

令和 3 年 6 月 25 日現在

機関番号：84408

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11605

研究課題名(和文) 中心静脈圧波形を用いた経肺圧評価の有用性に関する基礎的研究

研究課題名(英文) Validation of a new method for estimation of the change in pleural pressure using the change in central venous pressure in various clinical scenarios: a pig model study

研究代表者

竹内 宗之 (TAKEUCHI, MUNYUKI)

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター(研究所)・その他部局等・集中治療科・主任部長

研究者番号：00774647

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：重症呼吸不全患者において、人工呼吸管理の最適化・個別化を行うために、胸腔内圧の変化を測定することは必須である。胸腔内圧測定の臨床における標準的手法は食道内圧測定であるが、手技が煩雑なため、臨床で普及していない。そこで我々は、重症患者の臨床で一般的に使用されている中心静脈カテーテルを用い、その圧波形から、簡単な校正方法で胸腔内圧の変化を推定する方法(cCVP法)を考案した。その精度を検証するために、様々な条件の呼吸不全モデルのブタを作成し、cCVP法と食道内圧測定を、直接胸腔内にカテーテルを挿入し測定する圧と比較した。その結果、cCVP法は、食道内圧と同等の精度で胸腔内圧の変化を推定できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胸腔内圧測定に基づく呼吸器管理は、重症呼吸不全患者の予後を改善する可能性がある。胸腔内圧測定の臨床における標準的手法は食道内圧測定であるが、手技が煩雑で特殊なカテーテルが必要なため、臨床で普及していない。これらの患者の予後を改善するためには、新たな胸腔内圧測定法の考案が必要である。重症呼吸不全患者には、しばしば中心静脈カテーテルが挿入されているため、中心静脈圧(CVP)を測定することは容易である。そこで、我々はCVP波形を利用したcCVP法を開発した。我々の方法は、簡便であり、特殊なカテーテルを必要としないため、胸腔内圧測定に基づく人工呼吸の普及と、その結果、予後改善に貢献できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In patients with severe respiratory failure, measurement of changes in pleural pressure is essential for optimization and individualization of ventilatory management. The gold standard of measuring pleural pressure is the measurement of esophageal pressure, but it is not widely used in clinical practice because of its complicated technique. Therefore, we developed a method to estimate changes in pleural pressure from the pressure waveform of a central venous catheter, which is commonly used in clinical practice for critically ill patients, using a simple calibration method (cCVP method). The accuracy of the method was tested using a pig model of lung injury. The animal study showed our cCVP method was able to estimate the change in pleural pressure with the same accuracy as that of esophageal pressure. Our cCVP method will simplify the measurement of changes in pleural pressure and may lead to the widespread use of pleural pressure measurement.

研究分野：集中治療医学

キーワード：人工呼吸関連肺傷害 中心静脈圧 食道内圧

## 1. 研究開始当初の背景

(1) **急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) 患者に対し胸腔内圧・経肺圧測定による予後改善が期待**  
ARDS の死亡率は 40% を超え、ECMO 使用率も 5% を超える(1)。重症 ARDS に対し、経肺圧 (= 気道内圧 - 胸腔内圧) を考慮した人工呼吸器設定を行うことで死亡率や ECMO 使用率が低下する可能性が示されていた(2,3)。

(2) **従来の胸腔内圧・経肺圧測定には問題があり、改善が必要**

これまでの経肺圧測定の標準的方法は、バルーンカテーテルを食道に挿入し、食道内圧を測定し、これを胸腔内圧として経肺圧を算出する方法であった。しかし、バルーンカテーテルを用いた胸腔内圧・経肺圧測定は、バルーン的位置や注入する空気の量の調整が難しく、そのため、実際に ARDS に対し食道内圧測定が行われる率は 1% に満たなかった(1)。経肺圧による呼吸器管理を一般的にし、ARDS の予後を改善するためには、より簡便で信頼できる経肺圧測定方法の考案が不可欠である。

(3) **中心静脈圧 (CVP) を用いた胸腔内圧・経肺圧評価の可能性**

ARDS を含む重症患者では、中心静脈カテーテルが一般的に使用されており、CVP の測定は容易である。胸腔内に留置された中心静脈カテーテルで測定する CVP は、呼吸に伴う胸腔内圧の変化を反映されることが知られている(4)。しかし、精度には限度があり、これまでは、CVP の波形を経肺圧の計算に用いることはなかった。

気道を閉塞したときには、自発呼吸努力や外的な胸郭の圧迫による胸腔内圧の変化はそのときの気道内圧の変化と一致することが知られている(5)。そこで、気道閉塞時の CVP の変化と気道内圧 (つまり胸腔内圧) の変化の比率を求め、それが短時間の間では一定であるとすれば、食道内圧測定用のバルーンカテーテルを用いずに、CVP 波形から胸腔内圧の変化を類推し、胸腔内圧・経肺圧を計算できるという仮説を立てた。

(4) **我々の考案した補正法**

我々は、7 名の呼吸不全小児において、この方法を用いて推測した胸腔内圧の変動値から求めた経肺圧値 ( $17.6 \pm 2.6 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) が食道内圧から計算する経肺圧値 ( $18.1 \pm 2.3$ ) に近い値を示す (相関係数 0.90 ( $p = 0.001$ )) ことをすでに確認している(6)。しかし、対象が小児の比較的軽症呼吸不全であったため、血管内容量の変化や、腹腔内圧の上昇を伴う成人の重症 ARDS 患者にも適応できるかは不明であった。

## 2. 研究の目的

CVP 波形を我々の考案した簡単な方法で補正することで、(血管内容量と腹腔内圧が異なる) 様々な条件下での胸腔内圧の変動測定に利用でき、その結果が、食道内圧測定と同等または、より正確に、胸腔内圧の変動を推定できるという仮説を、ブタを用いた動物実験で証明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) **実験動物準備**

対象はブタ 10 頭 (ハイボ種、体重約  $43.2 \pm 1.8 \text{ kg}$ 、雌) とし、体温は 37-39 に調整した。鎮静薬の筋肉注射後、左右耳介静脈に留置針を留置し、プロポフォル 6 mg/kg を静脈内投与して麻酔導入後、気管内挿管し、人工呼吸を行った。プロポフォル 3-5 mg/kg/時で麻酔維持、不動化のためベクロニウム 0.6mg/kg/時を使用し、輸液(生食)を 10ml/kg/時で開始し、それぞれ量を適宜調整した。食道バルーンカテーテルと、外科的に胸腔内にカテーテルを挿入し、圧を測定した (直接法)。尿道カテーテルを挿入し、膀胱内圧を測定した。右外頸静脈にダブルルーメン中心静脈 (CV) カテーテルを、右大腿動脈に循環動態モニタリングのための PiCCO カテーテル (GETINGE 社) を留置した。SpO<sub>2</sub>、心拍数、呼吸数、体温、観血的動脈血圧、CVP、心拍出量、気道内圧、1 回換気量、および血液ガス等をモニターした。

(2) **測定条件**

従量式換気 (VCV) の調節呼吸とし、呼吸器条件は酸素濃度 ( $F_{iO_2}$ ) を 40%、PEEP は 6 cm H<sub>2</sub>O とした。血管内容量の調整は、脱血と過剰輸液で行い、血管内容量不足モデルは脱血 20 mL/kg を 15 分以内で行うことにより、血管内容量過多モデルは膠質輸液 20 mL/kg を 15 分以内で行うことにより作成した。血管内容量の指標として stroke volume variation を PiCCO カテーテルを用いて測定した。胸郭コンプライアンスが低下したモデルは、腹腔内圧が 15-20 mm Hg になるよう腹帯を絞めて作成し、胸郭コンプライアンスが正常なモデルでは腹帯を使用せずに実験を行った。各ブタにおいて、3 種類の血管内容量を作成し、それぞれで 2 種類の胸郭コンプライアンスを作成し、合計 6 条件で、以下の測定を行った。

(3) **測定**

食道内圧と気道内圧は RSS100 (Hans Rudolph 社) を、胸腔内圧と CVP は LabChart (ADInstruments 社) を経由し、PC に持続的に取り込んだ。胸郭圧迫による気道閉塞法を行い、食道内圧バルーンカテーテルの位置と注入する空気量が適切であることを確認後、気道閉塞法中の食道内圧、胸腔内圧、気道内圧、CVP を記録した。その後、通常換気中の胸腔内圧、食道内圧、CVP を記録した。

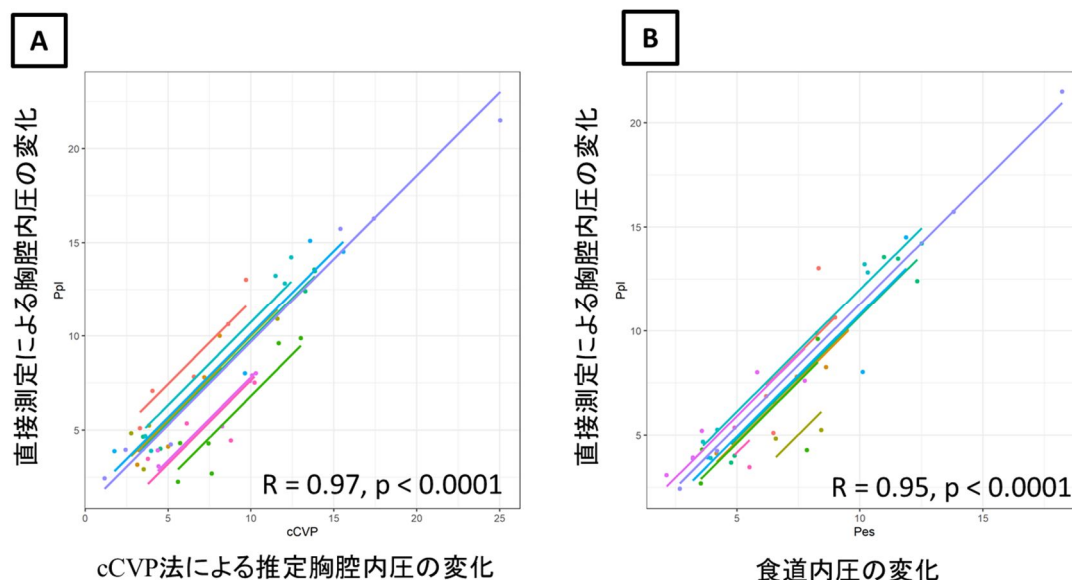
#### (4) データ解析

気道閉塞中の CVP 波形と気道内圧波形により、CVP の変動と気道閉塞中の気道内圧 (= 胸腔内圧) の変動を比較し、補正係数を求め、その補正係数を利用して CVP から通常換気中の胸腔内圧の変動値を予測した。その値が食道内圧から求めた胸腔内圧の変動値よりも、実測した胸腔内圧と同等またはより正確に予測できるか検証した。また、血管内容量や腹腔内圧の増減が我々の補正方法の精度に影響しないことを検証した。

### 4. 研究成果

(1) 我々の開発した cCVP 法により推測した胸腔内圧 (図 1A) は、食道内圧測定 (図 1B) と同程度 ( $R = 0.97$  vs  $R = 0.95$ ) に、直接測定した胸腔内圧 (直接法) を予測することができた。

図 1. A. cCVP 法と直接法の比較. B. 食道内圧法と直接法の比較



(2) cCVP法は、腹腔内圧や、血管内容量に関わらず、食道内圧測定と同程度に、直接測定した胸腔内圧を予測することができた。(図2 血管内容量の影響、図3 腹腔内圧の影響)

図2. Bland-Altman法による分析. 実線はmean, 点線は $\pm 2SD$ . A-C:直接法とcCVP、D-F:直接法と食道内圧法の比較

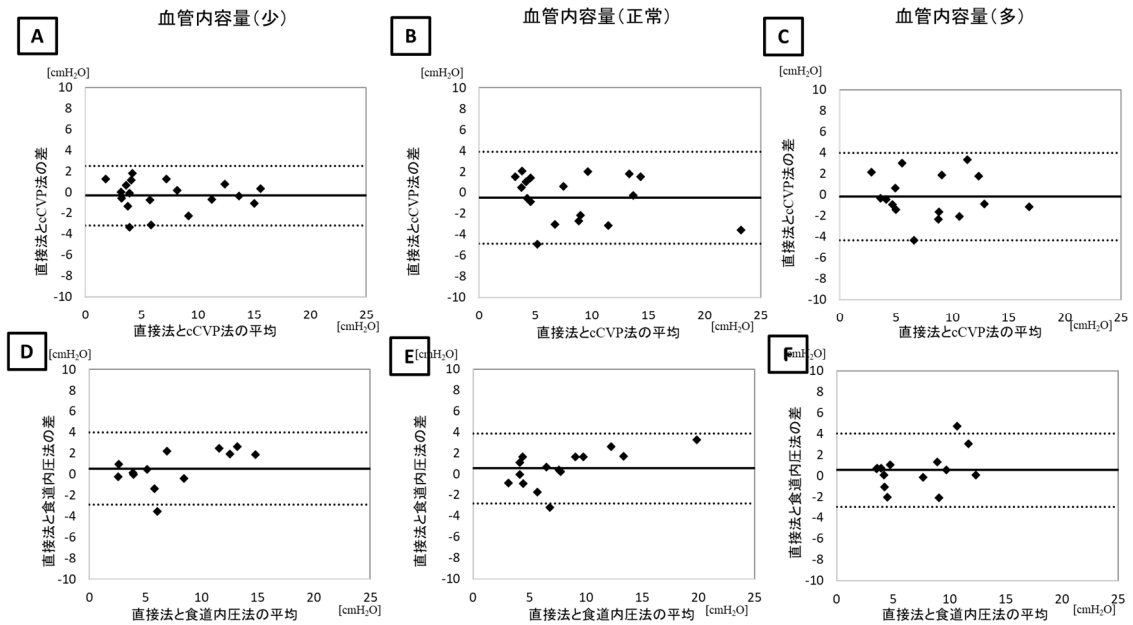
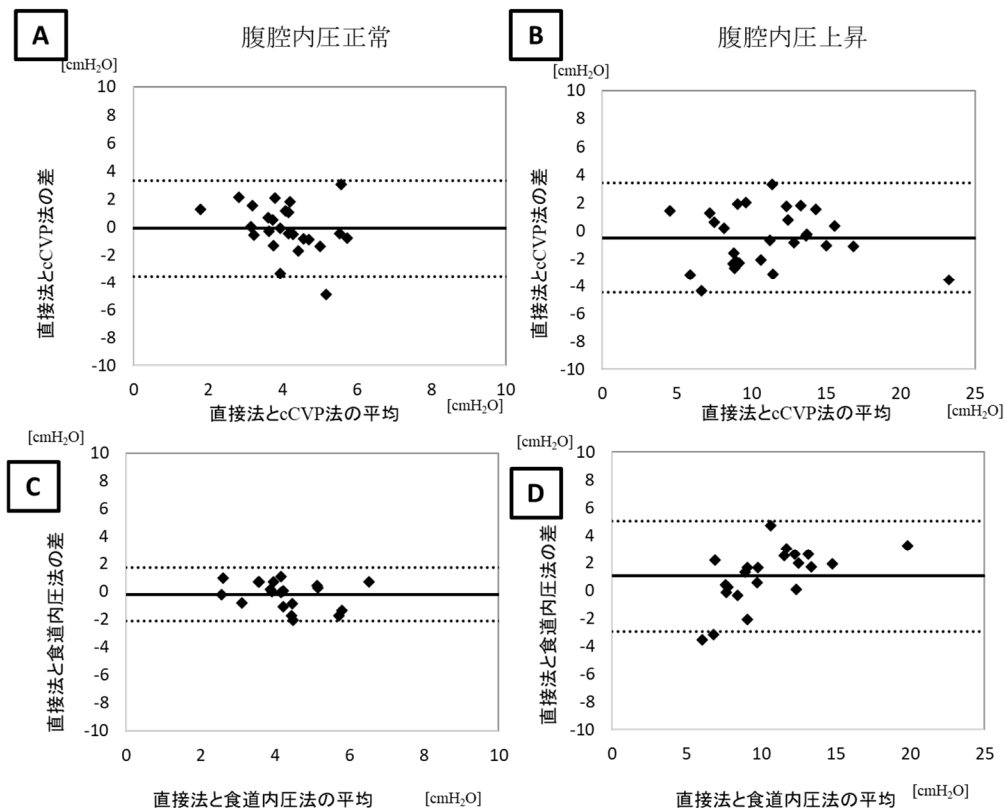


図3. Bland-Altman法による分析. 実線はmean, 点線は $\pm 2SD$ . A,B:直接法とcCVP、C,D:直接法と食道内圧法の比較



### (3) 結論

我々の考案したcCVP法は、臨床に近い様々な条件下で、食道内圧測定と同じか、それ以上の精度で、胸腔内圧の変化を予測することができた。重症呼吸不全患者には、しばしば中心静脈カテーテルが挿入されているので、そのカテーテルを利用し、cCVP法により胸腔内圧を推定することは、現在の標準的方法である食道バルーンカテーテルを用いるよりも簡便である。cCVP法は現在の胸腔内圧・経肺圧測定の問題点を改善できるので、胸腔内圧・経肺圧測定の普及に貢献できると考えられる。その結果ARDS患者の予後を改善する効果が期待できる。

<引用文献>

1. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *J Am Med Assoc (JAMA)*. 2016; 315: 788-800.
2. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2095-104.
3. Grasso S, Terragni P, Birocco A, Urbino R, Del Sorbo L, Filippini C, et al. ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure. *Intensive Care Med*. 2012; 38: 395-403.
4. Walling PT. A Comparison of Oesophageal. *Br J Anaesth*. 1976; 48: 475-9.
5. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 788-791.
6. Kyogoku M, Takeuchi M, Inata Y, Okuda N, Shimizu Y, Hatachi T, et al. A novel method for transpulmonary pressure estimation using fluctuation of central venous pressure. *J Clin Monit Comput*. 2020; 34: 725-731.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Miyako Kyogoku   |
| 2. 発表標題<br>Validation of a new method for estimation of the change in pleural pressure using the change in central venous pressure in various clinical scenarios: a pig model study |
| 3. 学会等名<br>International symposium on intensive care & emergency medicine (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>京極都 水口壮一 宮庄拓 遠藤雄介 稲田雄 橘一也 山下和人 竹内宗之 |
| 2. 発表標題<br>市販の人工呼吸器による食道内圧測定値は信用できるのか？         |
| 3. 学会等名<br>第118回近畿救急医学研究会                      |
| 4. 発表年<br>2018年                                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>M Kyogoku, S Mizuguchi, T Miyasho, Y Endo, Y Inata, T Ikeyama, K Tachibana, K Yamashita, M Takeuchi                               |
| 2. 発表標題<br>Validity of esophageal pressure measurement by a commercially available ventilator: comparison with an in vivo calibration method |
| 3. 学会等名<br>38th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>京極都 水口壮一 宮庄拓 遠藤雄介 稲田雄 橘一也 山下和人 竹内宗之 |
| 2. 発表標題<br>中心静脈圧に基づく陽圧換気中の胸腔内圧の変化の推測：ブタモデル研究   |
| 3. 学会等名<br>第43回 日本呼吸療法医学会学術集会                  |
| 4. 発表年<br>2021年                                |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|