

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861230

研究課題名(和文) PEEPが人工呼吸管理中の自発呼吸努力に与える影響の解明

研究課題名(英文) The impact of PEEP on the strength of spontaneous effort in ARDS

## 研究代表者

吉田 健史 (Yoshida, Takeshi)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：50725520

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：ARDS患者によくみられる強い呼吸努力は、人工呼吸器関連肺傷害を引き起こしARDSの死亡率をさらに悪化させる要因の一つである。筋弛緩の使用が重度ARDSの死亡率を低下させるが、筋萎縮などの合併症から他の治療法を見出すことが急務であった。本研究では、PEEPの付加で呼吸努力を有効に減少させることができ、その結果CT上肺の改善を認め、また組織学的にも肺傷害を軽減させることができた。本研究は、世界に先駆けて筋弛緩以外で初めて患者の自発呼吸努力を抑制させることを証明した。普段の人工呼吸器の設定を少し変えるだけで、呼吸努力を抑制、肺傷害を軽減させたことは人工呼吸管理に大きな進歩をもたらすと思われる。

研究成果の概要(英文)：The vigorous spontaneous effort during mechanical ventilation in severe ARDS will cause ventilator-induced lung injury, contributing to increased mortality in ARDS. Thus, short term use of muscle paralysis was proven to reduce the mortality of severe ARDS, but alternative strategy is needed considering it will potentially be associated with muscle weakness. This study shows that the application of PEEP can reduce spontaneous breathing, leading to better distribution of lung aeration in CT, and less histological lung injury. This is the first demonstration that we can reduce the harm of spontaneous breathing in severe ARDS without paralyzing patients. This will be quite important because we can minimize the spontaneous breathing associated lung injury, but with preserving muscle function.

研究分野：人工呼吸管理

キーワード：ARDS 人工呼吸 人工呼吸器関連肺傷害

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) -ARDSは高い死亡率を有する疾患-

ARDSとは、肺炎、敗血症や手術など生体に高度侵襲が加わった後に急速に進行する低酸素血症のことであり、ほぼすべての患者は人工呼吸管理を必要とする。さらに ARDS の死亡率は 27%~45%と依然高率であること(JAMA 2012)から、ARDS に対する人工呼吸管理法は救急集中治療分野で最優先の研究課題である。

### (2) -人工呼吸管理中の呼吸努力が ARDS の死亡率を増加させる-

我々は世界に先駆けて、人工呼吸中の強い自発呼吸が肺傷害を悪化させることを動物実験で証明し(Crit Care Med 2012, 2013, Am J Respir Crit Care Med 2013)、また大規模臨床試験でも重度 ARDS に対する筋弛緩の使用が死亡率を低下させることの裏付けにもなった(N Engl J Med 2010)。こうした研究により、人工呼吸器からの圧だけでなく患者の呼吸努力によって発生する陰圧の胸膜圧を合わせた圧(i.e. 経肺圧)を安全域内に管理することが肺傷害を軽減させることには重要であることが明らかになった。

### (3) -どのようにして呼吸努力を抑制させるか-

筋弛緩の有効性が示されているが、筋委縮を起こす可能性があるため短期間の使用に制限されている。従って、筋弛緩をせずとも過剰な自発呼吸努力を安全に、副作用なくコントロールして経肺圧を管理する方法が急務であった。

## 2. 研究の目的

今回我々は、横隔膜の収縮機序に着目した。横隔膜の収縮率は横隔膜の湾曲率に比例する。今回我々は、人工呼吸管理中に PEEP(呼吸終末圧)を高くし、横隔膜の湾曲率を低下平坦化-させることで、1)自発呼吸努力が減少する、2)経肺圧が減少する、3)結果、CT 上肺含気分布の改善及び病理組織学的に肺傷害が軽減するという仮説を立てた。

## 3. 研究の方法

### (1) -ウサギ急性肺傷害モデル作成-

適切な鎮静鎮痛下、生理食塩水による肺サーファクタント除去後、さらに1時間かけて人工呼吸器関連肺傷害モデル(重度 ARDS モデル)を作成した。

### (2) -プロトコール-

無作為に4群に分けた:

- ① 自発呼吸温存 + 低い PEEP
- ② 自発呼吸無(筋弛緩) + 低い PEEP
- ③ 自発呼吸温存 + 高い PEEP
- ④ 自発呼吸無(筋弛緩) + 高い PEEP

6時間の肺保護換気を行った。

### (3) -評価方法-

人工呼吸管理中、1時間ごとに呼吸循環のパラメーター測定を行った。また吸気経肺圧は吸気終末気道内圧 - 食道内圧 として計算

した。6時間の人工呼吸管理終了時に、dynamic CTを撮影し、肺含気分布の定量的評価を行った。最後に、摘出肺をホルマリン固定後、腹側から背側にかけて3領域に分割(腹側肺、中間肺、背側肺)し、それぞれの肺領域で病理組織学的に肺傷害評価を行った。

## 4. 研究成果

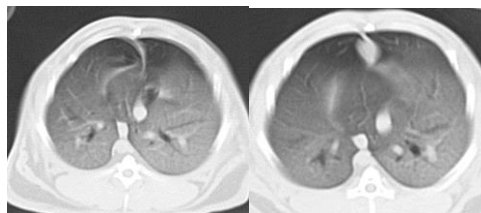
### (1) -呼吸パラメーター-

高い PEEP 群は、筋弛緩をしても自発呼吸を温存していても、良好な酸素化能を保つことができた(400mmHg前後)。それに対して、低い PEEP 群は、自発呼吸を温存した群の方では一時的に酸素化能が改善したが6時間後には酸素化能に差はなく100mmHg前後まで低下した。

### (2) -呼吸努力と経肺圧-

(仮説通り)高い PEEP 下、自発呼吸を有意に軽減させることができた。その結果、経肺圧は筋弛緩下と同じ値を保つことができた。しかし PEEP が不十分である状況下に自発呼吸を温存すると、呼吸努力がコントロールできず経肺圧が非常に高くなった。

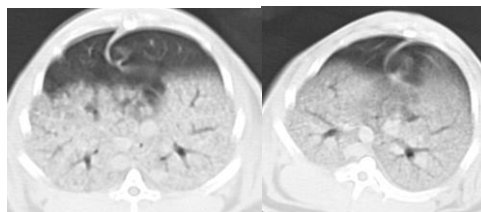
### (3) -CT-



自発呼吸温存 + 高い PEEP (左)

自発呼吸無(筋弛緩) + 高い PEEP (右)

この CT から明らかなとおり、高い PEEP 下であれば重度 ARDS に自発呼吸を温存しても肺含気分布は(筋弛緩時と同じように)保たれていた。

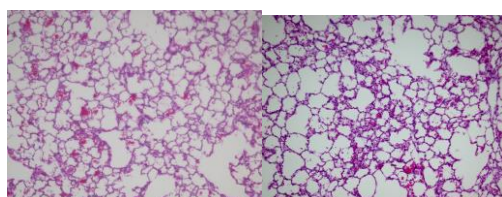


自発呼吸温存 + 低い PEEP (左)

自発呼吸無(筋弛緩) + 低い PEEP (右)

低い PEEP 下では、自発呼吸を温存した方が無気肺(濃い白)が多く発生していた。

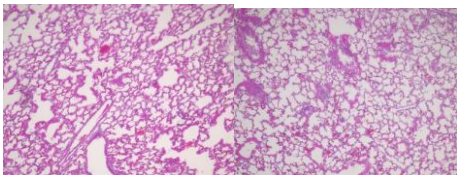
### (4) -病理組織学的評価-



(HE 染色: 100 倍)

自発呼吸温存 + 高い PEEP (左)  
自発呼吸無(筋弛緩) + 高い PEEP (右)

この病理写真からも明らかなおりに、高い PEEP 下であれば重度 ARDS に自発呼吸を温存しても組織学的肺傷害の進行を抑えることができる。



(HE 染色: 100 倍)

自発呼吸温存 + 低い PEEP (左)  
自発呼吸無(筋弛緩) + 低い PEEP (右)

低い PEEP 下では、自発呼吸を温存した方が肺胞壁の肥厚、好中球の浸潤が著明である。

以上から導かれる結論は以下の通りである:

①重度 ARDS であったとしても高い PEEP 下を付加することで、自発呼吸は安全に温存することができ(経肺圧を抑えることができる)、CT また組織学的評価でも肺傷害の進行を抑えることができた。

②PEEP が不十分である時、自発呼吸を温存するとその呼吸努力は非常に強くなり経肺圧のコントロールが困難になる。結果、CT また組織学的に肺傷害が進行する。こうした状況でも、自発呼吸を温存すると、(普段患者の状態を評価するために測定する)酸素化能は一時的に改善するので注意が必要である。

臨床現場では、死亡率の高い重度 ARDS に必ず伴う過剰な自発呼吸努力をいかに軽減させるか日々苦慮しており、本研究により高い PEEP で自発呼吸努力を軽減させることを、世界で初めて明確に提示することができた。PEEP の付加という独創的な手法は筋弛緩とは異なって、安全かつ簡便な管理法であるために非常に意義のあるものと考えられる。

次の目標は、臨床試験で PEEP の自発呼吸に対する効果(呼吸努力を軽減する)を確かめることである。

#### 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 5 件)

- ① Yoshida T, Roldan R, Beraldo M, 以下略 8 人. Spontaneous Effort during Mechanical Ventilation-Maximal Injury with Less PEEP. *Critical Care Medicine* 2016 in press 査読有  
doi: 10.1097/CCM.0000000000001649

- ② 吉田健史, 竹川良介, 小倉裕司. ARDS の新たな治療戦略, *日本臨床* 2016; 74: 279-284 査読無

- ③ 吉田健史, 小倉裕司. 肺生理学的観点からみた新たな ARDS 管理. *救急医学* 2015; 39: 700-711. 査読無

- ④ 吉田健史, 内山昭則, 藤野裕二. 食道内圧と経肺圧, *ICU と CCU* 2015; 39: 585-594. 査読無

- ⑤ Yoshida T, Uchiyama A, Fujino Y. The role of spontaneous breathing during mechanical ventilation: Normal lung versus injured lung. *Journal of Intensive Care* 2015;3(18). 査読有  
DOI: 10.1186/s40560-015-0083-6

[学会発表] (計 7 件)

- ① Critical Care Physiology Rounds. Toronto, Canada. 2016/06/21 (招待講演)

吉田健史. The darkside of spontaneous breathing in ARDS.

- ② 第 43 回日本集中治療医学会学術集会. 神戸. 2016/02/12 (招待講演)

吉田健史. 肺保護換気戦略 up-to-date: 筋弛緩

- ③ 第 43 回日本集中治療医学会学術集会. 神戸. 2016/02/12 (招待講演)

吉田健史. PEEP の決め方

- ④ 第 11 回生体防御医学研究会.

名古屋. 2015/06/18 (招待講演)

吉田健史. 人工呼吸管理中の自発呼吸の功罪: Dynamic lung imaging で傷害肺をとらえる

- ⑤ 第 25 回 JSEPTIC セミナー. 千葉. 2015/03/7 (招待講演)

吉田健史. 自発呼吸温存時の人工呼吸管理について

- ⑥ 第 42 回日本集中治療医学会学術集会. 東京. 2015/02/10 (招待講演)

吉田健史. ARDS の人工呼吸管理-換気様式の選択-

- ⑦ 第 42 回日本集中治療医学会学術集会. 東京. 2015/02/10 (招待講演)

吉田健史. 人工呼吸管理に食道内圧測定は必要か?

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

吉田健史 (YOSHIDA Takeshi)

大阪大学医学部附属病院集中治療部 医員 (現 Physiology and Experimental Medicine, Department of Critical Care Medicine, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada)

研究者番号: 50725520

##### (2) 研究分担者 なし

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

Marcelo B.P. Amato (教授)

University of São Paulo Medical School,  
Pulmonary Division