (L群, n=10) に分け、6時間まで経時的に微小循環動態の測定を行った。LPS投与前の測定項目のすべての対照値を100%とし、それぞれの時点の変化率と比較した。血管内回転白血球数は細静脈の長さ $100\mu\text{m}$ を1分間に通過した

白血球数を計測し、血管内接着白血球数は細静脈の長さ100 μ mを1分間に30秒以上内皮に接着していた白血球数を計測した。

細動脈の血管径は対照値を100%とすると、6時間後はC群では95.1 \pm 4.4%、L群では50.2 \pm 12.4%となり、LPS投与で有意に低下した(p<0.005)。細動脈の血流速度および血流量も同様にLPS投与で有意に低下した(p<0.001)。回転白血球数はC群では対照値は2.8 \pm 2.3個、2時間後は3.3 \pm 2.1個、L群では対照値は2.4 \pm 1.9個、2時間後は19.9 \pm 6.2個となり、LPS投与で有意に上昇した(p<0.05)。接着白血球数はC群では対照値は0.83 \pm 0.75個、2時間後は1.3 \pm 1.0個、L群では対照値は0.95 \pm 0.92個、2時間後は8.7 \pm 3.2個となり、LPS投与で有意に上昇した(p<0.05)。LPSの投与で回転および接着白血球、血管内赤血球凝集現象がみられた。生存率はC群では1日目も2日目も100%(6/6)、L群では1日目は10%(1/10)、2日目は0%(0/10)であった。このように、家兎耳介の透明窓法を用いて、敗血症時の細動脈の血管径、血流速度および細静脈の白血球動態を直視下に観察した結果、敗血症早期で末梢の微小循環動態は不良となるという知見が得られた。

我々は、この敗血症モデルにおいて、微小循環改善薬の反応についてさらに検討している。これまで、我々は各種ショック時(出血性ショック、アナフィラキシーショック、低体温)の治療補助薬として微小循環改善作用のある合成、抽出の蛋白分解酵素阻害薬(ウリナスタチン)を用いてきた。敗血症では血管内皮に粘着した好中球が大量の好中球エラストラーゼを放出し、微小循環障害をきたし、臓器障害へと進展する。ウリナスタチンは好中球エラストラーゼの放出を抑制し、血管内皮傷害に伴う透過性亢進を抑制し、微小循環を改善するので、敗血症の微小循環障害にも有効だと考えられる。ウリナスタチンが敗血症に及ぼす効果としては、全身性の炎症反応、凝固・線溶異常、臓器傷害に対する保護もある。この作用の分子メカニズムとしては、諸臓器における炎症性サイトカインやケモカインの発現亢進に対する抑制効果、フィブリノーゲンの産生抑制、臓器への白血球集積の抑制などが考えられている。

ウリナスタチンと同様、生理的蛋白分解酵素阻害物質である活性化プロテインCはショックの治療薬として、期待され、重症敗血症で死亡率の高い症例の死亡率を改善させるといわれていた。しかし、最近、敗血症での死亡率の減少に効果を示さないことが報告された。また、敗血症に伴うDICでは、凝固反応の活性化とともに血管透過性亢進や接着分子の発現により血管内皮細胞障害が生じ、炎症性微小循環が障害され、臓器不全

へと進行する。2008年より日本で臨床使用されたリコンビナントトロンボモジュリンは、抗凝固作用と抗炎症作用を発現し、敗血症に伴うDICに効果を発揮すると考えられている。今後これらの効果について検討していく。

(2) 胸郭および腹壁伸展度の測定による自発呼吸に対する補助効果の比較：部分補助換気 PAV+ vs 圧支持換気 PSV

換気補助レベル設定が調整可能な部分補助換気(proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors; PAV+)は患者の自発呼吸努力に比例してflowとvolumeを補助する様式である。集中治療室において自発呼吸補助を行った患者を対象にPAV+と圧支持換気 pressure support ventilation; PSV)について、胸郭および腹壁伸展度を測定することにより自発呼吸に対する補助効果を比較した。24時間以上自発呼吸補助換気を行った患者8名を対象とした。PSVの換気圧は一時的にPAV換気モードへ移行させ、呼吸仕事量を指標にサポート率が50%になる換気量、または最高気道内圧とほぼ等しい値になるように設定した。胸郭および腹壁伸展度測定は脳波計の呼吸解析機能と呼吸ピックアップを流用し、胸部は乳線上を、腹部は胸骨下縁と臍の midpointを検出部位として体幹の外周変化を伸展変化として表現した。患者にはPSV換気を12~24時間施行後に動脈血液ガス分析、胸部X線撮影を行い、PAV+換気へ移行させ、12~24時間後の同様の測定を行った。伸展度合いの差異は振幅の相対的变化で表し、吸気開始から吸気伸展ピークまでの時間差は、呼吸周期を360度に規格化した角度で表現し比較した。胸部および腹部の伸展度はPSVを100%とすると、PAV+では胸部は112.0 \pm 2.7%で、腹部は118.0 \pm 3.7%で有意にPAV+で胸部と腹部の伸展が大きかった(p<0.0001)。そしてPAV+で腹部伸展度は、胸部伸展度に比し有意に大きかった(p<0.005)。胸部および腹部の吸気ピークに到達する時間はPAV+ではPSVに対して、胸部では平均7.6 \pm 3.6度(p=0.004)、腹部では平均12.2 \pm 2.7度(p=0.002)と、PAV+の方では短かった。PAV+がより自発呼吸により近く、補助呼吸の際に患者の負担を軽減していることが推測された。

(3) EVITA Infinity V500 の Smart Care Ver. 2 (SC.V2) の自発呼吸テスト (SBT) を使用した CPAP 時の PEEP titration

CPAPでは強制換気時に比して客観性、再現性を有する呼吸状態維持に適した PEEP 値を求める手法が少なく主観を含んだ経験的見地より決められている。我々は EVITA Infinity V500 の Smart Care.V2 を使用することで、客観性を有した CPAP 時の PEEP titration が可能となった。方法は強制換気

時の Low flow P-V loop 計測より把握した最大コンプライアンス獲得最少圧 (Pmci. i) を PEEP とした SC. V2 を開始し、維持期 (PSV=0、ATC=on、加温加湿、または PSV ≤ 5、ATC=on、HME) に酸素化能の低下や自発呼吸状態悪化が認められず SC V2 のガイドライン範囲内で評価された「SBT が完了しました」の表示が得られる最少圧を PEEP としている。結果は CPAP 時の酸素化や呼吸状態は良好に維持された。SC. V2 を使用することで操作者を選ぶことなく簡易に CPAP 時の PEEP titration が可能であり、患者の良好な呼吸状態維持に必要な PEEP 設定が可能であると考えられた。

(4) EVITA Infinity V500 の APRV Auto release 機構について

APRV モードは release 時間帯における内因性 PEEP (PEEPi) を獲得した換気が重要である。しかし一定時間で High peep と Release を繰り返す通常の APRV や自発呼吸同期型の BILEVEL では、自発呼吸時同期 Release と自発吸気同期型 High PEEP 移行のため低圧時間の延長による気道内圧低下が発生し、安定した PEEPi の維持が難しかった。当施設で導入した EVITA Infinity V500 が有する APRV Auto release では、High PEEP より Release 移行時は患者自発吸気を避けると同時に呼気 flow termination の設定が可能となった。また呼気抵抗増加時に発生する呼気時間延長に対しては、同時に動作する最大 Release 時間設定によって PEEPi の低下を防止することも可能であり、常に安定した PEEPi を維持することが可能となった。Auto Release を使用しない従来型 APRV も設定可能である。Auto release を使用することによって操作者を選ばない安定した PEEPi を維持した APRV を施行することが可能となった。

(5) EVITA infinity V500 の PC-PSV モードを使用した人工呼吸管理

小児気切中患者の気管内肉芽 YAG レーザー焼灼術後は止血確認のため安静を要し 24 時間人工呼吸管理を行う。我々は EVITA infinity V500 の PC-PSV で良好な結果を得た。PC-PSV モードの使用で導入より抜管までの管理が可能である。設定換気回数以下の呼吸数では A/PCV で、設定換気回数以上では PSV で動作する。吸気時間は Flow termination 設定のため吸気フローパターンに対応して吸気時間は増減するが最大は成人 4 秒、小児 1.5 秒で吸気時間延長は防止される。結果は全例において咳嗽反射時に発生する気道内圧上昇は発生しなかった。離脱可否の評価はチューブ抵抗補正未使用のもとに 10cmH₂O 以下の吸気圧で行い抜管が施行された。Flow termination 設定の A/PCV により吸気時間延長と咳嗽反射による気道内圧上昇は防止された。また患者が要求

する吸気時間が確保されるため自発呼吸に対する追従性は良好であった。PC-PSV は小児患者に対し臨床上有用であることが判明した。

(6) 気管挿管下に Fisher&Paykel 社製 OPTFlow570 を使用した人工呼吸早期離脱の効果

気管挿管患者の人工呼吸離脱に用いる T ビース法は呼吸仕事量が多く加湿も不十分で長時間の使用には不向きである。OPTFlow570 を使用して患者の早期人工呼吸離脱を可能とし、さらに長時間の維持が可能となった。人工呼吸施行脳神経外科患者 15 例に対し Smart care 又は PAV により離脱可能評価を得た後に専用酸素ブレンダー付流量供給装置、加湿加湿器 MR850、OPT570 を接続し自発呼吸による呼吸管理を行い挿管のまま ICU を退室した症例を対象とした。結果は人工呼吸離脱：3.2 日、ICU 滞在 9.4 日であった。

意識レベルが原因の気管挿管患者では人工呼吸が必須であるが陽圧換気による弊害を常に考慮しなければならない。本法では自発吸気時のフローサポートと人工呼吸時と同様の加湿加湿が得られ、呼吸仕事量の軽減と気道クリアランスが維持可能となった。OPT570 を使用し気管挿管患者の早期人工呼吸離脱が容易であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

1. 小森万希子. ショック時の微小循環。麻酔, 61: s86-96, 2012 査読無
2. Ichikawa J, Taira K, Nishiyama K, Endo M, Kodaka M, Kawamata M, Komori M, Ozaki M. Auditory evoked potential index does not correlate with observer assessment of alertness and sedation score during 0.5% bupivacaine spinal anesthesia with nitrous oxide sedation alone. J Anesth 26: 400-4, 2012 査読有
3. Nishiyama K, Sakaguchi Y, Sato T, Kodaka M, Komori M. Improvement of postoperative atelectasis in response to biphasic cuirass ventilation in a patient who was receiving noninvasive positive pressure ventilation at home. J Jpn Soc Intensive Care Med 19: 247-8, 2012 査読有
4. 市川順子, 小高光晴, 西山圭子, 金子吾朗, 星川由梨子, 川真田美和子, 高木耕一郎, 小森万希子. トロンボエラストメトリー (ROTEM) における新生児の血液凝固機能. 周産期新生児誌. 48: 7-10, 2012 査読有
5. 市川順子, 小森万希子, 西山圭子, 小高光晴, 川真田美和子, 尾崎 眞. 乳様突起は

亜酸化窒素による中耳腔の圧の上昇を緩衝する機能を有するか. 麻酔 61: 352-7, 2012 査読有

6. Ichikawa J, Kodaka M, Endo M, Nishiyama K, Mae M, Tomizawa Y, Komori M, Makoto O. Successful right middle lobe resection after left pneumonectomy with selective lobar blockade assisted by preoperative coronal multiplanar reformation images on 64 slice multidetector computed tomography. J Anesthe Clinic Res 2011. 2. 7 査読有

7. Endou M, Yasuhira A, Nishiyama K, Kodaka M, Mae, M, Komori M. Peri-operative management of a patient with bilateral giant bullae and pneumothorax in the context of severe pulmonary obstructive disease. J Anesthe Clinic Res 2011, 2:9 査読有

8. Ichikawa J, Kurata J, Nishiyama K, Kodaka M, Komori M. Postoperative analgesic requirement in abstaining smokers and non-smokers. J Tokyo Wom Med Univ 81:372-6, 2011 査読有

9. Nishiyama K, Sato T, Tsukamoto K, Kodaka M, Komori M. Comparison between proportional-assist ventilation and pressure support ventilation as assessed by measurement of thoracic and abdominal expansibility. J Tokyo Wom Med Univ, 81: 89-95, 2011 査読有

10. Nishiyama K, Komori M, Kodaka M, Tomizawa Y. Crisis in the operating room: fires, explosions and electrical accidents. J Artif Organs, 13:129-33, 2010 査読有

11. Hasegawa H, Nishiyama K, Miyazawa M, Tsukamoto K, Kodaka M, Komori M. Experience with Epidural and Spinal Anesthesia in a Patient with Severe Bilateral Stenosis of the Internal Carotid Arteries who Underwent Resection of the Transverse Colon. J Tokyo Wom Med Univ, 80:145-8, 2010 査読有

12. 西山圭子. 術前管理で知っておきたい知識. 臨床看護 36, 1127-38, 2010 査読無

13. 小森万希子. 術後管理で知っておきたい知識. 臨床看護 36:1157-71, 2010. 査読無

[学会発表] (計5件)

1. 西山圭子. 気管挿管下に Fisher&Paykel 社製 OPTFlow570 を使用した脳神経外科患者の人工呼吸早期離脱の試み, 第40回日本集中治療医学会学術集会, 2013. 3. 1, 松本

2. 西山圭子. EVITA Infinity V-500 および Babylog VN500 の PC-PSV モード使用経験, 第34回日本呼吸療法医学会学術総会, 2012. 7. 14, 沖縄

3. 小森万希子. ショックと微小循環 (招請講演), 日本麻酔科学会第59回学術集会, 2012. 6. 9, 神戸

4. 西山圭子. EVITA infinity の smart care Ver.2 の自発呼吸テストを使用 CPAP 時の PEEP titration, 第39回日本集中治療医学会学術集会, 2012. 2. 28, 幕張

5. 西山圭子. 当 ICU における PEEP Titration とその効果, 第38回日本集中治療医学会学術集会, 2011. 2. 25, 横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西山 圭子 (NISHIYAMA KEIKO)
東京女子医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 00155532

(2) 研究分担者

小森 万希子 (KOMORI MAKIKO)
東京女子医科大学・医学部・教授
研究者番号: 60178332

富澤 康子 (TOMIZAWA YASUKO)
東京女子医科大学・医学部・助教
研究者番号: 00159047