

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：32101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20746

研究課題名（和文）重症呼吸不全患者に対する安全で効果的な気道クリアランス方法に関する検討

研究課題名（英文）Safe and effective of airway clearance techniques for patients with severe respiratory failure

研究代表者

櫻本 秀明 (Sakuramoto, Hideaki)

茨城キリスト教大学・看護学部・准教授

研究者番号：20755590

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000 円

研究成果の概要（和文）：重症肺障害をおこしたウサギに閉鎖式吸引を実施し、ガイドラインで推奨されてきた吸引圧と比較し、300mmHgの吸引圧でも酸素化にはほとんど影響がないことがわかった。また、前向き観察研究により実施される閉鎖式吸引手技はガイドライン推奨より深く高吸引圧であったが、合併症は少なく軽微であり重大な副作用は発生しなかった。痰により無気肺をおこしたブタに胸郭圧迫法を実施したが、排痰量を少量増加させるものの、酸素化や換気の改善はみられなかった。気道クリアランスには一定の患者協力と理解が必要である。その阻害因子の一つであるせん妄に関する実態調査とリスクファクター分析により過剰輸液がリスクであることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ガイドラインでは吸引圧を150mmHgまでとしているが、これは古典的な開放式吸引システムを使用によるデータに基づいている。現在ICUでは、閉鎖式吸引と呼ばれる気管吸引システムが主である。このシステムでは人工呼吸器からの送気、圧サポートにより肺虚脱が起こりにくいとされる。従って閉鎖式吸引では、ガイドライン推奨吸引圧より高い圧で気管吸引を実施しても合併症は起こりにくいことが考えられる。この仮説に基づき動物実験、観察研究を実施し、ガイドライン推奨よりも高圧でも大きな合併症が観察されないことを明らかにした。また気道クリアランス法に関してデータの少ない胸郭圧迫法の効果に関しても明らかにしている。

研究成果の概要（英文）：Closed suction was performed on rabbits with severe lung injury, and it was found that suction pressure of about 300 mmHg had little effect on oxygenation compared with suction pressure recommended by the guidelines so far. In the prospective observational study, closed suctioning was deeper and higher suction pressure than recommended by the guideline, but there were few complications and severe adverse events did not occur. Hard and brief manual rib cage compression combined with closed suctioning was safe and led to improvement of mucus clearance; however, no effectiveness was confirmed with regard to oxygenation and ventilation. Airway clearance requires some patient cooperation and understanding. We performed a risk factor analysis on delirium and found that excess fluid was one of the risks.

研究分野：クリティカルケア看護

キーワード：人工呼吸 気道クリアランス 気管吸引 胸郭圧迫法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

重症疾患患者の人工呼吸療法中の重篤な合併症のひとつに Ventilator induced lung injury (VILI)がある。近年、VILI を発症しやすいとされる Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) の患者群に対し、人工呼吸器設定を中心にこの VILI 予防を目的とした一連の研究がなされている (ARDS Network. N Engl J Med. 2000)。これらの一連の検討において肺胞の過膨張・過伸展の予防、無気肺領域及び無気肺周辺領域に生じる虚脱再開通による肺胞上皮細胞および血管内皮細胞の周期的な機械的ストレッチ (Cyclic opening and closing) などが重要な VILI 発生の要因であると考えられている (Lionetti V, et al. Curr Opin Crit Care. 2005)。

現在行われている VILI 予防の研究は、人工呼吸器設定に関するものがほとんどであるが、臨床では人工呼吸器設定以外の要因においても VILI が促進される可能性がある。ARDS 時の肺は、炎症に伴い血漿タンパクなどの肺胞腔や間質への漏出が起こり、同時に血漿タンパクは肺サーファクタントを傷害するため、特に肺胞虚脱、無気肺を生じやすい。そのため ARDS などの重症呼吸不全患者では、周期的な虚脱再開通を防ぎ VILI を予防するために、高い Positive End Expiratory Pressure (PEEP) を必要とする。一方で喀痰の吸引などによる気道クリアランス手技時に、この高い PEEP が解除され気道内圧が低下することで肺胞虚脱を生じる。その後人工呼吸療法の再開により速やかに、肺胞の再膨張が起こるわけである。VILI 発症のメカニズムのひとつに肺胞の虚脱・再開通にともなう周期的で機械的なストレッチがあり、臨床で頻回におこなわれる気道クリアランス手技によりこれが繰り返されると VILI をおこす可能性がある。

肺胞虚脱を起こしうる手技として、気管吸引 (endotracheal suctioning)、ハイパーインフレーションと呼ばれる模擬咳嗽をバックバルブマスクで行う方法や、呼気時に胸郭を用手的に圧迫し呼気流量を増加することで痰を出しやすくする呼気胸郭圧迫法などがある。こうした気道クリアランス手技は臨床において日常的に使用されている一方で、十分なエビデンスがないこともまた知られている。例えば、気管吸引に限っても、米国呼吸ケア学会の気管吸引に関するガイドラインで十分なエビデンスが示されておらず、安全で効果的な気管吸引に関する研究のニーズは高い。

2. 研究の目的

- 1) 動物実験による各気道クリアランス手技が呼吸パラメーターや肺組織へ与える影響とそのメカニズムを明らかにする
- 2) 基礎動物実験結果をもとに、より安全で効果的な気道クリアランス手技を確立し、ヒトにおける効果を検証する
- 3) 気道クリアランス時に患者協力が必要となることが多いが、阻害因子であるせん妄のリスクファクターを分析する

3. 研究の方法

1) 動物実験系の研究方法

(1) ウサギに対して、生理食塩水を使用し肺胞を洗浄実施し肺障害を作成した。肺障害作成後に、Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) を 10cmH₂O とした人工呼吸療法を実施した。その後の酸素化が安定した段階で酸素化の程度により障害レベルをわけ、重症および中等症の急性肺障害 (ARDS) と定義した。これらの ARDS を発症したウサギにおいて、高い PEEP 設定の人工呼吸療法下において 2 種類の気管吸引 (endotracheal suctioning) を実施し、各気道クリアランス手技による生体への影響を分析した。気管吸引は 15 分おきに 2 回実施した。気管吸引を開始後 3 時間まで繰り返された。途中経過を血圧、心電図モニタリング、血液ガス分析などで評価した。

(2) 人工喀痰を作製しブタの気管に注入することにより、無気肺を有したブタを作製した。この無気肺を有したブタに対して、呼強い圧迫を伴う呼気胸郭圧迫法 (Rib cage compression : RCC) を実施し、各気道クリアランス手技による生体への影響を分析した。注入された人工痰は 40ml でこの人工痰の回収率を評価、レントゲン撮影による無気肺領域の評価、血圧、心電図モニタリングデータ、血液ガス分析などによる呼吸器系パラメーターの評価を実施した。

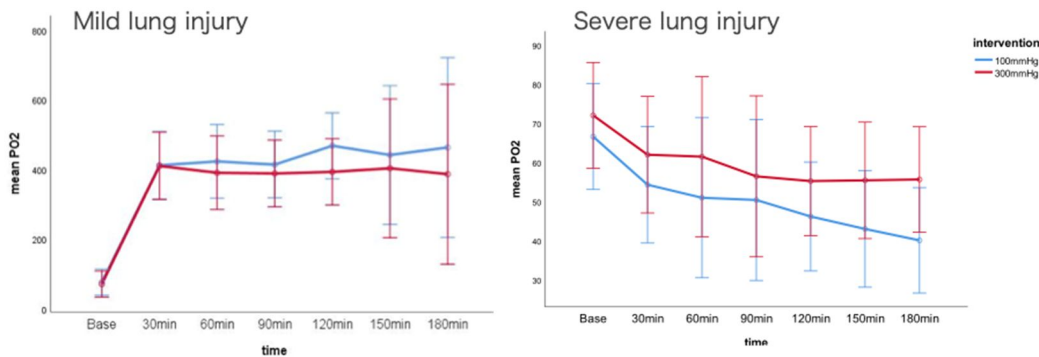
2) 人工呼吸患者を対象に看護師が行う吸引手技を直接観察法により前向き観察研究を実施した。吸引手技の観察に加え、吸引前後の生理学的変化等を観察し合併症を判断した。治療や介入を要さない軽微な合併症を、ベースラインから 20%以上の血圧、脈拍数、一回換気量の変化、ベースラインから 4%以上の SPO₂ 低下、新たな不整脈の出現とした。致死的不整脈の出現、呼吸状態悪化に伴う人工呼吸器設定の変更を重大な合併症とし合併症の出現率を求めた。データは記述統計を用いて分析した。

3) 単施設後ろ向きコホート研究。2015 年 4 月から 2017 年 3 月までに ICU に入室した患者のうち、48 時間以上の人工呼吸管理を有し、かつ 7 日以上 ICU 滞在した患者を対象とし、せん妄患者のリスクファクターを分析した。

4. 研究成果

1) 動物実験による気道クリアランス法の比較

(1) ARDS の作成段階でウサギの酸素化が安定せず、最終的に 20 羽の分析となった。重症肺障害群、中程度肺障害群とともに、吸引圧の差 (100mmHg 群 vs 300mmHg 群) による酸素化の経過に違いは観察されなかった。また、不整脈など合併症発生率にも差はみられていない。吸引方法の違い以外にウサギの体重、生理食塩水による洗浄回数、吸引開始前の酸素化などに差はみられなかった。



(2) 人工痰によるブタ無気肺モデルを使用し比較を行った。強い圧迫を伴う呼気胸郭圧迫法 (Rib cage compression: RCC) により、呼気流量を高め、痰の移動を促し喀痰吸引の効果を高めたが(非介入群 $1.2 \pm 0.9 \text{ml}$ vs RCC 群 $6.8 \pm 5.2 \text{ml}$, $p=0.018$)、注入された 40ml の人工痰に対する回収率は低く、酸素化および胸部レントゲンスコアの改善は見られなかった。この調査結果は、論文として投稿した

2) 観察期間中 85 名、171 ポイントの吸引手技を観察した。平均年齢 63 ± 16 歳、男性 75%、APACHE II スコア中央値 25 (21-29) であった。吸引手技のうち、閉鎖式吸引が 89%、開放式吸引が 11% であった。吸引圧の中央値は 263 (225-300) mmHg、ガイドラインで推奨される 150 mmHg 以下の吸引圧で実施した割合は 7% であった。吸引時間の中央値は 10 秒、1 吸引あたり 15 秒を超える手技を行っていた割合は 12% であった。また、91% で深い吸引手技が実施されていた。軽微な合併症は 15 件 (9%) であり、一回換気量の低下など呼吸器系 8 件 (3.5%)、脈拍数減少などの循環器系 7 件 (3.0%) であった。一方で、重大な合併症は観察されなかった。ガイドラインでは浅い吸引チューブの挿入、100-150 mmHg 以下の吸引圧を用いることなどが推奨されているが、実際に看護師が行う吸引は深い手技が多く、吸引圧は高いことが明らかになった。先行研究において、多くの看護師は推奨圧以上の吸引圧を用いることが示されており、この結果と矛盾しない。事前に定めた軽微な合併症が 9% で認められたが、胸腔内圧の変化や苦痛の緩和によるものと考えられた。臨床で実施される吸引手技はガイドラインの推奨と比較して、深く、高い吸引圧で実施されている。しかし、吸引による合併症は少なく軽微であり、また重大な副作用は発生しなかった。この調査結果は、学会における報告を行うとともに現在論文として投稿中である。

3) 期間中の対象患者は 118 名、平均年齢 65 ± 14 歳、APACHE II score は 21.0 (17.0-27.8)、ICU 死亡率は 14% であった。入室 7 日までのせん妄発症率は 69%、7 日間の DCFDs は 3 (0.25-5) 日であった。単変量解析において、入室初日の水分バランス、入室初日の体重増加、重症度、ミダゾラム投与量は有意に DCFDs と関連が見られた ($p < 0.05$)。さらに、重症度、性別、ミダゾラム投与量により統計学的に交絡因子の調節を行ったところ、入室初日の体重増加、入室初日の水分バランス増加はそれぞれ DCFDs の減少と関連性が認められた (OR, 0.89; 95% CI, 0.83-0.97; $p=0.005$, OR, 0.91; 95% CI, 0.84-0.98; $p=0.018$)。人工呼吸器患者において、入室初日の体液バランス増加は ICU 入室 1 週間のせん妄発症と関連があると考えられた。この調査結果は、学会における発表とともに論文として投稿した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Akira Ouchi, Hideaki Sakuramoto, Takeshi Unoki, Yasuyo Yoshino, Haruhiko Hoshino, Yasuaki Koyama, Yuki Enomoto, Nobutake Shimojo, Taro Mizutani, Yoshiaki Inoue	4. 巻 65
2. 論文標題 Effects of Manual Rib Cage Compressions on Mucus Clearance in Mechanically Ventilated Pigs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RESPIRATORY CARE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4187/respcare.07249	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akira Ouchi, Hideaki Sakuramoto, Haruhiko Hoshino, Yujiro Matsuishi, Tatsuya Sakaguchi, Yuki Enomoto, Tetsuya Hoshino, Nobutake Shimojo, Yoshiaki Inoue	4. 巻 7
2. 論文標題 Association between fluid overload and delirium/coma in mechanically ventilated patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1002/ams2.508	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Akira Ouchi, Yoshimi Hattori, Haruhiko Hoshino, Hideaki Sakuramoto
2. 発表標題 Association between fluid overload and delirium in mechanically ventilated patients
3. 学会等名 American Association of Critical Care Nurses 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大内 玲、櫻本 秀明、服部 温美、星野 晴彦、松田 武賢、相川 玄、岡本 麻由
2. 発表標題 人工呼吸器患者における入室初日の体液バランス増加はせん妄発症と関連がある
3. 学会等名 第45回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大内 玲, 大関 武, 相川 玄, 小林 俊介, 柴 優子, 中島 久雄, 松嶋 綾, 櫻本 秀明
2. 発表標題 看護師の吸引手技に関する実態調査
3. 学会等名 第15回 日本クリティカルケア看護学会学術集会
4. 発表年 2019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
研究協力者	大関 武 (Ozeki Takeshi)	筑波大学附属病院	
研究協力者	相川 玄 (Aikawa Gen)	筑波大学附属病院	
研究協力者	小林 俊介 (Kobayashi Shunsuke)	筑波大学附属病院	
研究協力者	下條 信威 (Shimojo Nobutake) (20462210)	筑波大学・医学医療系・講師 (12102)	
研究協力者	井上 貴昭 (Inoue Yoshiaki)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力 者	大内 玲 (Ouchi Akira)	筑波大学附属病院・集中治療室・看護師	