

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461146

研究課題名(和文) 可変圧負荷安静呼吸フロー測定装置の開発

研究課題名(英文) Development of the pressure variable controlled tidal expiratory flow monitoring device

研究代表者

小川 浩正(Ogawa, hiromasa)

東北大学・環境・安全推進センター・准教授

研究者番号：90361162

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、呼吸器診療において基本的な検査でありながら、測定の困難性から普及がすすんでいないスパイロメトリーの代替となる、被検者協力の必要性がなく測定が簡単な測定機器を開発することを目的としました。今回、安静呼吸中に口腔内に陰圧を負荷し、その陰圧の負荷の程度により変化する安静呼吸フローを測定する機器を開発しました。そして、陰圧負荷度を多段階に変化させることで得られる安静呼吸フローパターンの変化より、換気障害をスクリーニングすることが可能とあることを確認しました。

研究成果の概要(英文)：This aim is to develop a new cooperation-free simple measuring device as a substitute for spirometer. We have developed a new device to monitor the change in tidal expiratory flow by applying variable negative pressure at the mouth during tidal expiration. The tidal expiratory flow increased by increasing the negative pressure during tidal expiration. The reduction in increment of the tidal expiratory flow occurred in obstructive ventilatory impairment. The change in increment of the tidal expiratory flow by variable negative expiratory pressure was shown to be useful for detecting ventilatory impairments. This result suggests that this new cooperation-free simple measuring developed device, is a substitute for spirometer.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：呼吸機能 換気障害診断

1. 研究開始当初の背景

COPD は、罹患数そして死亡数が、世界的に増加しており、早急な対応がもとめられている疾患である。国内においては、未診断未治療の潜在患者が多く、厚生労働省の第二次「健康日本 21」にも、COPD の啓発事業が盛り込まれ、「COPD の認知率を現状の 25% から 2022 年度に 80% まで引き上げる」という目標が掲げられている。これまでの大規模臨床研究から明らかになっていることは、早期介入の重要性である。早期介入により、経年変化の抑制、増悪抑制、死亡率低下などが可能とされている。しかしながら、COPD 早期においては、労作時呼吸困難等の症状を訴えることはなく、無症状の中から、COPD 患者を掘り起こす必要がある。COPD 診断は、気管支拡張薬吸入後の一秒率が 70% 未満と定義されており、スパイロメトリー検査が必須である。一般医家に通院している 40 歳以上の高血圧や高脂血症患者の喫煙者の約 4 分の 1 が COPD であることが報告されており(古賀丈晴, 相澤久道, 他. 潜在的 COPD の疫学調査. 呼吸. 2006; 25: 801-6)、一般医家に通院中の 40 歳以上の喫煙者にスパイロメトリー検査をおこなうことが無症状の COPD 患者を早期に効率よく掘り起こすには大事であるといえる。したがって、早期発見のためには、一般医家の協力を得て、通院患者にスパイロメトリー検査をおこなってもらうことが大切であるといえる。それでは、一般医家におけるスパイロメトリー機器の有無そして機器の運用状況はどのようなものであろうか。われわれは、東北地方の一般医家 2884 施設(呼吸器科、内科、循環器科を標榜)を対象にスパイロメトリー検査に対する実態調査を 2009 年におこなっている。結果、51% の一般医家がスパイロメータを有しているものの、実際に臨床で運用していたのは約 25% の一

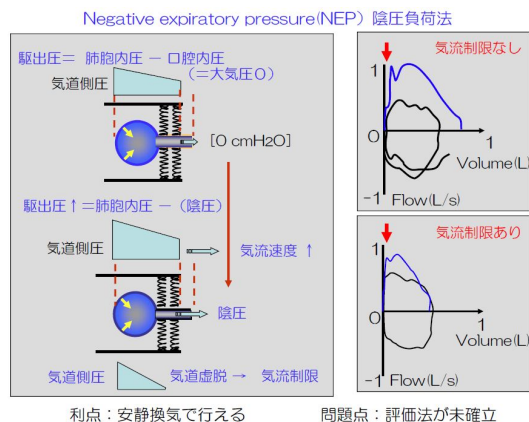
般医家で、多くの一般医家の先生方がスパイロメータを診療に利用していない実態が明らかとなった。その理由として、一般医家の半数以上の 53% で「手技」の問題をあげていた。スパイロメトリー検査を行うには、患者に指示通りに呼吸をおこなってもらう必要がある。また、信頼に足る結果を得るためには検者の熟達度が要求される。説明から測定、結果をえるまでに時間がかかり、日常診療におわれる一般医家の、スパイロメータの利用を躊躇させていることが明らかとなった(呼吸フォーラム in 仙台)。これらの調査からいえることは、一般医家の先生方において、スパイロメトリーの臨床での運用は難しく、手技が容易で、被検者の協力の必要性がない、そして、スパイロメトリーと同等の結果がえられる検査機器の開発が求められていると考えられる。

2. 研究の目的

安静呼吸下での測定、測定の自動化、スパイロメトリー検査精度と同等、を可能とする呼吸機能測定機器の開発

3. 研究の方法

安静呼吸下での呼吸機能測定法として、安静呼気時に陰圧を負荷することで得られる陰圧負荷時安静呼気流速を評価する Negative expiratory pressure (NEP)法を基礎として、負荷陰圧を多段階に変化させ、それぞれの陰圧時の安静呼気流速を測定簿描画させる測定機器を開発し、スパイロメトリー値と比較し、スパイロメトリーの代用となる指標を確立することにある。加えて、臨床上簡便な測定プロトコルを決定する。

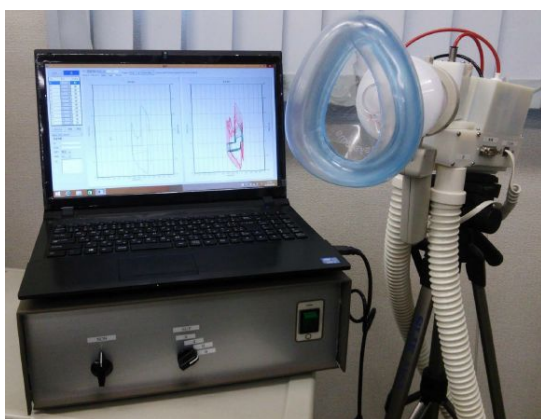
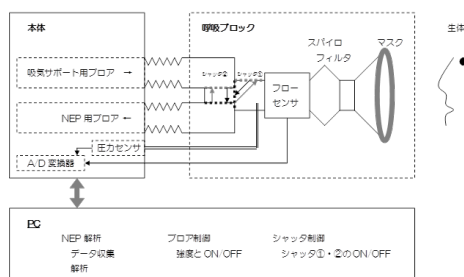


4. 研究成果

(1) 機器開発

機器仕様は、1. 呼吸流速を常時モニタリング、2. 吸呼気時に圧負荷が可能、3. 圧負荷のタイミングが変更可能、4. 1回の試技で、多段階の陰圧負荷が可能 をとし、以下のシステムブロック図に基づいて機器を製作した。

NEP 制御システムブロック図



(2) 測定プロトコール

陰圧負荷範囲は、 $-5\text{cmH}_2\text{O}$ ~ $-15\text{cmH}_2\text{O}$ で $1\text{cmH}_2\text{O}$ ごとの間隔で 11 段階の陰圧負荷を与えることとした。

安静呼気時に陰圧負荷をかけると時に二峰性波形をとること、呼気開始時に陰圧負荷を

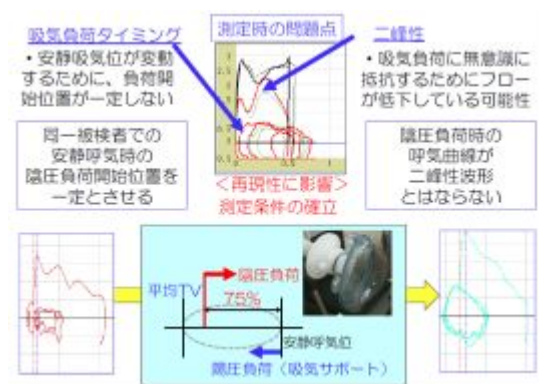
かけると安静呼吸量が安定しないことから、再現性がえられない問題がいられていた。二峰性波形の出現は陰圧負荷に抗する生体反応と考えられ、呼気開始時より呼気動作中の陰圧負荷の場合、二峰性がとりにくいことから、陰圧負荷タイミングを呼気開始時より遅らせることとした。また、呼気流速をみると、呼気流速が早いほど、陰圧負荷時に二峰性がおこることがすくないことから、安静呼吸を早めるために、吸気時に吸気補助圧として陽圧負荷を吸気開始にかけることとした。加えて、従来呼吸機能測定は筒形のマウスピースを加えて行われるが、それによる口腔内筋の緊張も陰圧負荷に対する筋緊張を高め二峰性波形出現に寄与していることが明らかになり、測定にはフルフェイスマスクを使用させ、口腔内筋に不必要な筋の緊張がかからないようにした。また、安静呼吸量の不安定性に関しては、安静呼吸データを集積し、平均安静呼吸量の 75%位で陰圧負荷をかけることで、常に一定の気量位での変化がとれることがあきらかとなった。これにより呼気流速があがり、二峰性出現することがすくなくなった。二峰性波形が出現しない、吸気負荷圧および呼気時の陰圧負荷タイミングを検討したところ、吸気負荷圧は、安静呼吸数+2となる陽圧とすること、呼気時の陰圧負荷タイミングは、平均安静呼吸量の75%位とすること、二峰性波形をとらない再現性のある波形が測定できることがあきらかとなった。安静呼吸量の安定のため、負荷陰圧は1回の試技で連続的にかけることとした。そのためには、負荷終了は安静呼気位に達した時点で陰圧負荷は終了することとした。

最終的に決定した測定プロトコールは以下の通りとなる。フルフェイスマスクを使用し、被検者はかるく口を開けた状態とする。

安静呼吸を測定し、安静呼気位が比較的安定となることは確認する。通常すみやかに安静呼気位は安定するものの、安定しない場合

は、一度、測定を中止し、時間をおいてから、再度安静呼吸位の安定をみること。安静呼吸位を確認したら、ベースの安静呼吸量を定めるため、吸気時に陽圧負荷を開始する。吸気時陽圧は、安静呼吸数+2 となるように調整する。吸気時陽圧量が決定したら、測定開始、ベースの安静呼吸量は測定開始後安静呼吸位が安定した後の3呼吸の平均とする。

ベースの安静呼吸量測定後、自動的にその後の安静呼吸時、ベースの安静呼吸量の75%位で陰圧負荷を開始する。陰圧負荷は、その後の呼吸周期に入ることとなる。負荷陰圧はランダムとし、1回の試技で、3-4段階の陰圧をかける。3回の試技で負荷範囲の圧すべてを網羅するようにする。



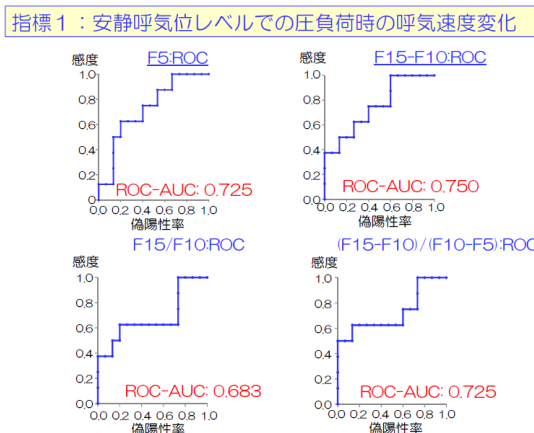
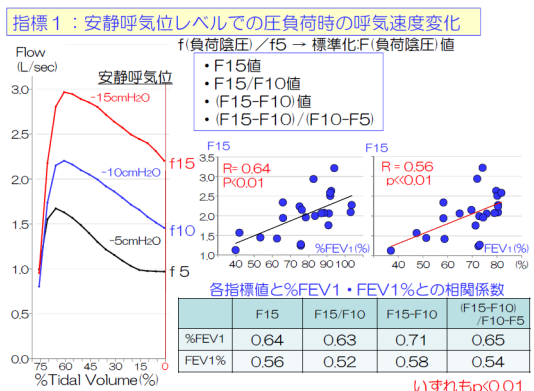
(3)測定指標

測定指標として、[指標1]安静呼吸位呼吸速度、[指標2]呼吸流速曲線面積を検討した。

[指標1]安静呼吸位呼吸速度 F(p)

-5cmH20時の安静呼吸位呼吸速度 f5 に対する -10cmH20、-15cmH20 時の安静呼吸位呼吸速度 f10、f15 の変化値 F10、F15 について、検討した。検討指標値として、F15、F15/F10、F15-F10、(F15-F10)/(F10-F5)を設定した。いずれの値も、スパイログラムの%一秒量、一秒率と有意な正の相関をみとめたものの、相関係数は、%一秒量と、F15 : 0.64、F15/F10 : 0.63、F15-F10 : 0.71、(F15-F10)/(F10-F5):0.65 であり、一秒率と、

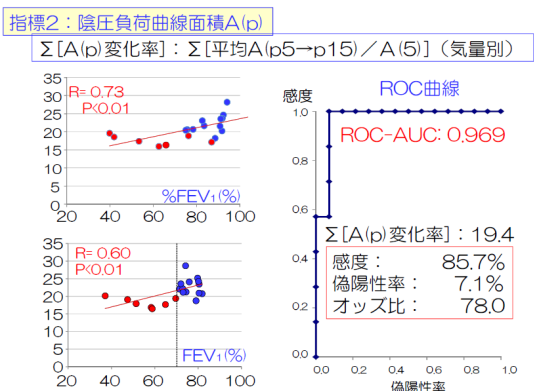
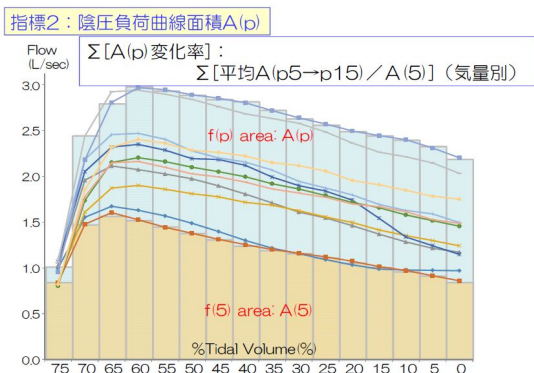
F15 : 0.56、F15/F10 : 0.52、F15-F10 : 0.58、(F15-F10)/(F10-F5) : 0.54 であった。一秒率 < 70% (閉塞性換気障害) に対する各検討指標値の ROC 解析をおこない ROC-AUC を求めると、F15 : 0.725、F15/F10 : 0.750、F15-F10 : 0.683、(F15-F10)/(F10-F5) : 0.725 といずれの検討指標値も 70% 台の診断精度にとどまった。



[指標2]呼吸流速曲線面積 A(p)

-5cmH20 負荷時の呼吸流速曲線面積を A(5) とし、-6~-15cmH20 時の呼吸流速面積を A(p) として、気量別に負荷陰圧時の呼吸流速面積の平均 A(p5 p15)を A(5) に対する変化率 [平均 A(p5 p15) / A(5)] をもとめ、全気量としてあらわした数値 [A(p)変化率] : [平均 A(p5 p15) / A(5)] を検討指標値とした。[A(p)変化率]は、%一秒量、一秒率と正の相関を示し、相関係数は%一秒量が 0.73、一秒率は 0.60 であった。閉塞性換気障害診断に対する ROC 解析を行うと、感度 85.7%、特異度 7.1% であり、[A(p)変化率]の

ROC-AUC=0.969 と極めて高い値を示しており、診断精度が極めて高いことが明らかとなった。



以上より、スパイロメトリーと同等の診断精度をもって、閉塞性換気障害を鑑別する指標として、[呼気流速曲線面積 A(p)変化率]が適用できることが明らかとなった。

<研究成果まとめ 及び 今後の展望>

以上より、スパイロメトリーと同等の診断精度をもって閉塞性換気障害を診断できる機器を開発した。今後、新規開発した機器を用いて、拘束性換気障害、混合性換気障害を鑑別する指標を確立し、多施設で検証を行うことを予定している。研究期間を通して、新規開発および確立した点を精査し、特許申請にたる要件がある場合は検討し進めていく予定であるとともに、製品化も積極的にすすめていくことを考えている。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

1) 小川 浩正、黒澤 一、色川 俊也、大河内 真也、荒川 梨津子、三浦 絵美里、新國 悦弘、一ノ瀬 正和 新しい呼気陰圧負荷機器の開発：換気障害指標の確立 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会ミニシンポジウム MS6、2016 年 4 月 8 日国立京都国際会館 (京都)

2) 小川浩正、色川俊也、大河内真也、黒澤一、一ノ瀬正和 新しい呼気陰圧負荷機器の開発 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会 PP467、2015 年 4 月 18 日東京国際フォーラム (東京)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

http://sendai-cyber.icr-eq.co.jp/project/development/files/development_05_03.pdf

6. 研究組織

(1)研究代表者

小川 浩正 (OGAWA Hiromasa)

東北大学・環境・安全推進センター・准教授
研究者番号：90361162

(2)研究分担者

黒澤 一 (KUROSAWA Hajime)

東北大学・環境・安全推進センター・教授
研究者番号：60333788

色川 俊也 (IROKAWA Toshiya)

東北大学・環境・安全推進センター・准教授
研究者番号：70375179