

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03780

研究課題名(和文) プロテオミクス解析を用いたICU関連筋力低下(ICU-AW)の病態解明

研究課題名(英文) Analysis of Pathophysiology in ICU acquired weakness using proteomics

研究代表者

藤野 裕士 (FUJINO, Yuji)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50252672

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,000,000円

研究成果の概要(和文)：当初は通常のARDS患者の経過で発生するICU-AW患者の分析を行う計画であったが、新型コロナウイルス肺炎の蔓延により採取した臨床検体のほとんどがコロナ肺炎患者のものとなった。コロナ肺炎患者では通常ARDS患者より呼吸促進が強いという特徴があり、当初計画していた各種呼吸筋疲労モデルによる検討計画を変更し、人工呼吸器との不同調モデルによる検討に切り替えた。検討の結果、不同調により肺傷害が起こること、不同調の型により肺傷害の程度が異なることを証明した。またコロナ肺炎患者では換気分布が異なる2型があり人工呼吸様式を変える必要があることを示した。ICU-AWとの関連は血液検体の分析により検討中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ICU acquired weakness (ICU-AW)の発生原因は多岐に渡るが、人工呼吸器と患者自発呼吸の不同調も原因であることは知られていなかった。近年のCOVID-19蔓延のように多数の呼吸不全患者が発生している状況では筋弛緩を含む適切な判断の有無により死亡者数の大きな違いに繋がる可能性がある。さらにICU-AWのような長期的影響を検討することは国民衛生に大きな意味を持つ。

研究成果の概要(英文)：At the beginning we had a plan to evaluate ICU-AW patients due to usual ARDS. However, most of the patients we recruited are ADRS due to COVID-19. COVID-19 patients usually show stronger respiratory distress than the usual ARDS patients. Therefore, we switched to a new animal model to evaluate the effects of asynchrony between patients' spontaneous breaths and mechanical supports on the development of lung injury. We could have shown asynchrony can promote lung injury and the type of asynchrony affects injury differently. In addition, we could show there are 2 types in COVID-19 patients in terms of ventilatory distribution, which require different strategies. Now we are evaluating the relationship with ICU-AW using blood samples from patients.

研究分野：救急医学

キーワード：急性呼吸不全 人工呼吸 ICU acquired weakness

1. 研究開始当初の背景

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) 患者の人工呼吸管理法は病態の解明とともに改良され、死亡率も年々低下傾向にある。特に患者の自発呼吸が肺傷害進展に関連することが判明し、急性期に筋弛緩を行うことで予後を改善できることが示された。しかし ARDS 患者は急性期を脱しても一定割合の患者は長期人工呼吸を要し、合併症を併発することもある。長期人工呼吸を必要とする理由の一つに呼吸筋力低下がある。原因として自発呼吸努力による過度の筋疲労、ARDS に伴う炎症、筋弛緩による筋萎縮などが考えられる。それぞれの要因に関する詳細な検討は存在せず動物モデルによる各要因の検証と実際の患者でそれぞれの要因の寄与に関する検討が必要であると考えた。

2. 研究の目的

当初は呼吸筋疲労、筋萎縮などのモデルを作成して血中の蛋白分析を行い、実際の ARDS 患者データと比較することで要因の検討を行う予定であった。しかし COVID-19 の蔓延により ICU での呼吸不全患者の大半が COVID-19 となったため目的を変更し、COVID-19 患者での病態検討に研究内容を一部切り替えた。

従って、以下の 3 項目を研究目的とした。

目的 COVID-19 関連 ARDS 患者の超急性期における個別化換気戦略を確立すること、

目的 超急性期を経て、自発呼吸を促進した時の患者人工呼吸器非同調が肺・横隔膜に与える影響を検討すること、

目的 入室中における血液検体を用いてプロテオミクス解析および MicroRNA 解析を用いた網羅的解析により呼吸筋力低下に対する有用なバイオマーカーを検討すること

3. 研究の方法

方法 COVID-19 関連 ARDS 患者の超急性期における個別化換気戦略の確立

2020 年 5 月から 21 年 1 月の間に当院 ICU に入室した COVID-19 関連 ARDS 患者を対象とした。PEEP (高い or 低い) と体位 (仰臥位 or 腹臥位) に関して、患者ごとにどの組み合わせが最適かを検討した: 1. 仰臥位+高い PEEP、2. 仰臥位+低い PEEP、3. 腹臥位+高い PEEP、4. 腹臥位+低い PEEP。すべての患者に対して、EIT (electrical impedance tomography) で肺換気分布の評価、人工呼吸器を用いた肺リクルータビリティの評価、人工呼吸器を用いた呼吸器メカニクスの評価を行った。

方法 自発呼吸を促進した時の患者人工呼吸器非同調が肺・横隔膜に与える影響の検討
サーファクタントを除去することで、ウサギ肺傷害モデルを作成した。人為的に横隔膜神経刺激を行うことで以下の 3 群 (n=18)、 Assist control (AC) 群、 Breath stacking (BS) 群、 Reverse triggering (RT) 群に分類した。3 群ともに 4 時間の人工呼吸換気を継続した後に、横隔膜発生筋力の指標となる force frequency curve を測定した。また、肺・横隔膜病理組織標本作製し、傷害の程度を比較した。

方法 集中治療室にて人工呼吸管理を行い、48 時間以上の人工呼吸管理継続が必要と見込まれる症例もしくは 7 日以上集中治療が必要と見込まれる 18 歳以上の症例に対して、

ICU での人工呼吸開始（開始から 24 時間以内）および開始 3 日目、開始 7 日目（それ以前に退室する症例は退室日）の全身状態、治療内容、血液検査結果を観察した。また、同日程の血液ガスあるいは血液検査採取時にバイオマーカー検出のための血液サンプル(血漿 1ml: 全血として 3ml 程度)を追加採取し、エクソソームのプロテオミクス解析および MicroRNA 解析を行った。人工呼吸離脱後もしくは ICU 退室時(ICU 入室における人工呼吸開始から 90 日以上 ICU に滞在する症例は入室 90 日後)において、MRC を用いた筋力評価で、各部位の平均が 4 点未満である症例を ICUAW と診断し、ICUAW 群と非発症群の比較により診断に有用なバイオマーカーを検出する。

4. 研究成果

結果（右図参照） 43 例が対象となり、肺リクルータビリティの指標- R/I 比の中央値は 0.68 であった。リクルータビリティのある群ではない群と比べて呼吸器系コンプライアンスが低くなったが、酸素化能は同じであった。リクルータビリティがある群では、仰臥位+低い PEEP と比べて仰臥位+高い PEEP では重力依存領域の Silent spaces (SS)- 虚脱領域が少なく、酸素化能も良好であったが、腹臥位+高い PEEP にすると重力非依存領域の SS- 過膨張領域が減少し、酸素化もさらに改善した。リクルータビリティがない群では、仰臥位+低い PEEP と比べて仰臥位+高い PEEP では酸素化は変化なく、重力非依存領域の SS が増加し、呼吸器系コンプライアンスも低下した。腹臥位+低い PEEP では重力依存領域の SS が減少し、酸素化も良好であった。以上から、COVID-19 関連 ARDS の超急性期における換気戦略は、肺リクルータビリティの高い患者に対しては腹臥位療法+高 PEEP 換気療法、肺リクルータビリティの低い患者に対しては腹臥位療法+低 PEEP 換気療法が最適であることが分かった。

結果（右図参照） 4 時間目の酸素化は BS 群が他 2 群に比べて有意に低下した。肺胞洗浄液中の総タンパク量は、BS 群が他 2 群に比べて有意に高く、IL-6 は、BS 群が AC 群と比べて有意に高かった。Wet to dry lung weight ratio は BS 群が他 2 群に比べて有意に高かった。FFC は AC 群に比べて他 2 群は各々有意に低かった。横隔膜筋繊維の周囲面積に関しては、BS 群では、遅筋、速筋ともに AC 群に比べて大小不同及び有意に高値を示した。RT 群では速筋に関して、AC 群と比べて有意に高値を示し、BS 群に対しては有意に低値を示

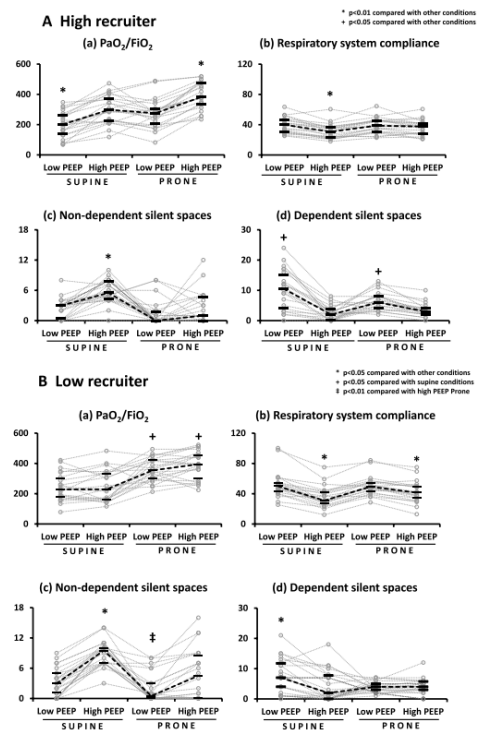
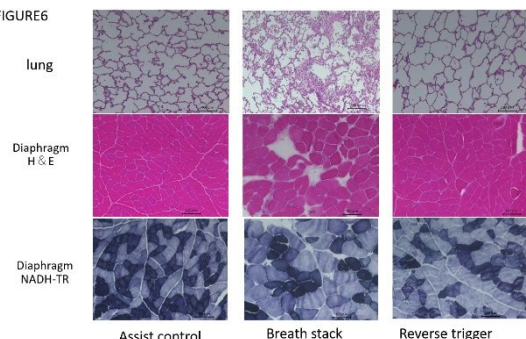


FIGURE 6



した。Injury score に関しては、BS 群、RT 群ともに AC 群に比べて正常筋組織が有意に低く、異常筋組織が有意に高かった。

結果 献体収集を終えたところであり、採血サンプルによる検討はデータベースが構築されこれから検討を行う段階である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8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 4件）

1. 著者名 Yoshida Takeshi, Engelberts Doreen, Chen Han, Li Xuehan, Katira Bhushan H., Otulakowski Gail, Fujino Yuji	4. 巻 136
2. 論文標題 Prone Position Minimizes the Exacerbation of Effort-dependent Lung Injury: Exploring the Mechanism in Pigs and Evaluating Injury in Rabbits	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 779 ~ 791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/aln.0000000000004165	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 Taenaka Hiroki, Yoshida Takeshi, Hashimoto Haruka, Iwata Hirofumi, Koyama Yukiko, Uchiyama Akinori, Fujino Yuji	4. 巻 33
2. 論文標題 Individualized ventilatory management in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine Case Reports	6. 最初と最後の頁 101433 ~ 101433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmcr.2021.101433	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 Yoshida Takeshi, Tanaka Aiko, Roldan Rollin, Quispe Rocio, Taenaka Hiroki, Uchiyama Akinori, Fujino Yuji	4. 巻 203
2. 論文標題 Prone Position Reduces Spontaneous Inspiratory Effort in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Bicenter Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 1437 ~ 1440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.202012-45091e	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 Yoshida Takeshi, Fujino Yuji	4. 巻 27
2. 論文標題 Monitoring the patient for a safe-assisted ventilation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Opinion in Critical Care	6. 最初と最後の頁 1 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/mcc.0000000000000788	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 吉田 健史	4. 巻 33
2. 論文標題 付随する問題 人工呼吸器関連肺傷害 (VALI)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 救急・集中治療	6. 最初と最後の頁 1297 ~ 1303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 妙中 浩紀、吉田 健史	4. 巻 38
2. 論文標題 ARDS患者における肺保護換気	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 人工呼吸	6. 最初と最後の頁 106 ~ 111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 橋本 明佳、吉田 健史	4. 巻 38
2. 論文標題 ARDSにおける自発呼吸を考える	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 人工呼吸	6. 最初と最後の頁 131 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 吉田 健史	4. 巻 45
2. 論文標題 自発呼吸の是非	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ICUとCCU	6. 最初と最後の頁 173 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 妙中浩紀
2. 発表標題 COVID-19 関連急性呼吸窮迫症候群患者に対する個別化換気戦略：前向き観察研究
3. 学会等名 第43回日本呼吸療法医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本明佳
2. 発表標題 ウサギの肺傷害モデルを用いた人工呼吸器不同調による、肺・横隔膜への影響についての検討
3. 学会等名 第44回日本呼吸療法医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本明佳
2. 発表標題 Asynchrony Injures Lung and Diaphragm in Acute Respiratory Distress Syndrome
3. 学会等名 PLUG meeting- November 16th 2022
4. 発表年 2022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
研究分担者	今井 由美子 (IMAI Yumiko) (50231163)	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所 ワクチン・アジュバント研究センター・プロジェクトリーダー (84420)	

6. 研究組織（つづき）

	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 分 担 者	吉田 健史 (YOSHIDA Takeshi) (50725520)	大阪大学・医学系研究科・特任講師（常勤） (14401)	

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