

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10535

研究課題名(和文) 肺保護を目的として経肺圧(=気道内圧 食道内圧)を制御する新しい人工呼吸法の開発

研究課題名(英文) Development of new method of mechanical ventilation reducing transpulmonary pressure

研究代表者

内山 昭則(Uchiyama, Akinori)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：00324856

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：人工呼吸関連肺傷害の発生には経肺圧(=気道内圧 胸腔内圧)が関係する。経肺圧は強い自発呼吸努力によって増大し、肺傷害を引き起こす。自発呼吸努力を抑制し、経肺圧を軽減できる方法の開発が目的である。自発呼吸努力の制御には積極的なアルカリ化薬投与とPEEPレベルの調整を用いた。アルカリ化薬には重炭酸ナトリウムとトリメタロールを用いた。二酸化炭素吸入モデルにてアルカリ化薬の投与は自発呼吸下の分時換気量を減少させた。トリメタロールと重炭酸ナトリウムは髄液への移行に差がある可能性があった。また、人工呼吸中のPEEPを肺コンプライアンスが最大となる値にすると経肺圧を小さくでき肺保護換気となることが判明した。

研究成果の概要(英文)：Transpulmonary pressure PL (= airway pressure - intrathoracic pressure) is involved in the mechanical ventilation-associated lung injuries. PL is increased by a strong spontaneous breathing effort. The purpose of this study is to develop a method that can suppress spontaneous respiratory effort and reduce PL. Intravenous administration of alkalinizing agents and adjustment of PEEP level were used for control of spontaneous respiratory effort. Sodium bicarbonate and THAM (tromethamine) were used as alkalinizing agents. We used a rabbit model with respiratory failure. Administration of the alkalinizing agents decreased minute ventilation. THAM has more effective than sodium bicarbonate. There was a possibility that THAM and sodium bicarbonate had a difference in the transition to cerebrospinal fluid. When PEEP during mechanical ventilation was set to a value that maximized pulmonary compliance, PL can be reduced and lung protection ventilation will be obtained.

研究分野：集中治療医学

キーワード：人工呼吸 自発呼吸 肺保護換気 重炭酸ナトリウム トリメタロール 呼吸性アシドーシス PEEP

### 1. 研究開始当初の背景

ARDSnet から 2000 年に発表された研究から人工呼吸による肺傷害を起こさない肺保護を考慮した人工呼吸法が推奨されるようになって久しい。人工呼吸による肺傷害の発生機序は肺泡の過膨張と虚脱 再解放の繰り返しである。従来は気道内圧だけが重要視されていたが、人工呼吸中に肺にかかる圧は肺泡内圧と胸腔内圧の差の経肺圧であり、実はこの経肺圧が肺傷害と関連している。経肺圧を適正範囲に維持するように呼気終末気道陽圧 PEEP レベルを決定することが肺保護のために重要であるという報告がある (N Engl J Med 2008;359:2095)。また、現在の人工呼吸法では自発呼吸努力を残した人工呼吸が主流であるが、我々は自発呼吸努力の存在下での経肺圧に着目した。気道内圧を制限しても自発呼吸努力が強く、胸腔内圧の陰圧の程度が大きくなると経肺圧が過大になり肺傷害につながることを動物実験にて示した (Crit Care Med 2012; 41:1578)。次に重症肺傷害においては強い自発呼吸努力を残して人工呼吸を行うと経肺圧が過大となり肺傷害を悪化させ、筋弛緩薬を用いて自発呼吸努力を抑制し胸腔内圧の陰圧をなくすと経肺圧を小さくでき肺保護作用があることを示した (Crit Care Med 2013; 41:536)。患者臨床データでも急性呼吸不全患者における人工呼吸中の自発呼吸努力の存在は肺機能を改善するという報告 (Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:43) がある一方、急性重症肺傷害の初期に筋弛緩薬を投与して自発呼吸努力を消失させて調節呼吸を行ったほうが予後がよいという報告がある (N Engl J Med 2010; 363:1107)。このように人工呼吸中の経肺圧を適正範囲に維持することが肺保護のためには重要である。ベッドサイドでは通常、測定が難しい肺泡内圧の代わりに気道内圧を、胸腔内圧の代わりに食道内圧をもちいて経肺圧 (= 気道内圧 - 食道内圧) を評価している。しかし、この両者をコントロールして経肺圧を適正範囲に維持するためには自発呼吸努力を抑制して胸腔内圧を制御する方法が少ないことが問題である。現在、主な自発呼吸努力の抑制法は鎮静と筋弛緩があるが、鎮静では自発呼吸努力の抑制が難しいことが多く、筋弛緩は副作用が大きいという問題がある。

### 2. 研究の目的

経肺圧を適正範囲に維持するために自発呼吸努力を抑制して胸腔内圧を制御し、人工呼吸中の経肺圧を適正範囲に維持できる肺保護作用に優れた新しい人工呼吸法を開発することが本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

アルカリ化薬投与による呼吸性アシドーシス補正の自発呼吸努力の抑制と肺保護作用の検討

人工呼吸中の呼吸不全患者において自発呼吸努力の抑制法には鎮静と筋弛緩がある。しかし、深鎮静状態にしても自発呼吸努力の抑制が難しいことが多く、呼吸抑制作用の強い麻薬を使用しても呼吸数と分時換気量は抑制するが、一回換気量は逆に大きくなり経肺圧は小さく保てない。一回換気量を制限した人工呼吸設定を試みても経肺圧を小さくできずに肺保護できないということが多い。筋弛緩は短期的には急性の呼吸性アシドーシスの発生、長期的にも筋力低下といった問題点がある。これまでは呼吸性アシドーシスの補正は急性期にもあまり試みられてこなかったが、強い自発呼吸努力はアシドーシスが大きく関係しており、呼吸不全急性期において積極的な呼吸性アシドーシス補正によって自発呼吸努力を抑制し経肺圧を低く保つことが肺保護に有用な可能性を検討したい。アルカリ化薬としては二酸化炭素産生という問題点も多いが一般的な重炭酸ナトリウムと炭酸ガスを産生しない THAM (tromethamine) と用いる。この 2 剤による呼吸性アシドーシス補正の効果を二酸化炭素吸入呼吸不全モデルと気管支肺泡洗浄による肺傷害モデルとで比較した。

#### 二酸化炭素吸入呼吸不全モデル Preparation

モデルウサギは末梢静脈確保ののち、プロポフォル静脈投与により全身麻酔導入し、気管切開、内頸動脈にカニューレションして動脈圧測定、動脈血採血ルートを確保した。安定した後に二酸化炭素吸入を開始した。二酸化炭素吸入濃度は最初の実験では 5 % に固定した。次の実験では重炭酸ナトリウム投与によって発生する二酸化炭素の再吸入を考慮し、吸入二酸化炭素濃度を連続的に測定し、吸気二酸化炭素分圧が 3 群間で同じ 40 mmHg 前後となるように吸入気の二酸化炭素濃度を調整した。吸入開始し安定後、動脈ガス測定を行い塩基過剰 Base excess 10 を目標としてアルカリ補正を行った。初期量 (10 - BE) × 体重 × 0.35 mEq を 30 分かけて投与後、持続的に 3.5 × 体重 mEq/kg/h で 3 時間投与した。換気条件は肺保護換気を基準として低一回換気量となる呼気終末陽圧 PEEP 3 cmH<sub>2</sub>O、吸入酸素濃度 0.4、吸気時間 0.4 秒、プレッシャーコントロール圧 6 cmH<sub>2</sub>O とした。両実験において実験終了直前に後頭部から穿刺によって髄液と血液を採取しガス分圧測定を行った。人工呼吸中のガス流量、気道内圧と食道内圧を連続的に測定し、気道内圧と食道内圧の差から経肺圧を求めた。

#### 肺泡洗浄肺傷害モデル Preparation

モデルウサギは末梢静脈確保ののち、プロポフォル静脈投与により全身麻酔導入し、気管切開、内頸動脈にカニューレションして動脈圧測定、動脈血採血ルートを確保した。安定した後に肺泡洗浄を行った。肺泡洗浄は 38 の生食 20 mL/kg で 動脈血酸素分圧 PaO<sub>2</sub>/

吸入酸素濃度  $FiO_2 < 100 \text{ mmHg}$  となるまで行った。その後 30 分間、補助調節換気-プレッシャーコントロールモード、吸入酸素濃度 1.0、PEEP 0  $\text{cmH}_2\text{O}$ 、一回換気量 20  $\text{mL/kg}$ 、吸気時間 1.0 秒、換気回数 20 /min で肺傷害を起こす条件で換気し人工呼吸に伴う肺傷害モデルを作成した。安定後、動脈ガス測定を行い塩基過剰 Base excess10 を目標としてアルカリ補正を行った。初期量  $(10 - BE) \times \text{体重} \times 0.35 \text{ mEq}$  を 30 分かけて投与後、持続的に  $3 \times \text{体重} \text{ mEq/kg/h}$  で 3.5 時間投与した。換気条件は肺保護換気を基準として低一回換気量となる呼気終末陽圧 PEEP 3  $\text{cmH}_2\text{O}$ 、吸入酸素濃度 0.4、吸気時間 0.4 秒、プレッシャーコントロール圧 6  $\text{cmH}_2\text{O}$  とした。人工呼吸中のガス流量、気道内圧と食道内圧を連続的に測定し、気道内圧と食道内圧の差から経肺圧を求めた。

人工呼吸条件の調整による自発呼吸努力の抑制と肺保護作用の検討

経肺圧を低く保つことは肺保護換気に必要である。しかし、経肺圧は気道内圧と胸腔内圧の差であるため、単に気道内圧を上昇させるだけでは経肺圧の調整は難しい。経肺圧の低減に適した人工呼吸条件、とくに PEEP の効果についてウサギ肺胞洗浄による肺傷害モデルを用いて検討した。

#### Preparation

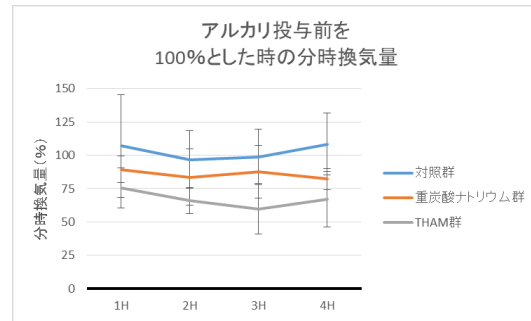
モデルウサギは末梢静脈確保ののち、プロポフォル静脈投与により全身麻酔導入し、気管切開、内頸動脈にカニューレションして動脈圧測定、動脈血採血ルートを確認した。肺胞洗浄は 38 の生食 20  $\text{mL/kg}$  で  $PaO_2/FiO_2 < 100 \text{ mmHg}$  となるまで行った。その後 30 分間、補助調節換気-プレッシャーコントロールモード、吸入酸素濃度 1.0、PEEP 0  $\text{cmH}_2\text{O}$ 、一回換気量 20  $\text{mL/kg}$ 、吸気時間 1.0 s、換気回数 20 /min で換気し人工呼吸に伴う肺傷害モデルを作成した。その後、ウサギの呼吸器系コンプライアンスを測定し、コンプライアンスが最良となる PEEP レベルを求めた。ウサギを 2 群に分け高 PEEP 群ではコンプライアンスが最も大きくなる PEEP 圧 + 1  $\text{cmH}_2\text{O}$ 、低 PEEP 群では PEEP 5  $\text{cmH}_2\text{O}$  とした。自発呼吸努力が出現の後、換気条件は PEEP 3  $\text{cmH}_2\text{O}$ 、吸入酸素濃度 0.4、吸気時間 0.4 秒、プレッシャーコントロール圧 6  $\text{cmH}_2\text{O}$  とし、低一回換気量の肺保護換気条件で 4 時間の人工呼吸を行った。人工呼吸中のガス流量、気道内圧と食道内圧を連続的に測定し、気道内圧と食道内圧の差から経肺圧を求めた。

#### 4. 研究成果

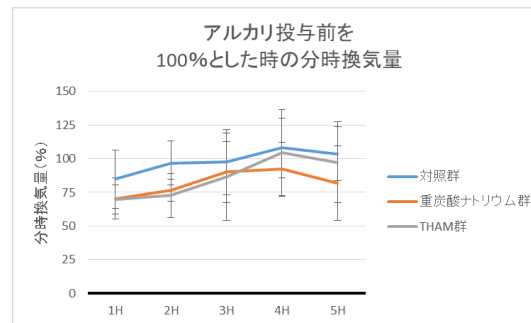
アルカリ化薬投与による呼吸性アシドーシス補正の自発呼吸努力の抑制と肺保護作用の検討

5% 二酸化炭素吸入下では THAM 投与によっ

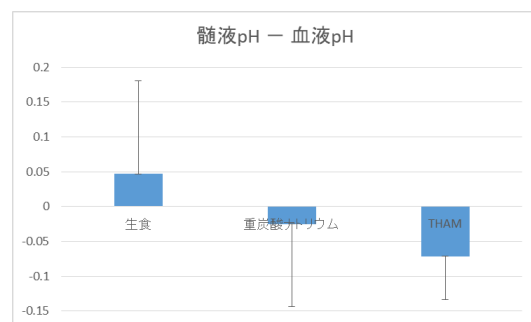
て分時換気量は抑制された。重炭酸ナトリウム投与では対象群と分時換気量の差は小さかった。



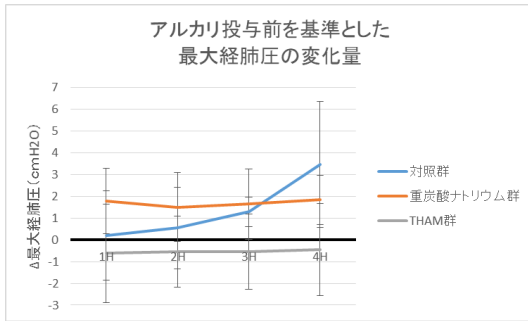
次に重炭酸ナトリウムから呼気中に発生する二酸化炭素の影響を除くために吸気二酸化炭素濃度を同一になるように調整したところ、重炭酸ナトリウムと THAM 投与では同様に分時換気量が抑制された。



また、実験終了時に測定した動脈血ガスと髄液データから THAM と重炭酸ナトリウムの作用の相違には髄液への移行が異なることが関連している可能性がある。

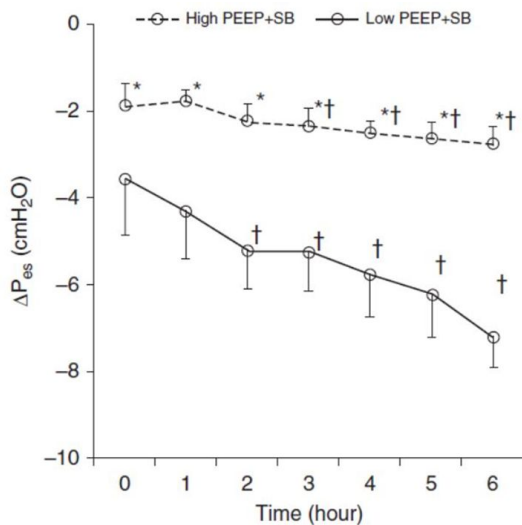


肺傷害モデルでは THAM 投与によって肺傷害に関連する最大の経肺圧の低減効果が認められた。



人工呼吸条件の調整による自発呼吸努力の抑制と肺保護作用の検討

気管支肺泡洗浄の肺傷害モデルにおいて2段階の PEEP が食道内圧に与える影響を比較した。HighPEEP 群はコンプライアンスが最大の点 +1 cmH<sub>2</sub>O、LowPEEP 群は 5 cmH<sub>2</sub>O とした。HighPEEP 群では食道内圧の低下が小さくなり、肺保護作用が認められた。



## 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1件)

Morais CCA, Koyama Y, Yoshida T, Plens GM, Gomes S, Lima CAS, Ramos OPS, Pereira SM, Kawaguchi N, Yamamoto H, Uchiyama A, Borges JB, Vidal Melo MF, Tucci MR, Amato MBP, Kavanagh BP, Costa ELV, Fujino Y. High Positive End-Expiratory Pressure Renders Spontaneous Effort Noninjurious. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 197(10):1285-1296.

[学会発表](計3件)

山下智範, 内山昭則, 小山有紀子, 吉田健史, 藤野裕士. 呼吸性アシドーシスに対するアルカリ投与の呼吸抑制作用の検討, 日本集中治療医学会学術集会. 札幌. 2017

Koyama Y, Yoshida T, Nakahashi A, Uchiyama A, Kawaguchi M, Yamamoto

H, Kavanagh PB, Fujino Y. Spontaneous Breathing During Mechanical Ventilation Injures Dependent Lung. American Thoracic Society International Conference 2017. Washington DC. 2017

Yamashita T, Koyama Y, Uchiyama A, Fujino Y. The impact of alkalinizing agents on breathing effort in lung injury model rabbits. American Thoracic Society International Conference 2017. Washington DC. 2017

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

内山昭則 (UCHIYAMA Akiori)

大阪大学大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 00324856

### (2) 研究分担者

藤野裕士 (FUJINO Yuji)

大阪大学大学院医学研究科・教授

研究者番号: 50252672

### (3) 連携研究者 なし

### (4) 研究協力者

山下智則 (YAMASHITA Tomonori)

小山有紀子 (KOYAMA Yukiko)

吉田健史 (YOSHIDA Takeshi)