

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K08904

研究課題名(和文) 自発呼吸努力の大きさを中心静脈圧波形から予測する方法の開発とその有効性の評価

研究課題名(英文) Validation of a new method for estimating spontaneous breathing effort using changes in central venous pressure: a pigmodel study.

研究代表者

京極 都 (Kyogoku, Miyako)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：00795445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：自発呼吸努力の大きさを評価することは重要である。一般的には食道内圧を用いて自発呼吸努力の評価を行うが、その測定は煩雑であり、臨床で普及していない。一方、中心静脈カテーテルは重症患者に一般的に使用されており、我々は以前、強制換気下に中心静脈圧波形から、胸腔内圧の変化を推定する簡単な補正方法を考案しその精度を報告している。自発呼吸下でも同様に自発呼吸努力の大きさを中心静脈圧波形から推定できることを証明するため、さまざまな条件下の呼吸不全ブタにおいてCVPを補正して得られた推定値と食道内圧とを比較した。その結果、本補正方法は、自発呼吸努力の大きさを食道内圧と同等の精度で推定することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大きすぎる自発呼吸は肺傷害を引き起こし、小さすぎる自発呼吸もまた人工呼吸器誘発性横隔膜機能不全による呼吸器離脱困難を引き起こすことが知られており、重症度に応じて適切なレベルの呼吸努力にコントロールすることが推奨されている。一般的には食道内圧を用いて呼吸努力の評価が行われることが一般的であるが、手技が煩雑であり、臨床で普及していない。重症呼吸不全患者には、中心静脈カテーテルが挿入されていることも多く、中心静脈圧を測定することは容易である。既存のデバイスを使用してより簡便に適切なレベルの呼吸努力にコントロールした人工呼吸管理を行うことができれば、人工呼吸管理日数の短縮に貢献できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Evaluating the magnitude of spontaneous breathing effort is important. Generally, esophageal pressure is used to assess spontaneous breathing effort, but its measurement is complex and not widely used in clinical practice. On the other hand, central venous catheters are commonly used in critically ill patients. Previously, we devised a simple correction method to estimate changes in pleural pressure from central venous pressure (CVP) waveforms under mechanical ventilation and reported its accuracy. To demonstrate that the magnitude of spontaneous breathing effort can similarly be estimated from CVP waveforms under spontaneous breathing, we compared the estimated values obtained by correcting CVP with esophageal pressure in pigs with respiratory failure under various conditions. As a result, this correction method was able to estimate the magnitude of spontaneous breathing effort with accuracy comparable to that of esophageal pressure.

研究分野：集中治療医学

キーワード：中心静脈圧 自発呼吸努力 食道内圧 胸腔内圧 中心静脈カテーテル 呼吸不全 肺傷害

1. 研究開始当初の背景

- 1) 自発呼吸による呼吸努力の大きさを適切に評価し調整することの重要性
人工呼吸は、重症呼吸不全患者の生命維持に必要不可欠である。しかし、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)では、大きすぎる呼吸努力が肺傷害を悪化させることが報告され、呼吸努力の大きさを制御することで、肺傷害を軽減することができる可能性があることが示されている (Yoshida T. Crit Care Med 2012)。一方で、過度の人工呼吸補助による小さすぎる自発呼吸努力も、横隔膜萎縮による筋力低下を起し、人工呼吸器からの離脱が困難になることが知られている (Levine S. NEJM 2008)。適切な呼吸努力の大きさを維持することは、廃用性萎縮の予防となり、横隔膜への適切な負荷は呼吸筋力を改善し、長期人工呼吸管理患者の呼吸器離脱を促進することも知られている (Martin AD. Crit Care 2011)。よって、自発呼吸努力の大きさをモニターし、適切なレベルに制御することは重要である。
- 2) 従来の呼吸仕事の評価方法
自発呼吸や補助呼吸中の呼吸努力の大きさを評価する指標として、患者吸気筋圧 (Pmus) や Pmus を用いた pressure time product・pressure rate product が知られており (Bellani B. Anesthesiology 2007)、臨床の現場では、食道内圧カテーテルを挿入して得られる食道内圧を用いて評価されてきた。しかし、食道内圧カテーテルは、位置の調整やバルーンに注入する空気量の調整が難しく、また特殊なデバイスを必要とするため一般的には普及していない (Bellani G. JAMA 2016)。適切な呼吸努力を維持した人工呼吸管理を一般的なものとし、人工呼吸日数や ICU 滞在日数を減らすためには、より簡便で信頼できる Δ 胸腔内圧の測定方法の開発が必要である。
- 3) CVP を用いた Δ 胸腔内圧の評価
人工呼吸を必要とする重症患者では、薬剤・栄養投与ルートとして、中心静脈カテーテルを使用していることが一般的であり、中心静脈圧 (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が反映されることが知られている (Walling PT. BJA 1976)。しかし、その精度には限界があるとされ、これまで CVP を Δ 胸腔内圧の代用として用いることはなかった。我々は、気道閉塞時には気道内圧の変化値と Δ 胸腔内圧が一致することを利用して、自発呼吸のない急性呼吸不全患者において、気道閉塞時の CVP の変化と気道内圧の変化の比率を求めることで、強制換気時の CVP の変化を補正し、その際の Δ 胸腔内圧を推定することができることを以前報告した (M Kyogoku. ICMx 2024)。この方法を自発呼吸時にも応用すれば、食道内圧カテーテルを用いずに、CVP 波形から Δ 胸腔内圧を類推でき、呼吸努力の大きさをモニターすることができるという仮説を立てた。

2. 研究の目的

我々の考案した簡単な補正式を用いて、CVP 波形から推測した Δ 胸腔内圧 (自発呼吸努力の大きさ) が、胸腔内圧測定のゴールドスタンダードである食道内圧をより正確に推定することが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。さらに、その精度に呼吸不全患者でしばしば問題になる腹圧上昇や、気道閉塞症状の有無が関与しないという仮説を証明する。

3. 研究の方法

- 1) 実験動物準備
対象はブタ (ハイボ種、体重 42.1 ± 1.8 kg、雌) とし、体温は 37 - 39 度に調整した。鎮静薬の筋注後、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。全身麻酔はプロポフォル (3.0 ~ 5.0 mg/kg/hr) で維持し、麻酔深度はカテーテル留置中に必要に応じて調整した。右外頸静脈にダブルルーメン CV カテーテル、口より食道内圧カテーテルを挿入し、圧を測定した。尿道カテーテルを挿入し、膀胱内圧 (= 腹腔内圧) を測定した。SpO₂、心拍数、呼吸数、体温、観血的動脈血圧、CVP、気道内圧、呼吸流量、および血液ガス等をモニターした。1000ml の生理食塩水で肺洗浄を行い、軽度の肺障害 (PaO₂/FIO₂ 300 程度) を作成した。呼吸流量、気道内圧は RSS100 (Hans Rudolph 社) で測定し、食道内圧と CVP は POWER LAB (ADInstruments) を経由し、PC に持続的に取り込んだ。
- 2) 測定条件
プレッシャーサポート換気 (PSV) とし、呼吸条件は酸素濃度 (FIO₂) を 40%、PEEP は 3 cmH₂O とした。PSV のレベルを変化させて各条件において 3 段階のレ

ベルで測定を行った。

各ブタにおいて、4つの条件（気道抵抗2段階、胸壁コンプライアンス2段階）で測定を行った。気道抵抗は、HME（熱・水分交換器）と挿管チューブの間にレジスターを挿入して変化させた（Ob(-), Ob(+))。また、腹腔内圧が15~20mmHgになるように腹部にバンドを巻き、胸壁コンプライアンスを低下させた群を作成した（Abd(-), Abd(+))。

3) 各条件下での測定

自発呼吸下に気道閉塞法を行い、食道内圧カテーテルの位置が適切であることを確認後、気道閉塞中の食道内圧と気道内圧、CVPを記録した。その後、3段階の呼吸補助レベルにおいて食道内圧、CVPを記録した。

4) データ解析

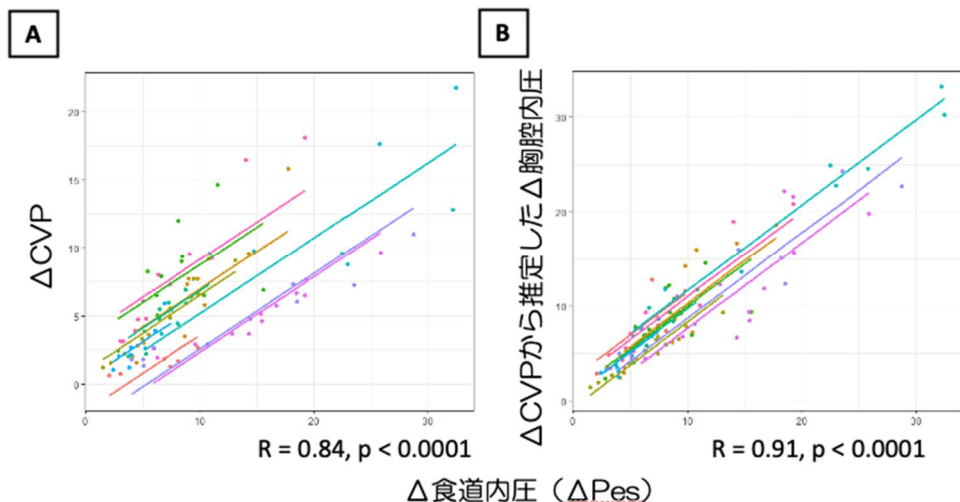
気道閉塞中のCVPの波形と気道内圧波形により、CVPと気道閉塞中の気道内圧の変化(=Δ胸腔内圧)を比較し補正係数を求め、その補正係数を用いて、各呼吸補助レベルにおけるΔ胸腔内圧(自発呼吸努力の大きさ)をΔCVPより計算した。その推定値と、Δ食道内圧とを比較した。腹腔内圧や気道抵抗の変化が、この補正方法の精度に影響しないことを検証した。

4. 研究成果

1) 我々の考案した補正式を用いて推定した胸腔内圧は、CVP波形から得られたそのもののCVP値に比べてより正確に食道内圧を推定することができた。(図1)

図1. A. CVPそのものと食道内圧との比較.

B. 補正式をもちいてCVPから推定した胸腔内圧と食道内圧との比較



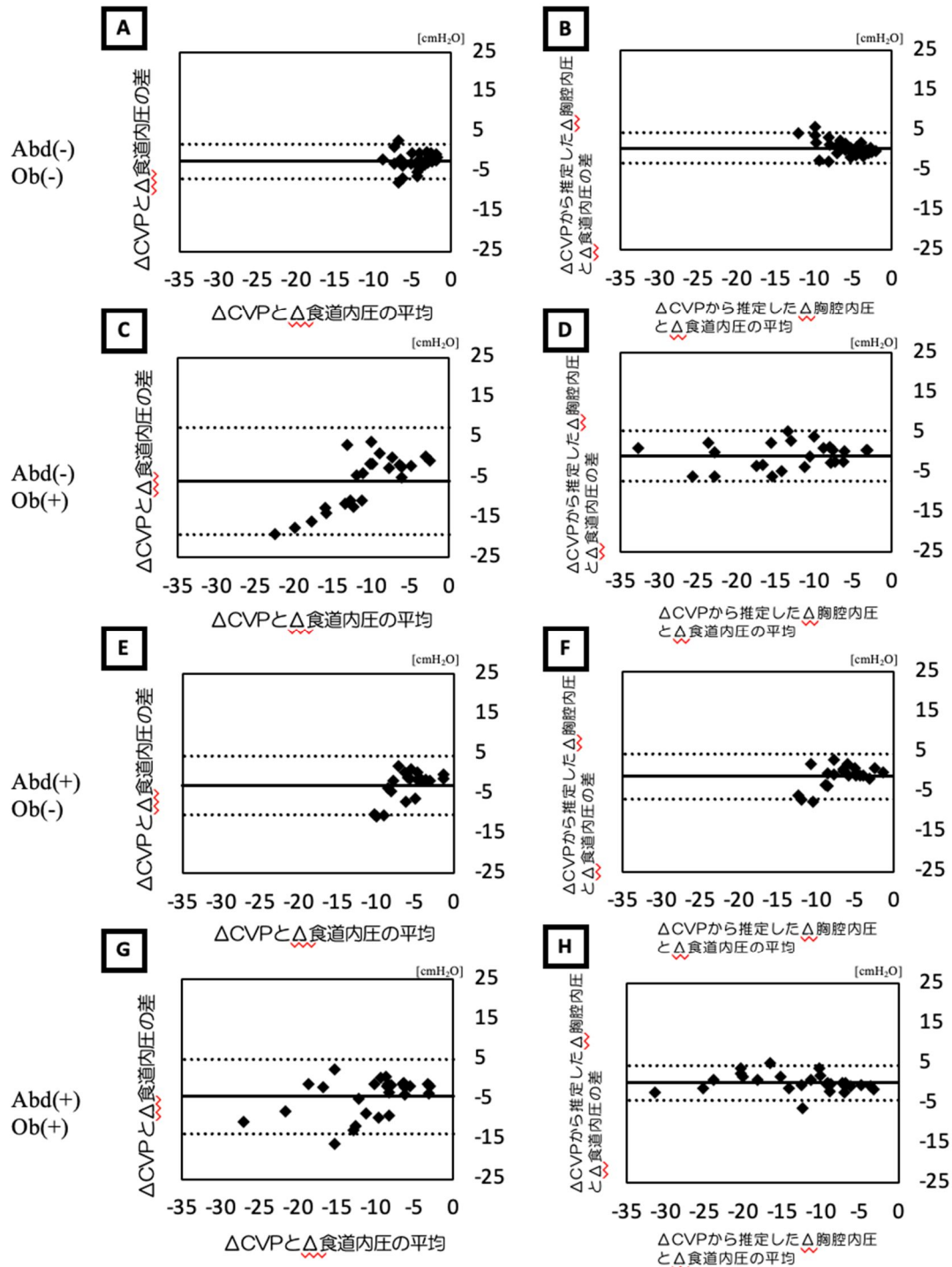
2) 本補正方法を用いることで、腹腔内圧や気道抵抗の有無に関わらず、CVPそのものよりより正確にCVPから食道内圧を推定することができた。(図2)

図2. Bland-Altman法による分析。実線はmean、点線は±1.96SD。

A,C,E,G CVPそのものと食道内圧との比較.

B,D,F,H 補正式をもちいてCVPから推定した胸腔内圧と食道内圧との比較

Ob(-) 気道閉塞なし, Ob(+), 気道閉塞あり, Abd(-) 腹帯なし, Abd(+), 腹帯あり



結論：

我々の考案した補正方法を用いることで、食道内圧の測定なしに、自発呼吸努力の大きさ（食道内圧）を推定することができた。重症呼吸不全患者では、しばしば中心静脈カテーテルが挿入されており、そのカテーテルを利用して本補正方法で胸腔内圧の変化を評価することができることは、より簡便にベッドサイドで呼吸努力を測定し、評価することに繋がる。既存のデバイスを使用してより簡便に適切なレベルの呼吸努力にコントロールした人工呼吸管理を行うことができれば、人工呼吸管理日数の短縮に貢献できる可能性がある。

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 1件）

1. 著者名 Okuda Nao, Kyogoku Miyako, Inata Yu, Isaka Kanako, Moon Kazue, Hatachi Takeshi, Shimizu Yoshiyuki, Takeuchi Muneyuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Estimation of change in pleural pressure in assisted and unassisted spontaneous breathing pediatric patients using fluctuation of central venous pressure: A preliminary study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e247360, e247360
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0247360	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 Miyako Kyogoku, Soichi Mizuguchi, Taku Miyasho, Yusuke Endo, Yu Inata, Kazuya Tachibana, Yuji Fujino, Kazuto Yamashita, Muneyuki Takeuchi	4. 巻 12
2. 論文標題 Estimating the change in pleural pressure using the change in central venous pressure in various clinical scenarios: a pig model study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Intensive Care Med Exp	6. 最初と最後の頁 4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40635-023-00590-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	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 京極都、遠藤雄介、川村篤、水口壮一、伊東幸恵、宮庄拓、稲田雄、山下和人、竹内宗之
2. 発表標題 中心静脈圧に基づく 自発呼吸下補助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 第49回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 京極都、水口壮一、宮庄拓、遠藤雄介、稲田雄、川村篤、橘一也、山下和人、竹内宗之
2. 発表標題 胸腔内持続陰圧ドレナージの食道内圧測定への影響 The effect of negative pressure generated by pleural drainage system on the measurement of esophageal pressure: an animal study.
3. 学会等名 集中治療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miyako Kyogoku, Taku Miyasho, Yusuke Endo, Yu Inata, Muneyuki Takeuchi
2. 発表標題 A new method for estimating spontaneous breathing effort using changes in central venous pressure: a pig model study.
3. 学会等名 International Symposium on Intensive Care & Emergency Medicine. (国際学会)
4. 発表年 2024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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------