

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16594

研究課題名（和文）四次元呼吸ダイナミックCTによる自発呼吸関連肺傷害の把握と呼吸管理への応用

研究課題名（英文）Four-dimensional dynamic respiratory computed tomography for investigation of patient self-inflicted lung injury and its application to respiratory management.

研究代表者

方山 真朱（KATAYAMA, Shinshu）

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：70645704

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、人工呼吸管理中の患者において自発呼吸中の換気動態を四次元呼吸ダイナミックCT（4D-CT）を用いて解析した、斬新な臨床研究である。本研究では、4D-CTの精度を検証したところ、位相ならびに精度が非常に高いことを証明した。EITでしか観察できなかったpendelluft現象が4D-CTでも再現性があることが判明した。これにより、EITの低い空間解像度ではわからなかった解剖学的変化をCTの特徴である高い空間解像度で解析可能となったことから、pendelluft現象をはじめとする自発呼吸関連肺傷害の病態解析に大きく寄与することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今まで解剖学的な情報を把握しながら肺局所の換気動態を評価可能なイメージングモダリティが存在しなかった。しかし、本研究により4D-CTが人工呼吸中の肺換気動態を正確に評価できることが証明された。今まで解明されていなかった自発呼吸による肺傷害をさらに深く解析することが可能となったことから、4D-CTが個別化した安全な人工呼吸管理を行うためのイメージングモダリティとして重要な役割を果たすことが期待される。

研究成果の概要（英文）：This is a novel clinical study in which ventilatory dynamics during spontaneous breathing in patients on ventilatory management were analysed using four-dimensional respiratory dynamic CT (4D-CT). In this study, the accuracy of 4D-CT was validated and proved to have very high phase and accuracy precision. The pendelluft phenomenon, which could only be observed with EIT, was found to be reproducible with 4D-CT. This enables analysis of anatomical changes that could not be seen with the low spatial resolution of EIT with the high spatial resolution characteristic of CT, and is expected to make a significant contribution to the pathological analysis of patient self-inflicted lung injury, including the pendelluft phenomenon.

研究分野：人工呼吸，集中治療

キーワード：4D-CT 呼吸ダイナミックCT 自発呼吸誘発性肺傷害 人工呼吸関連肺傷害 人工呼吸 EIT

1. 研究開始当初の背景

人工呼吸器による換気は、非生理的である。そのため患者の自発呼吸を温存しながら人工呼吸管理を行うことが推奨されていたが、近年、自発呼吸の質が悪いと逆に肺傷害(P-SILI)が生じることが確認されている (Am J Respir Crit Care Med 2017;195:438-442)。また、自発呼吸による肺傷害は肺炎の病態によっても様々に異なるとされる。特に COVID-19 による肺炎の重症化メカニズムに P-SILI が強く影響していることが示唆されており (Intensive Care Med 2020;46:1099-1102)、人工呼吸中の自発呼吸の質をモニタリングすることは臨床的にも極めて重要である。しかし、現在の診療では自発呼吸の質をモニタリングする手法が確立されておらず、各領域に生じている肺傷害の定量的評価やそれぞれの領域に対する P-SILI を最小化させる管理が困難であった。

自発呼吸の質を評価するためには、動的な呼吸評価(換気ダイナミクスの評価)を行う必要がある。その手法として Electrical Impedance Tomography (EIT) が用いられる。EIT は胸部にベルトを巻くことで、呼吸によって発生するインピーダンスを侵襲なく可視化した機器である。EIT により P-SILI の一病態である pendelluft 現象(吸気開始時に同一肺内の腹側から背側へガスが流入する現象)をベッドサイドで評価可能である (Am J Respir Crit Care Med 2013;188:1420-7)。しかし、EIT は実際の肺構造との比較はできず、呼吸によるインピーダンスの変化のみを抽出するため、どの肺野領域にどのような傷害が生じているか、詳細に評価することが困難であった。また、EIT で解析可能な領域はベルトを巻いている部分に限られており、肺全体の解析ができなかった。

肺構造を詳細に評価するためには、CT 検査は最も優れている手法である。通常、肺構造とともに呼吸動態を評価するためにはダイナミック CT を行うが、この手法では局所的な肺領域のみ撮影するため、肺全体の評価ができなかった。今回、自発呼吸と同期をしながら全肺野を撮影する四次元呼吸ダイナミック CT (4D-CT) を行うことで、今まで不明だった人工呼吸管理中の呼吸動態を詳細な肺構造とともに評価することが可能となった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、人工呼吸管理中の患者における自発呼吸が肺傷害をきたすメカニクスを 4D-CT を用いて解明することである。本研究では 1 年間で症例を収集し、残り 1 年間でデータ解析を行う計画である。研究期間内に以下の項目に関して、解明することを目標とする。

1. 4D-CT と EIT との精度一致性を評価する
2. P-SILI の要素である stress, strain, atelectrauma を自発呼吸や病態別に解析する
3. P-SILI の一病態である pendelluft 現象を 4D-CT で証明する
4. 横隔膜や胸郭の異常運動を可視化し、フェノタイプ分類する

本研究から、COVID-19 による重症肺炎など個々の病態に応じた最適な人工呼吸器換気設定や P-SILI を軽減させるための鎮痛・鎮静戦略ならびに持続筋弛緩薬投与の適応の有無を判断することができ、予後を大きく改善させることが期待できる。本研究により、急性呼吸不全に対する CT 検査の位置付けや P-SILI の診療が大きく変わることが期待される。

3. 研究の方法

(1) 対象・研究手法

研究デザイン：前向き観察研究

対象：自治医科大学附属病院 集中治療部で人工呼吸管理が行われている 18 歳以上の成人
自発呼吸がある場合とない場合に分けて、4D-CT と EIT を測定した。

研究手順：

1. 人工呼吸器 (C6, Hamilton Medical AG) を用いて人工呼吸管理を行う
2. EIT を装着し、約 5 分間記録する
3. 人工呼吸器を装着した状態で CT 室に搬送し、4D-CT を行う

人工呼吸器の呼吸パラメータは、外付けの記録用媒体 (MemoryBox, Hamilton Medical AG) を用いて持続的に記録する。本研究では、同意書を取得し、通常診療で胸部 CT が必要と判断された時点で、4D-CT を行う。4D-CT により得られる画像情報は以下の通りである。

1. 吸気終末相/呼気終末相の CT 画像
2. 一呼吸を 20 スライスし、呼吸リズムに応じた CT 画像として再構築・アニメーション化する

本研究では、以下の解析を行うことを目標とする。

- 4D-CT と EIT の精度検証

EIT のインピーダンス変化と 4D-CT の換気量変化を正規化することで精度検証する。Bland-Altman 解析や相関係数を算出することで解析する。
P-SILI の 3 要素(stress, strain, atelectrauma)と自発呼吸の質や病態別の解析：
pendelluft 現象の解析
肺を左右肺葉または上下 4 分割間で区分化し、CT 値ならびに strain 値を連続的に計測する。各群間でこれらの項目を時間軸とともに交差相関係数で解析する。
EIT で pendelluft 現象を認めた症例に対して 4D-CT を行う。同一肺内におけるガスの流入を細分化した肺領域の平均肺野濃度(MLD)の変化を経時的に色調化・定量化する。
自発呼吸による横隔膜障害や胸郭運動の解析
4D-CT を用いて横隔膜運動や胸郭運動を 4 次元的に評価することで、各機能障害を可視化し呼吸動態に与える影響を解析する。
自発呼吸による ventilation mapping と EIT による strain mapping との一致性
- 呼気終末を基準点とし、吸気によって発生する肺胞の移動距離を色調化する。EIT におけるインピーダンス変化も同様の手法から strain として色調化する。EIT で解析した肺領域を 4D-CT から抽出し、mapping の一致性を可視化する。EIT で得られた 32 × 32 ピクセルと同じ面積を 4D-CT で区分化し、平均移動距離と strain 値を Spearman 相関係数で検定する。

4 . 研究成果

【概要】

本研究は、人工呼吸管理中の患者において自発呼吸中の換気動態を四次元呼吸ダイナミック CT (4D-CT)を用いて解析した、斬新な臨床研究である。本研究では、まず 4D-CT の精度検証を証明するために、人工呼吸器の換気情報と electrical impedance tomography(EIT)のインピーダンス情報、4D-CT の換気量変化を用いて位相ならびに精度検証を行った。結果、4D-CT による位相ならびに精度は非常に高く、空間解像度も高く保たれることが判明した。これにより、4D-CT は人工呼吸中の換気動態を正確に評価できる検査であることが確認された。

次に、4D-CT を自発呼吸中に撮影してみると、自発呼吸により胸膜や横隔膜が様々な異常所見を呈することを発見した。通常、自発呼吸により肺は膨らみ横隔膜が下方に収縮するが、逆に奇異性に運動する所見を認めた。この現象は今まで人工呼吸中の患者では注目されていなかった所見であり、集中治療領域で高く注目されるようになった。

さらに、今までは EIT でしか観察できなかった pendelluft 現象を 4D-CT で評価したところ、同現象が 4D-CT でも再現性があることが判明した。これにより、EIT の低い空間解像度ではわからなかった解剖学的変化を CT の特徴である高い空間解像度で解析可能となったことから、pendelluft 現象をはじめとする自発呼吸関連肺傷害の病態解析に大きく寄与することが期待される。これらの研究結果は、様々な学会で注目されており、シンポジウムや教育セッションをはじめとする招待講演として発表した。

今後、自発呼吸患者の肺や横隔膜障害を症例蓄積することで、ベッドサイドモニタリングで評価できるような検査開発を行う予定である。

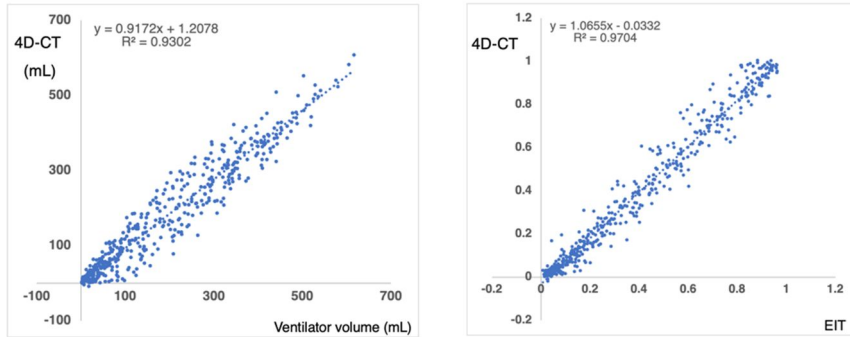
【内容】

本研究結果は、2024 年 3 月時点で、論文 5 本、学会発表 13 回 (シンポジウム/パネルディスカッション 3 回、教育セッション 4 回、一般演題 6 回[うち 1 回は優秀セッション、うち 1 回は海外研究会での発表])で公表した。

『4D-CT の位相ならびに精度検証』

4D-CT は EIT や人工呼吸器で計測された容量変化と非常に高い相関関係を有することが判明した。(図 1) これにより、4D-CT により観察された情報は、信頼性が高いことが示唆された。同結果は、2024 年に American Journal of Respiratory and Critical Care 誌で掲載されている。

また、肺局所における換気動態の精度検証も行い、いずれも非常に高い精度を保っていることが判明した。特に、EIT において換気分布が保たれていない場合は、逆位相を呈したり、相関係数が低下するなどの現象を認めたため、肺局所にある一定の換気量が保たれていることが EIT の評価に重要であることが判明した。同研究結果は、現在学術誌に投稿中である。



(図1:左図 4D-CT と人工呼吸器による容量変化の相関関係. 右図: 4D-CT と EIT の相関関係.)

『自発呼吸中の横隔膜異常運動』

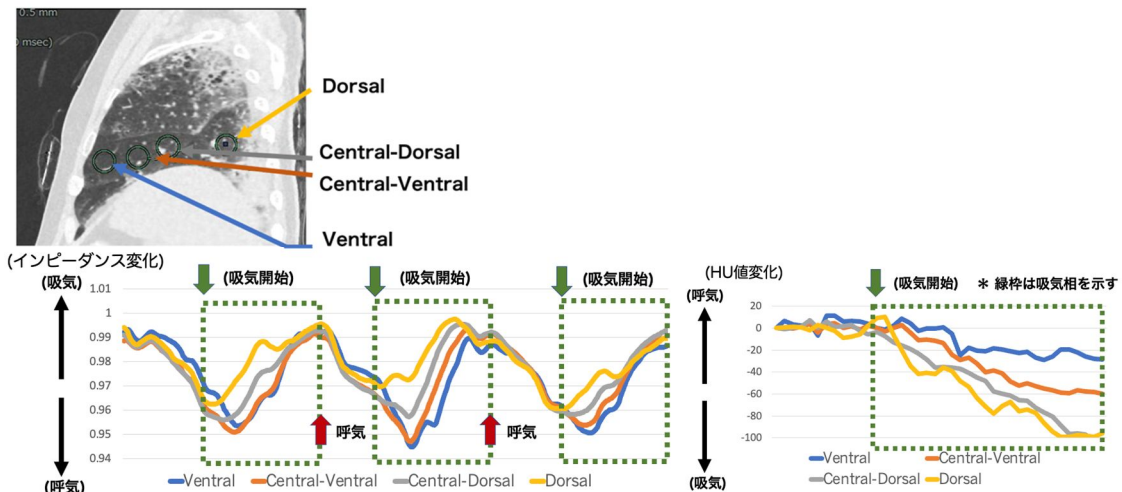
本研究を行うことで、今まで報告されていなかった人工呼吸管理中の自発呼吸による横隔膜異常運動を数多く発見することに成功した。

自発呼吸中に 4D-CT で片側の横隔膜が奇異性運動を認めた症例報告が、2022 年に American Journal of Respiratory and Critical Care 誌に掲載された。これは、横隔膜の脆弱性が片側に生じていることで、自発吸気時に横隔膜の一部が奇異性運動を呈した現象である。次に、自発呼吸による横隔膜の両側異常運動を呈した症例報告が、2023 年に American Journal of Respiratory and Critical Care 誌に掲載された。これは、人工呼吸管理中に生じる重度な横隔膜機能障害の結果、両側の横隔膜が自発吸気により胸腔内に引き込まれる所見を 4D-CT で描出した報告である。さらに、自発呼吸による胸膜の奇異性運動を呈した症例報告が、2023 年に American Journal of Respiratory and Critical Care 誌に掲載された。このように、今まで 4 次元的に横隔膜機能障害を評価した研究がなく、多くの注目を集めている。

最後に、横隔膜の回旋運動を 4 つのフェノタイプに分類した研究結果を、2023 年 9 月にバルセロナで開催された国際学会(1st Jordi Mancebo PLUG Physiology Symposium)で発表した。これは、今まで認識されていなかった人工呼吸管理中の横隔膜の収縮異常を可視化し、4 次元評価を行った研究である。この現象は人工呼吸離脱と関連している可能性があり、さらなる解析を行なっている。なお本研究結果は、2024 年度中に学術誌に投稿する予定である。

『4D-CT による pendelluft 現象の解析』

自発呼吸中の pendelluft 現象を 4D-CT で検証することに成功し、その成果を日本集中治療医学会学術総会で発表した。(図2) 現時点で 50 症例近い自発呼吸患者の換気動態が解析できており、自発呼吸の強弱などにより Pendelluft 現象のみならず、肺胞の虚脱-再開通や strain が増加することが判明した。同研究内容は、2024 年度中に学会誌で投稿する予定である。



(図2. 4D-CT による pendelluft 現象の解析. EIT と同じように、4D-CT でも pendelluft 現象が証明された。左上図: 4D-CT による解析部位. 左下図: EIT で解析した pendelluft 現象. 右下図: 4D-CT で解析した pendelluft 現象.)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tonai Ken, Katayama Shinshu, Koyama Kansuke, Nunomiya Shin	4. 巻 206
2. 論文標題 Four-Dimensional Computed Tomography of Paradoxical Motion of Eventrated Diaphragm Induced by Reverse Triggering	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 e70 ~ e72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.202201-01201M	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 該当する
1. 著者名 Katayama Shinshu, Tonai Ken, Atsuko Shono	4. 巻 208
2. 論文標題 Intercostal Recession and Bulging during Pendelluft Detected in Four-Dimensional Computed Tomography	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 e41 ~ e43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.202303-04131M	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 該当する
1. 著者名 Tonai Ken, Katayama Shinshu, Shono Atsuko, Nunomiya Shin	4. 巻 208
2. 論文標題 Upward Diaphragm Motion on Four-Dimensional Computed Tomography in Severe Diaphragm Weakness	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 490 ~ 492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.202208-15451M	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 該当する
1. 著者名 Katayama Shinshu, Iotti Giorgio Antonio, Tonai Ken	4. 巻 3
2. 論文標題 Airway opening pressure in an obese ARDS patient: just the start of airway recruitment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical 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) 10.1186/s44158-023-00099-2	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 該当する

1. 著者名 Katayama Shinshu, Tonai Ken, Nakamura Kie, Tsuji Misuzu, Uchimasu Shinichiro, Shono Atsuko, Sanui Masamitsu	4. 巻 209
2. 論文標題 Can Four-Dimensional Computed Tomography Assess Dynamic Changes in Lung Volumes in Mechanically Ventilated Patients?	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 592 ~ 595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.202309-1659LE	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 該当する

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 方山 真朱, 藤内 研, 布宮 伸
2. 発表標題 イメージングモダリティである4次元呼吸ダイナミックCTとEITを用いた至適PEEPの評価
3. 学会等名 第44回 日本呼吸療法医学会学会集會 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 方山 真朱, 藤内 研, 島 惇, 今長谷 尚史, 佐多 奈歩, 富岡 義裕, 小山 寛介, 布宮 伸
2. 発表標題 四次元呼吸ダイナミックCT(4D-CT)でpendelluft現象を可視化する取り組み - 症例報告より -
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学会集會
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 方山 真朱, 藤内 研, 矢尾板 慧, 瀧上 理子, 間藤 尚子, 布宮 伸
2. 発表標題 自発呼吸誘引肺傷害による気胸が換気動態に与える影響の検証 - 症例報告 -
3. 学会等名 第33回日本臨床モニター学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 方山 真朱, 藤内 研, 島 惇, 今長谷 尚史, 佐多 奈歩, 富岡 義裕, 小山 寛介, 布宮 伸
2. 発表標題 四次元呼吸ダイナミックCTを用いた肺保護換気戦略の提案
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 Ken Tonai, Shinshu Katayama, and Atsuko Shono
2. 発表標題 Phenotyping diaphragmatic tilting motion during mechanical ventilation with spontaneous respiratory effort: A preliminary report of a four-dimensional CT study
3. 学会等名 PLUG physiology symposium (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 方山 真朱
2. 発表標題 急性呼吸不全に対する治療戦略 - あらたな肺保護の概念のまとめ -
3. 学会等名 日本麻酔科学会 第70回学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 方山 真朱
2. 発表標題 いまさら聞けない「肺保護」 - 急性期における呼吸管理の真髄 -
3. 学会等名 第13回日本離床学会 全国学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 方山 真朱
2. 発表標題 みんなで取り組む肺保護換気 - キホンからEITまでわかりやすく解説します -
3. 学会等名 日本集中治療医学会第7回北海道支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 方山 真朱
2. 発表標題 肺保護管理：生理学を生かした個別化医療に向けて StressとStrain
3. 学会等名 第50回日本集中治療医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 方山 真朱, 藤内 研
2. 発表標題 『静』から『動』へのイメージングモダリティ - 4D-CT を用いた最適な呼吸管理への応用 -
3. 学会等名 第267回 日本循環器学会関東甲信越地方会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三澤 実紀, 方山 真朱, 藤内 研, 庄野 敦子, 讃井 将満
2. 発表標題 4次元呼吸ダイナミックCTによる Hoover 's signの解剖学的動態変化の解析
3. 学会等名 第51回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 方山 真朱, 藤内 研, 中村 貴絵, 辻 美鈴, 内升 慎一郎, 庄野 敦子, 讃井 将満
2. 発表標題 人工呼吸管理中の患者における四次元呼吸ダイナミックCTの動的精度検証
3. 学会等名 第51回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 方山 真朱
2. 発表標題 目で見て学ぶ人工呼吸関連肺傷害
3. 学会等名 北海道呼吸管理研究会（招待講演）
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
---------	---------