

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：82122

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19820

研究課題名（和文）横隔膜超音波検査に基づいた小児人工呼吸器管理指針構築に関する研究

研究課題名（英文）Research on the construction of pediatric ventilator management guidelines based on diaphragmatic ultrasonography

研究代表者

野崎 良寛 (Nozaki, Yoshihiro)

茨城県立こども病院（小児医療・がん研究センター）・小児医療研究部門・研究員

研究者番号：40754560

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,300,000円

研究成果の概要（和文）：人工呼吸器管理中の小児患者の早期人工呼吸器離脱に向けた方策として、効果的なりハビリテーション介入を確立するのに、指示励行ができない小児患者において、そもそも呼吸能力の評価法が確立していないため、現行と異なる評価法が求められる。各医療機関で通常所有している超音波検査で、小児の呼吸状態を定量的に評価し、効果的なりハビリテーションを探索していくことを目標に検討をおこなった。横隔膜超音波検査により、呼吸理学療法介入による呼吸様式の変化を捉えることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児における呼吸状態の評価は臨床医の経験に依存する部分が大きくまた数値化することは難しい。超音波検査により評価は経験によらず定量評価ができるため、今後の介入法の検討に活かせる可能性が示された。また超音波検査装置は通常診療に利用しているものを応用することができるため、高価な機材を購入することなく広く汎用できる。本邦の小児の人工呼吸器管理の発展につながり、予後改善につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：In order to establish effective rehabilitation interventions as a strategy for early weaning of pediatric patients on ventilators, a novel evaluation method is required for pediatric patients who cannot be encouraged to follow instructions, since there is no established method for evaluation of respiratory capacity. The aim of this study was to quantitatively evaluate respiratory status in children using ultrasonography, which is commonly available at each medical institution, and to search for effective respiratory rehabilitation procedures. Diaphragmatic ultrasonography was able to capture changes in breathing patterns following respiratory physiotherapy intervention.

研究分野：小児循環器

キーワード：横隔膜機能 人工呼吸器管理 ICU acquired weakness リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

集中治療において非侵襲的陽圧換気や高度な呼吸管理法がでるなど治療の進歩はめざましい。長期の人工吸気管理は、人工呼吸器関連肺炎などのリスクにつながり、ICU 滞在期間や治療期間の会陰帳につながるため医療経済的に負荷が大きい。そのため、早期人工呼吸器離脱に向け、呼吸状態の適性評価および、効果的なりハビリテーションを含めた方策の構築が望まれる。

成人では人工呼吸器からの離脱においては、人工呼吸器から得られる換気量や緩徐の呼吸努力に基づき決定されていくのに対し、小児では人工呼吸器管理中に基本的にリークがあることを前提としており正確な換気量の測定は困難で、また呼吸機能評価に協力得ることは難しく定量的な指標がない。そのため小児では呼吸器離脱に向けた標準的な戦略や、理想的な人工呼吸器設定は未だ確立されていない。(1)

呼吸を司る筋肉は主に横隔膜で他に肋間筋や胸鎖乳突筋などの筋肉が補助的な役割を担っている。集中治療を行っている際、特に人工呼吸器を長期間使用しているほど、横隔膜筋組織は減少し発生させる最大筋力が低下する、横隔膜の機能不全が生じていることが明らかになり Ventilator induced diaphragm dysfunction (VIDD)として認知され(2, 3)、リハビリ介入の潜在的可能性が注目されている。

VIDD の証明は組織学的な萎縮や最大吸気陰圧などの生理的な指標で評価されてきており、侵襲的な組織検査や患者の吸気能力を測定する特殊な検査系が必要で一般化されづらかった。しかし、呼吸機能評価として横隔膜超音波検査が有用であることが、成人集中治療領域から近年相次いで報告されている。(Zambon, 2016 #2986)超音波検査装置の発達により高周波な検査プローブが利用できるようになり、横隔膜の厚みとその変化を超音波で評価できるようになった。吸気に伴う圧力の変化は横隔膜の筋厚の変化 (Thickness Fraction, TF) と相関があり(4)、人工呼吸管理期間が長期になるほど、経時的に横隔膜は菲薄化していくことが報告されている。(5)さらには、横隔膜超音波検査を人工呼吸器離脱の指標に応用できることも報告されている。(6)

2. 研究の目的

成人において VIDD は解決すべき課題とされリハビリが注目されている一方、小児での知見は非常に少ない。横隔膜を構成する筋繊維は、成人では力は弱いが疲労に強い Type 1 線維が優位に多く、一方小児、特に新生児期から乳児期においては、力は強いが疲労に弱い Type II 線維に富むとされており、小児では成人より早期に VIDD が進行する可能性がある。横隔膜の筋肉が作り出す吸気圧を測定する方法として食道内圧の変化を計測することで評価が可能ではあるが、特殊な機器が必要とするため一般的でなく、各医療機関で利用できる超音波検査で代替できるメリットは大きい。

人工呼吸器離脱やリハビリテーション介入などの呼吸器管理について、横隔膜超音波検査から新たな指標を得られるか探索していく。

3. 研究の方法

小児患者を対象として、横隔膜超音波検査を行い、患者の人工呼吸に関連するパラメータとして、心拍数や呼吸数などのバイタルサイン、人工呼吸器条件(モードや圧の設定)、装着期間、血液ガス分析データ、食道内圧を測定する。呼吸リハビリテーション介入例については、介入前後や介入中の変動を評価する。

- (1) 小児患者で横隔膜超音波検査を施行し検査プロトコルを確立する。
- (2) 確立した検査プロトコルをもって各パラメータとの関連を検証する。

【横隔膜超音波検査】

具体的な横隔膜機能評価の超音波検査法として、変位法とDTF法がある。

変位法では吸気とともに横隔膜の腹側変位距離(Excursion)を計測する。

(図1)

TF法は呼気から吸気の際に横隔膜が収縮することで横隔膜の筋厚増加を評価する。横隔膜付着部位の横隔膜筋厚変化を観察する方法で横隔膜厚みを吸気時(DTi)と呼気時(DTe)を計測し以下の計算式でTFを計測する。

(図2)

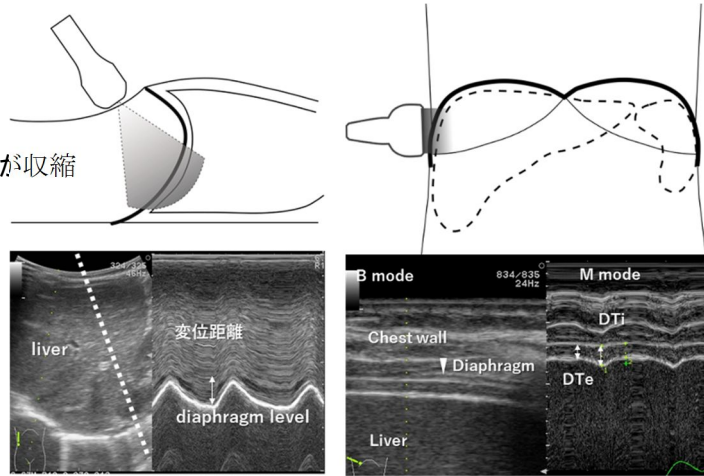


図1 横隔膜変位

図2 横隔膜筋厚変化

$$TF = (DTi - Dte) / DTe (\%)$$

(3) 成果にも示すが、新型コロナウイルス流行により呼吸器疾患発症患者が少なく、検証に十分な症例を蓄積ができなかった。そこで、既存のデータを元に横隔膜運動を新たに定量評価できるものがないか探索することにした。

4. 研究成果

(1) 小児患者への横隔膜超音波検査

小児患者 41 名に横隔膜超音波検査を施行した。年齢による特徴がないか症例を全年齢中央値の 9 か月の半数の 2 群に分け 9 か月未満(グループ 1 n=21、男 12/女 9、月齢中央値 5(3-6)か月)と 10 か月以上(グループ 2 n=20、男 6/女 14、月齢中央値 37.5(24.7-44)か月)に分け比較した。呼吸リハビリテーション横隔膜変異とバイタルサインの変化を表 1 に示す。

表 1 呼吸理学療法前後での横隔膜変位とバイタルサインの変化

	グループ 1			グループ 2		
	直前	直後	p 値	直前	直後	p 値
横隔膜変位(mm)	6.8 (5.3-7.1)	8.0 (6.1-10.3)	0.01	8.9 (7.9-10.7)	8.6 (8-10.9)	0.19
心拍数(回)	138 (128-155)	150 (135-155)	0.01	114 (98-130)	119 (105-133)	0.02
呼吸数(回)	33 (28-40)	29 (27-33)	0.19	28.5 (22.7-34)	29 (21.5-32.5)	0.62
SpO ₂ (%)	99 (93-100)	100 (95-100)	0.01	99 (90-100)	99 (89-100)	0.08

中央値 (四分位範囲)

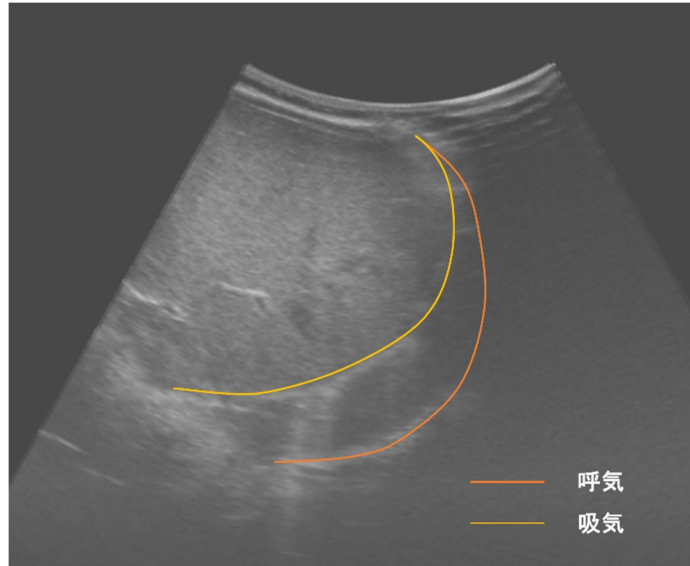
呼吸リハビリテーションの前後により、心拍数はグループ 1・2 とともに軽度上昇した。リハビリテーション前後で SpO₂ は大きく変化しなかったが、低年齢のグループ 1 で横隔膜変異が有意に増大しており、呼吸数が減少する傾向、つまり呼吸理学療法後に深く大きな呼吸ができるようになった可能性が考えられた。

(2) 確立した検査プロトコールをもって各パラメータとの関連を検証する。

令和2年度から3年度は新型コロナウイルス感染症への予防対策が広く実施された結果、感染症による肺炎や気管支炎などの呼吸器疾患患者が少なく、そのため本研究の対象とする患者が非常に少なく、対象患者集積中に研究期間が終了となってしまい、超音波検査と食道内圧変化の関連を検討するに足る症例を蓄積できなかった。

(3) 超音波検査による横隔膜運動の新たな評価法の確立

最終年度までに研究期間内に十分な症例の蓄積ができないことが予想されたため、超音波検査で横隔膜運動について新たな評価法の確立を試みることにした。横隔膜超音波検査の既存の方法は M-mode 法で関心領域を線状に限定しているものが多く、二次元断面(B mode)での変化を評価しているものはない。過去の動画データから吸気時と呼気時を抽出し肝臓側の横隔膜を楕円に近似し、真円度、アスペクト比、円形度を計測した。それぞれ



呼気から吸気にかけて 0.46 ± 0.07 , 3.53 ± 0.71 , 0.292 ± 0.055 から 0.424 ± 0.10 , 3.94 ± 0.97 , 0.267 ± 0.067 と変化し、各指標から横隔膜曲線が円形からより線形に近い形に変化していることが確認され、定量的な評価につながる可能性を見いだせた。今後のさらなる研究として、楕円と近似しての変化率と気道内圧や換気量との関係を明らかにしていきたい。

参考文献

- 1) Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, et al. Intensive Care Med. 2017;43(12):1764-80.
- 2) Powers SK, Kavazis AN, Levine S. P Crit Care Med. 2009;37(10 Suppl):S347-53.
- 3) Jaber S, Petrof BJ, Jung B, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(3):364-71.
- 4) Zambon M, Beccaria P, Matsuno J, et al. Crit Care Med. 2016;44(7):1347-52.
- 5) Goligher EC, Fan E, Herridge MS, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(9):1080-8.
- 6) DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, et al. Thorax. 2014;69(5):423-7.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nozaki Yoshihiro, Kato Yoshiaki, Uike Kiyoshi, Yamamura Kenichiro, Kikuchi Masahiro, Yasuda Maki, Ohno Seiko, Horie Minoru, Murayama Takashi, Kurebayashi Nagomi, Horigome Hitoshi	4. 巻 84
2. 論文標題 Co-Phenotype of Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy and Atypical Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Association With R169Q, a <i>Ryanodine Receptor Type 2</i> Missense Mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 226 ~ 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0720	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 -
1. 著者名 Ishikawa Nobuyuki, Horigome Hitoshi, Murakami Takashi, Takahashi-Igari Miho, Nozaki Yoshihiro, Lin Lisheng, Shiono Junko, Hiramatsu Yuji, Yanagisawa Hiromi	4. 巻 35
2. 論文標題 A Case of Noonan Syndrome with the <i>SHOC2</i> Mutation Complicated by Dilatation of a Single Left Coronary Artery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery	6. 最初と最後の頁 127 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.9794/jspccs.35.127	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 -
1. 著者名 Yuhara Yuka, Kido Takahiro, Imagawa Kazuo, Yano Yusuke, Nozaki Yoshihiro, Ishiodori Takumi, Ishikawa Nobuyuki, Kato Hideyuki, Kato Yoshiaki, Takahashi Igari Miho, Murakami Takashi, Horigome Hitoshi, Takada Hidetoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Abdominal aortic thrombus formation in a neonate with an interrupted aortic arch	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 1943 ~ 1947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.3911	査読の有無 無
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 Shima Yuriko, Horigome Hitoshi, Nozaki Yoshihiro, Lin Lisheng, Ishiodori Takumi, Yano Yusuke, Takahashi Miho, Murakami Takashi, Yamasaki Hiro, Takada Hidetoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Successful trans-maternal nadolol pharmacotherapy in a fetus presenting with long QT syndrome type 2 complicated by torsade de pointes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 265 ~ 268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2020.07.006	査読の有無 無
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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野崎, 良寛 加藤, 愛章 鶴池, 清 山村, 健一郎 菊池, 正広 大野, 聖子 堀江, 稔 堀米, 仁志
2. 発表標題 RYR2変異(R169Q)を有し左室心筋緻密化障害とカテコラミン誘発性多型心室頻拍の共表現型を呈した3例
3. 学会等名 日本小児循環器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伍藤, 新平 林, 立申 塩田, 逸人 勝田, 絵梨 稲川, 恵 野崎, 良寛 鈴木, 竜太郎 小池, 和俊 須磨崎, 亮
2. 発表標題 小児患者における呼吸理学療法は横隔膜運動を改善する
3. 学会等名 日本小児科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伍藤 新平, 林 立申, 塩田 逸人, 勝田 絵梨, 稲川 恵, 野崎 良寛, 小池 和俊, 阿部 正一, 坂 有希子
2. 発表標題 先天性心疾患術後患者に対する呼吸介助は横隔膜運動を改善させる
3. 学会等名 日本小児科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河原 さくら, 野崎 良寛, 嶋 侑里子, 石踊 巧, 石川 伸行, 加藤 愛章, 高橋 実穂, 山本 隆平, 加藤 秀之, 平松 祐司, 村上 卓
2. 発表標題 新生児期に心内石灰化病変にして手術加療を要した姉妹例
3. 学会等名 日本小児科学会
4. 発表年 2021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
---------	---------