



Title	機械的陽圧換気(人工呼吸)に関連する呼吸器有害事象の防止に関する研究
Author(s)	中橋, 奨
Description	配架番号 : 1703
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7155号
Issue Date	2022-03-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.r7155
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86143
Type	doctoral thesis
File Information	NAKHASHI_Susumu.pdf



学位論文

機械的陽圧換気(人工呼吸)に関連する
呼吸器有害事象の防止に関する研究

(Studies on the prevention measures against
mechanical-ventilation-associated
adverse consequences)

2022 年 3 月

北海道大学

中橋 奨

学位論文

機械的陽圧換気(人工呼吸)に関連する
呼吸器有害事象の防止に関する研究

(Studies on the prevention measures against
mechanical-ventilation-associated
adverse consequences)

2022 年 3 月

北海道大学

中橋 奨

目次

1. 発表論文目録及び学会発表目録	1
2. 要旨	5
3. 略語表	9
4. 緒言	12
5. 検討Ⅰ：人工呼吸に関連する呼吸器系有害事象に対するリスク因子研究	23
5-1. 緒言	23
5-2. 検討Ⅰ-i 方法	26
(1) 対象と測定	26
(2) 統計解析	28
5-3. 検討Ⅰ-i 結果	30
(1) 患者背景と VAE 病態	30
①.患者背景	30
②.VAE 病態	31
(2) 単変量解析結果	32
(3) VAE リスク因子解析の最終結果	34
(4) VAE と患者アウトカムとの関連解析結果	35
①.VAE と病院死亡	35
②.VAE と人工呼吸器期間	36
③.VAE と退院時 ADL スコア	37
(5) 検討Ⅰ-i の結果小活	39
5-4. 検討Ⅰ-ii 方法	40
(1) 対象と測定	40
(2) 統計解析	40
5-5. 検討Ⅰ-ii 結果	42
(1) 患者背景と VAE 病態	42
(2) 多変量解析結果	45
(3) 検討Ⅰ-ii の結果小活	47
6. 検討Ⅱ：ARDS における VALI 関連の好中球性炎症と prone position の関係 の研究	48
6-1. 緒言	48
6-2. 方法	53
(1) 準備	53
(2) VALI/ARDS の作製	53

(3) 研究プロトコール.....	54
(4) CT/PET 撮影.....	57
①. Dynamic CT scan.....	57
②. Dynamic PET scan	57
(5) 画像解析.....	58
①. 肺内含気割合: Gas tissue ratio.....	61
②. 肺コンパートメント.....	61
③. THI	62
④. Dynamic strain	62
⑤. Regional heterogenization.....	62
⑥. ¹⁸ F-FDG uptake rate	63
(6) 血漿サイトカイン.....	65
(7) 共焦点レーザー生体顕微鏡.....	65
(8) 肺好中球性炎症増悪リスク因子.....	65
(9) 統計解析.....	66
6-3. 結果.....	68
(1) 対象背景.....	68
(2) 生理学的指標.....	70
(3) PET.....	71
①. ¹⁸ F-FDG uptake rate 画像所見.....	71
②. ¹⁸ F-FDG uptake rate.....	73
③. PET 小活.....	74
(4) CT.....	75
①. CT 画像所見.....	75
②. 肺内含気割合: Gas tissue ratio.....	78
③. Dynamic strain	81
④. Tidal hyperinflation (THI).....	82
⑤. 無気肺	83
⑥. Regional heterogenization.....	84
(5) 共焦点レーザー顕微鏡.....	85
(6) 肺好中球性炎症増悪リスク因子.....	88
①. ベースの炎症と Dynamic strain.....	88
②. ベースの炎症と total strain.....	90
③. 肺不均質性と total strain	90
④. リスク因子分析のまとめ.....	91
(7) 全身性炎症反応.....	92

(8) 補足資料：補足の疑似カラーマップ	93
(9) 検討Ⅱの結果小活	94
7. 考察	96
(1) 人工呼吸に関連する呼吸器系有害事象に対するリスク因子研究について	96
①. 駆動圧は重要である	96
②. VAE と患者予後について	99
③. 早期リハ/理学療法の VAE 防止策としての可能性	101
④. VAE 予防の重要性	101
⑤. まとめ	102
(2) ARDS における VALI 関連の好中球性炎症と prone position の関係の研究について	103
①. Supine position の高含気部と strain	104
②. 元々の炎症程度の影響	106
③. 肺不均質性の影響	107
④. Prone position と機械的刺激；別視点より	110
⑤. 交互作用に関する先行研究との相異について	112
⑥. 本研究の特徴	112
⑦. まとめ	115
8. 限界	116
(1) 検討Ⅰの限界	116
(2) 検討Ⅱの限界	116
9. 今後の展望	117
(1) 検討Ⅰについて	117
(2) 検討Ⅱについて	119
10. 結論	120
11. 謝辞	121
12. 利益相反	121
13. 引用文献	122

1. 発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Nakahashi S, Imai H, Shimojo N, Magata Y, Einama T, Hayakawa M, Wada T, Morimoto Y, Gando S.
Effects of The Prone Position on Regional Neutrophilic Lung Inflammation According To 18F-FDG PET In An Experimental Ventilator-Induced Lung Injury Model.
SHOCK. 2021 Jun 8. Epub ahead of print.
2. Nakahashi S, Yamada T, Ogura T, Nakajima K, Suzuki K, Imai H.
Association of Patient Care with Ventilator-Associated Conditions in Critically Ill Patients: Risk Factor Analysis.
Plos One. 2016 Apr 6;11(4):e0153060.
3. Nakahashi S, Imai H, Imanaka H, Ohshimo S, Satou T, Shima M, Yanagisawa M, Yamashita C, Ogura T, Yamada T, Shime N.
Ventilator-associated events: prevalence and mortality in Japan.
J Thorac Dis. 2018 Dec;10(12):6942-6949.
4. Yoshida T, Nakahashi S, Nakamura MAM, Koyama Y, Roldan R, Torsani V, De Santis RR, Gomes S, Uchiyama A, Amato MBP, Kavanagh BP, Fujino Y.
Volume-controlled Ventilation Does Not Prevent Injurious Inflation during Spontaneous Effort.
Am J Respir Crit Care Med. 2017 Sep 1;196(5):590-601.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

< 委員会報告 >

1. 今井寛, 中橋奨, 日本集中治療医学会 VAE 委員会
委員会報告:「人工呼吸関連事象検討委員会報告」
第 43 回日本集中治療医学会学術集会 2016 年 2 月、神戸市

< 指定演題 >

1. 中橋奨, 今井寛, 日本呼吸療法医学会 VAE 検討委員会
シンポジウム:「VAE サーベイランス再考・真に遂行可能な
のか、有益なのか? : 日本の ICU における VAE サーベイ
ランスの現況」
第 38 回日本呼吸療法医学会学術集会 2016 年 7 月、名古屋
市
2. 中橋奨, 今井寛, 今中秀光, 大下慎一郎, 佐藤智子, 嶋雅範,
柳澤雅美, 山下千鶴, 日本集中治療医学会 VAE 委員会, 志
馬伸朗
シンポジウム:「感染管理委員会の活動報告-耐性菌を減らす
ための活動: 本邦における VAE の現況について: VAE 検討
委員会からの報告」
第 44 回日本集中治療医学会学術集会 2017 年 3 月、札幌市
3. 中橋奨, 今井寛, 今中秀光, 大下慎一郎, 佐藤智子, 嶋雅範,
柳澤雅美, 山下千鶴, 日本呼吸療法医学会 VAE 検討委員会,
志馬伸朗
シンポジウム:「国内成人多施設での VAE サーベイランス調
査」
第 40 回日本呼吸療法医学会学術集会 2018 年 8 月、東京

4. 中橋奨、今井寛

ワークショップ:「体位ひとつでこれだけ変わる! : 腹臥位は急性肺傷害の炎症に影響を及ぼす-in vivo imaging 法を用いた動物研究より」

第42回日本呼吸療法医学会学術集会 2020年6月27日～28日、京都市

5. 中橋奨、今井寛、伊藤雄介、数馬聡、川野邊宥、嶋雅範、祖父江俊樹、田中愛子、田邊優子、中村ゆかり、西村有起、橋内伸介、林淑朗、星野哲也、山下理比路、山下千鶴、李賢雅、和田剛志、新谷歩、橋本悟、藤野裕士、志馬伸朗

ワークショップ:「デバイス関連感染症を考える: VAEは人工呼吸患者の新しい評価指標になり得るか」

第43回日本呼吸療法医学会学術集会 2021年7月、横浜市

<一般演題>

1. 有賀真以子, 中橋奨, 山田知美, 中島謙, 木下佳月, 岩下義明, 増井亜沙実, 川本英嗣, 丸山一男, 今井寛

「Ventilator-associated events (VAEs) の危険因子 Part. I : VAE in Critically Ill patients, Unbiased Surveillance」

第42回日本集中治療医学会学術集会 2015年2月、東京

2. 中橋奨, 山田知美, 中島謙, 岩下義明, 増井亜沙実, 川本英嗣, 丸山一男, 今井寛

「Clinical impact of VAE: VAE in Critically Ill patients, Unbiased Surveillance」

第37回日本呼吸療法医学会学術集会 2015年7月、京都市

3. 中橋奨、丸藤哲

「人工呼吸器関連肺傷害(VILI)に対する腹臥位の影響につ

いて、第一報」*

日本集中治療学会第3回北海道支部学術集会 2019年8月、
札幌市

*最優秀演題賞受賞

4. 中橋奨

「人工呼吸器関連肺傷害(VILI)に対する腹臥位の影響につ
いて、第二報」

第6回日本呼吸理学療法学会学術大会 2019年11月、名古
屋市

5. 中橋奨

「人工呼吸器関連肺傷害(VILI)に対する腹臥位の影響につ
いて、第三報」

第29回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
2019年11月、名古屋市

6. 中橋奨

「人工呼吸器関連肺傷害(VILI)に対する腹臥位の影響につ
いて(続報)」*

第12回呼吸機能イメージング研究会学術集会 2020年1月、
東京

*優秀演題賞受賞

2. 要旨

【背景と目的】:

機械的陽圧換気（人工呼吸）は重症患者管理の根幹を成す一方、無気肺、人工呼吸器関連肺炎（VAP）、人工呼吸器関連肺傷害（VALI）等の呼吸器合併症（ventilator-associated event : VAE）を好発する。VAEは患者予後に悪影響を及ぼすが、予防策は未整備のままであり、何れの施設においても実践可能な予防の基本戦略が求められている。VAE予防の為の患者管理要件を解明すべく、ICUの臨床データを用いて分析的研究を行った（検討Ⅰ）。

VAEの中でも重篤な好中球性炎症が進行するVALIは極めて注意が必要である。VALIは呼吸促迫症候群（ARDS）に合併する一般的なVAEであるが、VALI/ARDSの好中球性炎症に対する治療法はなく救命は困難を極め、その対策は喫緊の課題である。VALIの好中球活性化関連メディエーターを標的とした研究はいずれも失敗に終わっている。そこで炎症性メディエーター放出の引き金となる人工呼吸の「機械的伸展刺激」に着眼、肺メカニクス改善作用を有するprone positionの適用によってこの制御を目指す動物実験を行った（検討Ⅱ）。

【対象と方法】:

（検討Ⅰ）ICUの人工呼吸患者を対象としたVAE発生リスクの網羅的探索を電子カルテ情報を用いて実施した。独立リスク因子の解析はCox比例ハザードモデルを用い、多変量解析を行った。防止策確立が目標であるから、調査変数は患者因子のみならず呼吸管理・ケア内容（鎮静深度、筋弛緩薬、気管切開、人工呼吸器設定等）に主眼を置いた。VAEが患者転帰に及ぼす影響を検討する為、VAEと死亡、人工呼吸期間及び退院時日常生活動作（ADL）との関係の分析を行った。さらにVAE発生に

関わる患者管理要因として早期リハビリテーション/理学療法に着眼し、この実施の有無と VAE 発生との連関の解析を行った。

(検討Ⅱ) 麻酔・筋弛緩及び気管切開下にて家兎を人工呼吸管理した。肺胞洗浄及び高圧・高容量の侵襲的換気で VALI/ARDS を惹起し、この VALI/ARDS モデル家兎を 3 群 (コントロール群 / supine position 群 / prone position 群、各群 n=5) に分けた。その後、低 1 回換気 (6mL/kg) を用いた人工呼吸を 7 時間実施し、実験プロトコルの最後に dynamic 2-deoxy-2-[(18)F] fluoro-D-glucose (18F-FDG) PET と dynamic CT を撮像した。コントロール群は病態惹起直後に撮像し、これをベースラインと位置付けた。撮像した PET 及び CT 画像を解析し、前者からは肺局所の好中球性炎症 (18F-FDG uptake rate) を、後者からは (ア) 肺局所の含気 (aeration) 及び伸展刺激 (total and dynamic strain) と (イ) 肺胞拡張の不均一性 (inhomogeneity) を定量化し、群間の直接比較を基に prone position の効果を検証した。効果機序探索の為、18F-FDG uptake rate 進展、position、機械的伸展刺激、inhomogeneity との関連性の統計学的分析を加えた。

【結果と考察】:

(検討Ⅰ) VAE 発生に関係する呼吸管理法関連項目の網羅的探索の結果、以下のリスク因子を同定した: ①集中治療専門医の患者管理への参画の有無、②人工呼吸器設定パラメーターである駆動圧、③ICU 滞在期間中の体重増加、④浮腫の有無、⑤早期リハビリテーション/理学療法の介入の有無。③及び④は“過剰輸液”の代替指標と解釈した。ARDS の予後予測因子である駆動圧が、ARDS のみならず人工呼吸患者全般に重要であるとの結果を得た。VAE は、死亡ハザード比 (2.6) が有意に高く、且つ人工呼吸期間延長、退院時 ADL 低下とも関連する事

を確認した。

欧米では多くの研究が進む中、本邦の VAE は解明が進んでおらず、本結果はその先駆けとなるものである。VAE のリスク因子は患者要因に着目した先行報告が多かったが、本研究は呼吸管理要因を同定し得た予防策に繋がる成果である。患者予後に悪影響を及ぼす VAE 発症には、疾患重症度等のみならず ICU における呼吸管理の質と方法が寄与する事を証明した。

(検討 II) VALI/ARDS 肺の人工呼吸管理における prone position の適用が、7 時間後の ^{18}F -FDG uptake rate を遅延させる事を確認した。Prone position の VALI 関連好中球性炎症の進展抑制作用を、*in vivo* real time imaging で明らかにした点は重要であり、prone position と肺局所の好中球性炎症の関連を示す知見と考えられる。

PET 画像から prone position と supine position 間で ^{18}F -FDG uptake rate 差が生じた肺領域は ventral region である事が判明した。同部を CT 画像で分析すると、supine position では高含気で total 及び dynamic strain が大きく(機械的伸展刺激が大)、且つ inhomogeneity が顕著であった。Prone position では同部の含気と total 及び dynamic strain は抑制されており(機械的伸展刺激が小)、且つ inhomogeneity が小さい事から、両群間の特徴の相違が明らかとなった。Ventral region は、ベースライン炎症が比較的高い事を確認した。PET と CT の結果を重ね合わせると、prone position の局所炎症遅延の機序には、a) ベースラインの炎症(元々の炎症程度)・b) inhomogeneity・c) 機械的伸展刺激の 3 要素が関係すると示唆された。この関連の統計学的検討から、a)×c)及び b)×c)間の交互作用を立証出来た。この結果は、元々高炎症の部位、或いは高 inhomogeneity の部位に対し、機械的伸展刺激が重畳負荷されると、同部の好中球活性が誘導され炎症が増大する事を示している。Prone position が、局所の b) inhomogeneity と c)

機械的伸展刺激を共に緩和・改善させる事は CT 解析より明らかであった為、a)×c)及び b)×c)の交互作用を減じる事によって ventral region (元々高炎症で inhomogeneity が大である炎症進展リスクの高い領域)の好中球性炎症進展を遅延させたと考察した。

【結論】:

人工呼吸に関連した呼吸器系有害事象である VAE に対する研究を行った。日常防止策として、適切な体液管理の下、適切な呼吸器設定が肝要であり、駆動圧は低く抑える事が鍵である。同時に早期リハビリテーション/理学療法を進める事も重要である。ARDS への VALI 対策は、prone position の適用によって肺胞拡張の inhomogeneity を是正し、肺局所への機械的伸展刺激を緩和する事で VALI 関連肺好中球性炎症の遅延を誘導できる可能性が示唆された。

3. 略語表

^{18}F -FDG, 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose
ABG, arterial blood gas analysis
ADL, activities of daily living
ALS, artificial life support devices
ANOVA, analysis of variance
APACHE, acute physiology and chronic health evaluation
ARDS, acute respiratory distress syndrome
ATP, adenosine triphosphate
BAL, bronchoalveolar lavage
BALF, bronchoalveolar lavage fluid
Baseline1, before preparation
Baseline2, before starting the study protocol (at the point
of the establishment of lung injury)
BI, barthel index
BMI, body mass index
CDC, Centers for Disease Control and Prevention
Cdyn, dynamic compliance of respiratory system
CI, confidence interval
CT, computed tomography
CXCR, CXC-chemokine receptor
DAMPs, damage-associated molecular patterns
DIC, disseminated intravascular coagulation
ECM, extracellular matrix
ECMO, extracorporeal membrane oxygenation
ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay
End-exp / Exp, end-expiration
End-insp / Insp, end-inspiration
 FiO_2 , fraction of inspired oxygen

fMLP, N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-phenylalanine
FOV, field of view
G-CSF, granulocyte colony stimulating factor
GLM, generalized linear model
HMGB1, high-mobility group box 1
HR, hazard ratio
IABP, intraaortic balloon pumping
ICU, intensive care unit
I:E, inspiratory-to-expiratory time ratio
IL, interleukin
IPTW, inverse probability of treatment weighting
IQR, interquartile range
JAAM, japanese association for acute medicine
LPS, lipopolysaccharide
MAPK, mitogen-activated protein kinase
MKP, mitogen-activated protein kinase phosphatase
MV, mechanical ventilation
NLRP3, nucleotide-binding oligomerization domain-like
receptor family, pyrin domain-containing 3
NMBAs, neuromuscular blocking agents
NPPV, noninvasive positive pressure ventilation
OI, oxygen index
OR, odds ratio
P/F, ratio of arterial oxygen concentration to the fraction
of inspired oxygen
PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide
PCPS, percutaneous cardiopulmonary support
PCV, pressure-controlled ventilation mode
PCIII, type III procollagen
PDCA, plan-do-check-act

PEEP, positive end-expiratory pressure
PET, positron emission tomography
PP, prone position group
RASS, Richmond agitation sedation scale
ROI, region of interest
ROS, reactive oxygen species
SBT, spontaneous breathing trial
SD, standard deviation
SDD, selective digestive decontamination
SE, standard error
SOFA, sequential organ failure assessment
SUP, supine position group
THI, tidal hyperinflation
TNF, tumor necrosis factor
TRM, tidal recruitment
VAE, ventilator-associated event
VALI, ventilator-associated lung injury
VAP, ventilator-associated pneumonia
VFD, ventilator-free days
 V_T , tidal volume
ZEEP, zero end-expiratory pressure

4. 緒言

全体背景

人工呼吸器を用いた機械的陽圧換気（以下、人工呼吸）は、集中治療患者の呼吸機能維持の根幹を成す。しかし、人工呼吸には副作用も存在する。人工呼吸の実施に関連した呼吸器系の有害事象・合併症が ventilator-associated event (VAE)である。VAE は包括的概念であり、その病態としては無気肺、人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated pneumonia: VAP)、人工呼吸器関連肺傷害 (ventilator-associated lung injury: VALI) が主である。これら呼吸器系有害事象は、酸素化を悪化し、人工呼吸期間や ICU 滞在期間を延長し、患者予後に影響を及ぼす。加えて医療コスト増大にも繋がる。従って VAE の防止は、ICU の人工呼吸器装着患者管理の中でも重要な位置を占める。平時より、これを惹起せぬ事を念頭に置いた呼吸管理・患者ケアが肝要となる。

人工呼吸患者の推奨管理法・ケア法が幾つか提唱されている：① ABCDE バンドル*(Vasilevskis et al., 2010)、② “Choosing Wisely Campaign”(Halpern et al., 2014)、③ PAD guideline(Barr et al., 2013)、④ Surviving sepsis campaign(Rhodes et al., 2017)、⑤ VAP バンドル(Beyea, 2007)。(*バンドルとは幾つかのアプローチ法を単独ではなくまとめて (bundle) 全て導入する臨床介入の戦略である。各々を構成する管理・ケアの頭文字をとって、その名称がつけられている。) ①～⑤はそれぞれ数個から 30 を超える介入法から構成されている。これらを網羅的に実践するとなると大変な労務量となり、ICU においてはとても実用的ではない。さらに現在進行形で、推奨項目は益々増えている状況である。例えば、ABCDE バンドルは 2019 年の ABCDEF バンドルを経て、最新は ABCDEF \dot{G} H \dot{I} バンドル(Harvey and Davidson, 2016)へ、PAD

guideline は 2018 年には PADIS guideline (Devlin et al., 2018) へと変更となった。最近では新たな ICOUGH バンドル (Cassidy et al., 2013) も登場した。

このように人工呼吸患者に推奨される管理法・ケア内容は乱立している。必ずしも全ての ICU の人的資源が豊富なわけではない。まずは、何れの施設においても確実に実践可能な人工呼吸器関連合併症予防の first-line、ルーチンの人工呼吸管理法を整備すべきである。そこで、全人工呼吸患者に対し適用すべき、VAE 予防の為の管理要件をまず整備したいと考えた。呼吸器合併症予防の為のルーチンの人工呼吸マネジメント法の確立を目指す事を考えた。

VAE の中でも VALI は極めて注意が必要である。無気肺、VAP、VALI は、いずれも肺内への好中球浸潤を認めるが、特に VALI は、好中球活性増大による重篤な炎症性変化が進行する。さらに VALI は進行すると acute respiratory distress syndrome (ARDS) となる。また、ARDS を治療する為の人工呼吸使用から生じる最も一般的な合併症でもある。ARDS は、特異的な肺メカニクスの変化から VALI が好発である。VALI/ARDS は、一塊となって加速度的に炎症性変化が進行し、やがて不可逆的となる。ARDS の VALI は ICU の重大な課題の一つである。ARDS の明確な予後規定因子の一つが VALI であり、VALI は ARDS の死亡に直接影響を及ぼす。何より VALI/ARDS に対する治療法がない。VALI/ARDS への対応策・治療薬は確立されておらず、VALI/ARDS の救命は困難を極めている。よって何よりも防止が重要であり、或いは来したとしても早期に進行防止策を講じる事が最重要となる。

このように VAE の中でも、ARDS における VALI は格別な問題であり、これに特化した対策の確立が喫緊の課題である。従って VAE の中でも、VALI/ARDS の防止策は別途取り組む必要

性があると考えた。

以上より、本論文では、VAE に対するルーチンの全体的な予防策と（検討Ⅰ）、ICU で最も危険な VAE である ARDS に合併する VALI の防止策を検討する（検討Ⅱ）。

* VALI については、その危険性故、以下に説明を加筆する。

VALI について

人工呼吸により正常肺は傷害され、既存肺傷害は増悪する。人工呼吸に起因する炎症を伴う急性肺傷害が VALI である。一方、ARDS と称される急性肺傷害がある。ARDS は、種々の生体侵襲（外傷、細菌性肺炎、腹膜炎、人工呼吸等）により惹起される炎症性病変であり、重篤な低酸素血症を伴う、肺胞毛細管膜（隔壁）の透過性亢進に基づく非心原性肺水腫を呈する。VALI は進行すると ARDS となる。“VALI による ARDS（以下 VALI/ARDS）”も、“その他原疾患による ARDS”も、その病像・病理変化は同様である。

好中球の関与

VALI の発症と進行には好中球の活性化・肺内浸潤が関係している。これまでの研究データより、VALI の炎症・組織傷害の病態形成に好中球が中心的な役割を果たす事が分かっている（好中球性炎症）（Grommes and Soehnlein, 2011; Musch et al., 2007）。Belperio et al は（Belperio et al., 2002）、主要な好中球ケモカイン受容体である CXCR2 を欠くマウスでは VALI が軽減される事を同定した。加えて、人工呼吸と好中球の組織浸潤・血管透過性亢進・好中球上の CXCR2 発現・NF- κ B 活性との関連性も発見した。好中球の実験的枯渇が人工呼吸中の肺内での IL-8 発現を減少させた（Kotani et al., 2004）。

好中球による肺傷害の大略

肺に過剰に集積・活性化した好中球からプロテアーゼ・活性酸素種（reactive oxygen species: ROS）・サイトカイン・炎症性脂質メディエーター等の組織傷害性物質が放出され、肺胞上皮細胞、血管内皮細胞、細胞外基質（extracellular matrix: ECM）を傷害し、高度の肺炎症が生じ、肺毛細血管膜（隔壁）の透過性亢進が起こる。その結果、血漿タンパク質を多く含んだ滲出

液・水腫液が肺胞腔に充満し、肺胞性肺水腫とガス交換障害（呼吸不全）を生じる。隔壁破綻はさらなる好中球の肺胞内への流入を招き入れる。活性化好中球からのケモカインや脂質メディエーター放出によって、さらに白血球動員が増強される。

好中球活性化因子

好中球を刺激する因子は 2 系統ある。1 つ目が DAMPs/alarmins である。自然免疫反応においては、変容あるいは傷害された自己は、免疫細胞に存在するパターン認識受容体で認識される。この変容された自己（altered self）は、強く傷害された組織・細胞から放出される核内容物・細胞膜成分などであり、DAMPs/alarmins と呼ばれる。DAMPs/alarmins は、生体危機を免疫系に伝達する danger signal である。DAMPs/alarmins 放出誘引刺激となるのが、人工呼吸による繰り返される機械的刺激（細胞や細胞外マトリクスに及ぶ繰り返しのストレッチや圧負荷）である。従って VALI は、人工呼吸に起因する組織・細胞傷害に関連した DAMPs/alarmins による非感染性炎症と言える。人工呼吸に関連する DAMPs/alarmins は、多数知られている (Al-Jamal and Ludwig, 2001; Chang et al., 2017; Copland and Post, 2007; Grazioli et al., 2019; Huh et al., 2010; Kira et al., 2006; Matsuyama et al., 2008; Ogawa et al., 2006; Sutherland et al., 2014)。

2 つ目が、mechanotransduction によるメディエーターである。肺胞上皮細胞、肺血管内皮細胞、肺胞マクロファージ、ECM は、自身が機械的伸展刺激に持続的に曝露される事自体により（繰り返し伸張される事により）、種々のサイトカインやケモカイン等のメディエーターを放出する (mechanotransduction)。この mechanotransduction による炎症性メディエーターによっても好中球は刺激を受ける。強く損傷を受けた組織・細胞からの成分放出が DAMPs/alarmins であったが、顕微的構造破壊

(cell break や necrosis、 tissue destruction、 rupture) を認めなくとも、人工呼吸の刺激に対する応答として細胞内シグナル伝達系が活性化し、炎症性メディエーターが放出され (Plataki and Hubmayr, 2010; von Bethmann et al., 1998)、好中球の活性化・走化性は強く影響を受ける。

このように VALI は、肺に非生理的な器械的刺激が負荷される事により誘発された、『非感染性の好中球性炎症』である。人工呼吸刺激－好中球活性－好中球性炎症・VALI 発生に至るカスケードを図 1 にまとめる。

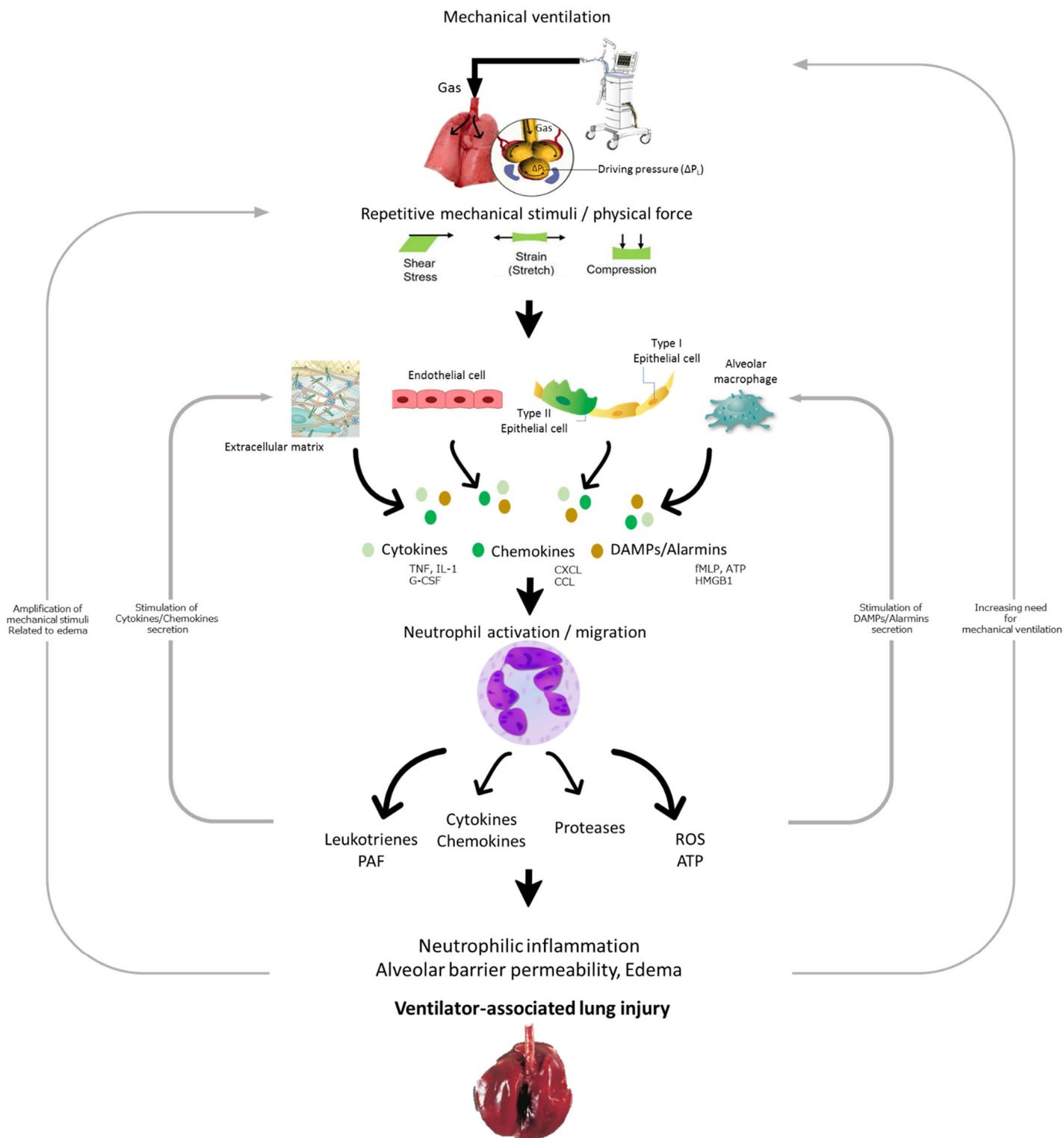


図 1. VALI 発生のカスケード (図の説明は次頁)

図 1. VALI 発生のカスケード：人工呼吸器によるガス送気によって肺胞内に駆動圧 (ΔP_L) が負荷され、肺胞は拡張する。陽圧による肺胞内部からの強制的拡張は、肺胞上皮細胞・血管内皮細胞・肺胞マクロファージ・細胞外基質に機械的刺激 (stretch/strain, compression stress, shear stress) の負荷となる。機械的刺激は、細胞内シグナル伝達経路を介して転写酵素の活性化を惹起し、核内での様々なタンパク合成を促進、サイトカインやケモカインなど種々のメディエーターを産生・放出する (mechanotransduction)。一方、損傷組織・細胞からは DAMPs/alarmins も遊離・放出される。これらメディエーターにより好中球は活性化し走化性を亢進させる。走化性因子等に依り肺内に好中球が集積し、肺内に到達した好中球からは、プロテアーゼ・ROS・サイトカイン・炎症性脂質メディエーター・platelet activating factor(PAF)などの組織傷害性物質が放出され炎症反応が進展する。血管内皮と肺胞上皮の細胞傷害を伴う肺の高度の炎症が生じ、隔壁 (肺微小血管内皮および肺胞上皮) の透過性亢進が起こる。これにより血漿成分を含んだ滲出液が肺胞腔内に充満し、肺胞性肺水腫を生じる。肺水腫による肺メカニクス異常は機械的刺激をより増幅し、悪循環を形成する。またガス交換障害により人工呼吸離脱が益々困難となる。VALI を来した肺は、充血 (出血) を伴う。

(Han and Mallampalli, 2015; Viola et al., 2019; Williams and Chambers, 2014 を元に著者が作成)

好中球性炎症の制御に向けて

VALI の炎症を制御する為には、好中球活性制御が重要である事が認識される。しかし、好中球活性化関連のメディエーターを治療標的とした多くの研究がなされたが、有効な薬物療法の確立には至っていない。従って全く異なる観点からの解決策の検討が必要である。そこで著者は、この VALI 進行の最上流部に位置する「機械的刺激」そのものに着眼した。種々のメディエーター放出のトリガーとなる侵襲自体を抑制する事が最善策と考えた。

機械的刺激

好中球活性化に繋がるメディエーター放出を誘起する初期刺激・侵襲が、人工呼吸の機械的刺激である。これは力学的侵襲である。力学的侵襲による傷害メカニズムを生理学的に捉えるには、力学的視点より捉える事が重要である。これに倣うと、人工呼吸刺激は肺の細胞や組織に負荷される「strain」と「stress」であると表される。(stressには、orthogonal stressとshear stress (shear force)とがある。前者は単にstressと称される場合が多い。)(表1)

表 1. 機械的刺激

Mechanical force	Contents
① Strain	荷重・外力によって生じる物体の長さ変化(率)
② Stress	荷重・外力に対抗するために発生する応力 (compressive stressとtensile stressとがある。 図1にはcompressive stressのみが明記されている。)
③ Shear stress	「ずれ」変形を発生させる様な断面に平行方向に作用する応力

VALI 進展がトリガーされるのは、肺局所に非生理的な strain・stress・shear stress が繰り返し負荷される事による。これを緩和する策として着想したのが prone position の使用である。Prone position は局所の肺メカニクスを改善し、肺内含気や経肺圧を均一化するとの報告がなされている (Mezidi and Guerin, 2018; Mutoh et al., 1992)。従って肺局所の機械的刺激を緩和する作用が期待できる。よって prone position を利用して好中球性炎症の軽減が可能との仮説を立て、これを検証する事とした。

緒言まとめ

本論文は、VAE 防止に向けた次の 2 つの検討から構成される。

- ・ **検討 I**) ルーチンの包括的管理法の確立: 臨床データから VAE のリスク因子を解明し、日常留意すべき呼吸管理法・ケア内容を同定する研究。
- ・ **検討 II**) ARDS に対する VALI の炎症防止法の確立; 過去に多くの薬物療法が成果を上げていない事から、新たな観点からのアプローチとして **prone position** に着目した。モデル動物を用いた、VALI の炎症と **prone position** との連関を解明する研究。

5. 検討 I : 人工呼吸に関連する呼吸器系有害事象に対するリスク因子研究

5-1. 緒言

人工呼吸は、呼吸不全患者の呼吸機能維持に重要な役割を担う。一方、人工呼吸は肺に悪影響を及ぼす事もある。無気肺、肺炎、VALI等が、人工呼吸の副作用として発生する事がある。これら人工呼吸器装着に関連した呼吸器有害事象は ventilator-associated event (VAE)と総称される(Magill et al., 2013)。VAEは、米国の the Center for Disease Control and Prevention (CDC)が 2013年に新たに構築・公表した比較的新しい概念である。VAEは人工呼吸期間・入院期間・ICU滞在期間を延長し、医療コストを増し、患者予後に影響する(表2)(Klompas et al., 2014; Zhu et al., 2021)。従ってその防止が肝腎であるが、VAEの発生リスク因子は充分解明されていない。

表 2. VAE と患者予後の連関(Zhu et al., 2021 より改編引用)

Model	Logarithmic Value of ICU days β (95% CI)	Logarithmic Value of Hospital days β (95% CI)	Logarithmic Value Hospitalization Costs β (95% CI)	≥ 9 Days on MV OR (95% CI)	Failure in Extubating OR (95% CI)	ICU Death OR (95% CI)
	n=4,097	n=4,082	n=4,055	n=4,117	n=4,082	n=4,122
Adjusted	0.14 (0.12-0.16)	0.06 (0.04-0.07)	0.09 (0.07-0.10)	3.79 (3.34-4.30)	1.64 (1.37-1.97)	1.58 (1.35-1.85)

本邦 ICUにおいても VAEは認識されており図 2(Nakahashi et al., 2018)、VAEの発生リスク因子は、環境要因として次の点が挙げられている。ICU入室患者像が、本邦 ICUの全国平均値(入室患者の平均年齢:65歳以上、重症度(APACH II score:20点)、手術患者割合:約45%)を上回る ICUにおいては VAE

発生率が高い（表 3）（Nakahashi et al., 2018）。また ICU 運営面として closed ICU の体制を敷いている施設においては VAE 発生率が低い。しかし、合併症減少に繋げる為には、環境要因のみならず管理・ケアに関する要因がより重要である。

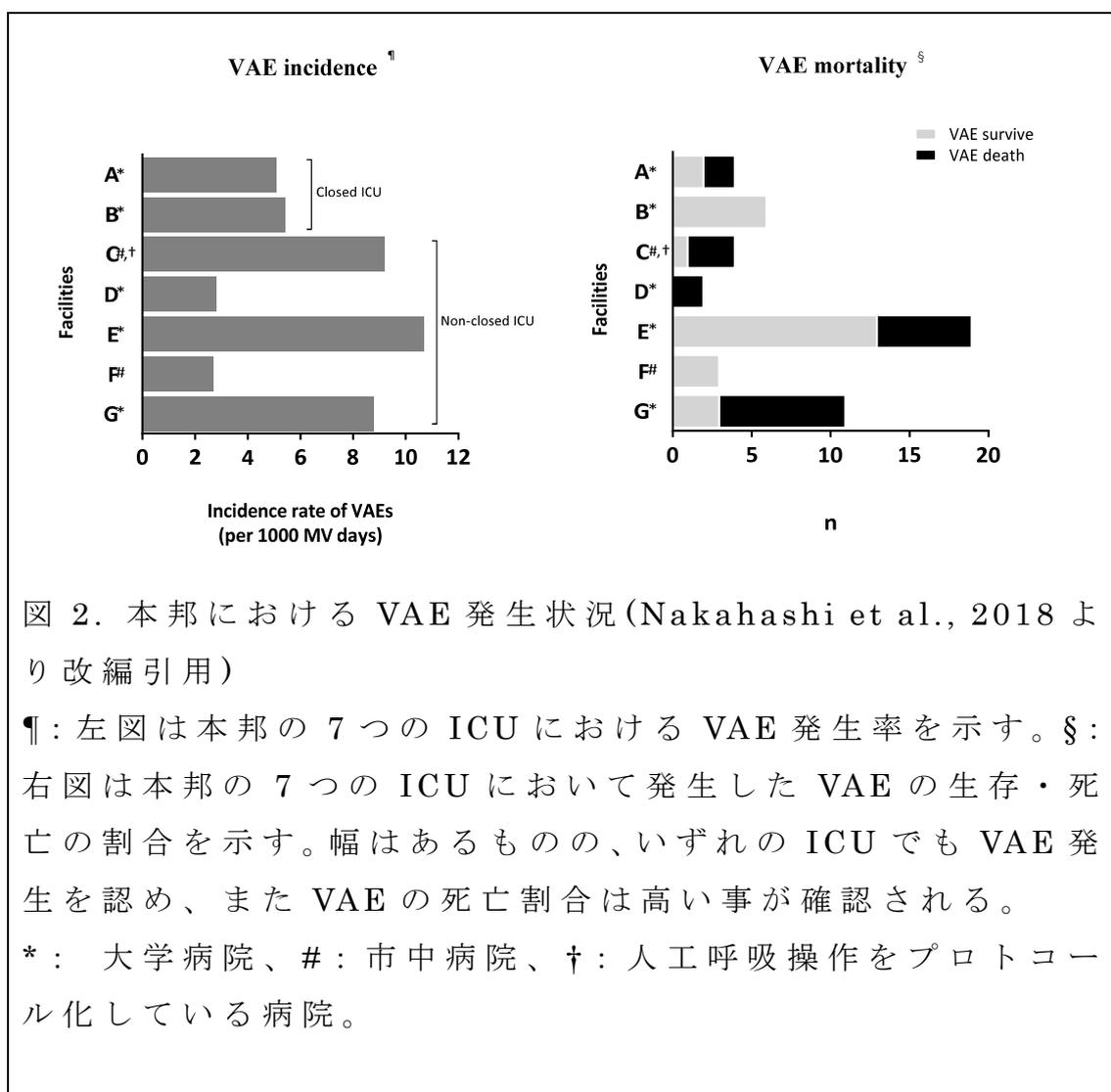


表 3. 本邦における VAE リスク因子：環境要因：(Nakahashi et al., 2018 より改編引用)

Risk factors	Adjusted OR	P-Value
Closed ICU	0.23	<0.001
Mean age (≥ 65)	4.13	0.064
Mean APACHE II score (≥ 20)	6.71	0.040
Mean rate of surgical patients ($\geq 45\%$)	21.27	<0.001

第 5 章・検討 I は、VAE を用いて、日常留意すべき呼吸管理法を解明する為のリスク因子解析を行う。防止策確立が目標であるから、患者因子のみならず呼吸管理・ケアに関連するリスク因子に主眼を置いた調査を行う。

一方、近年急激に注目されている人工呼吸管理法がある。上項 4「緒言」にて示した人工呼吸関連有害事象・合併症防止に対する推奨ガイドライン・バンドルケアの何れにも採用されている「早期離床・早期リハビリテーション・早期理学療法」である（以下、早期リハ/理学療法とする）。Society of Critical Care Medicine (SCCM) によるガイドライン「ICU Liberation Bundle」においてもその重要性が明記されている (Devlin et al., 2018)。日本集中治療医学会や日本呼吸療法医学会などでは、年々関連セッションの開催が増している。

よって、検討 I - i としては包括的なリスク調査、検討 I - ii としては早期リハ/理学療法に着眼した調査を行った。

5-2. 検討 I - i 方法

(1) 対象と測定

研究は、三重大学病院自主臨床試験審査委員会の承認を得た、単施設での後方視的観察研究である。対象患者(a)の内、選択規準(b)を全て満たし、且つ除外基準(c)の何れにも該当しない場合を研究に組み入れた。

- a.三重大学附属病院救命救急・集中治療センターに入院の、人工呼吸器装着患者
- b.18歳以上、人工呼吸器装着期間2日以上(挿管下)
- c.解析項目に欠損値あり、体外式膜型人工肺/経皮的心肺補助装置装着患者、患者(家族)からの研究除外の申し出

2012年1月から2013年12月の間に基準を満たした303例を対象に解析した(図3)。VAEの定義は、CDC規準(図4)(Magill et al., 2013)に準拠した。検討リスク因子(説明変数)は以下である:①患者因子(年齢、BMI、喫煙歴、APACHEII score、ADL、併存症、ICU種別、入室時診断名)、②呼吸管理・ケア関連因子(患者管理への集中治療専門医の参加有無、勤務看護師数/生命維持装置稼働台数比率、筋弛緩薬使用、鎮静深度、せん妄・認知機能低下、嘔吐、気管切開実施時期、吸入療法、浮腫、体重増加、尿量、人工呼吸器の駆動圧、口腔内ケア、半座位姿勢)。

データ抽出は病院の電子医療情報システム・カルテより行った。

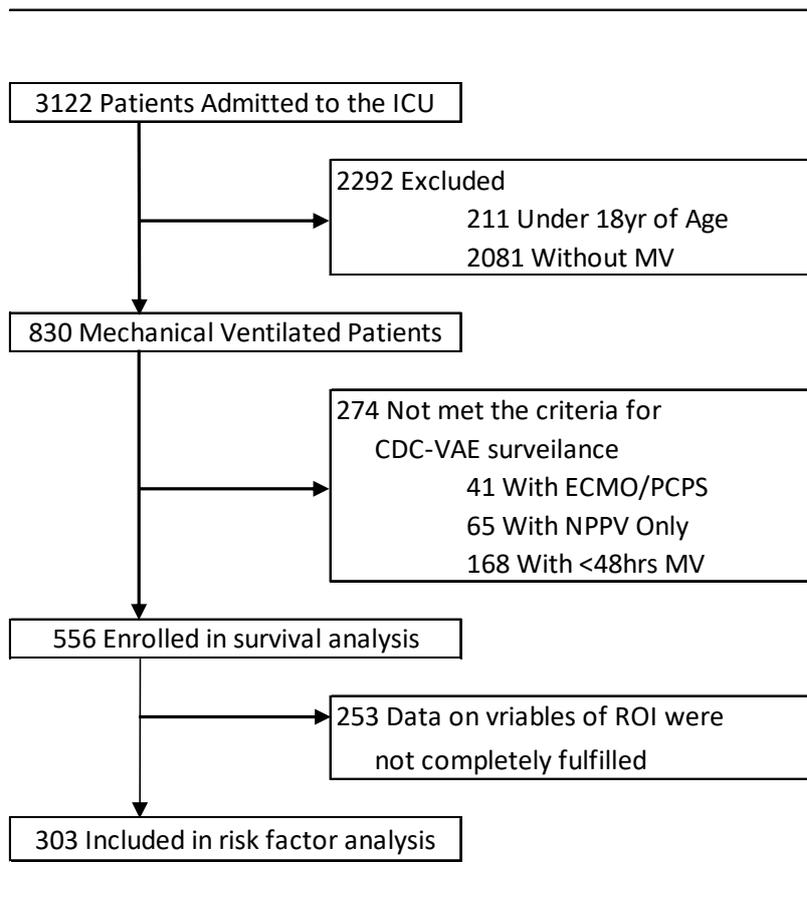


図 3. 本研究における患者選択

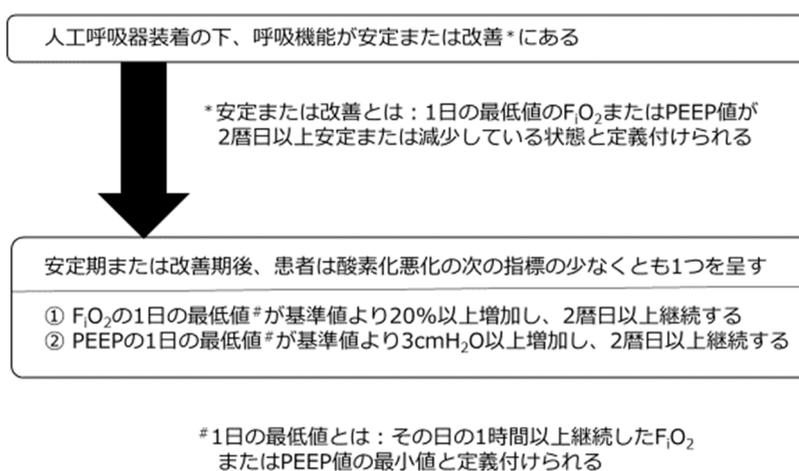


図 4. CDC の VAE 診断アルゴリズム* : (Magill et al., 2013 より改編引用)

*CDC が開発した VAE は、呼吸機能（酸素化能）が改善ないし安定していたにも関わらず（少なくとも 2 日以上）、急性増悪を来した状態とされ、人工呼吸器使用に関連して新たに発生した呼吸器系有害事象の指標とされる。

各項目の定義について補足をする：併存症は Charlson comorbidity index(Sundararajan et al., 2004)を、日常生活動作レベル（ADL）は Barthel index（BI）を指標として用いた。看護師数/生命維持装置稼働台数比率は、日勤看護スタッフ数と血液浄化装置・intraaortic balloon pumping（IABP）・侵襲的人工呼吸器の稼働台数との比率である。鎮静深度は Richmond Agitation Sedation Scale（RASS）を用い評価した。体重変化は、ICU 在室中のピーク体重と入室時体重との差である。当 ICU ではルーチンとして口腔ケアを 1 日 3 回行う。従って口腔ケアの実施状況指数は、人工呼吸期間中の合計実施回数を分子とし、総人工呼吸日数を 3 倍した値を分母として算出した値を用い、これを実施率の代替指標とした。

（2）統計解析

連続変数は平均値±標準偏差、カテゴリー変数は中央値とパーセンテージを用いた。2 群間の差の検定には unpaired t-test マンホイットニー U 検定、もしくは χ^2 検定を行った。

VAE のリスクの同定を目的とし、独立リスク因子の解析は Cox 比例ハザードモデルを用い、Stepwise 法での説明変数選択を適用し、多変量解析を行った。但し、重症度補正に APACH II score はモデルに強制投入した。疾患重症度はバイアスとなるからである。観察期間は人工呼吸開始から VAE 発生まで、或いは人工呼吸離脱迄と設定した。

VAE が患者アウトカムに影響するかを調査した。一次エンド

ポイントは病院死亡と設定した。VAEと死亡との関係は、累積生存曲線を Kaplan-Meier 法で求め、Log rank 検定にて VAE 発生群と非発生群（コントロール群）とを比較した。ハザード比と 95%信頼区間は、VAE を時間依存共変量として扱い、Cox 比例ハザード解析にて推定した。追跡期間は、人工呼吸開始から病院死亡或いは退院迄と設定し、死亡は全死亡とした。

二次エンドポイントとして、VAE 発生の有無と人工呼吸期間、退院時 ADL との関係を検討した。累積人工呼吸器離脱曲線を Kaplan-Meier 法で描き、Log rank 検定にて VAE 発生群と非発生群（コントロール群）とを比較した。この比較は、死亡例はセンサー扱いとせず、予め除外とした。除外の理由は、生存患者における人工呼吸器期間延長に対し、VAE が寄与するか否かに着目した為である。加えて VAE 発生は、その定義より最短で人工呼吸開始後 3 日目である為、VAE 効果の過大評価を避ける為、装着 3 日以下の患者も除外した。退院時 ADL スコアとの関係の調査は、従属変数を「退院時 Barthel index 60 点以上獲得*」、説明変数を「VAE、APACHEII score、人工呼吸期間」と設定し、多変量ロジスティック回帰分析にて行った。

*（BI:60 点以上は『locomotion を除き、患者は身の廻りの日常生活活動について自立を達成した』というレベル）

有意水準設定は $P < 0.05$ である。使用した統計処理ソフトウェアは、SAS software v9.3 for Windows (SAS Institute, Cary, North Carolina) である。

5-3. 検討 I - i 結果

(1) 患者背景と VAE 病態

①. 患者背景

患者背景を表 4 に示す。全 303 例中、VAE 非発生 266 例、VAE 発生は 37 例であり、発生率は 12.2% (対 1000 人工呼吸器日) だった。

VAE 群の患者背景はコントロール群と比較し、高重症度、低酸素化能、長期間の人工呼吸及び ICU 滞在、高死亡率、といった特徴を認めた (表 4)。

表 4. 患者背景

	No VAE n = 266	VAE n = 37	P-Value
Demographics			
Age, y, mean (SD)	64.9 (14.3)	63.4 (15.3)	0.5524
Female, No. (%)	84 (31.6)	12 (32.4)	1.0000
Body weight, kg, mean (SD)	57.3 (12.2)	61.5 (11.0)	0.0438
BMI, mean (SD)	21.9 (3.7)	23.0 (4.1)	0.1056
Brinkman index, mean (SD)	447.9 (662.2)	365.9 (476.8)	0.4682
APACHE II score, mean (SD)	16.8 (6.2)	21.8 (11.0)	< 0.0001
Charlson comorbidity index, mean (SD)	1.7 (2.3)	1.9 (2.5)	0.7122
ADL, mean (SD) [†]	47.0 (48.1)	22.4 (40.2)	0.0034
Respiratory function			
P/F, mean (SD)	292.0 (129.6)	217.3 (110.8)	0.0018
OI, mL/cmH ₂ O, mean (SD)	2.41 (2.12)	3.44 (2.36)	0.0117
Tidal volume, mL, mean (SD)	8.5 (1.5)	8.2 (1.3)	0.2526
Cdyn, mean (SD)	43.9 (21.0)	38.6 (12.0)	0.2221
Outcome			
Duration of MV, d, mean (SD)	8.6 (22.7)	20.8 (16.4)	0.0017
ICU length of stay, d, mean (SD)	10.0 (18.6)	25.2 (14.2)	< 0.0001
Hospital length of stay, d, mean (SD)	36.7 (39.7)	47.0 (32.5)	0.1317
Mortality-hospital, No. (%)	31 (11.7)	11 (29.7)	0.0084

②.VAE 病態

発生した VAE の病態内容を図 5 に示す。

VAE の内訳は、肺炎:14 例(38%)、無気肺:8 例(22%)、VALI/ARDS:5 例(14%)、その他 10 例(26%)だった。

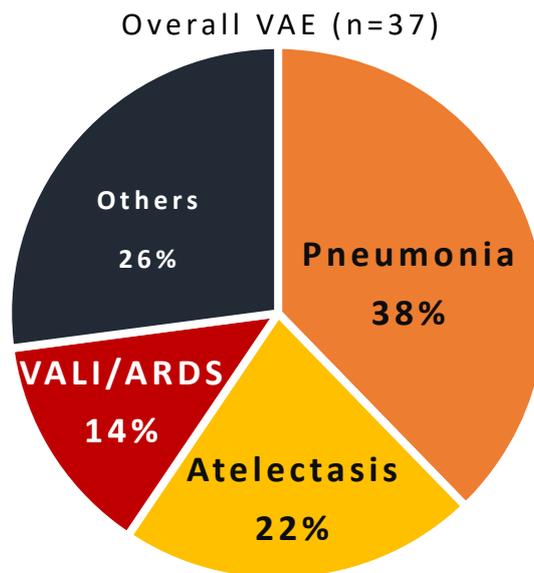


図 5. 発生 VAE の病態の内容

(2) 単変量解析結果

表 5 に結果を明示する。患者因子として、BMI、APACHE II score、多発外傷が同定された。

非患者因子として、集中治療医による患者治療への参画の有無、鎮静深度、嘔吐、浮腫、体重増加、駆動圧が同定された。駆動圧はコントロール群:11.7cmH₂O に対し VAE 群は 13.4 cmH₂O と高値であった。VAP バンドルや ABCDE バンドルの構成要素であるオーラルケアやセミリカベントポジションは有意差が得られなかった。

表 5. 單變量解析結果

	No VAE n = 266	VAE n = 37	HR	95%CI	P-Value
Demographics					
Age, y, mean (SD)	64.9 (14.3)	63.4 (15.3)	0.997	0.975-1.019	0.768
BMI, mean (SD)	21.9 (3.7)	23 (4.1)	1.089	1.002-1.184	0.045
Brinkman index, mean (SD)					
0	123 (46.2)	19 (51.4)	1.063	0.557-2.029	0.853
1-399	39 (14.7)	4 (10.8)	0.684	0.242-1.931	0.471
≥400	104 (39.1)	14 (37.8)	1.126	0.578-2.195	0.728
APACHE II score, mean (SD)	16.8 (6.2)	21.8 (11.0)	1.050	1.019-1.081	0.003
≥20	75 (28.2)	20 (54.1)	1.822	0.953-3.483	0.066
≥15	163 (61.3)	26 (70.3)	2.041	0.930-4.480	0.069
Charlson comorbidity index					
0	80 (30.1)	16 (43.2)	0.581	0.303-1.115	0.099
≥1	186 (69.9)	21 (56.8)	1.217	0.6372-2.324	0.551
ADL					
>60	124 (46.6)	8 (21.6)	0.573	0.261-1.258	0.160
<40	137 (51.5)	28 (75.7)	1.667	0.784-3.545	0.180
Comorbidities					
Chronic heart failure	23 (8.6)	1 (2.7)	0.324	0.044-2.365	0.241
Chronic lung disease	24 (9.0)	1 (2.8)	0.267	0.037-1.955	0.163
Diabetes	54 (20.3)	6 (16.2)	1.000	0.417-2.401	1.000
Chronic kidney disease	32 (12.0)	2 (5.4)	0.345	0.082-1.448	0.128
Liver disease	57 (21.4)	8 (21.6)	0.747	0.336-1.660	0.473
ICU of admission					
Medical	50 (18.8)	13 (35.1)	1.445	0.678-2.628	0.402
Surgical (Elective)	151 (56.8)	12 (32.4)	0.606	0.304-1.210	0.152
Surgical (Emergency)	65 (24.4)	12 (32.4)	1.302	0.651-2.605	0.454
Primary admission diagnosis					
Pneumonia	14 (5.3)	2 (5.4)	0.674	0.162-2.812	0.586
Respiratory failure	19 (7.1)	8 (21.6)	1.872	0.854-4.105	0.112
Myocardial infarction/congestive heart failure	9 (3.4)	0 (0.0)	0.000	0.000-0.000	0.176
Coronary artery disease	18 (6.8)	0 (0.0)	0.000	0.000-0.000	0.067
Cerebrovascular disease	37 (13.9)	4 (10.8)	0.674	0.239-1.905	0.454
Renal failure	13 (4.9)	5 (13.5)	1.839	0.713-4.740	0.201
Multiple trauma	16 (6.0)	8 (21.6)	2.595	1.180-5.708	0.014
Variables					
Intensivists participation in their care	180 (67.6)	11 (29.7)	3.380	1.682-6.794	< 0.001
Nurs:ALS ratio, mean (SD)	1.53 (0.49)	1.6 (0.54)	1.139	0.513-2.528	0.749
NMBAs	50 (18.8)	8 (21.6)	1.811	0.871-3.768	0.107
Daily RASS, mean (SD)	-2.5 (1.4)	-3.4 (1.5)	0.722	0.557-0.936	0.013
Disorientation / cognitive disorder	74 (27.8)	22 (59.5)	1.652	0.847-3.219	0.137
Vomiting	20 (7.5)	0 (0.0)	0.000	0.000-0.000	0.042
Timing of tracheostomy, d, mean (SD)	5.4 (4.2)	10.5 (3.5)	1.004	0.990-1.017	0.583
Inhalation via a nebulizer	20 (16.5)	2 (5.4)	0.449	0.108-1.873	0.259
Edema	61 (22.9)	20 (54.1)	2.250	1.168-4.336	0.013
Changes in body weigh	1.2 (2.20)	3.67 (4.27)	17.841	2.443-130.296	< 0.001
≥2 kg	49 (18.4)	17 (45.9)	1.571	0.815-3.034	0.174
≥3kg	35 (13.2)	15 (40.5)	1.777	0.910-3.470	0.089
Urine output					
mL, mean (SD)	1776 (809.8)	569 (929.9)	1.000	0.999-1.000	0.344
mL/kg/hr, mean (SD)	1.26 (0.82)	1.15 (1.00)	0.738	0.349-1.562	0.427
Driving pressure, cmH ₂ O, mean (SD)	11.7 (2.8)	13.4 (3.6)	1.122	1.035-1.217	0.007
Oral care, mean (SD)	0.39 (0.99)	1.448 (0.38)	1.759	0.881-3.513	0.105
Semirecumbent position, hr, mean (SD)	3.59 (2.29)	3.46 (1.01)	1.057	0.842-1.326	0.633

(3) VAE リスク因子解析の最終結果

集中治療専門医の患者管理への参画の有無、人工呼吸器設定パラメーターである駆動圧、ICU 滞在期間中の体重増加、浮腫の発生が、VAE 発症に関係する患者管理法関連因子として同定された (表 6)。

表 6. 多変量解析

Risk factor	Aadjusted HR	95% CI	P-Value
APACHE II score	1.063	1.021-1.106	0.010
Insufficient participation of Intensivists in their care	7.325	3.264-16.440	<.0001
Higher driving pressure	1.216	1.109-1.333	<.0001
Changes in body weight increases	0.058	0.008-0.430	0.005
Development of edema	2.145	1.045-4.401	0.037

(4) VAE と患者アウトカムとの関連解析結果

① VAE と病院死亡

Kaplan-Meier 法による生存解析結果を図 6 に示す。

VAE 発生は、有意に生存率を低下させた ($P=0.036$)。生存曲線を見ると、特に 50 日当たりまでの急性期において差が顕著であった。ハザード比は、 $2.623(95\% \text{ CI}:1.294-5.317、P=0.0075)$ であった。

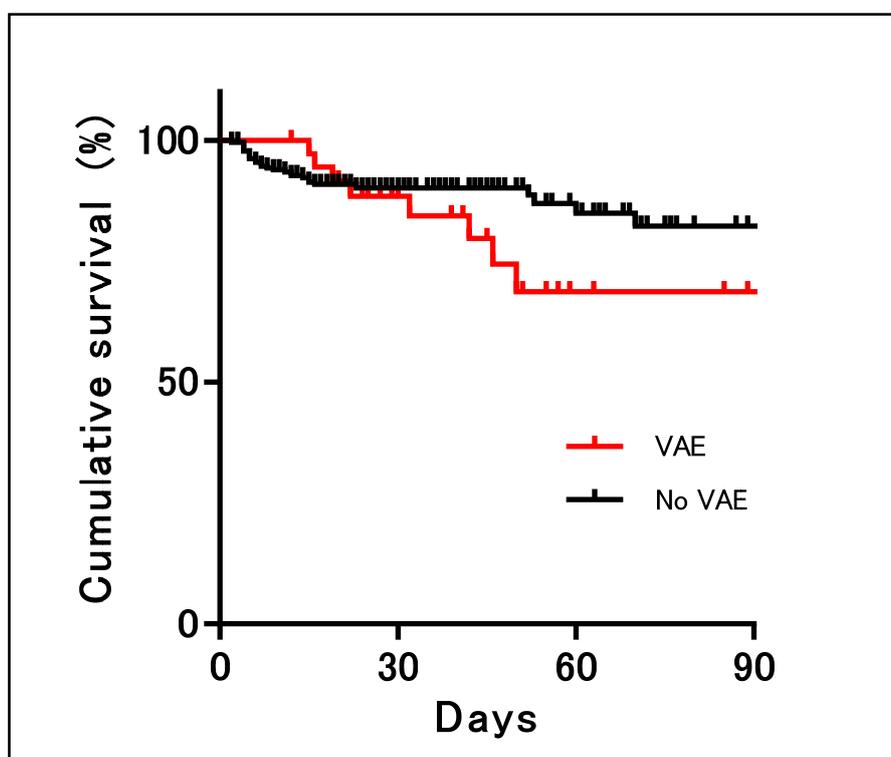


図 6. Kaplan-Meier 曲線 (累積生存率)

$P=0.036$, VAE vs. No VAE

②.VAE と人工呼吸器期間

Kaplan-Meier 法による人工呼吸器期間解析結果を図 7 に示す。

VAE 発生のある・なしで累積人工呼吸器離脱曲線に違いを認めた ($P < 0.0001$)。特に最初の 1 ヶ月において差が顕著であった。VAE 発生は有意に人工呼吸器期間を延長させる事が判明した。

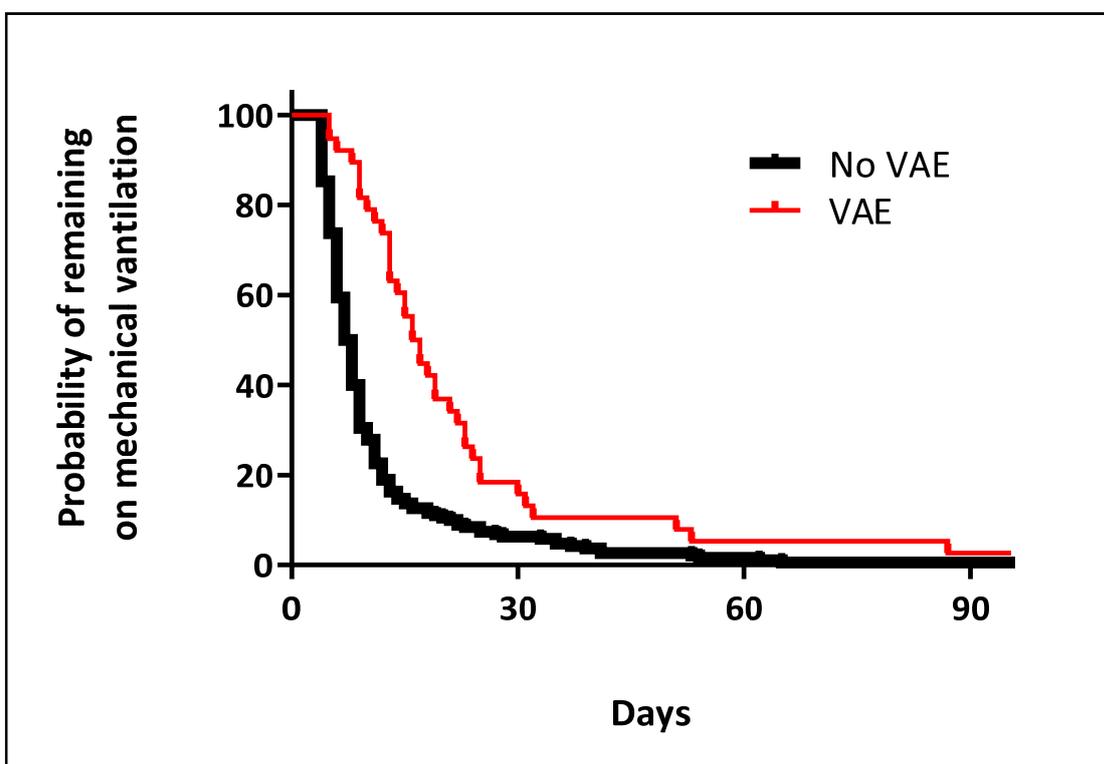


図 7. Kaplan-Meier 曲線 (累積人工呼吸器離脱率)

$P < 0.0001$, VAE vs. No VAE

③.VAE と退院時 ADL スコア

VAE 発生あり/なしでの、退院時 ADL スコア比較結果を図 8 に示す。VAE 発生群のスコアは 32.9、非発生群は 50.5 であり、両群間に有意差を認めた (P=0.017)

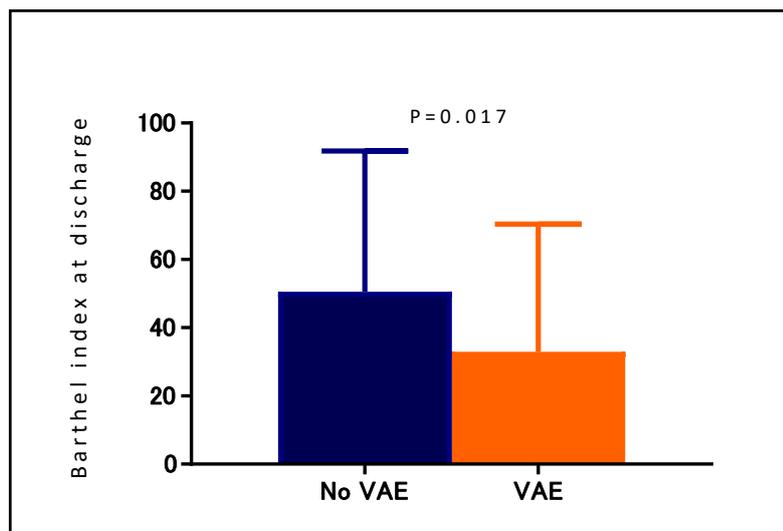


図 8. 退院時 ADL スコア

次に VAE と退院時 ADL との関係の調査を表 7 に示す。単変量解析の結果、VAE と APACHE II score に有意差が認められた (P=0.026、P=0.020)。対して人工呼吸期間は認められなかった (P=0.389)。

多変量解析では、退院時 ADL に及ぶ効果について、VAE と APACHE II score の効果が選択された (P=0.029、P=0.036)。且つ、両因子のオッズ比は、単変量解析によるオッズ比とほとんど変わらなかった (VAE:0.397 → 0.397, APACHE II score:0.584 → 0.613)。すなわち、VAE と APACHE II score は、それぞれ独立して ADL に関係している事が分った。オッズ比が 1 以下なので、説明変数が増えると、高い ADL のオッズが

減る事が同定出来た。一方、本解析モデルでは人工呼吸期間とADLとの直接の関連性は示されなかった。

VAEは人工呼吸器期間の延長に関係があった為(図7)、VAEがADL低下に及ぶ影響について以下の機序を想定した。

① VAE 発生

↓

② 人工呼吸期間延長 (これによる臥床と廃用の進行)

↓

③ ADL 低下

しかし結果はこれを支持せず、VAEは独立して直接退院時ADLスコアの低下と関係した。

表 7. 退院時 ADL に関する VAE 発生の影響

Explanatory Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	(95% CI)	P-Value	OR	(95% CI)	P-Value
VAE	0.397	(0.176-0.898)	0.026	0.397	(0.173-0.910)	0.029
APACHE II score	0.584	(0.371-0.919)	0.020	0.613	(0.387-0.969)	0.036
MV days	1.008	(0.990-1.026)	0.389			

(5) 検討 I - i の結果小活

・呼吸管理・ケアに関連する VAE のリスク因子として次が同定された：①患者管理に集中治療専門医が参画しない事、②高い駆動圧、③ICU 入室以降の体重増加、④浮腫。

・ルーチンのマネジメント法として、人工呼吸器設定項目の一つである駆動圧の抽出は注目に値する。駆動圧は肺にかかる“機械的・物理的負荷”の指標である(Amato et al., 2015)。ARDS では死亡予測因子として知られる駆動圧が、ARDS に限らず全呼吸不全患者・人工呼吸患者の平時の包括的な呼吸器合併症予防にも重要である事が判明した。

・加えて本結果は、VALI 防止の重要性を示唆するものでもある。駆動圧は機械的刺激の指標であり、機械的刺激が最も直接的要因となるのが VALI だからである。

・VAE 発生群の駆動圧は平均 13.4cmH₂O だった。

・“体重増加”及び“浮腫”のリスク因子としての抽出は、“過剰輸液”の代替指標と解釈出来る。

・集中治療専門医は、人工呼吸器の操作設定及び輸液管理の知識・技術に長けている。従って『集中治療専門医が参画しない事』の抽出は、“駆動圧と過剰輸液の統合指標”としての抽出と解釈出来る。

・VAE が患者予後に悪影響を及ぼす事が明らかとなった。

・まとめ：検討 I - i では、適切な輸液管理の下での適切な人工呼吸器管理、特に駆動圧管理が重要であると判明した。

5-4. 検討 I - ii 方法

(1) 対象と測定

研究は、北海道大学病院自主臨床試験審査委員会の承認を得た、単施設での後方視的観察研究である。対象患者(a)の内、選択規準(b)を満たす患者を研究に組み入れた。

- a.北海道大学病院先進急性期医療センターに入院の、人工呼吸器装着患者
- b.12歳以上、人工呼吸器装着期間4日以上

2007年1月から2012年12月の間に同センターにて加療を行い、上記基準を満たした1055例を対象に解析した。データ抽出は病院の電子医療情報システム・カルテより行った。

VAEの定義は、CDC規準(図4)(Magill et al., 2013)に準拠した。調査項目は以下である:年齢、BMI、喫煙歴、APACHE II score、ADL、酸素化指数、患者種別、手術名、併存症、入室時診断名、SOFAスコア、DICスコア、血液浄化療法有無、人工呼吸日数、ICU滞在日数、病院死亡、早期リハ/理学療法である。早期リハ/理学療法がVAE発生に関連するかを調査した。

(2) 統計解析

連続変数は平均値±標準偏差、カテゴリー変数は中央値とパーセンテージを用いた。

早期リハ/理学療法あり・なし群間での、ベースライン特性比較は unpaired t-test、マンホイットニーU検定、及び χ^2 検定検定を用いた。早期リハ/理学療法とVAE発生との関連調査の為の多変量解析は、説明変数を早期リハ/理学療法とし、プライマリーアウトカムをVAE発生と設定し解析した。セカンダリーアウトカムは酸素化及びICU死亡と設定した。交絡調整は以下の因子を用いた。:年齢、性別、BMI、APACHE II score、

平均 SOFA スコア、併存症の有無、術式、予定手術か緊急手術か、診断名群（表 8）、血液浄化療法の有無。交絡調整法は傾向スコアの逆数重み付け (inverse probability of treatment weighting, IPTW) 法にて実施した。傾向スコア算出はロジスティック回帰分析にて行った。

尚、重症度の補正に APACHE II score と SOFA スコアの 2 つを用いた理由は、APACHE II score は ICU 入室時重症度を、平均 SOFA スコアは ICU 入室以降の重症度を反映する指標として用いた為である。

VAE 発生等の各アウトカムに対する早期リハ/理学療法の効果推定について、オッズ比は logistic 回帰分析、ハザード比は Cox モデル、偏回帰係数は一般化推定方程式を用い算出した。30 日、60 日生存率は、Kaplan-Meier 法にて累積期間生存率を推定した。その際、生存退室はセンサーとして扱った。

尚、VAE が ICU 死亡に関連するかの確認も行った。調整した交絡因子とその方法 (IPTW 法) は早期リハ/理学療法の効果推定解析と同様である。

有意水準設定は $P < 0.05$ である。使用した統計処理ソフトウェアは、SPSS Statistics V25 (SPSS Inc., Chicago, USA)、GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA)、R 3.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) である。

5-5. 検討 I - ii 結果

(1) 患者背景と VAE 病態

期間中、同センターへの入室患者の内、人工呼吸器装着により加療を受けたのは 1,739 名だった。年齢 12 歳未満の 272 例を対象から除外し、且つ人工呼吸期間 3 日以下の 412 例を除外し、残る 1,055 例を解析対象とした。

患者背景を表 8 に示す。全 1,055 例中、早期リハ/理学療法なし群 885 例、早期リハ/理学療法あり群は 170 例だった。

APACHE II score は両群で差はなく、全体的に 25-26 と高いレベルだった。一方、入室時 P/F ratio、DIC スコア、或は SOFA スコアを総合的に見ると、早期リハ/理学療法あり群の患者背景は、対照群よりも重症だった事が判った。併存症の有無については、両群間の差は認めなかった。

早期リハ/理学療法あり群では、手術については腹外、循環器領域が多く、診断断名は、心・循環器、肝胆膵消化器、呼吸器系、ショックが多い。

VAE 発生は、早期リハ/理学療法あり群では 24 例 (14.1%) だった。一方、早期リハ/理学療法なし群では 131 例 (14.8%) だった。交絡未調整の単変量解析 (表 8) では、両群間に差は認めなかった。同様に ICU 死亡率にも差はなかった。

表 8. 患者背景

	早期リハ/理学療法なし n=885	早期リハ/理学療法あり n=170	P- Value
Age (median [IQR])	63.00 [51.00, 75.00]	60.00 [48.00, 70.00]	0.018
Female (%)	333 (37.6)	67 (39.4)	0.724
BMI (median [IQR])	22.30 [19.90, 24.90]	22.60 [19.72, 25.08]	0.365
Over 25 (%)	670 (75.7)	126 (74.1)	0.697
	215 (24.3)	44 (25.9)	
Over 35 (%)	878 (99.2)	167 (98.2)	0.209
	7 (0.8)	3 (1.8)	
Under 18.5 (%)	746 (84.3)	146 (85.9)	0.645
	139 (15.7)	24 (14.1)	
APACHE II (median [IQR])	26.00 [19.00, 32.00]	24.50 [20.00, 29.00]	0.092
P/F_initial (median [IQR])	272.86 [179.00, 384.44]	225.88 [152.67, 308.05]	<0.001
JAAM_DIC (median [IQR])	2.70 [1.30, 4.20]	3.90 [2.30, 5.27]	<0.001
Comorbidities			
Yes (%)	603 (68.1)	125 (73.5)	0.193
• Hypertension (%)	253 (28.6)	37 (21.8)	0.075
• Diabetes (%)	153 (17.3)	35 (20.6)	0.325
• Cerebrovascular disease (%)	112 (12.7)	17 (10.0)	0.373
• Cardiovascular disease_chronic (%)	178 (20.1)	13 (7.6)	<0.001
• Renal disease_chronic (%)	128 (14.5)	22 (12.9)	0.719
• Liver disease_chronic (%)	58 (6.6)	47 (27.6)	<0.001
• Psychiatric disease (%)	58 (6.6)	10 (5.9)	0.865
• Respiratory disease_chronic (%)	31 (3.5)	5 (2.9)	1.000
• Rheumatic disease (%)	23 (2.6)	3 (1.8)	0.786
• Other metabolic disease (%)	16 (1.8)	2 (1.2)	0.753
• Thyroid disease, Adrenal disease (%)	12 (1.4)	1 (0.6)	0.705
• Pralysis (%)	11 (1.2)	10 (5.9)	0.001
• Neuromuscular disease (%)	6 (0.7)	4 (2.4)	0.062
Number of comorbidities			
0	282 (31.9)	45 (26.5)	0.384
1	327 (36.9)	70 (41.2)	
2	163 (18.4)	29 (17.1)	
3	73 (8.2)	20 (11.8)	
4	32 (3.6)	6 (3.5)	
5	8 (0.9)	0 (0.0)	
Admission_type			
• Medical (%)	492 (55.6)	70 (41.2)	<0.001
• Elective_surgery (%)	242 (27.3)	73 (42.9)	
• Emergency_surgery (%)	151 (17.1)	27 (15.9)	

表 8. 患者背景 (続き)

Surgery (%)	393 (44.4)	100 (58.8)	0.001
• Gastroenterological and Hepato_Biliary_Pancreatic Surgery, and Transplantation (%)	91 (10.3)	51 (30.0)	<0.001
• Cardiovascular Surgery (%)	70 (7.9)	23 (13.5)	0.026
• Neurosurgery (%)	23 (2.6)	0 (0.0)	0.066
• Orthopaedic Surgery (%)	10 (1.1)	1 (0.6)	0.822
• Plastic surgery, Skin_grafting (%)	8 (0.9)	3 (1.8)	0.549
• Pulmonary Surgery (%)	4 (0.5)	2 (1.2)	0.553
• Others (%)	188 (21.2)	20 (11.8)	0.006
Disease on admission to ICU			
• Cardiovascular (%)	328 (37.1)	38 (22.4)	<0.001
• Gastrointestinal and Hepato_Biliary_Pancreatic (%)	237 (26.8)	87 (51.2)	<0.001
• Respiratory (%)	183 (20.7)	62 (36.5)	<0.001
• Post cardiopulmonary arrest (%)	179 (20.2)	17 (10.0)	0.002
• Orthopedic (%)	159 (18.0)	19 (11.2)	0.040
• Brain and nervous system (%)	132 (14.9)	10 (5.9)	0.002
• Infection (%)	86 (9.7)	25 (14.7)	0.071
• Shock (%)	82 (9.3)	30 (17.6)	0.002
• Toxicosis, Metabolic (%)	67 (7.6)	7 (4.1)	0.147
• Hematologic (%)	14 (1.6)	4 (2.4)	0.698
• Spinal cord (%)	8 (0.9)	3 (1.8)	0.549
• Others (%)	1 (0.1)	0 (0.0)	1.000
Multiple organ failure			
Highest SOFA (median [IQR])	9.00 [6.00, 12.00]	11.00 [8.25, 14.00]	<0.001
Mean SOFA in ICUstay (median [IQR])	6.20 [3.75, 8.60]	8.05 [5.60, 9.68]	<0.001
SOFA at exit (median [IQR])	4.00 [2.00, 6.00]	5.00 [3.00, 7.00]	<0.001
Days_from_admission_to_highest	2.00[1.00, 5.00]	2.00[1.00, 8.00]	0.540
Days_from_highest_to_exit	6.00[3.00, 11.00]	7.00[4.00, 14.00]	0.011
Dialysis (%)	228 (25.8)	60 (35.3)	0.014
Outcomes			
VAE (%)	131 (14.8)	24 (14.1)	0.910
ICU_mortality (%)	126 (14.2)	21 (12.4)	0.597
30_day_survival_rate (% [95%CI])	75.8 [0.705, 0.802]	76.3 [0.617, 0.859]	0.153
Length_of_ICUstay (median [IQR])	9.00 [6.00, 18.00]	12.00 [7.00, 20.75]	0.008
Length_of_MV (median [IQR])	8.00 [5.00, 17.00]	11.00 [6.00, 19.75]	0.009
VFD (median [IQR])	18.00 [1.00, 23.00]	16.00 [3.25, 22.00]	0.249

(2) 多変量解析結果

表 9 に結果を明示する。

VAE 発生に関する早期リハ/理学療法の効果は、調整オッズ比：0.56 (P=0.050) にて有意差を認めた。表 8 に示される単変量解析では、統計学的有意差は認めなかったが、傾向スコアを用いた交絡調整後、有意に異なる事が同定出来た。

P/F ratio 全体に対しては、偏回帰係数:18.5、有意差ありとの結果だった (P=0.048)。P/F ratio が 300 以上あった日数には差がなかったものの、P/F ratio が 200 以上あった日数は、偏回帰係数:2.77、P=0.008 をもって有意差を獲得した。

全死亡に対する調整オッズ比は 0.69(P=0.230)、有意差はなかった。一方、期間生存率では、30 日生存率に有意差ないものの、60 日生存率に関して調整ハザード比は、0.59(P=0.030)で有意差があった。

表 9. VAE に及す早期リハ/理学療法の効果

Outcome	IPTW-adjusted OR	(95% CI)	P-Value
VAE	0.56	(0.32-0.99)	0.050
Death	0.69	(0.38-1.26)	0.230
	IPTW-adjusted HR	(95% CI)	P-Value
30_day_survival	0.67	(0.40-1.13)	0.130
60_days_survival	0.59	(0.36-0.95)	0.030
	IPTW-adjusted β coefficient	(95% CI)	P-Value
P/F ratio	18.52	(0.14-36.9)	0.048
Days_P/F \geq 200	2.77	(0.94-4.60)	0.003
Days_P/F \geq 300	1.02	(-0.19-2.23)	0.100

VAE の死亡への効果に関する解析では、調整オッズ比：1.70 で有意差を認めた (P=0.030) (表 10)。VAE と死亡の関連を確認した。

表 10. ICU 死亡に及す VAE の影響

Outcome	IPTW-adjusted OR	(95% CI)	P-Value
Death	1.7	(1.06-2.69)	0.030

(3) 検討 I - ii の結果小活

- ・全体の死亡率や短期（30日）生存率には差がない。従って早期リハ/理学療法が死亡率を減らす直接の作用は認めない。

- ・一方、早期リハ/理学療法は、酸素化を改善し、呼吸器系の合併症の発生に抑制的に作用する関係が示唆された。

- ・酸素可能の改善効果は、P/F ratio が 300 を超す程の大幅な改善作用は認めないが、P/F ratio が 200 以上を保持する機会増大は、重要な意味を持つ。何故なら現在の人工呼吸離脱の基準は、 $P/F \text{ ratio} > 200$ が必要条件であり、よってこのレベルまでの酸素化改善が期待出来る事は、人工呼吸器早期離脱の観点から非常に重要である。

- ・もたらされた VAE 発生の低減は、酸素化能の底上げと早期人工呼吸器離脱によるものと推察する。

- ・初期治療に反応し、救命でき、そして長期経過をたどる事となった患者に関しては、酸素化の良化と VAE 防止を通じ、患者回復を支援する可能性が示唆された。

6. 検討Ⅱ：ARDSにおけるVALI関連の好中球性炎症と prone position の関係の研究

6-1. 緒言

VALI の好中球性炎症を制御する為に、好中球活性化関連メディエーターを治療標的とした多くの研究がなされたが、有効な薬物療法の確立には至っていない。従って全く異なる観点からの解決策の検討が必要である。そこで著者は、この VALI 進行の最上流部に位置する「機械的刺激」そのものに着眼した。

Strain、stress、shear stress は次の様な場合により増大し、VALI をトリガーするとされる（表 11）。

表 11. VALI を誘発する機械的刺激増大因子

-
- ① 局所の経肺圧（駆動圧）上昇を伴う肺胞の過伸展
 - ② 隣接する細胞間 (cell-cell 間)、或いは、細胞と ECM 間 (cell-ECM 間) の相互作用による stress 増強作用 (abrasion)
 - ③ 既存の炎症・肺傷害
-

残念ながら進行する ARDS においては、検討Ⅰでその重要性を明らかにした駆動圧の減少による strain・stress 低減アプローチはもはや期待出来ない。検討Ⅰによって推定された目標駆動圧値は 13cmH₂O 以下であった。しかし ARDS は、その進行に合わせて肺コンプライアンスの著明低下を来たし (Gattinoni et al., 1987)、PaCO₂ は貯留する為、PaCO₂ 排出の為に駆動圧は高くならざるを得ない。この為、目標駆動圧値 (13cmH₂O 以下) は保持困難となる (Gattinoni and Pesenti, 2005)。過大な駆動圧は、肺局所に過伸展や過大な経肺圧を負荷する事を意味する。そこで、駆動圧に依らず肺局所の機械的刺激を緩和する方策の候補として着想したのが prone position の使用である。

Prone position の既知の効果

Prone position の効果として、人工呼吸中の ARDS の肺メカニクスに対する作用が次の様に報告されている。Prone position による、肺内全体における経肺圧（駆動圧）やガス分布の均一化は、肺局所の strain・stress・shear stress の緩和に結びつくものと考えられる。

ARDS に対し人工呼吸を行った際、prone position を適用する事で肺内経肺圧（駆動圧）が均一化する。Mentzelopoulos et al.(Mentzelopoulos et al., 2005)は重症 ARDS 患者を対象に、Mutoh et al.(Mutoh et al., 1992)は ARDS 豚モデルを用いた動物実験にて、それぞれ報告した。

Prone position の肺内ガス分布均一化作用を、Santana et al.(Santana et al., 2009)は動物実験より、Cornejo et al.(Cornejo et al., 2013)や Galiatsou et al.(Galiatsou et al., 2006)は ARDS 患者を対象とした研究成果より報告した。

Prone position の効果：未解明点

一方、prone position の VALI の本態である炎症に対する効果に関しては、次の様に議論の余地がある。

< 臨床研究データ >

Chan et al.(Chan et al., 2007)は ARDS 患者に合併する VALI の炎症に対する prone position の効果を調査した。血漿 IL-6 濃度減少効果が同定されたが、多臓器傷害患者が対象である為、どの臓器由来の IL-6 なのかは推定出来ていない。また彼らは prone position と supine position との 2 群比較を行ったのだが、介入途中で前者の FiO₂ を減じている。投与酸素

濃度の変化は炎症変化に直接関係する。

Papazian et al.(Papazian et al., 2005)も ARDS 患者に合併する VALI の炎症に対する prone position の効果を調査した。BAL 液を調査した彼らは、好中球数の減少と、TNF- α の減少を同定した。しかしコントロール群を設けていない為、結果に及ぼす自然経過の影響が排除出来ない。

< 動物実験データ >

人工呼吸中の prone position は supine position と比較して、肺内好中球浸潤数（病理学的評価）を減じるとされている。しかし bystander cell の傷害には好中球動員だけでなく活性化が必要である (Simon et al., 1986)。好中球の migration だけでは組織障害を来さない (Folkesson et al., 1995)ともされる。つまり好中球活性の評価が肝要であるにもかかわらず、これを評価行い得ている研究成果はない。

炎症関連分子の評価より prone position の有効性を示した報告が 2 論文ある。いずれも臨床ではあり得ない過剰な人工呼吸を、“健常肺”に施した結果であり、結果解釈に慎重を要する (Park et al., 2018; Park et al., 2012)。

このように prone position が、機械的刺激の緩和を介し、好中球性炎症を低減する潜在性は認めるものの、VALI に関連する好中球活性に対して、生体肺にて如何に影響を及ぼすのかは未解明である。従って、*in vivo* での肺局所の好中球性炎症と prone position の連関の検討は興味深い。

好中球性炎症の評価

好中球性炎症は CT では評価出来ない。CT 画像の濃度上昇・浸潤影所見と肺好中球性炎症とは一致しない(Bellani et al., 2009)。

疑似グルコースである ^{18}F -FDG は非特異的トレーサーであるが、肺 ^{18}F -FDG uptake rate は急性肺傷害における好中球性炎症の指標として立証された信頼性の高いマーカーである(de Prost et al., 2010; Musch, 2011)。炎症反応の進展と共に、異なる細胞系(マクロファージや肺胞上皮細胞)も ^{18}F -FDG によってラベリングされるが、肺 ^{18}F -FDG uptake rate の大半は肺における活性化好中球に起因する(Jones et al., 1994; Saha et al., 2013)。肺 ^{18}F -FDG uptake rate は肺好中球の代謝活性増大に比例して増加する(Gattinoni et al., 2016)。従って、 ^{18}F -FDG を用いた PET は、生体における肺内局所の好中球性炎症分布と程度を精査する有効な手法と考えられている(Musch et al., 2007)。また、この評価法は感度が高い事が知られており、ガス交換異常(Musch et al., 2007)や病理学的肺傷害スコアの変化(de Prost et al., 2013)に先行して、 ^{18}F -FDG uptake rate は増加を認める。

一方で、肺に負荷されている伸展刺激の局在を知り得るには、肺内ガス分布や肺メカニクスを評価する必要がある。つまり CT 撮像が必要である。従って好中球性炎症と prone position の関連の検討は、PET と CT、両者の結果を統合して解釈する必要がある。

以上を踏まえ、本研究（検討Ⅱ）では次の2つを柱に検討を行った。

a. Prone position と VALI 関連の肺好中球性炎症との関係解明： ^{18}F -FDG PET を用い、*in vivo* で肺内局所レベルの解析を行い、コントロール群及び supine position での人工呼吸群と、好中球性炎症の直接比較を行った。

b. Prone position の炎症動態に対する効果発現機序の解明：prone position が誘起する肺メカニクス変化が影響しているとの仮説を立て、computed tomography (CT) や換気学的パラメーターを収集し PET 評価と併せて評価を行った。また統計学的手法（多変量解析）も利用した。

本研究で使用した病態モデル（ARDS モデル）について補足する。本研究の目的は、ARDS に合併する VALI 関連の炎症に対する prone position の効果を調査する事である。用いるモデルに異なる炎症性原疾患があると、例えば介入後の炎症の悪化が原病進行の延長線上のものなのか、VALI 進行によるものなのか区別が出来なくなる。その為、ARDS の病態モデルそのものを VALI にて作製し、VALI/ARDS モデルとした。

次いで、その重症度について言及する。臨床上、ARDS は「軽症・中等症・重症」の3つの重症度に分類される。重症例ほど VALI を合併しやすいと考えられる為、又、臨床にて最も問題となるケースも重症 ARDS に対する VALI である為、本実験で使用した VALI/ARDS モデルは“重症例”にて検討を行った。

（重症度定義については、6-2.(2)に記載）

6-2. 方法

(1) 準備

浜松医科大学の動物実験研究倫理委員会の承認を得た。同大学「動物実験規程（平成19年1月11日規程第5号）」及び日本学術会議「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」に従って実験を行った。日本白色種家兔（体重 3.68 ± 0.1 kg）15羽を対象とした。手術は、耳静脈にカテーテルを留置し、プロポフォル（30–70 mg/kg/h）とフェンタニル（5–10 μ g/kg/h）の静注下にて行った。頸部に局所麻酔薬（1%リドカイン 2–3ml）を浸潤させ、気管切開を施行。気管切開チューブ（内径 4mm）を挿管して人工呼吸器（Servo-i, Maquet, Solna, Sweden）に繋ぎ、pressure-controlled ventilation mode (PCV)にて、次の条件で人工呼吸を開始した。

< 初期設定 >

FiO_2 : 0.4; V_T : 8 mL/kg; 呼吸回数: 30–40 回/分; I:E 比: 1:2;
PEEP: 2 cmH₂O

自発呼吸は、ロクロニウム臭化物の静注（1 mg/kg/h）にて消失させた。自発呼吸出現時には適時追加投与を行った。内頸動脈にカテーテル（24 gauge）を挿入し、持続的に動脈圧をモニターした。重炭酸リンゲル液（10 mL/kg/h）の点滴投与を行った。研究中は適切な室温を保持すると共に、体温が 38°C 以下とにならないよう保温した。

(2) VALI/ARDS の作製

VALI/ARDS は、肺胞洗浄 (Taskar et al., 1997) と高圧高容量の侵襲的換気 (Yoshida et al., 2017) により作製した。肺胞洗浄は、30 mL/kg の温生食（38 °C）を用い、ratio of the arterial

oxygen concentration to the fraction of inspired oxygen (P/F ratio) が $<100 \text{ mmHg}$ となるまで繰り返した。侵襲的換気は、次の条件にて 5 時間行った。

< 侵襲的換気設定 >

FiO_2 : 1.0, V_T : 約 30 mL/kg , 吸気圧: $\geq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$; PEEP: $0 \text{ cmH}_2\text{O}$, 呼吸回数: 30 回/分

本モデルにおける傷害度: “重症” の判定は、ベルリン定義に基づいた (Force et al., 2012)。ベルリン定義は、「①急性発症、②胸部画像上の両側性陰影、③左心不全のみで病態を説明できない事、④低酸素血症」の 4 項からなる ARDS 診断基準であり、また低酸素血症の程度により、次の様に軽症/中等症/重症に区分する重症度分類規程でもある。

< ARDS-ベルリン定義の重症度分類 >

軽 症: $200 \text{ mmHg} < \text{P/F ratio} \leq 300 \text{ mmHg}$ ($\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)

中等症: $100 \text{ mmHg} < \text{P/F ratio} \leq 200 \text{ mmHg}$ ($\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)

重 症: $\text{P/F ratio} \leq 100 \text{ mmHg}$ ($\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)

我々は、本モデルがベルリン定義の“重症”に該当する低酸素血症規準を満たしているかについて、次項「(3) 研究プロトコール」の「図 9, 0h」時点の測定にて確認をした。確認結果については、後項 6-3. (2) を参照。

(3) 研究プロトコール

本項では研究の全体的な流れを説明する。評価指標の具体評価法については別項を設け記述する。研究プロトコールの全体像を図 9 に示す。

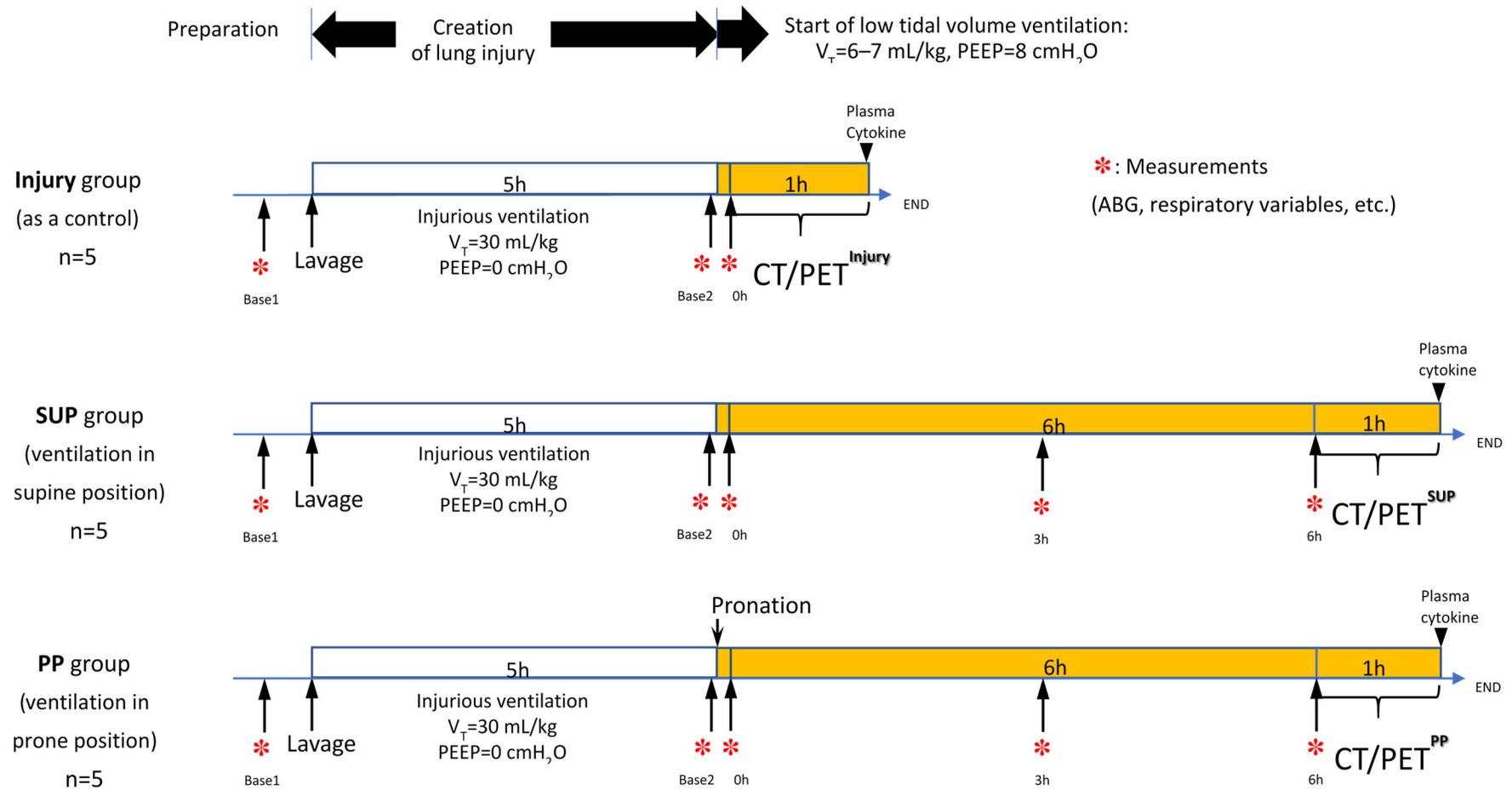


図 9. 研究プロトコール

急性肺傷害惹起後、以下に示す様、現在 ARDS 患者に対して一般的に用いられている低 1 回換気戦略による換気を開始した。次いで 3 群にランダム割付した。

< 低 1 回換気戦略設定 >

FiO₂: 1.0; V_T: 6–7 mL/kg ; 呼吸回数: 80–120 回/分 (PaCO₂ <60–70 mmHg に調整); I:E 比: 1:2–1:1; PEEP: 8 cmH₂O

< 割付 >

- a. VALI/ARDS モデル : コントロール群 (Injury group)
- b. Supine position 群 (SUP group)
- c. Prone position 群 (PP group)

Prone position 群は、家兎の体位を supine position から prone position へと変更した。一方、他 2 群の家兎は変わらず supine position を維持した。Supine 及び prone position 群は約 7 時間の低 1 回換気人工呼吸を行った。その最終相に CT/PET 撮影を実施した。一方コントロール群 (Injury group) の CT/PET 撮影は、低換気戦略に変更し約 20 分の安定確認期間を経た後、直ちに実施した (*撮影法詳細は後項 (4) に記載)。生理学的指標 (血液ガス (i-STAT, Abbott Point Of Care, Princeton, USA) ・換気指標) は次の時点で測定した。

< 生理学的指標測定時点 >

- a. VALI/ARDS 惹起前 : (図 9, Base1)
- b. VALI/ARDS 惹起後 : (図 9, Base2)
- c. プロトコール開始後 : (図 9, 0h, 3h, 6h 時点)

また、血漿サイトカイン濃度測定のための血液検体は、プロトコルの最終相：(図 9, Plasma cytokine) にて動脈カテーテルより採取した。検体は速やかに 1,200G で遠心分離し、上清を -80°C にて凍結保存した (*血漿サイトカイン濃度測定法は、後項 (6) に記載)。

低 1 回換気戦略中も鎮静及び筋弛緩下での管理を継続し、輸液は重炭酸リンゲル液の持続静注 (10 mL/kg/h) を行った。実験中、pH が 7.3 未満となった場合には炭酸水素ナトリウムを使用した。糖摂取は禁忌とした。研究プロトコルが全て終了した後、ペントバルビタール (100 mg/kg) を静注し、安楽死させた。

(4) CT/PET 撮影

①. Dynamic CT scan

撮影は Bright Speed Elite (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) を使用した。撮影中も人工呼吸を中断しない 15 秒間の non-gated scan 法で行った。撮影パラメーターは次の通りである： tube current: 240 mA, tube voltage: 100 kV, rotation time: 1.0 sec, CT dose index: 180.98 mGy, dose length product: 2714.68 mGy*cm, sampling area: 1.25*8 mm, field of view (FOV): 150 mm, temporal resolution: 0.2 sec。画像再構成は次の通りである：the CHST algorithm, 512*512 matrix, 0.29*0.29*0.62 mm voxel。

②. Dynamic PET scan

肺好中球性炎症の指標である肺 ^{18}F -FDG uptake rate を評価する為の dynamic PET scan について言及する。まず家兎は撮影 12 時間前より絶食とした。撮影器は高解像度 PET camera

(HITS-655K; Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu, Japan) を用意した。機器構成等は次の通りである : lutetium-yttrium oxyorthosilicate (LYSO) scintillator arrays (1.2 mm)、8*8 array multi-pixel photon counters (MPPC), yielding 83 slices simultaneously (axial FOV: 202 mm, spatial resolution: 0.65*0.65 mm, sensitivity: >4%)。6 時間の低 1 回換気による人工呼吸後、アイソトープ ^{18}F -FDG (~2 mCi) を静注し, list mode にて約 60 分間の dynamic scans を実施した。画像再構成は次の通りである : row-action maximum likelihood algorithm (RAMLA), dynamic PET frames (12*10 s, 16*30 s, 16*300 s), 256*256 matrix, 0.65*0.65*0.6 mm voxel。

(5) 画像解析

SYNAPSE VINCENT imaging device (Fujifilm Medical Co., Tokyo, Japan) 及びカスタマイズした Image J (NIH Image, Bethesda, MD, USA) を使用した。初めに、息止めの無い連続取得された CT 画像より、最大肺容量の CT 画像を“吸気終末 CT 画像”、最小肺容量の CT 画像を“呼気終末 CT 画像”、中間肺容量の CT 画像を“吸気呼気中間相 CT 画像”として各々抽出した。この 3 つの CT 画像シリーズについて、肺の輪郭の認識及び胸郭、縦隔、肺門部の除去を専用プログラムで行い、且つ、その後手作業にて大きく目立つ気管支や血管を慎重に除去し、肺部分のみを抽出した。肺部分のみとなった 3 シリーズの CT 画像において、“吸気終末及び呼気終末 CT 画像”は肺局所の含気解析に利用し、“中間相 CT 画像”は CT-PET 融合画像に利用した。この融合画像は最終的に、肺好中球性炎症の指標である肺 ^{18}F -FDG uptake rate の算出に使用するものである。

融合の前に、CT 及び PET 画像を 256*256 matrix

(0.65*0.65*0.6 mm voxel) 画像へと両者のスケールを揃えた。再スケール後、CT 画像を 1 次データ、PET 画像を 2 次データとして CT-PET 融合画像自動作製ウィザードに取り込んだ。

図 10 が開発した CT-PET 融合画像自動作製ウィザードである。融合法は rigid registration 法である。一番左の図は、PET 画像に CT 画像を被せ位置合わせを行っている様子を示している。次いで、中央の画像は各 voxel 放射線情報の tissue fraction による正規化の工程であり(後項(5)-⑥¹⁸F-FDG uptake rate の注釈部参照)、最終的に図 10 の右図が示す様、肺領域のみの放射線情報を含んだ画像を抽出した。

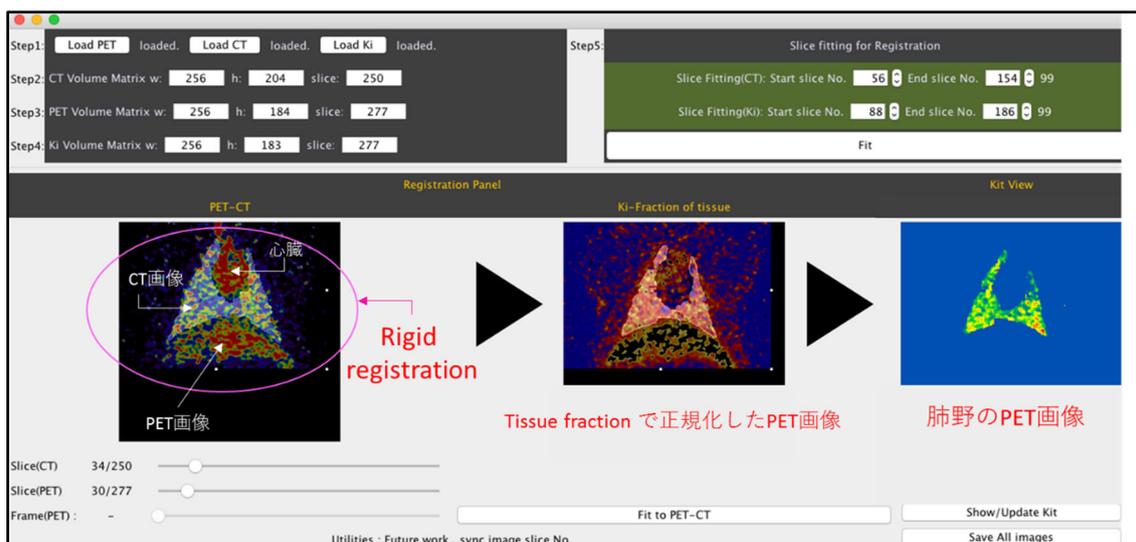


図 10. 融合画像作製と肺領域抽出

呼気・吸気終末 CT 画像及び CT-PET 融合画像を用い、肺全体或は肺の 3 領域 (ventral, middle, dorsal region) における次の項目を評価した。:

- ① 含気割合: Gas tissue ratio
- ② 肺コンパートメント#
- ③ Tidal hyperinflation (THI)*及び無気肺量**
- ④ Dynamic strain †
- ⑤ Regional heterogenization (肺の不均一性の進行程度)
- ⑥ ^{18}F -FDG uptake rate

#肺コンパートメントの算出: THI 算出および無気肺量の指標である含気喪失肺胞量 (non-aerated compartment) の算出の為のものである。

*THI: THI は呼気相から吸気相にかけて認める周期的な肺胞過膨張である。VALI のリスク因子として知られる危険な肺組織の周期的変動である。

**無気肺量: 含気喪失肺胞領域 (non-aerated compartment) の容量とする (次頁②参照)。

† Dynamic strain: strain には dynamic と static strain がある。前者は 1 吸気毎のガス流入による肺の変形量指標であり、駆動圧と関連する。後者は PEEP の負荷により発生した変形量である。両者の統合が total strain であり、吸気終末時の肺内含気総量と関係する。

前段落に述べた評価項目①～⑥の定義・算出は次の通りである。

①. 肺内含気割合: Gas tissue ratio

- a. Gas tissue ratio(Pelosi et al., 1994) of the ROI=
gas volume of the ROI / tissue weight of the ROI
- b. Gas volume of the ROI=
sum of the gas volumes of all voxels in the ROI
- c. Tissue weight of each ROI=
sum of the tissue weight of all voxels in the ROI
- d. Voxel gas volume (mL)=
(voxel CT value [HU]/-1000) × voxel volume
- e. Voxel tissue weight (gram)=
(1-(voxel CT value [HU]/-1000)) × voxel volume
- e. Voxel fraction of gas=
(voxel CT value [HU]/-1000)

②. 肺コンパートメント

- a. Hyperinflated compartment (HU : -1,000--901 HU)
 - b. Normally aerated compartment (HU : -900--501 HU)
 - c. Poorly aerated compartment (HU : -500--101 HU)
 - d. Non-aerated compartment (HU : -100--+100 HU)
- * 肺コンパートメント割合(Galiatsou et al., 2006) = ROI 毎に各コンパートメント volume を算出し、ROI 全体の lung volume に対する割合を算出し、評価指標とした (Ratio of lung compartment to total lung volume)。

③. THI

呼気終末から吸気終末にかけての hyperinflated lung compartment の増加割合 (THI ratio)(Terragni et al., 2007)。

THI ratio = (the volume of the hyperinflated compartment at end-inspiration - the volume of the hyperinflated compartment at end-expiration) / the total tidal inflation-related change in lung volume

④. Dynamic strain

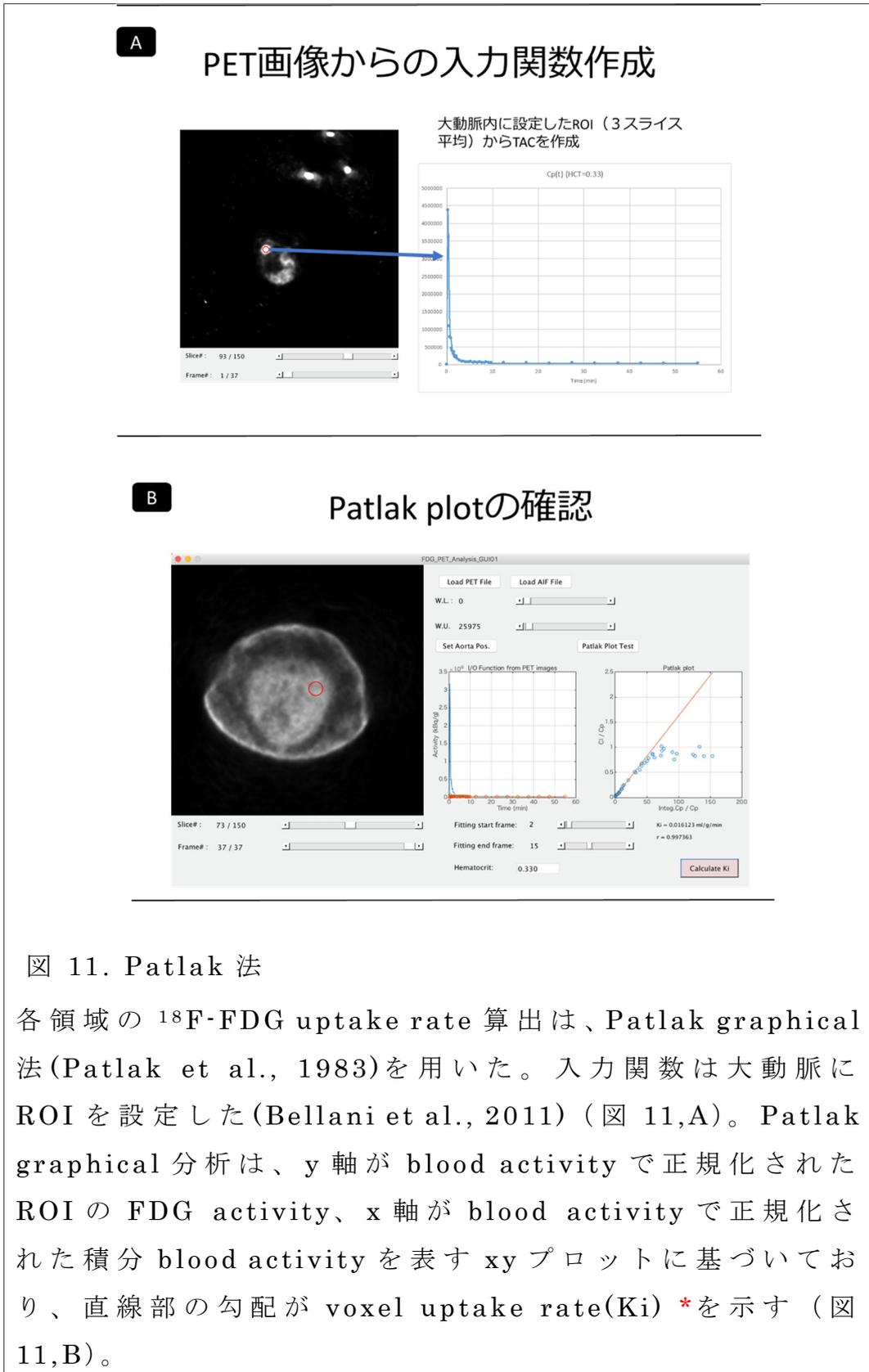
The tissue-normalized tidal volume を指標に用いた (Paula et al., 2016)。

The tissue-normalized tidal volume = [fraction of gas at end-inspiration] / (1-fraction of gas end-inspiration)] - [fraction of gas at end-expiration / (1-fraction of gas at end-expiration)]

⑤. Regional heterogenization

肺局所の含気不均一性 (local aeration inhomogeneity) の指標は先行研究に従い (Wellman et al., 2012)、ROI 内の voxel fraction of gas の標準偏差 (standard deviation : SD) を指標に用いた。不均一性の増悪度 (heterogenization) は、コントロール群である Injury 群からの相対変化率を使用した。

⑥ ^{18}F -FDG uptake rate



*貯留浮腫/水腫液のガス体積に対する比率の変化により CT 密度が増加した場合、 K_i は変化する為、先行研究に基づき **tissue fraction** で正規化した値を用いた。この正規化は、図 10 に示す工程で実施した。正規化された **uptake rate** は、肺の拡張程度又は炎症性浮腫/水腫液の貯留量の違いを考慮した事になる。(Bellani et al., 2009; Jones et al., 1997; Musch et al., 2007)。

(6) 血漿サイトカイン

全身性炎症反応の関連因子の測定は、血漿を用い、IL-6 と IL-8 の enzyme-linked immunosorbent assay kits (ELISA) キット (Fine Biotech Co., Wuhan, China) を使用した。

(7) 共焦点レーザー生体顕微鏡

プロトコールの最後に、共焦点レーザー顕微鏡 (CellVizio, Mauna Kea Technologies, Paris, France) を使用し、*in vivo* にて supine position 群の呼気終末時における肺胞の直接観察を行った。この意義は、CT の空間分解能より勝る本機器によって、CT よりも顕微的な肺胞評価が可能となる事である。開腹後、右横隔膜を縦にスリットし顕微鏡プローブを挿入した。フルオレセイン 0.1% (3mL) を静注し、プローブ先端を肺底部表面に接触させ、プローブを固定器にて安定させた後画像撮影した。ventral 側から dorsal 側へとプローブ位置を変え、順に撮影した。画像解析ソフトは Image Cell 3.6.2 (Mauna Kea Technologies, Paris, France) を用いた。(*尚、手技的困難故、prone position での同顕微鏡撮影の実施はない。「第 8 章限界」の項を参照。) 尚、健常肺胞の観察は、一羽、健常家兎を別途使用した。

(8) 肺好中球性炎症増悪リスク因子

Injury 群 (コントロール群) をベースライン値と仮定し、他 2 群における ^{18}F -FDG uptake rate の変化値を、肺の 3 領域 (ventral, middle, dorsal region) 毎に算出。 ^{18}F -FDG uptake rate 増大、つまり炎症進展のリスク因子を統計手法にて分析した。要するに、局所の炎症増悪に関与した要因を調べる事で、prone position の作用機序の推定を行った。統計法の詳細は、「次項 (9) 統計解析」で説明する。

(9) 統計解析

結果は平均値±標準偏差にて表記した。

3群間比較は、等分散性に従い one-way analysis of variance (ANOVA) 或いは Welch's t-test を使用し、ポストホック検定は Tukey's multiple comparisons test 或いは Games-Howell test を使用した。経時的変化データの群間比較は、Two-way repeated-measures ANOVA 及びポストホック検定として Tukey's multiple comparisons test を使用した。2群間の差の検定は、paired 或いは unpaired Student's t-test を使用した。

^{18}F -FDG uptake rate 増悪のリスク因子解析は、generalized linear model (GLM)による多変量解析を行った。組み入れ変数は次の通りである。:

< 説明変数 >

- ① Regional ^{18}F -FDG uptake rate のベースライン値*
(元々の局所の肺好中球性炎症程度)
- ② Regional tissue-normalized tidal volume
(Dynamic strain の指標)
- ③ Regional gas tissue ratio at end-inspiration
(Total strain の指標としての吸気終末時の aeration)
- ④ Regional inhomogeneity
(肺不均一性の指標)
- ⑤ 各因子の交互作用

< 目的変数 >

Regional ^{18}F -FDG uptake rate のベースライン値*からの変化値 (炎症変化の指標)

* ベースライン値: 肺の3領域 (ventral, middle, dorsal region) 毎における injury 群 (コントロール群) の平均値と設定した。

有意水準は、 $P < 0.05$ と設定した。使用の統計処理ソフトウェアは、SPSS Statistics V25 (SPSS Inc., Chicago, USA), GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA), 及び R 3.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)である。

6-3. 結果

(1) 対象背景

3 群間の背景因子の差は認めなかった (表 12) : 手術前 (Baseline 1) 及び VALI/ARDS モデル作成後 (Baseline 2) の血液ガス・換気指標・血圧に有意差は認めなかった。

表 12. 对象背景

Measurements	Baseline1							Baseline2						
	Injury		SUP		PP		One-way ANOVA P-value	Injury		SUP		PP		One-way ANOVA P-value
	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	
P/F ratio(mmHg)	434.9	(47.8)	448.4	(66.9)	415.0	(32.8)	0.5958	48.2	(16.9)	50.0	(24.6)	47.9	(9.9)	0.9801
PaCO ₂ (mmHg)	35.9	(6.3)	35.6	(10.0)	37.2	(7.7)	0.9472	27.0	(3.8)	29.3	(5.2)	25.4	(7.6)	0.5779
Tidal volume(mL)	29.1	(3.1)	28.2	(3.1)	28.6	(4.4)	0.9269	114.0	(6.5)	111.3	(4.4)	111.2	(3.1)	0.5906
Minute ventilation(L/min)	0.88	(0.1)	0.84	(0.1)	0.86	(0.2)	0.8836	3.42	(0.2)	3.36	(0.1)	3.32	(0.1)	0.6030
Respiratory rate (breaths/min)	30.0	(0.0)	30.0	(0.0)	30.0	(0.0)	-	30.0	(0.0)	30.0	(0.0)	30.0	(0.0)	-
Peak airway pressure (cmH ₂ O)	6.8	(0.8)	6.9	(0.8)	6.7	(1.0)	0.9179	30.1	(2.3)	30.5	(2.0)	32.2	(2.5)	0.3123
Mean arterial pressure (mmHg)	96	(22.8)	97	(18.5)	98	(13.6)	0.9856	89	(6.5)	88	(12.1)	87	(6.7)	0.9260

Data are presented mean and SD. SUP, supine position group; PP, prone position group; P/F ratio, ratio of the arterial oxygen concentration to the fraction of inspired oxygen; PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide; Baseline1, before preparation; Baseline2, before starting the study protocol (at the point of the establishment of lung injury).

Three groups have the same background factors both at baseline1(healthy) and 2(injured, before starting the protocol).

(2) 生理学的指標

・プロトコール開始時点 (0h) :

3群とも、ARDS ベルリン定義(Force et al., 2012)の「重症」規準を満たす P/F ratio であり、重症 VALI/ARDS モデルである事を確認し得た (表 13)。

・プロトコール開始後 (0-5h) :

全群の駆動圧は 17cmH₂O を超えた。Prone position 群は P/F ratio を有意に改善した。その他の項目は、群間に差を認めなかった (表 13)。

Prone position の胸郭コンプライアンス低下能にて、初期の一過性の PaCO₂ 及びピーク圧の上昇が認められた。時間の経過と共に虚脱肺胞が recruitment され、PaCO₂ とピーク圧は緩やかに減少した。

表 13. 生理学的指標の経時的変化と比較

Measurements	Group	Time after start of protocol			Two-way ANOVA SUP vs. PP		
		0h	3h	6h	Interaction P-value	Time P-value	Group P-value
P/F ratio (mmHg)	SUP	85.9 (18.2)	83.4 (17.8)	82.1 (30.6)	0.0147	0.0387	0.0417
	PP	79.1 (11.4)	106.0 (10.8)	126.3 (19.3) *			
	Injury	81.0 (22.4)					
PaCO ₂ (mmHg)	SUP	52.7 (4.2)	56.9 (7.5)	59.9 (6.3)	0.0002	0.5703	0.5905
	PP	57.9 (4.4)	55.9 (4.4)	50.2 (6.5)			
	Injury	49.9 (6.2)					
Tidal volume (mL)	SUP	22.7 (1.0)	23.1 (1.4)	25.8 (2.2)	0.0001	0.0835	0.4663
	PP	26.4 (1.5)	23.6 (1.3)	23.2 (1.1)			
	Injury	23.2 (1.4)					
Minute ventilation (L/min)	SUP	1.6 (0.3)	2.0 (0.4)	2.2 (0.3)	< 0.0001	0.0993	0.6734
	PP	2.1 (0.3)	1.9 (0.3)	1.6 (0.2)			
	Injury	1.6 (0.2)					
Respiratory rate (breaths/min)	SUP	70.4 (9.8)	85.0 (16.5)	85.9 (4.5)	0.0021	0.0272	0.4846
	PP	77.8 (6.1)	80.0 (13.2)	70.2 (8.4)			
	Injury	69.4 (10.3)					
Peak airway pressure (cmH ₂ O)	SUP	25.8 (1.2)	27.5 (1.0)	29.8 (3.9)	0.0003	0.6352	0.6155
	PP	30.3 (3.3)	27.8 (1.0)	26.8 (0.9)			
	Injury	25.6 (0.8)					

(3) PET

①. ^{18}F -FDG uptake rate 画像所見

^{18}F -FDG uptake rate の代表的な画像 (図 12 及び 13) を提示する。Axial 及び coronal 断面画像のいずれも、明るい黄色部分が高 ^{18}F -FDG uptake rate 領域であり、つまり高炎症部である事を示している。

以下に、axial 断面画像及び coronal 断面画像の何れにも共通する所見を述べる。

Prone position 群は比較的明るい黄色部分は少なく、且つ肺全体を通じ均質傾向であった。一方、supine position 群の ^{18}F -FDG uptake rate 分布は明るい黄色部分が目立ち、特に ventral region に集積していた。即ち炎症分布は prone position 群とは対照的に、重力方向 (ventro-dorsal axis) に較差を呈し、非重力側にて高炎症である事を示した (図 12 の円で囲った部分) 。Prone position 群と supine position 群の ventral region に注目して目視にて比較すると、同部の炎症程度に差がある事が確認出来た (図 12 及び 13 の円で囲った部分) 。

Injury 群についても、程度は劣るものの supine position 群が示したのと同様の傾向にあった。但し、prone 及び supine position 群両者の中間的特徴であった為、prone position 群と injury 群の ventral region とを比較してみても、同部における炎症程度の差は、supine position 群のそれ程、大きくは認めなかった。

以上、prone position の適用は、肺好中球性炎症が、少なくとも supine position よりは低く抑えられる可能性が目視確認された。特に、ventral region の炎症程度の違いが、prone position の作用を特徴付けている傾向だった。

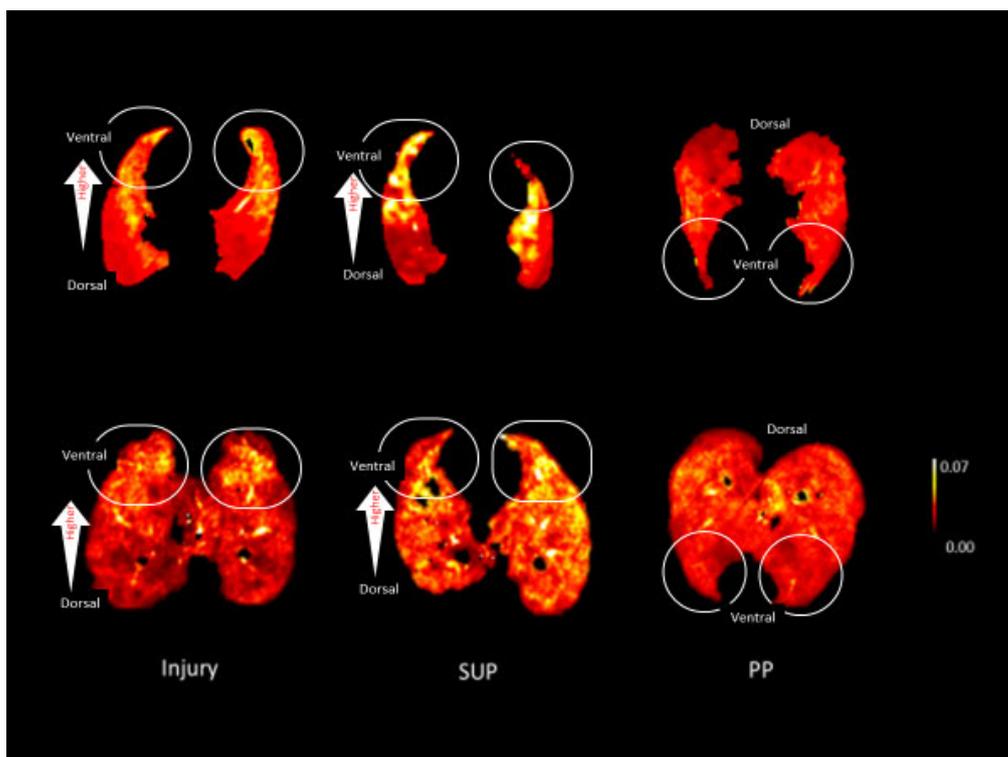


图 12. ^{18}F -FDG uptake rate 画像例 (axial 断面)

上段：肺尖部、下段：肺底部

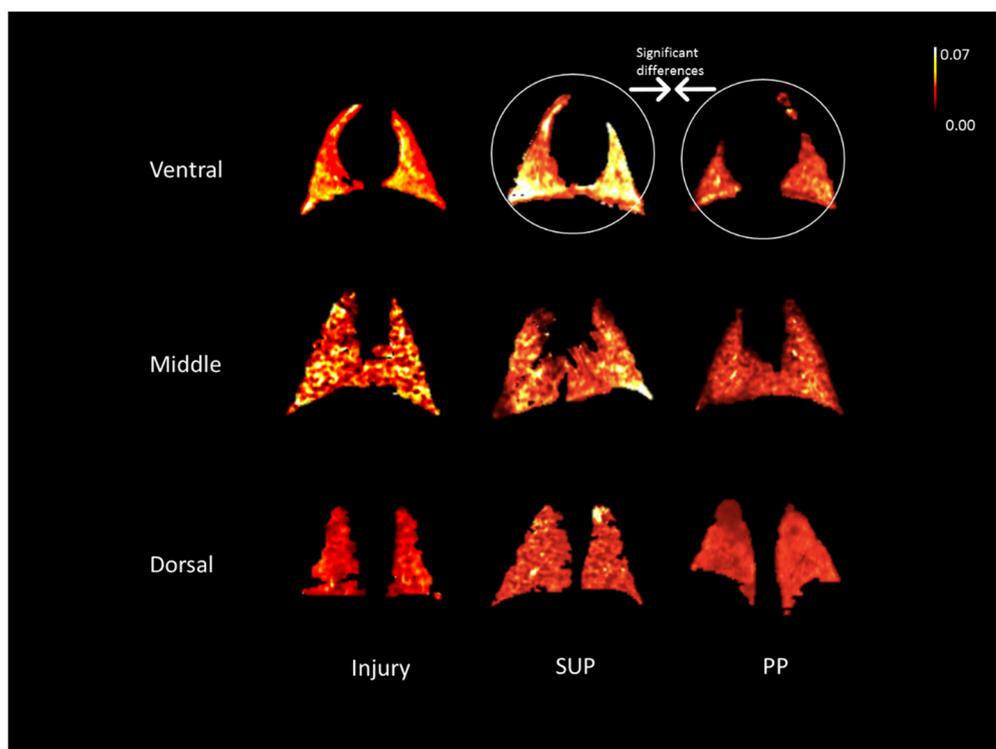


图 13. ^{18}F -FDG uptake rate 画像例 (coronal 断面)

②. ^{18}F -FDG uptake rate

PET 画像の定量分析の結果を図 14 に示す。

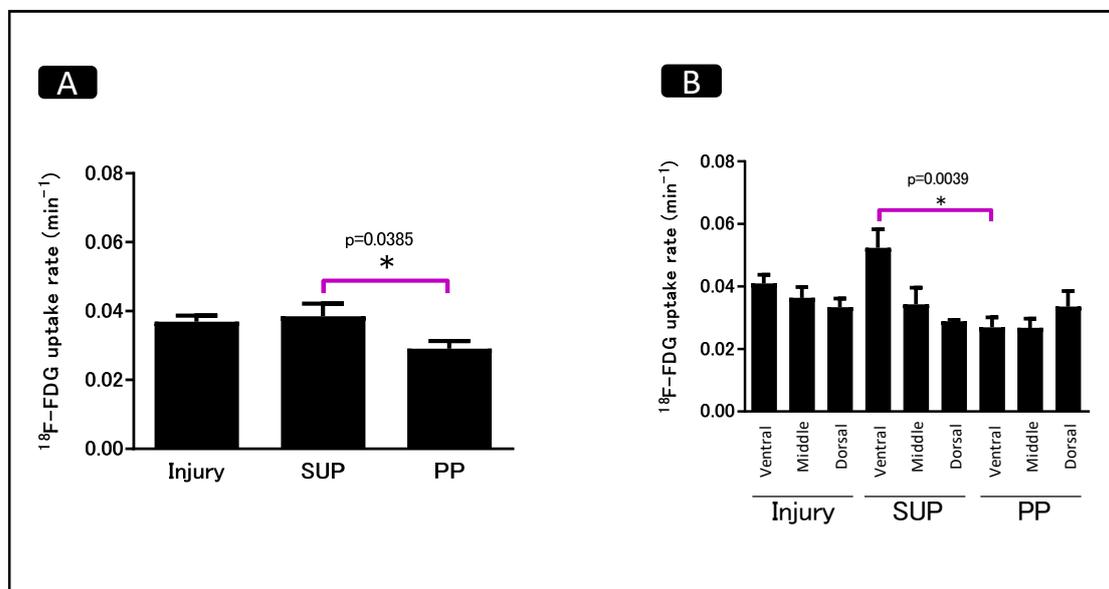


図 14. ^{18}F -FDG uptake rate (A: 全肺、B: 肺領域)

図 14A: *SUP: 0.0385 ± 0.0141 vs. PP: 0.0291 ± 0.0085 ,
 $P=0.0385$

図 14B: *SUP (Ventral): 0.0523 ± 0.0133 vs. PP (Ventral):
 0.0269 ± 0.0070 , $P=0.0039$

・ 全肺での検討 (図 14A) :

Prone position 群と supine position 群との間に ^{18}F -FDG uptake rate の差が同定された。一方、injury 群と prone position 群間、injury 群と supine position 群間には有意差を認めなかった。即ち prone position の適用が炎症を解消・減退させたと確言は出来ないが、supine position 管理を継続した場合とでは、明らかに炎症程度に差を生じさせる事が判明した。よって prone position は炎症の進展を遅延させると認識し得た。

・領域を考慮した検討（図 14B）：

Prone position 群と supine position 群の ventral region に差が明らかであった。また図 14B は、prone position 群とは対照的な、injury 群と supine position 群における炎症の（群内の）領域間較差を示唆した。つまり図 14A が示す prone position による好中球性炎症遅延作用は、肺の ventral region よりもたらされた要素が大きい事が判明した。換言すると prone position は、同部に最も作用を及ぼした事が同定出来た。

③. PET 小活

1. Prone position は VALI の肺好中球性炎症を遅延した。
2. 特に ventral region における炎症遅延に寄与した。

(4) CT

①. CT 画像所見

代表的な CT 画像 (axial 断面) を図 15 に明示した。

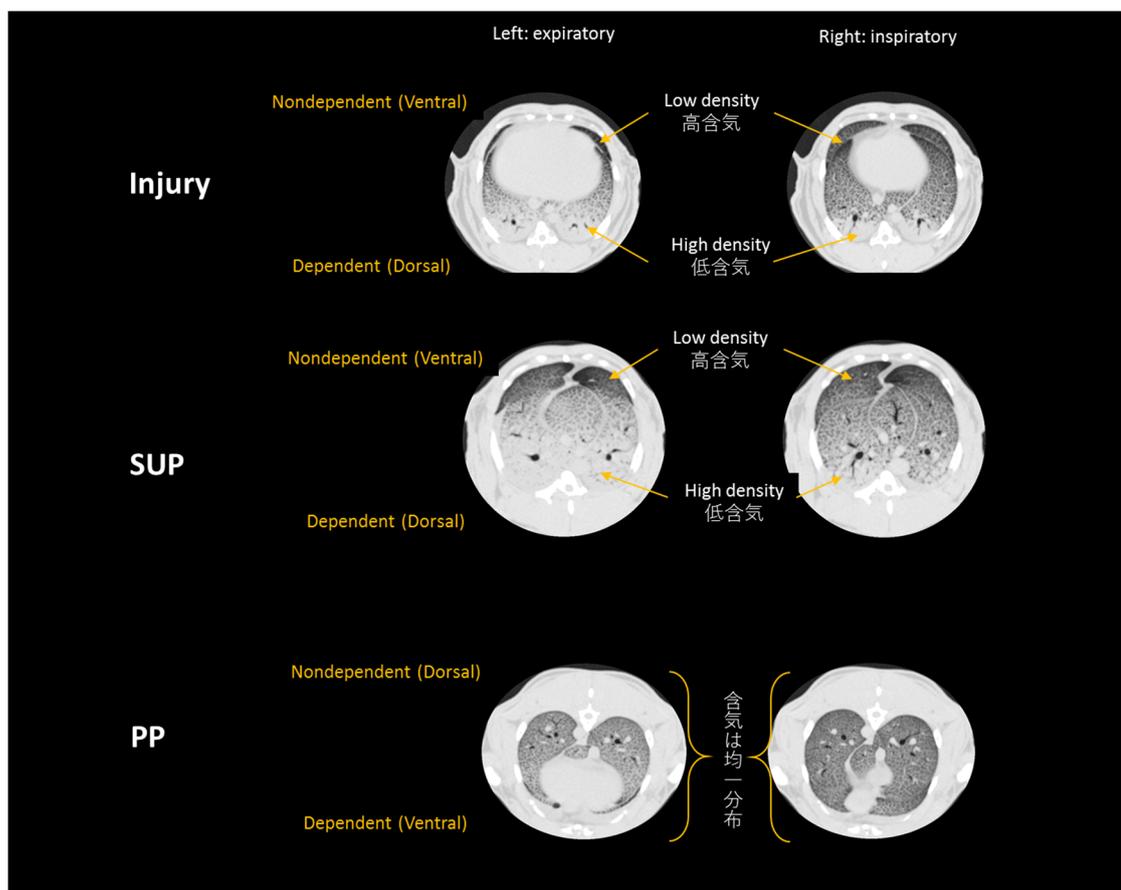


図 15. CT 画像例 (axial 断面)

左側 : End-expiratory image、右側 : End-inspiratory image

Injury 群と supine position 群は ventral-dorsal region 間の濃度較差、重力依存的濃度上昇が顕著であり、つまり肺内含気分布不均一が示唆された。荷重側 dorsal region では含気の喪失が疑われる程の濃度上昇を呈す一方、非荷重側 ventral region は著明 low density を呈し、比較的高い含気である事が示された。これは呼気終末、吸気終末ともに認められた特長であった。

対照的に prone position 群では、他群（特に supine position 群）で認められた ventral region（非荷重側領域）の著明 low density は、prone position では荷重側領域となる為 high density となり、含気は抑制された事が示された。反対に、非荷重側に配置される事になった dorsal region は、著明な含気改善を示唆する陰影改善が確認出来た。また、同じ荷重側であるにもかかわらず、prone position 群の荷重側(ventral region)の含気は、他群の荷重側(dorsal region)と比較すると良好に維持される事も判明した。結果として、prone position では肺野の濃度は均一化し、つまり含気は肺内に比較的均一に分配されている事が視認出来た。以上の prone position における特長は、呼気終末にも吸気終末にも同様に認められた。

要するに、injury 群（傷害肺、ARDS）を引き続き supine position で継続管理すると、重力依存性の含気の不均一分布が持続ないし増悪し、最荷重領域では含気喪失を増悪する一方、対側非荷重側の ventral region では比較的高含気を呈する。呼気から吸気へと移相しても荷重側(dorsal region)の濃度上昇は改善に乏しく(つまり含気改善に乏しく)、結局は呼気時も吸気時もガスが入る余地は ventral region に偏在するという事が示唆された。荷重側の肺機能の喪失を代償するかの如く非荷重側領域を中心に含気・換気が行われている事が示唆された。

一方、injury 群を prone position にて管理すると、肺全体で含気・換気がなされる事が示唆された。呼気時も吸気時も肺の何れの部にもガスが入る余地がある事が示唆された。ガス分布が ventral region に依存するという事態は是正される事が示された。

PET 画像で高炎症を示した supine position の ventral region は、荷重側 dorsal region の含気減少・喪失を代償すべく比較的高い含気にさらされる事(顕著な low density)、一方、prone position では、肺内含気が均一化する結果、ventral region の含気が適度に低く抑えられる事が視認出来、炎症遅延と同部の含気との関連が、CT 画像にて示唆された。

②. 肺内含気割合: Gas tissue ratio

CT 画像の定量分析結果を以下に示す。

・ 全肺での検討 (図 16A) :

Prone position 群は supine position 群に比べ、肺全体の含気は改善傾向を認めた。

・ 領域を考慮した検討 (図 16B) :

呼気・吸気終末共に prone position 群の含気は他群と比較して、ventral region では減少し、dorsal region では著明改善した。興味深い事に prone position では荷重側となる ventral region の含気レベルは、他群の荷重側 (dorsal region) よりも維持される事が明らかとなった。これを反映して、prone position 群の線グラフの傾きは他 2 群と比較して緩やかとなり、即ち prone position は肺内含気較差を軽減する事が示唆された。また supine position 群では、ventral region の含気が他領域と比較して顕著に高い事がグラフから確認出来た。つまり prone position では肺全体にわたって比較的均一にガスが分布する (肺野全体が機能的である) が、他群 (特に supine position 群) は一部領域 (ventral region) にガス分布が偏っている事が示された。

・ 領域間較差の検討 (図 16C.D) :

隣接領域との gas tissue ratio の相対差を示す。Middle region を基準値とした。値が高値ほど middle region との含気較差が大であることを意味する。結果は、吸気・呼気の何れの相においても、supine position 群の ventral region のみ含気特性が異質であることを示した。

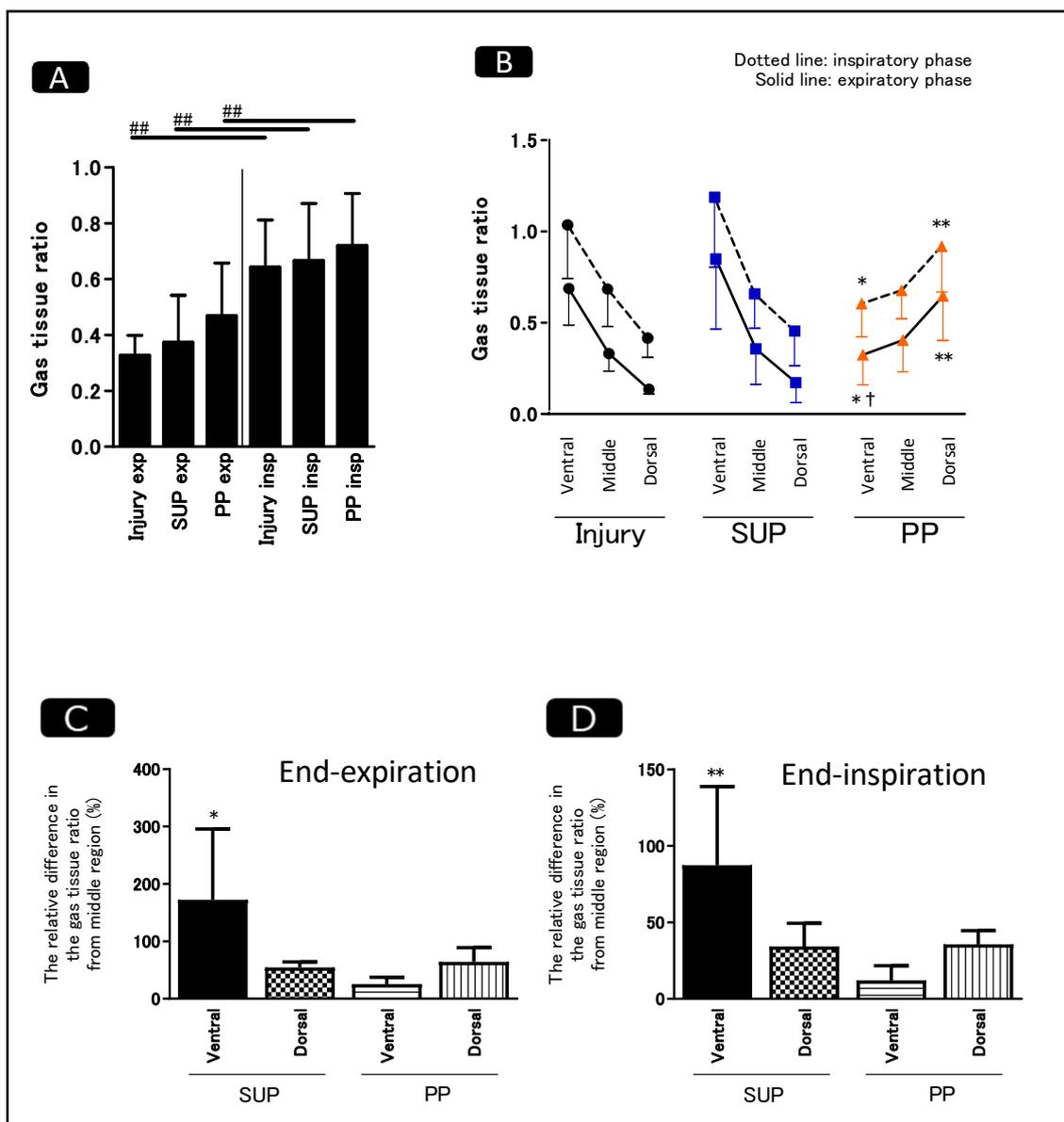


図 16. 肺内含気割合 (A: 全肺、B: 肺領域、C・D: 隣接領域との較差)

図 16A:## $P=0.0025$ (Injury), $P=0.0003$ (SUP), and $P=0.0018$ (PP), end-expiration vs. end-inspiration within the same group

図 16B:** $P=0.0022$ and 0.0003 , Dorsal at end-inspiration and at end-expiration in the PP vs. other groups; * $P=0.0244$ and 0.0250 , Ventral at end-inspiration and at end-expiration in

the PP vs. other groups; †P=0.0503, Dependent region at end-expiration in the PP vs. other groups

☒ 16C:*P=0.0109, Ventral in the SUP vs. other regions

☒ 16D:**P=0.0039, Ventral in the SUP vs. other regions

③. Dynamic strain

Regional tissue-normalized tidal volume で示される局所の dynamic strain を図 17 に示す。supine position 群では、荷重側領域である dorsal region から順に、middle region, ventral region と値は増加する傾向だった。

統計学的有意差には届いていないが、supine position 群の ventral region の dynamic strain は 0.32 ± 0.05 であり、prone position 群の 0.25 ± 0.07 を上回った。

PET 解析で高度炎症を示した supine position での ventral region は dynamic strain が高い傾向だった。一方 prone position は、同部の dynamic strain を抑制する傾向にあった。

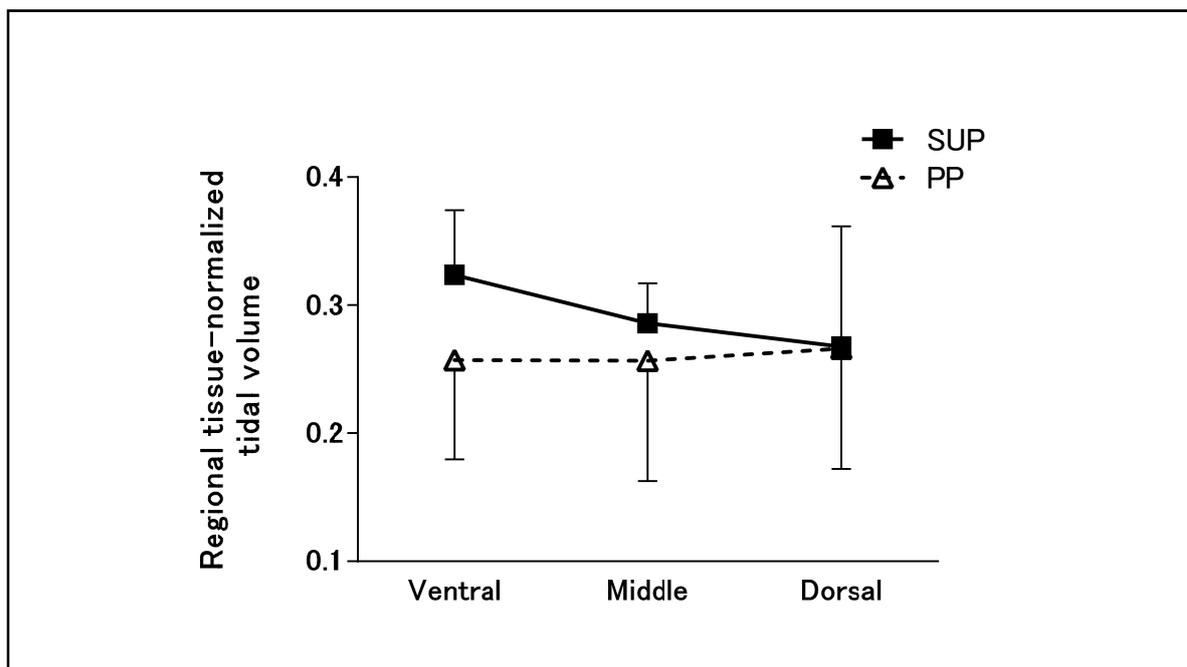


図 17. 各領域の Dynamic strain

Group effect and interaction: $P= 0.2628$ and $P=0.6484$, SUP vs. PP, respectively

④. Tidal hyperinflation (THI)

VALI のリスク因子として知られる THI の定量分析結果を、図 18 に明示する。THI は非荷重領域肺にて出現する為、ventral region に着目した。

Prone position 群は supine position 群よりも有意に減じた。上項②の結果である両群間の含気特性の違い、及び上項③の結果である dynamic strain の違いと、矛盾しない結果である。

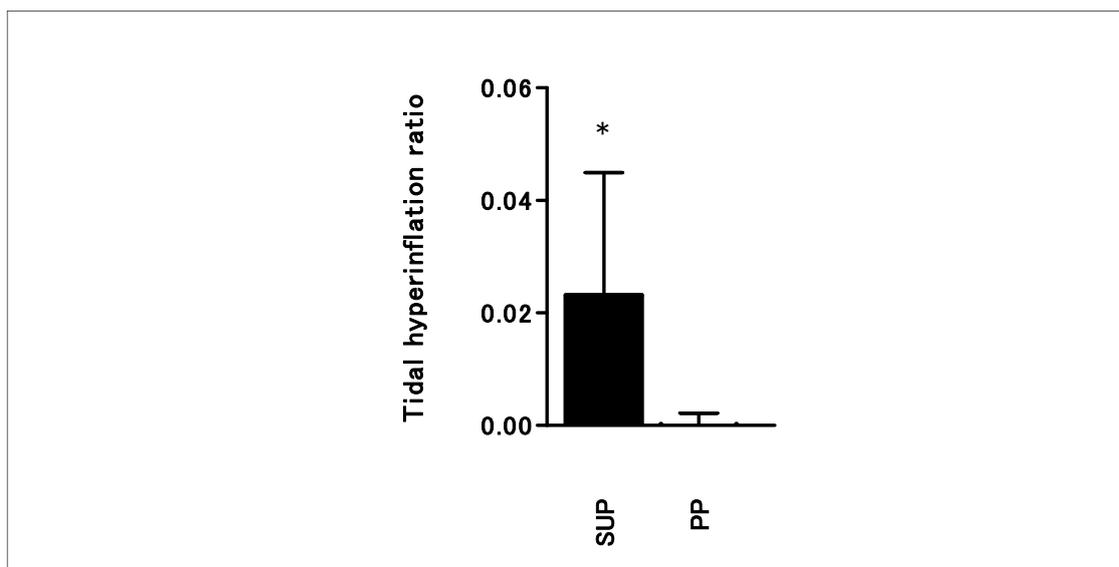


図 18. Ventral region における危険な周期的肺組織変動 (THI)

*P=0.0430, SUP vs. PP

⑤. 無気肺

各領域における含気喪失肺胞領域（non-aerated compartment）を定量化し、無気肺組織量として比較した結果を図 19 に示す。

・ Dorsal region :

Supine position 群と prone position 群との間に有意差を認めた。Dorsal region は、supine position では prone position とは反対に荷重側となる為、無気肺が著明だった。

・ Ventral region :

Supine position 群では非荷重側となるにもかかわらず、荷重側である prone position 群と差がなかった。前項④の結果と統合すると、supine position 群の ventral region では、THI を来す肺胞と無気肺との共存が判明した。両極端な肺組織が共存している点は非常に重要な所見である。

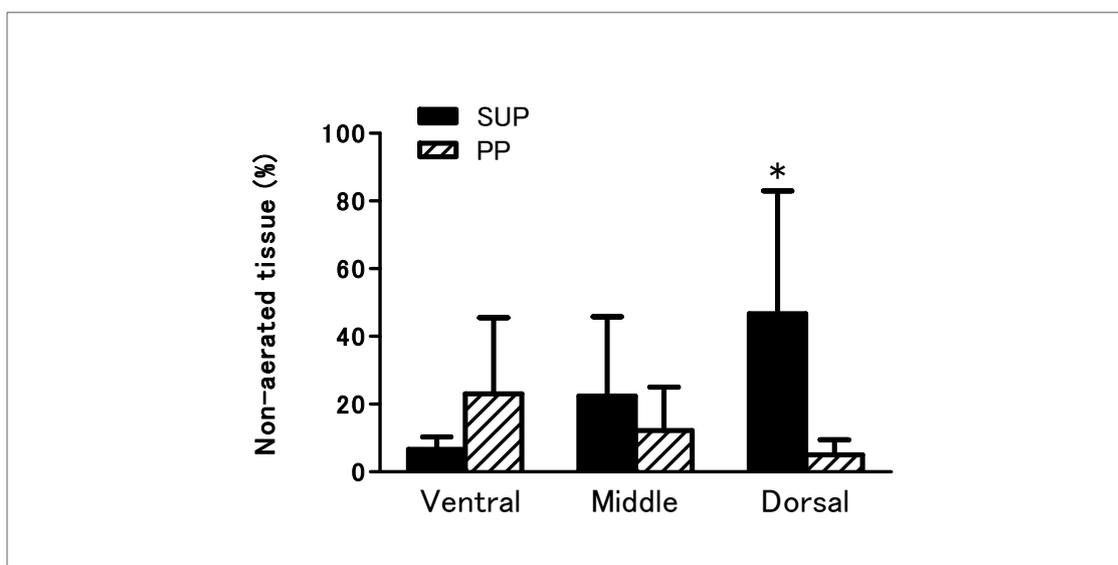


図 19.無気肺量の比較

Ventral region, $P=0.1444$. Middle region, $P=0.4191$. Dorsal region, $*P=0.0340$, SUP vs. PP, respectively

⑥. Regional heterogenization

コントロール群（Injury 群）を基準とし、各領域内における含気不均一性の増悪度を比較した（図 20）。図中、不均一性が正数である事は、領域内の含気分布不均一性の進行を意味する。

唯一 supine position 群の ventral region は、不均一性が正数を示した。つまり他群他領域と比較して、supine position 群の ventral region のみ含気不均一性が進行した。これは、呼気時のみならず吸気時にも認められた。

上項で示された、supine position 群の ventral region における THI（④項）と無気肺（⑤項）との共存、つまり異質な肺組織の混在の所見とも繋がる結果であった。

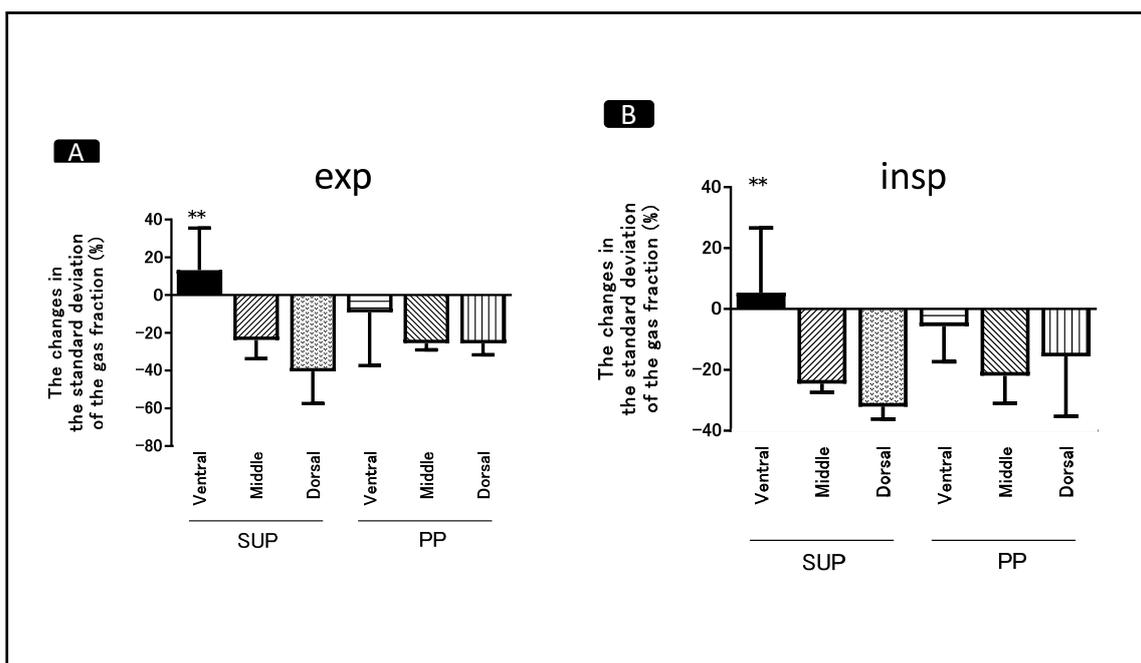


図 20. Regional heterogenization

**P=0.0011 (exp) and 0.0024 (insp), ventral region in the SUP vs. Other regions.

(5) 共焦点レーザー顕微鏡

前項(4) CTの解析では、**position**により含気特性が異なる点が明らかになった(主に肺内含気不均等)。そしてこれが炎症遷延/進展と関連する可能性が示された。そこで特に **supine position**における含気特性の、肺胞レベルでの確証を得るべく、*in vivo* リアルタイムイメージングにより、直接、目視にて観察した。本項に至る迄、CT画像におけるポクセル単位レベルの解析をしたが、CT値よりもさらに微視的な同定を試みた結果を図21,22に示す。

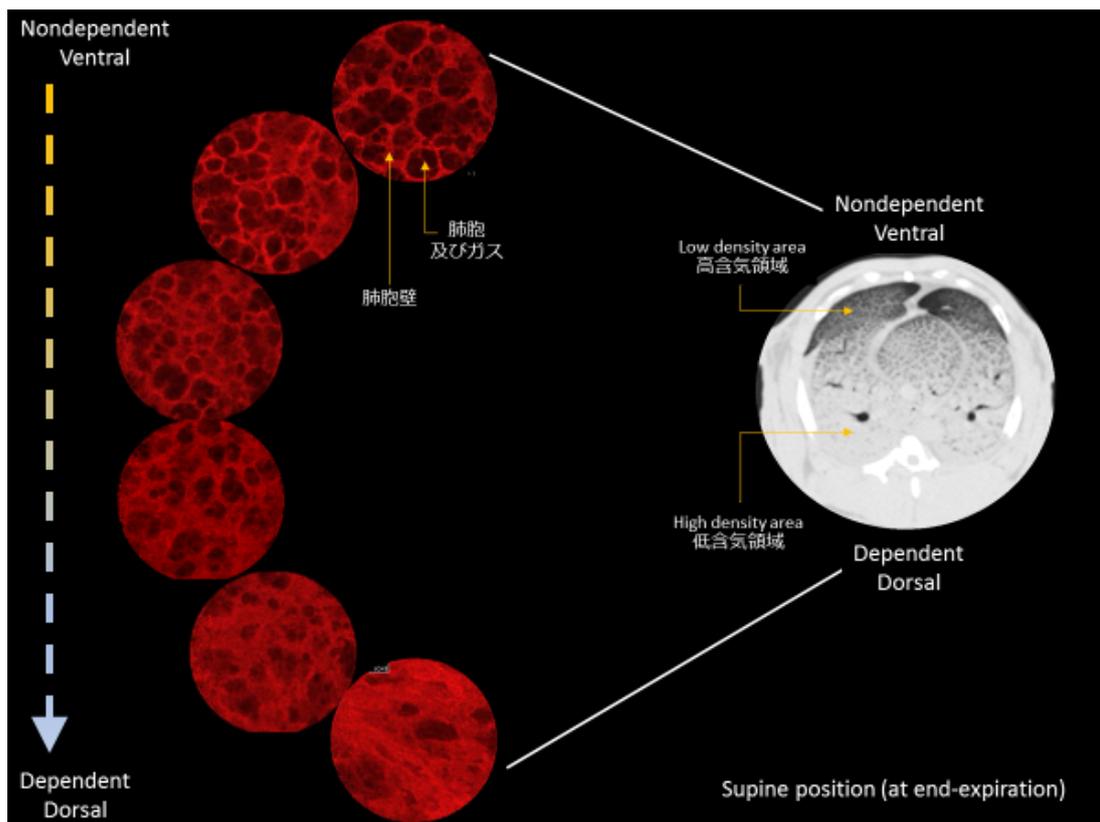


図 21. 共焦点レーザー顕微鏡画像と CT 画像

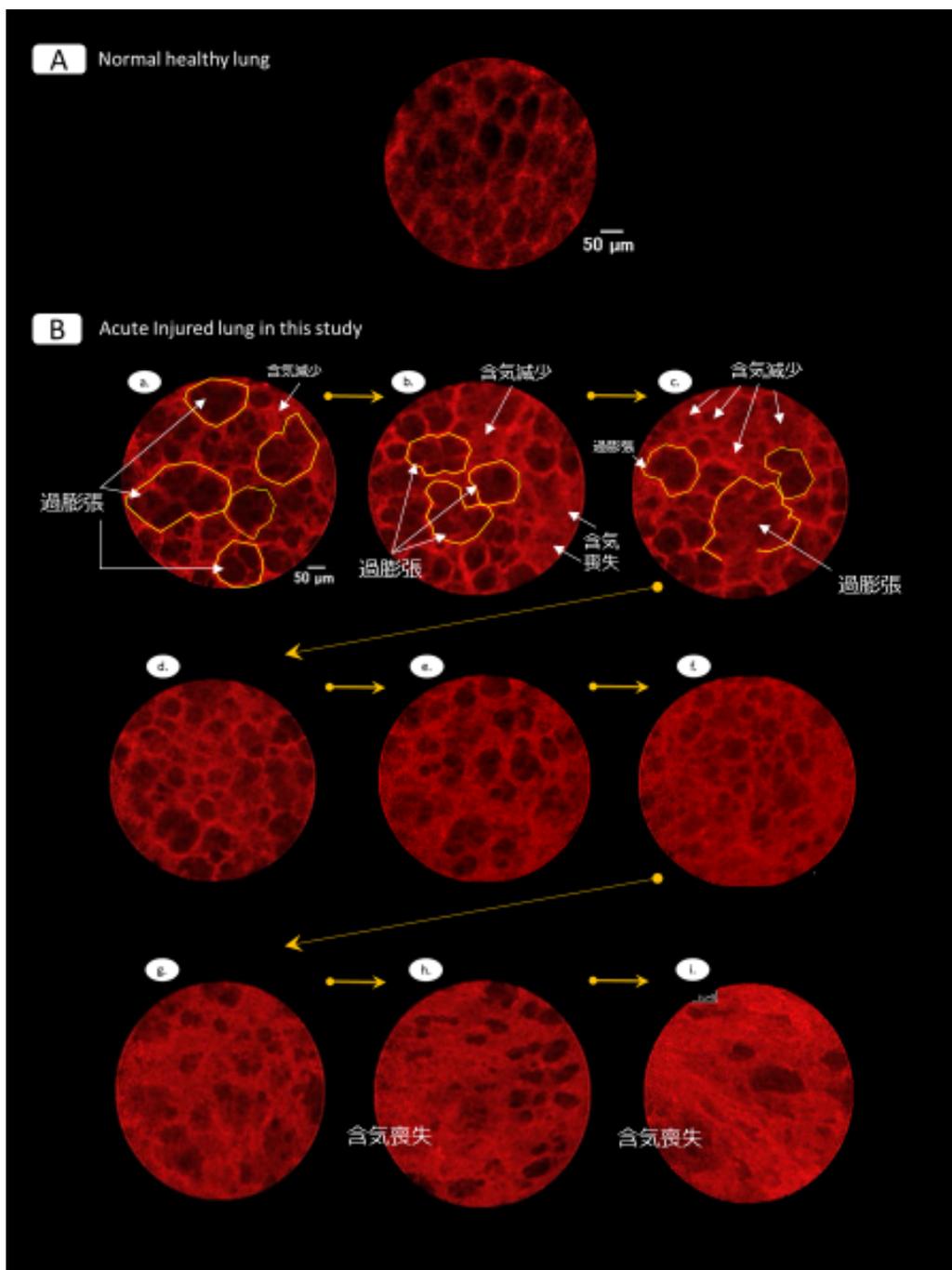


図 22. 共焦点レーザー顕微鏡画像

*黄色枠部：過膨張所見を呈する肺胞を肺胞壁に沿って黄色枠で示した。

・取得した共焦点レーザー顕微鏡画像と、CT 画像を並列提示する（図 21）。顕微鏡画像による開存肺胞の程度とその分布は、CT 画像における重力依存型濃度上昇所見、つまり含気分布不均等所見と一致する結果であった。

・図 21 から CT 画像を消去し、健常肺胞の顕微鏡画像(図 22A)を加え、且つより段階的に局所撮影した画像(図 22B)を提示する。

・Ventral region (図 22B-a) から dorsal region (図 22B-i) にかけて、段階的含気減少・開存肺胞の減少を認め、荷重側では含気喪失・無気肺を認めた。即ち、人工呼吸によるガス流入は、ventral region に偏在する様子が示された。Ventral region では、多くの肺胞が開存状態にあったが、健常肺胞よりも明らかに過膨張している肺胞を確認する事が出来た（図 22B-a,b,c の黄色枠部）。呼吸生理学的では肺胞の通常の状態からの変化の程度・歪みの事を“strain”と呼称する。本分析において、非生理的な strain が、ventral region に集中していた、持続負荷されていた事を確認し得た。

一様ではなく肺胞がいびつに引き延ばされている様子が観察された。

・もう一つの注目点は、含気が比較的保持されている領域（ventral region）にあっても、通常開通肺胞・過膨張肺胞・著明な含気減少肺胞・無気肺と様々な肺組織が混在している点である。一見 CT 画像（図 15）では均一な low density と見えても、CT の画素値では認識し得ない肺胞組織の不均一性 (inhomogeneity) を同定した。

(6) 肺好中球性炎症増悪リスク因子

①. ベースの炎症と Dynamic strain

まず、「Dynamic strain の負荷は好中球性炎症の増悪に繋がる」という仮説の立証を試みた。Dynamic strain は、PEEP が負荷された状態（静的状態）からの加圧によって生じた肺の変形程度の指標である。換言すると、1 回換気毎に生じる肺の動的変形量の指標である。図 17 で示されたように、同値は supine position 群と prone position 群の ventral region では異なる傾向にあった。図 18 で示された THI も動的変形の一つであり、こちらは統計的有意差を顕著に認めた。

一方、Prone position と supine position 間で炎症進展に違いを認めた領域である ventral region は、PET 画像（図 12,13,14B のコントロール群：Injury 群）を見ると元々炎症が高じた傾向だった。ベースラインの時点で炎症が高じている部とそうではない部とでは、炎症の進展程度に差が生じる可能性が当然考えられる。

そこでベースライン時の炎症程度を考慮に入れた統計モデル（GLM）を用いて分析を行った。立証仮説は、「元々好中球性炎症が高じている部が、大きい dynamic strain に曝露されると、さらなる炎症の増悪に繋がる」である。

解析結果を表 14 に示す。炎症進展に対する、“dynamic strain” と“ベースの炎症程度”との交互作用が示唆された（ $P=0.0634$ ）。

表 14. GLM 解析結果

	Risk Variables	Adjusted β coefficient	SE	P-Value
1	a. Basal regional ^{18}F -FDG uptake rate	-4.8614	2.6982	0.0832
	b. Regional tissue-normalized tidal volume (Dynamic strain)	-0.6545	0.3376	0.0653
	c. Interaction: a*b	17.9355	9.2496	<u>0.0634</u>
2	d. Basal regional ^{18}F -FDG uptake rate	0.8158	0.7542	0.2893
	e. Regional inspiratory aeration (Total strain)	-0.0830	0.0449	0.0762
	f. Interaction: d*e	2.5659	1.2887	<u>0.0571</u>
3	g. Regional inhomogeneity	0.0974	0.0492	0.0585
	h. Regional inspiratory aeration (Total strain)	-0.0411	0.0199	0.0495
	i. Interaction: g*h	0.3560	0.1552	<u>0.0302</u>

②. ベースの炎症と total strain

次、「大きい total strain が好中球性炎症の増悪に関連するか」の分析を行った。

Total strain は、dynamic strain に static strain (PEEP の負荷による肺の静的変形量) を加えた指標である。特に吸気終末相における total strain は、1 回の人工換気によって負荷された肺の総変形指標であり、図 16B に示された吸気終末相における含気程度がその代替指標となる。立証する仮説は、「元々好中球性炎症が高じている部が、大きい total strain に曝露されると、さらなる炎症の増悪に繋がる」である。

解析の結果、“total strain” と “ベースの炎症程度” との交互作用が確認された ($P=0.0571$)。仮説の立証と、前項①の結果である『dynamic strain とベースの炎症程度との交互作用』よりもより影響力が強い事を確認し得た。

③. 肺不均質性と total strain

最後、肺の不均質性と strain との関連を好中球性炎症進展に対する影響の観点から分析した。

肺の不均質性指標は supine position 群の ventral region で増大した (図 20)。これを裏付けるよう同部は、異質な肺組織・異なる開存性の肺胞の共存があった (図 18,19,21,22)。一方、好中球性炎症も supine position 群における ventral region で増大し、prone position 群の同部で遅延した (図 14)。

GLM に “ベースの炎症程度” と “肺不均質性” とを同時に共変量として組み入れる事は避けた。“肺局所の不均質性” も “ベースの炎症程度” も肺の内的因子であり、肺内環境因子である (一方、strain は肺外因子であり、外来の機械的因子である)。今リスク因子分析は、肺内環境に負荷される機械的刺激の影響の調査が目的である為、この意味から “不均質性” と “ベース

の炎症程度”を同時に GLM に組み入れる事は避けた。

立証する仮説は、「不均質性が高度な肺領域が、大きい total strain に曝露されると、好中球性炎症の増悪に繋がる」である。

解析の結果、“total strain”と“肺不均一性”との交互作用が明確に同定された (P=0.0302)。前項②の結果である『total strain とベースの炎症程度との交互作用』よりも、より影響力が強い事を確認し得た。

④. リスク因子分析のまとめ

3つの交互作用を、 ^{18}F -FDG uptake rate の増悪に対するリスク因子として同定した：

- ① 『Dynamic strain とベースの炎症程度との交互作用』
- ② 『Total strain とベースの炎症程度との交互作用』
- ③ 『Total strain と肺不均質性程度との交互作用』

3つの交互作用中、肺好中球性炎症の増悪に対する影響度は、③ > ② > ① の順であった。

(7) 全身性炎症反応

本項までに、prone position での管理と、supine position で管理するのとは VALI 関連の肺好中球性炎症の進展に関して、差が生じる事を同定した。一方、肺にて産生・放出された VALI に由来する炎症性サイトカインは、血中へと流出し、血行性に全身へと translocation を来す事が知られている。そこで、prone position による肺好中球性炎症の遅延が、systemic な炎症にも影響を及ぼすのか調査した結果が、図 23A.B である。

血中 IL-6 (図 23A) 及び IL-8 (図 23B) を調査したが、両者共に、3 群間での差は認めなかった。prone position を適用する事で、肺炎症進展の勢いは削がれ、肺からの炎症性サイトカインの血流移行は減じ、全身性炎症反応にも影響が得るものとの仮説を立てたが、今回の分析では立証出来なかった。

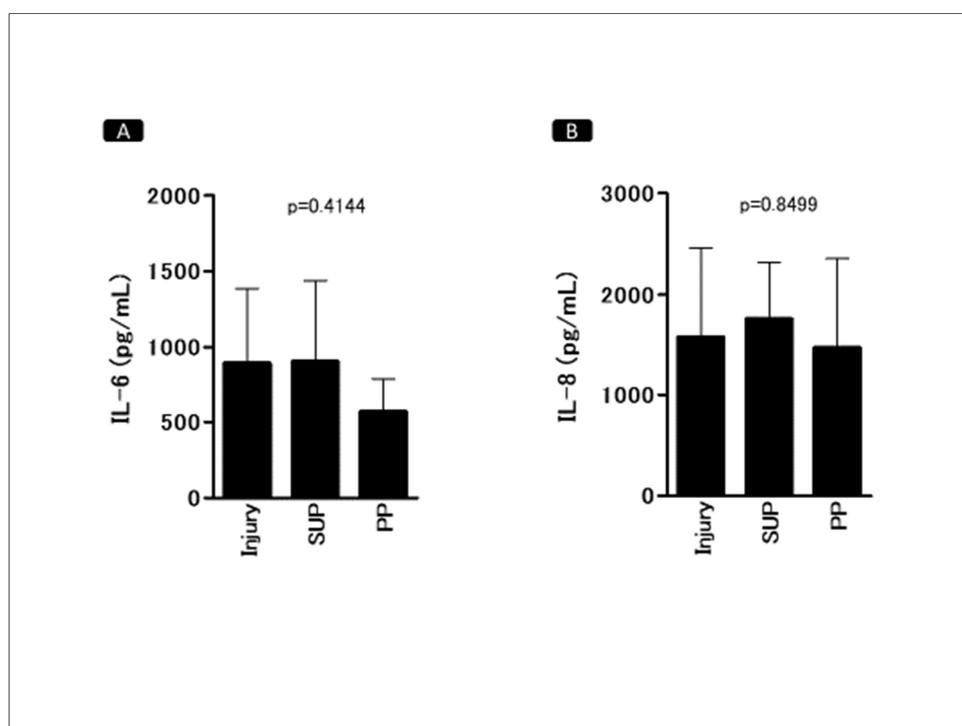


図 23. 血漿サイトカイン濃度

A : IL-6、 B : IL-8

(8) 補足資料：補足の疑似カラーマップ

図 24 に、高炎症部のみカラー表示し強調化した ^{18}F -FDG uptake rate 画像の疑似カラーマップと、これに対応したスライスレベルの CT 画像を並列表示した。高炎症部の視覚的位置確認がより容易となる。上項 6-3.(3)PET 及び(4)CT の結果を再確認した。

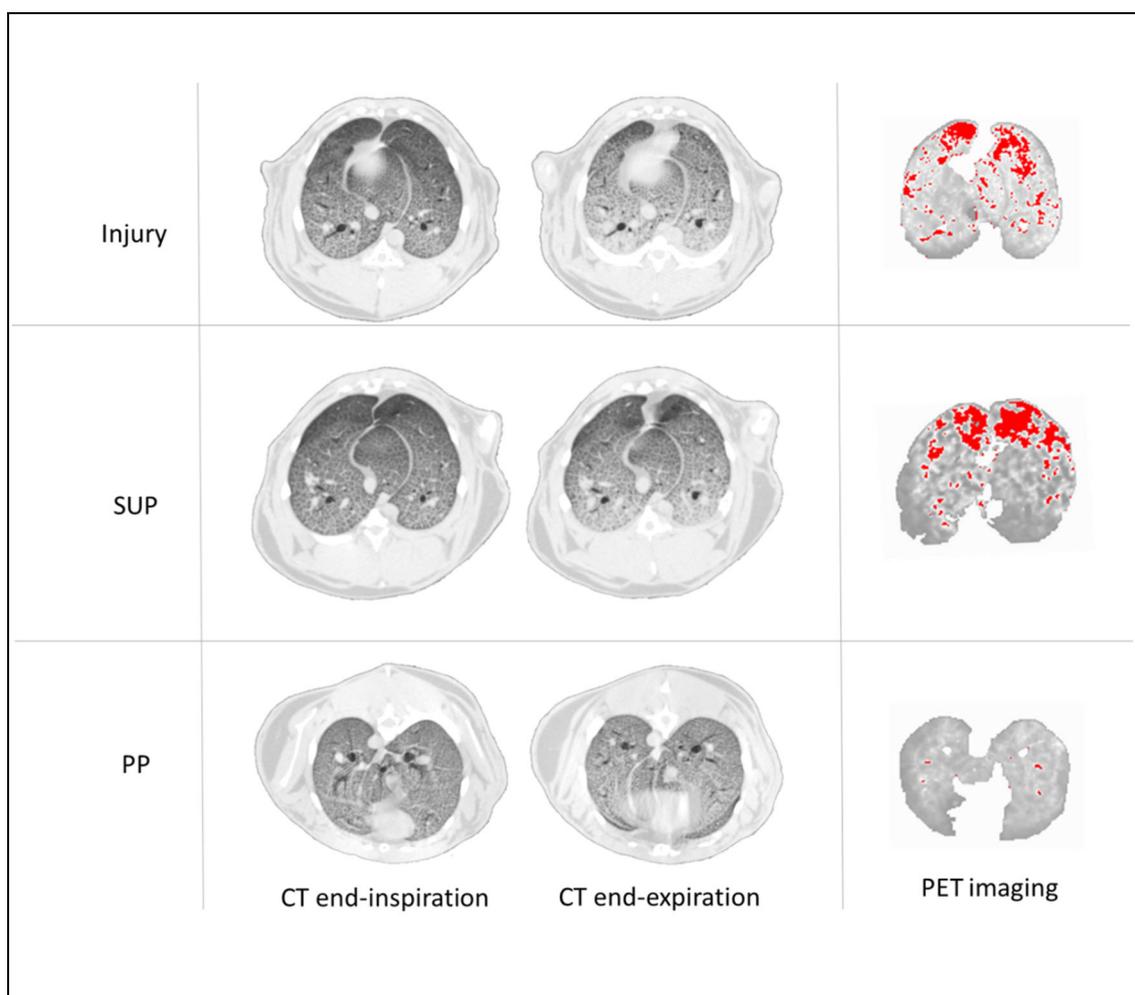


図 24. 高炎症部のみカラー強調した ^{18}F -FDG uptake rate パラメトリック画像と、同部の CT 画像

(9) 検討Ⅱの結果小活

・重症 VALI/ARDS では、駆動圧 13cmH₂O 以下での人工呼吸は困難だった。

・ Prone position の適用は supine position と比較し、肺好中球性炎症進展が有意に鈍化し、特に肺の ventral region に違いを生じさせた。

・ 炎症の違いが最も顕著だった ventral region は、含気特性（含気程度・肺泡過膨張発生）の相異も、prone-supine position 間にて顕著だった。

・ Prone position は、肺内含気分布を改善、均一・均質化させた。これにより、supine position で認められた ventral region の高含気・THI・過膨張・dynamic strain は修正された。即ち、同部に持続的に負荷される人工呼吸による機械的進展刺激が prone position によって軽減された。

・ 局所の炎症増悪に対し、ベースの炎症程度と同部に適用される機械的刺激（特に、total strain）に交互作用がある事が判明した。加えて、肺不均質性と同部に適用される機械的刺激（特に、total strain）に交互作用がある事も判明した。

・ 元々炎症反応が高じている肺局所に対し、或は肺不均一性が増大している肺局所に対し、人工呼吸による機械的進展刺激が持続負荷されると、炎症増悪は更に進展する。

・ Prone position は、局所の機械的進展刺（外来因子）を緩和させる事、及び局所の肺不均一性（内的因子）を改善する事によって、ventral region の肺好中球性炎症の加速を遅延させた

と解釈し得えた。

・ **Prone position** が肺の炎症進展を鈍らせる事は立証出来たが、全身性の炎症反応に対する作用は立証出来なかった。

7. 考察

(1) 人工呼吸に関連する呼吸器系有害事象に対するリスク因子研究について

本邦初の VAE リスク解析である。患者因子のみならず管理・ケア内容に関連する多因子を網羅的に解析した研究は、世界的にも少ない（表 15）。合併症の“防止”が着眼点であり、従って患者因子よりも管理・ケア関連因子の分析がより重要である。今回のような網羅的解析で人工呼吸器設定因子（駆動圧）が特定された事は注目に値する。人工呼吸管理として、多くのガイドラインや管理バンドルに留意する必要があるが、基本となる人工呼吸器設定が如何に重要かを示すものと思われた。

①. 駆動圧は重要である

駆動圧は肺に負荷される strain の指標として認識されている (Amato et al., 2015)。この指標は比較的新しく、ARDS 研究との関連において発展してきた。今日、strain の指標は ARDS の予後に関連する事が示されている。一方本研究では、ARDS のみならず、全ての人工呼吸患者に対し用いるべき指標である事が示された点が興味深い。本結果を支持する次の先行報告がある：①強制換気モードが VAE リスク因子である (Lewis et al., 2014)；②最小気道内陽圧レベルに設定して行う自発呼吸訓練 (spontaneous breathing trial : SBT) が VAE 発生率を減少する (Klompas et al., 2015)。これらの報告は本結果と矛盾するものではない。何故ならば強制換気モードは一般的に、自発換気モードと比較して駆動圧が高くなるからである。また、SBT にて適用する気道内圧低減は、駆動圧の減少に繋がるからである。従って、駆動圧は ARDS の場合にのみ留意すれば良いのではなく、人工呼吸関連の有害事象・合併症の予防の観点から、もはやルーチンの管理指標として捉えるべきと推察出来た。

表 15. VAE のリスク因子解析研究：先行研究を元に著者が作成

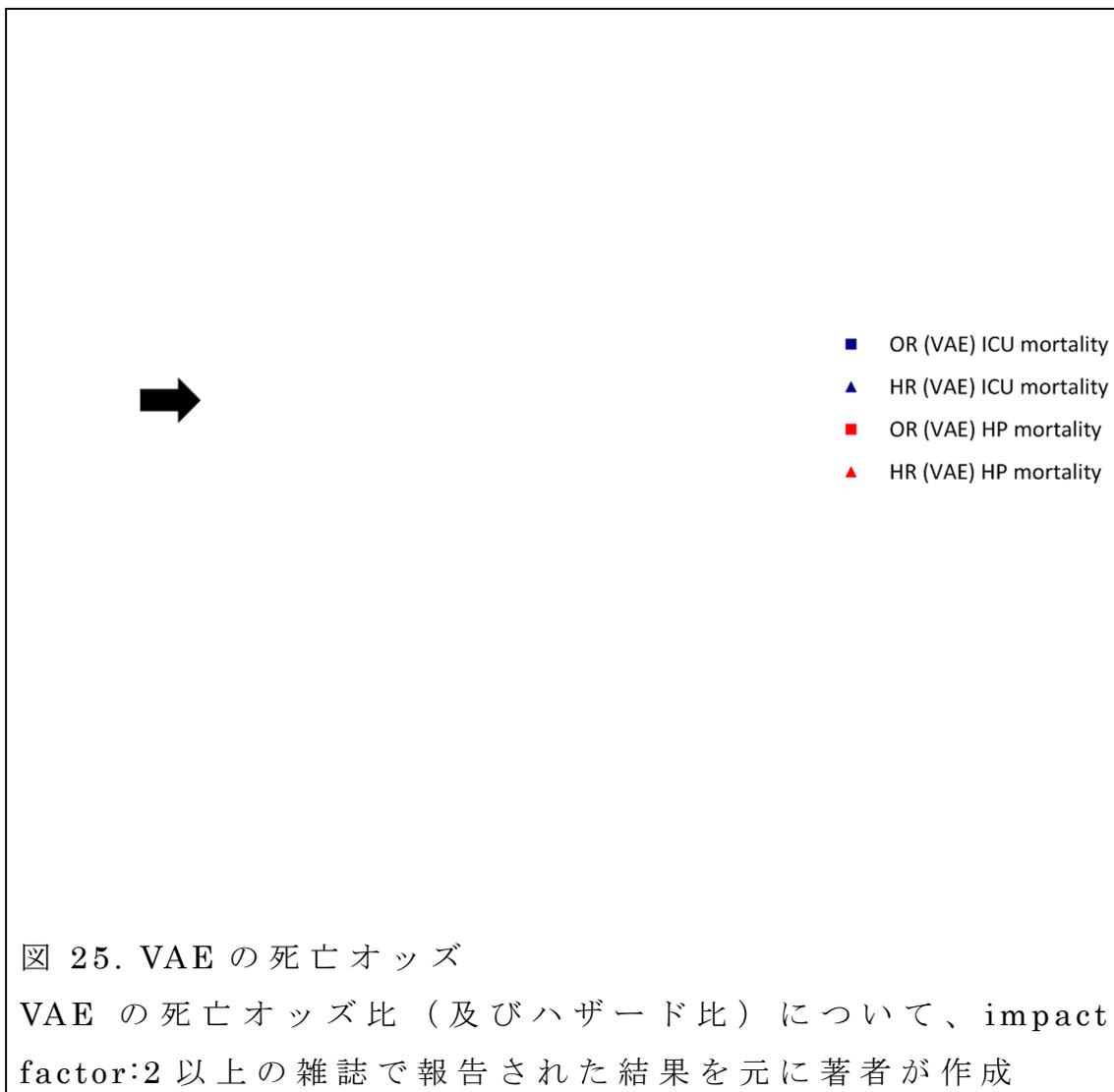
Author	Year	Journal	VAE群/ 対照群	国	デザイン	検討項目数		多変量解析結果	備考
						管理・ケア 項目数	全項目数		
Rello et al.	2019	<i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i>	76/87	欧州	Prospective observational multicenter international study	12	20	外科患者, 外傷, 気管切開, SDD 長時間作用型鎮静麻薬使用	管理・ケア項目は、 鎮静・鎮痛・麻薬など薬物が中心
Liu et al.	2019	<i>Am J Infect Control</i>	30/398	中国	Retrospective singlecenter observational study	8	9	輸液過多, 筋弛緩, 鎮静	管理・ケア項目は、 Yes/No(二値)変数のみ
Sim et al.	2016	<i>J Crit Care</i>	92/939	韓国	Retrospective singlecenter observational study	1	14	外傷, 肺水腫	管理・ケア項目は、 1項目のみ
Nakahashi et al.	2016	<i>Plos One</i>	37/266	日本	Retrospective singlecenter observational study	14	23	集中治療専門医, 駆動圧 体重増加, 浮腫, 重症度	管理・ケア項目は、 多様(人工呼吸器設定含む)
Lewis et al.	2014	<i>Crit Care Med</i>	110/110	米国	Retrospective singlecenter case-control study	14	23	強制換気モード, 輸液過多	管理・ケア項目は、 多様(人工呼吸器設定含む)
Muscudere	2013	<i>Chest</i>	65/139	カナダ	Retrospective multicenter study	12	15	重症度, 救急外科ICU 加温加湿器・人工鼻交換頻度 サクシオンシステムの交換頻度	管理・ケア項目は、 VAP防止策関連のみ

駆動圧抽出の本結果は、個々の VAE の具体的病態とも結びつく：① 既述の通り駆動圧は、VALI/ARDS の予後予測因子として最も信頼性が高い (Amato et al., 2015)。② 肺炎発生とも関連する。高駆動圧は口腔から気道への細菌流入を誘導する (Saito, 2016)。加えて肺炎における高駆動圧は、末梢気道の側副路ネットワークを通じて炎症性浸潤物や分泌物を肺内に拡散し、肺炎増悪や急性肺傷害へと誘導する (Marini and Gattinoni, 2008)。③ 無気肺とも関連する。高駆動圧は患者-人工呼吸の非同調性が増し、鎮静薬増量に傾く。これは無気肺の誘因となる。加えて無気肺における高駆動圧は、換気不均等増大、気道内細菌数の上昇 (van Kaam et al., 2004)、無気肺周辺組織の stress 増幅を招き (Retamal et al., 2014)、無気肺や肺炎増悪、VALI 進展の誘因となる。従って、人工呼吸に関連する呼吸器合併症の包括的な防止策として、駆動圧の適切な管理が重要であるとの結論は、理にかなうものと考えられる。

本研究の対象は平均 P/F ratio > 200 であり、VAE 発生群の駆動圧は平均約 13 cmH₂O であった。ARDS を対象とした世界的な調査によると、P/F ratio > 200 レベルにおいては、約 13 cmH₂O にて駆動圧が管理なされている (Gattinoni et al., 2018b)。これを元に推察すると、P/F ratio が大凡 200 程度迄の人工呼吸患者 (呼吸不全患者) に対しては、ARDS であろうとなかろうと駆動圧は 13 cmH₂O 以下が管理指標になると考えられた。

②. VAE と患者予後について

本結果の VAE は患者死亡と関連した。図 25 は、著者が VAE 発生による死亡リスクについて、先行研究結果をまとめたものである。VAE 非発生例と比較すると、発生例の死亡リスクは約 2-3 倍である。本研究結果も同様の傾向だった (35 頁)。各国にて医療提供体制は異なる故に単純比較は出来ないが、本研究における VAE 死亡率も高水準である。よって本邦 ICU スタッフに VAE 防止の重要性に注意を促す意義を持つ結果であると言える。



高い死亡率を有する VAE の中において、VALI/ARDS の死亡

率は 30～50%とされている。本研究では VALI/ARDS の VAE に占める割合は 13%程度であったが、その格別に高い死亡率を考慮すると、VALI/ARDS への対応策が構築されれば、VAE 死亡率改善余地は充分あるのではと推察する。もっとも VALI/ARDS への対応策のみ講じれば良いという訳ではなく、VAE 全体をカバーした包括的な基礎的防止策が講じられ、VAE 発生全体が低減した上での仮説である。

VAE と ADL スコアについての報告は過去に認めず、興味深い結果となった。しかし、ADL に強く関連するリハビリテーションを共変量として分析できていない為、この影響が排除し得ない。従って VAE 発生と ADL との連関については、より詳細な研究での再確認を要する。

③. 早期リハ/理学療法の VAE 防止策としての可能性

検討 I - ii では傾向スコアを用いた交絡補正を実施した。多くの交絡因子を調整した中で、早期リハ/理学療法が VAE に抑制的に、統計学的有意差を獲得した事は、同法が VAE に対する潜在的な防止策となり得る事を明示したと考察する。

早期リハ/理学療法は、全体の死亡率や短期（30 日）生存率に対しては有意差を認めない為、早期リハ/理学療法自体が死亡率を減らす直接の作用は認めない。長期（60 日）生存率には違いを認めたが、これも早期リハ/理学療法の直接の効能とは考えがたい。しかし初期治療に反応し、救命の上、加療が長期化となった患者に関しては、VAE 発生を低減し、これによる酸素化の良化を通じ、患者の臨床経過に良い影響を与える可能性を示唆するものと考ええる。

検討 I - i と検討 I - ii は、異なる時期・異なる施設のデータベースを利用した。よって検討 I - i で抽出された VAE リスク因子である「駆動圧」を、検討 I - ii においては交絡因子として利用できていない。しかし早期リハ/理学療法にて酸素化の改善・肺コンプライアンスの改善が得られれば、駆動圧は低く管理できる。従って両検討法で、VAE 発生関連因子として早期リハ/理学療法と駆動圧とがそれぞれ同定された点は、決して矛盾するものではないと推察する。

④. VAE 予防の重要性

検討 I - i では、先行研究同様、VAE は人工呼吸期間延長や ADL、更に患者死亡に悪影響を及ぼす重要課題である事を確認した。検討 I - i と検討 I - ii で、VAE 発生は患者因子のみならず、人工呼吸設定をはじめとした管理・ケアの内容が関係する事を同定した。よって、米国 CDC は VEA を ICU の人工呼吸患者における quality indicator としているが、本法も同様の位置付が可能であると考えられた。

⑤. まとめ

検討 I はルーチンの包括的管理法の確立を目指した。人工呼吸関連の有害事象防止の為、臨床データからその発生に関連する因子を解明し、日常留意すべき呼吸管理法を同定した。

検討 I では、集中治療専門医による適切な輸液管理の下での適切な人工呼吸器設定、特に“駆動圧”管理が重要であると判明した。人工呼吸器装着による呼吸器系有害事象の防止に対し、平時の管理は駆動圧を可及的に低く抑える事が鍵となる可能性が示唆された。同時に可能な限り早期リハ/理学療法を实践する事が重要であると示唆された。

(2) ARDS における VALI 関連の好中球性炎症と prone position の関係の研究について

本結果で得られた ^{18}F -FDG uptake rate は、0.0523~0.0269 だった。同指標を用いた急性肺傷害や ARDS の先行研究(表 16)と比較すると、重症例だった事が判る。本研究では、モデル作成時重症度設定にベルリン定義を用いたが、惹起された炎症も強度であると推察出来た。

重症 VALI/ARDS モデル家兎に対し、駆動圧を $13\text{cmH}_2\text{O}$ 以下で管理する事は困難だった為、VALI 関連の炎症増悪は不可避と思われた。しかし prone position 適用により、炎症進展の遅延に成功した。以下に、prone position による効果機序を推察する。

表 16. 好中球性炎症-急性肺傷害の研究

Author	Year	Journal	^{18}F -FDG uptake rate	Species
de Prost et al.	2014	<i>Journal of Nuclear Medicine</i>	0.04	Sheep
Borges et al.	2014	<i>Critical Care Medicine</i>	0.015-0.035	Pig
de Prost et al.	2013	<i>Critical Care</i>	0.025	Sheep
Guldner et al.	2017	<i>Critical Care Medicine</i>	0.02	Pig
Bellani et al.	2011	<i>Am J Respir Crit Care Med</i>	0.02	Human
de Prost et al.	2011	<i>Journal of Applied Physiology</i>	0.02	Sheep
Costa et al.	2010	<i>Anesthesiology</i>	0.02	Sheep

先行研究を元に著者が作成

①. **Supine position** の高含気部と **strain**

Supine position では、高含気領域に **strain** が集中的に発生する事が報告されている (Motta-Ribeiro et al., 2018)。ARDS は正常開通肺胞が著明減少し、代償的に限られた流入可能な肺胞のみにガスが負荷され、その為高含気部が局所的に発生し、同部の肺胞に **strain** が集中発生する (Bellani et al., 2011)。

本 CT 画像分析結果は (図 16B,C,D)、著明高含気を生じたのは **supine position** の **ventral region** である事を立証した。これは **prone position** による炎症遅延効果を最も認めた領域と合致する。この結果は、同部が持続的な **strain** 曝露にあった事を示唆する。負荷され続けた **strain** により細胞外マトリックスに固定されている肺胞上皮や血管内皮細胞内等の伸展受容器を活性化する事 (**mechanotransduction**) によって、好中球性炎症がトリガーされたと推察出来る (Gattinoni et al., 2018)。本結果ならびにこの推察は、“Baby lung” (CT 値 -900 から -500 を示す高含気領域) における **strain** は同部の ^{18}F -FDG uptake rate と関連する事実と一致する (図 26) (Bellani et al., 2011)。

Prone position は、**supine position** と比較して肺全体の含気特性を均質化する事が証明された。**Ventral region** の含気を適度に抑制し (図 15,16,19,21,22)、**dorsal region** の含気を、肺胞再開通の誘導により再獲得した。この肺内含気の再分配は、極端な高含気領域の局所的発生の解消をもたらした。この結果は、肺胞の **strain** がある一部領域 (i.e. **ventral region**) に偏る事態の解消を意味する。含気分散効果によって、**strain** の特定領域 (本研究では **ventral region**) への集中曝露を免れ得た事で、局所の好中球性炎症のトリガーが緩和され、**prone position** と **supine position** との炎症差に繋がったと結論づけた。

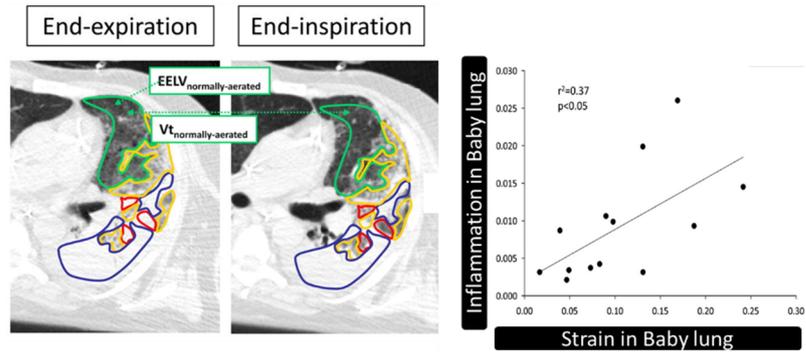


図 26.高含気部（左図の緑で囲まれた部）では、同部にかかる strain と同部で発生する好中球性炎症（ ^{18}F -FDG uptake rate）の増加とは、相関する（右図）。（Bellani et al., 2011 より引用）

②. 元々の炎症程度の影響

上項①では、strainに着目した。これに加えて、prone positionの局所 strain 軽減効果（supine positionでの局所 strainの増大効果）を増幅させる機序を同定した。

着目したのは、ベースの炎症程度である。本研究のコントロール群（Injury群）を見ると、高含気領域（ventral region）は、他領域よりも元々炎症が比較的高い。つまり同領域は、炎症に対する反応性が増した領域だったと考え得る。よって反応性が増した部への strainの重畳による相乗効果が疑われた。

これを証明したのが表 14-1 となる。Strainには dynamic strainと static strainがあるが、まず前者について言及する。Dynamic strainは、図 17 で示されたように、確かに prone positionと supine positionとの間、特に ventral regionにおいて異なる傾向があったものの、しかし統計的有意差には届いていない。ところがベースの炎症程度を考慮した場合、炎症の進展に影響する傾向が、表 14-1 で示唆された。

加えて今回、更なる重要点を確認し得た。Strainは、dynamic strainよりも total strainが重要な点である。Total strainは、dynamic strainと static strainとの統合指標である。肺好中球性炎症進展に対する『ベースの炎症程度と strainとの相互作用』は、dynamic以上に total strainでその影響力が増す事が、表 14-2 より判明した。Yen S et al(Yen et al., 2019)も、IL-6の肺内産生に対する影響は、dynamic strainよりも total strainの方が大きいとの報告をしており、これと一致する。

まとめると、高炎症部に対する比較的高い total strainの持続負荷は、炎症を進展させる。Supine positionの ventral regionではこの機序が優性に、一方 prone positionでは抑制されたと推察した。

③. 肺不均質性の影響

上項②では、strain 増幅機序として元々の炎症程度について言及した。次、もう一つの増幅機序、“肺の不均質性”について考察する。

Ventral region 内 (supine position) における、過伸展肺胞・THI・無気肺といった異質な肺組織の混在が、肺コンパートメント分析にて明らかとなった (図 18,19,20)。共焦点顕微鏡評価では、肺 CT 画像の画素レベルの分析では確認し得ない、より顕微的な肺胞拡張の不均質性が明瞭となった (図 21,22)。一見、非荷重側肺においても虚脱肺胞が認められる事は意外な事実に見えるが、Broche L et al もシンクロトロン CT で確認しており (図 27) (Broche et al., 2017)、これと一致する見解である。

一方、図 18,19,20 が示す様、prone position では同領域内の不均質性は明解ではなかった。

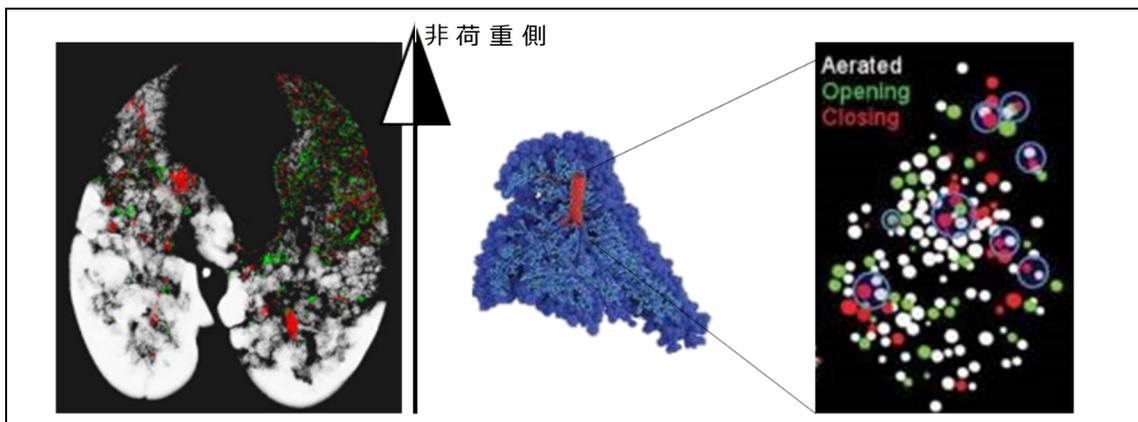


図 27. Broche L et al のシンクロトロン CT

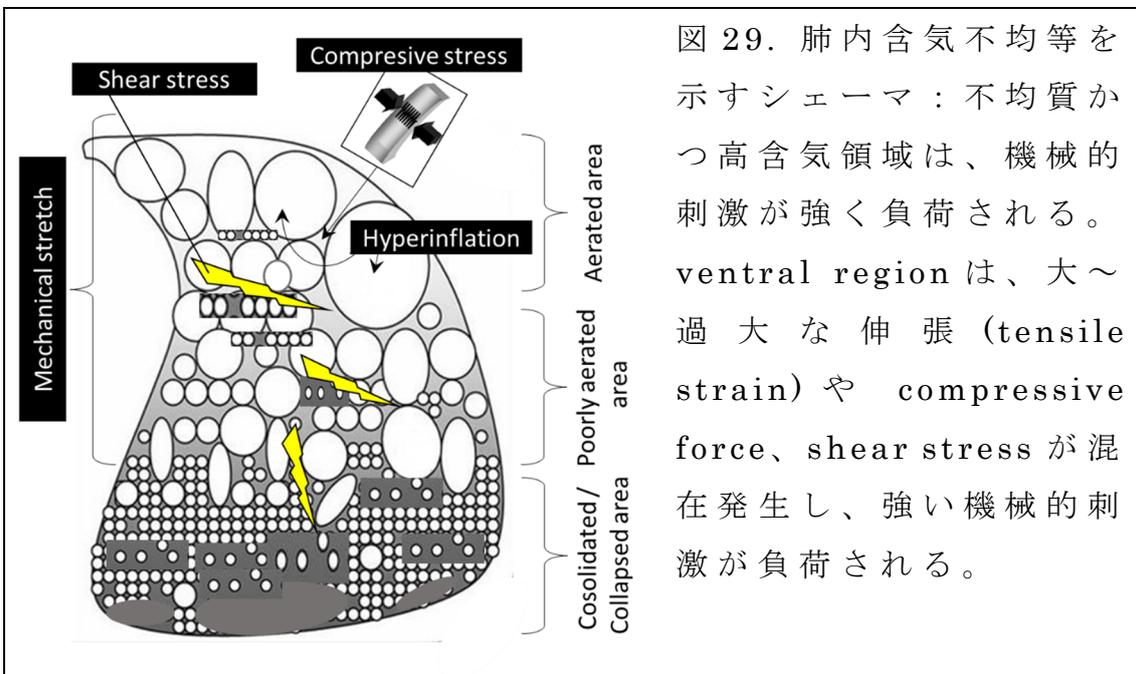
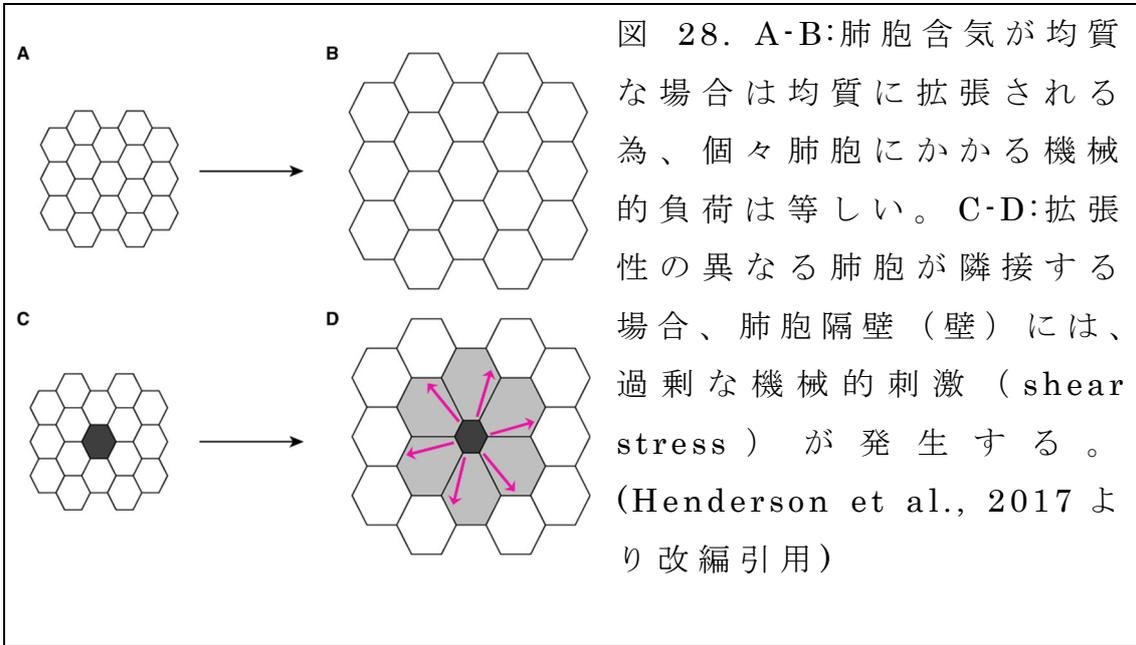
赤：虚脱肺胞、緑：開存肺胞、(Broche et al., 2017 より改編引用)

拡張性の異なる肺胞を共有する肺胞壁（肺胞隔壁）には、過剰な機械的刺激（shear stress）が発生し（Mead et al., 1970）（図 28）、炎症性メディエーターの放出を誘起する（Retamal et al., 2014）。THI は 1 呼吸運動毎に発現する肺胞過伸展であり、自己肺胞には過大な引張 strain を、隣接肺胞組織には大きな shear stress を発生させ、VALI を誘導する（Wakabayashi et al., 2014）。過伸展肺胞周囲の ECM は、非生理的な強い compressive stress に晒される事になり、引張応力が負荷される上皮細胞とは逆に、ECM には強い圧縮応力が負荷される（Pelosi and Rocco, 2008）。つまり肺不均質性は種々の機械的刺激の増幅の温床となり（図 29）、mechanotransduction による炎症性メディエーターや DAMPs/alarmins の産生・放出を誘発する（図 1）。

今研究では、肺局所の好中球性炎症進展に対する、肺不均質性と total strain との相互作用に関する影響力の同定に成功した（表 14-3）。肺が不均質な事自体は、炎症性メディエーター放出と直接関係しないが、機械的刺激が付加されると、その影響が増大し炎症反応をトリガーする機序が推察された。

まとめると、肺不均質性が高い部に対する比較的高い total strain の持続負荷は、炎症を進展する。Supine position の ventral region ではこの機序が顕在化し、一方 prone position では抑制出来たと推察した。

今研究で使用した換気様式は $V_T=6\text{mL/kg}$ の低 1 回換気量であり、1 回の吸気ガス流入による strain の絶対量はそう大きくない（Gattinoni et al., 2017）。しかし position の違いによって炎症進展の違いが顕在化したのは、機械的刺激と、ベースにある炎症及び肺不均質性との相互作用（増幅機序）が要因と考える。



④. Prone position と機械的刺激；別視点より

Prone position を用いる事で、局所の機械的刺激の緩和に成功し、機械的刺激と肺組織状態（炎症及び不均一性）との間に働く交互作用の緩和を導いたと推察した。ここでは局所の機械的刺激の緩和について、更に考察する。

図 29 に示した肺内環境が維持・固定されたまま、単に肺の形状のみが上下逆転した訳ではない点に着目する。Supine から prone position への変換が、単純な肺の 180 度転換のみであれば、今度は dorsal region が、図 29 の上側部分で明示されている強い機械的刺激に曝露され、同部の炎症が進行すると予想される。

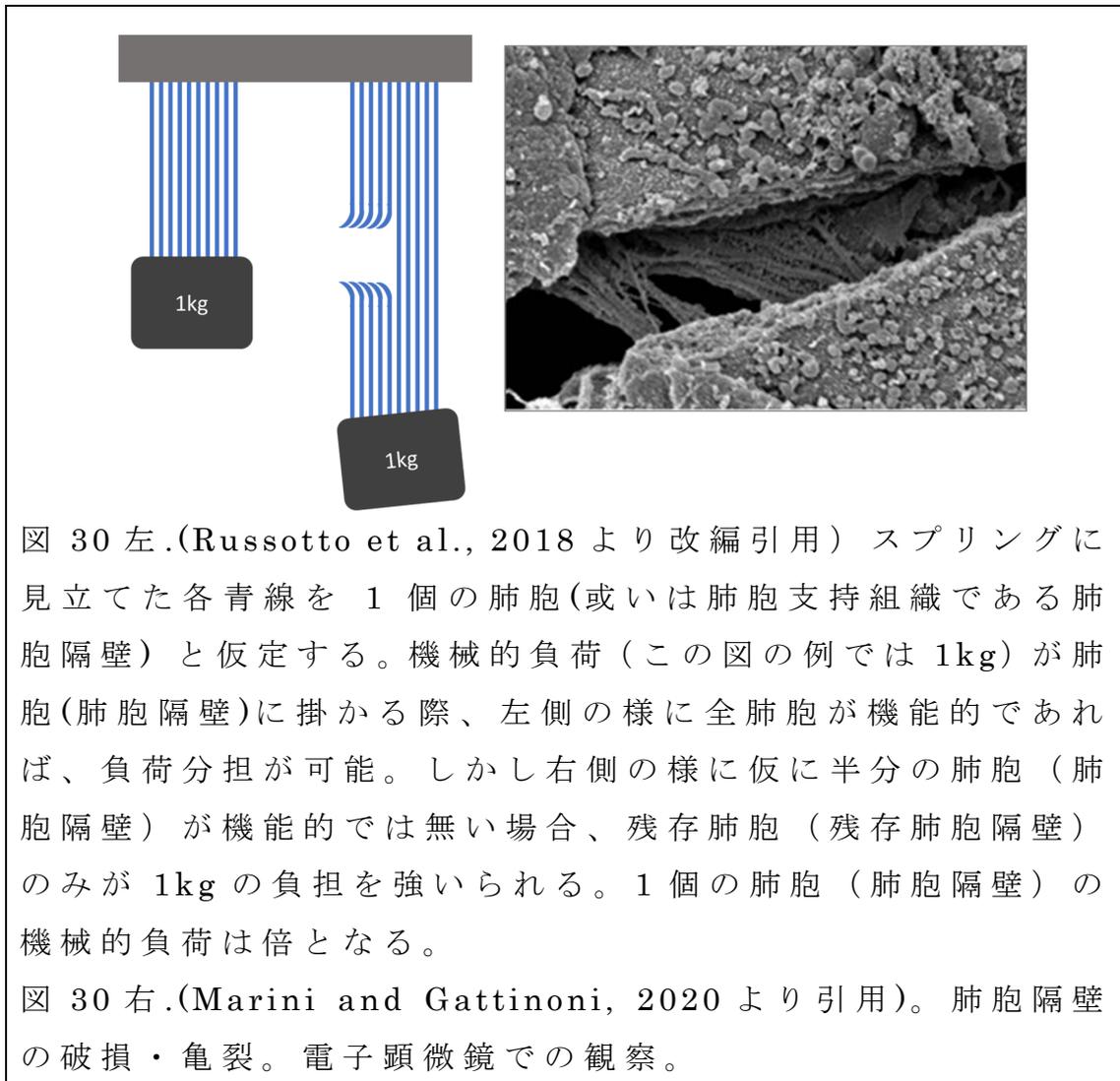
しかし今研究では、肺内含気特性は図 29 に示される肺内環境の単純な上下転換とはならず、均質化した。図 14B に示されるよう prone position の dorsal region の炎症進展は認めなかった。単純な“鏡像”とはならない点は極めて興味深い。

Prone position の含気分布変化での注目は、ventral region が重力側配置となるにもかかわらず、無気肺の過剰形成を来さず（図 15,16,19）、supine position の重力側程には含気喪失せずに維持される点である。この適正な含気状態の再獲得は、肺全体の機能的な肺胞数の増大と解釈する事が出来る。機能的肺胞数増加は、一部の残存肺胞（或いは肺胞支持組織である肺胞隔壁）のみへの（i.e. prone position の dorsal region）応力集中の回避を実現させる（図 30 左）。

VALI が進展すると肺胞隔壁の破綻を招く（図 1,30 右）。含気喪失のみならず、肺胞の支持構造物の物理的な一部喪失は、残存肺胞・肺胞隔壁の負荷を増す（図 30 左）。炎症が進展した supine position の ventral region は、一部肺胞隔壁が破綻し、残存肺胞・肺胞隔壁に対する負荷が増大し、更なる VALI の炎症を誘起する悪循環に陥った可能性がある。

Supine position と prone position 間の機能的肺胞数及び肺

胞隔壁数の差、つまり応力分散能の差が、局所の好中球活性差に繋がったと推察される。



⑤. 交互作用に関する先行研究との相異について

既述のとおり、prone position による炎症遅延効果発現には、(ア)機械的刺激と(イ)ベースの炎症程度、及び(ウ)肺の不均質性が主に関与した。統計学的手法 (GLM) をもって裏付けた。特に肺に付加される機械的刺激の増幅作用として、(ア)-(イ)、(ア)-(ウ)間の交互作用を立証した。

一方、Motta et al.(Motta-Ribeiro et al., 2018)や Costa et al.(Costa et al., 2010)は、VALI の肺好中球性炎症増悪に対して、肺血流量と含気 (strain) 間の交互作用が重要との多変量解析結果を示した。我々との齟齬は、プライミング刺激の有無に起因すると考える。彼らの研究は健常肺を対象とし、傷害肺ではない。人工呼吸の機械的伸展刺激による影響は、傷害肺ではより鋭敏なはずである(Hernandez et al., 1990)。また肺血流量は、prone position により受ける影響は少ないとされている。Prone position の適用によっても肺血流量分布は変わらず、supine position と同様に dorsal region 優位に維持される事が確認されている(Scholten et al., 2017)。

⑥. 本研究の特徴

最後に本研究の特長を示す(表 17): Prone position と VALI の炎症を調査した報告によると、BALF 中の TNF- α を低くする可能性が指摘されている(Papazian et al., 2005)。しかしコントロール群の設定が無い調査であるため、自然経過の影響が排除出来ない。Prone position は血漿 IL-6 を低くする可能性も指摘されている(Chan et al., 2007)。しかし多臓器不全患者が対象であるので、肺の炎症が減じた為なのか特定できない。本研究では、*in vivo* で、prone position の肺の炎症に及ぼす効果を直接リアルタイムに示す事に成功した。

Prone position によって、肺内好中球浸潤数を減じる病理結

果が複数報告されている。しかし bystander cell の傷害には好中球の数よりも、その活性が重要である (Simon et al., 1986)。Migration だけでは、組織障害を来さない可能性も指摘されている (Folkesson et al., 1995)。本研究は、好中球活性を評価した数少ない研究である。

Prone position は、EphA2/ephrinA1 の発現を抑制する可能性も指摘されている (Park et al., 2018) が、健常肺に対し、臨床ではあり得ない過剰な人工呼吸を施した結果である。本結果は、傷害肺に対し、より臨床に近い人工呼吸で得た結果である。表 17 に表記あるよう、多くの動物実験は、健常肺に対し臨床ではあり得ない換気プロトコールが適用され、効果検証は病理学的評価にて行われている。この様な研究デザインによる結果の臨床への外挿には、大きな限界がある。

著者等の研究は、VALI に伴う肺好中球性炎症に対する prone position の早期効果を、低 1 回換気法を用いて *in vivo* リアルタイムイメージング技術で調査した初めての研究である。

国内で、ARDS モデルを使用した *in vivo* 肺好中球性炎症評価法を確立させたのは著者等のみである。

表 17. Prone position と VALI 研究一覽

Author	Year	Journal	Animal	Primary Insult	Baseline severity	Ventilation	Evidence of VILI
Nakahashi et al.	2021	<i>SHOCK</i>	Rabbit	Lavage & VILI	<100	Clinically relevant ventilation	Neutrophilic inflammation on PET and CT (<i>in vivo</i>)
Park et al.	2018	<i>Am J Respir Cell Mol Biol</i>	mice	-	Healthy	Injurious	EphA2/ephrinA1 expression in lung tissue
Bianchi et al.	2016	<i>Lung</i>	Rat	LPS bolus (i.p.)	200-300	Low Vt, but Low PEEP	Histologic injury score and Neutrophil in BALF
Cressoni et al.	2015	<i>Anesthesiology</i>	Pig	-	Healthy	Injurious	New density on CT
Park et al.	2012	<i>Am J Respir Crit Care Med</i>	Rat	-	Healthy	Injurious	MKP-1 mRNA expression in lung tissue
Santana et al.	2009	<i>Respir Physiol Neurobiol</i>	Rat	Paraquat bolus (i.p.)	>300	Low Vt, but ZEEP	PCIII mRNA expressions in lung tissue
Nakos et al.	2006	<i>Crit Care</i>	Sheep	-	Healthy	Injurious	Histologic injury score
Valenza et al.	2005	<i>Crit Care Med</i>	Rat	-	Healthy	Injurious	Histologic injury score
Lim et al.	2004	<i>J Korean Med Sci</i>	Rabbit	-	Healthy	Injurious	Histologic injury score
Broccard et al.	2000	<i>Crit Care Med</i>	Dog	-	Healthy	Injurious	Histologic injury score
Nishimura et al.	2000	<i>Intensive Care Med</i>	Rabbit	-	Healthy	Injurious	New density on CT
Broccard et al.	1997	<i>Crit Care Med</i>	Dog	Oleic acid (i.v.)	<200	Injurious	Histologic injury score

先行研究を元に著者が作成

⑦. まとめ

検討Ⅱは ARDS に対する VALI の炎症進展防止法の確立を目指した研究である。過去に多くの炎症性メディエーターを標的とした薬物療法が成果を上げていない事から、VALI をトリガーする、最上流部に位置する機械的刺激を緩和する事に着眼した。その具体策として、prone position を検証した。

VALI/ARDS モデル動物を用い、VALI の炎症と prone position との連関を探求した。著者等は、prone position を利用する事で、VALI の本態である好中球性炎症の遅延に成功した。Prone position は肺内含気を均質化する作用を通じ、肺細胞・組織に負荷される、人工呼吸による機械的刺激を局所で緩和し、肺好中球性炎症進行の防止に寄与する可能性を示した。

ARDS に合併する VALI は深刻な問題である。Prone position は、ARDS に対する VALI の炎症防止に効果的な選択肢となり得る可能性が示唆された。更なる検証が必要である。

8. 限界

(1) 検討Ⅰの限界

- ・単施設のサンプルを使用した後方視的解析である。
- ・重症度補正はイベント発生迄の経時変化を考慮し得ていない。

(2) 検討Ⅱの限界

- ・アイソトープ半減期の影響にて、PET撮影は1時点である。
- ・コントロール群を別途設けた：これをベースラインと仮定した。
- ・Prone positionでの共焦点レーザー顕微鏡評価が行えていない；同体位では、経横隔膜或いは経胸郭的にもプローブ挿入が困難である。
- ・全身性炎症反応についての相異を同定出来なかった；適用PEEPレベル不足や観察期間不足の影響、或いは機械的伸展刺激に対する肺胞細胞と血管内皮細胞との応答性の相異といった可能性が考えられる(Stuber et al., 2002)。
- ・病理評価を行っていない；しかし急性肺傷害発展に、より重要なのは浸潤好中球数ではなく好中球活性である(Wellman et al., 2014)。

9. 今後の展望

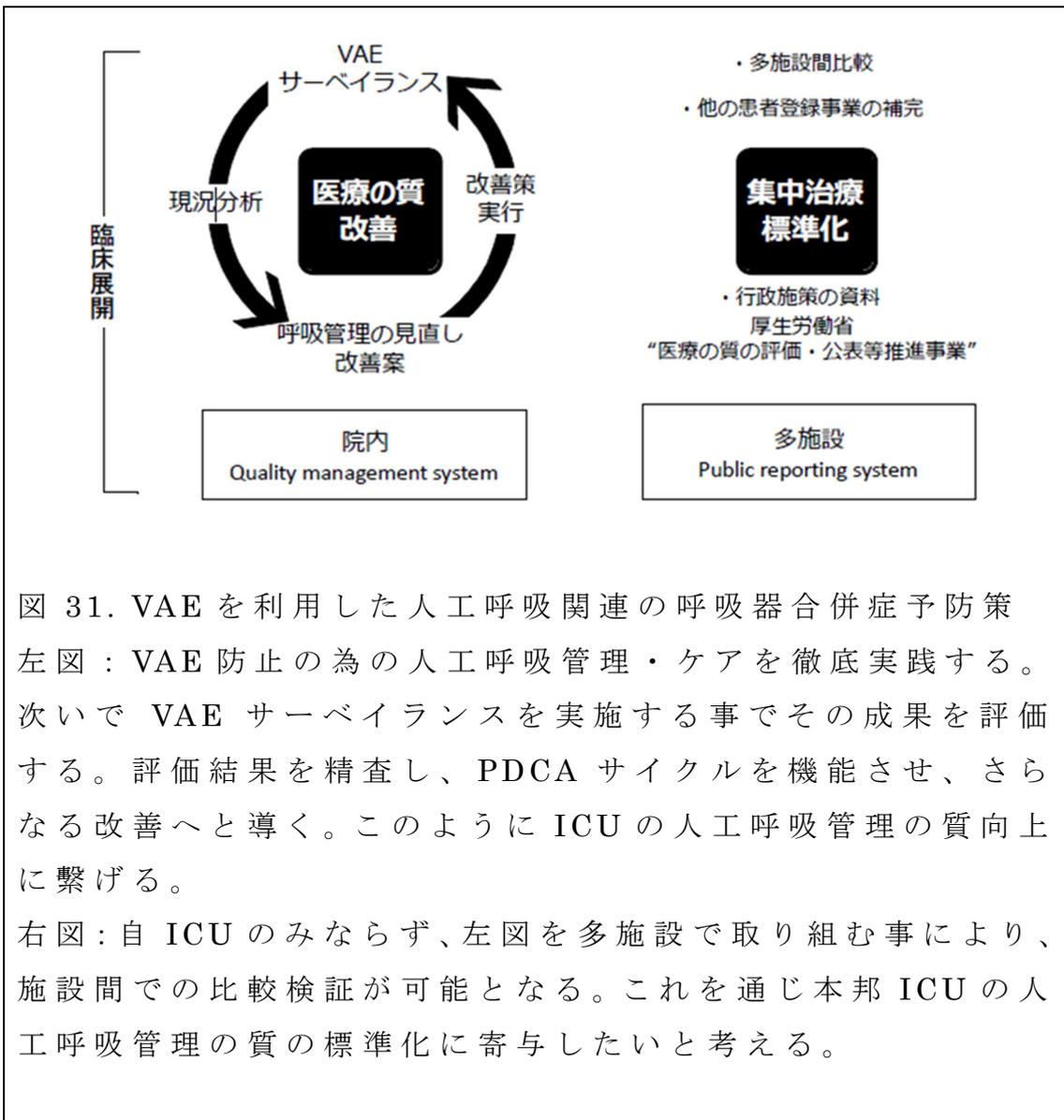
(1) 検討 I について

今回の単施設研究で得られた知見を、より大規模なデータベースを用いて確認する予定である。現在、日本呼吸療法医学会学術推進委員会関連プロジェクトとして、前向き多施設共同観察研究を進めている(JSPS 科研費：JP16K11399 の助成を受けた)。

16 施設（本論文執筆時点）の ICU にて、VAE 例を集積し、次の 2 点を究明する計画である：①患者予後との因果関係（単純な連関に留まらず因果の調査にまで踏み込む）、②本研究よりもさらに詳細な、管理・ケア内容に関する VAE のリスク因子。駆動圧に関しては、閾値解明に取り組む。

さらに、この現在進行中の前向き多施設共同観察研究により導かれた防止策を用い、VAE 予防を目的とした前向き介入研究を行い、VAE 対策のエビデンスの確立に向けて取り組む計画である。

最後に将来構想について言及する（図 31）。VAE のサーベイランスを実施する事で、院内において PDCA サイクルを機能させ、ICU の人工呼吸管理の質向上に繋げる。さらに、自院 ICU のみならず全国展開する事により、本邦 ICU の人工呼吸管理の質の標準化に寄与したいと考える。



(2) 検討Ⅱについて

今回の研究では、VALI の好中球性炎症をトリガーする機械的刺激に着目した。そして好中球性炎症を ^{18}F -FDG PET を用いて評価した。しかし、prone position の適用によって肺胞上皮細胞・血管内皮細胞・ECM 等の肺構造物への機械的刺激が緩和された後、どのようなシグナル伝達系を介して好中球性炎症の遅延が導かれたのかは解明できていない。Prone position による機械的刺激重畳低減と、VALI の好中球性炎症遅延との間の一つのシグナル経路としては、IL-8 や MAPK 経路などの関連が推定されるが (Park et al., 2012)、さらなる研究が必要である。従って今後は、prone position による肺局所の physical force の緩和が、如何に biochemical injury (好中球性炎症) に影響を与えるか、その molecular mechanisms の解明に取り組みたい。

この 20 年間で ARDS 死亡率を改善し得たのは唯一 prone position だけである。この prone position の生存率改善は VALI 防止が一番の要因と考えられている。しかし臨床では、prone position の実施率の伸び悩みが、世界的に示されている (Bellani et al., 2016)。要因の一つに prone position の詳細な実施法が明らかではない点が挙げられる。適用時間、至適人工呼吸器設定や筋弛緩薬の是非などの課題が残されている。本邦で、急性肺傷害モデルを使用した *in vivo* 肺好中球性炎症評価法を確立させたのは我々のみであるので、早急に具体的運用法の解明に取り組みたいと考える。

以上の 2 つをテーマに、ARDS に対する呼吸管理の更なる発展に貢献したいと考える。

10. 結論

人工呼吸患者に対する、機械的陽圧換気に関連した呼吸器系有害事象：VAEに対する研究を行った。

検討Ⅰを通じ呼吸器系有害事象に対する包括的な管理法・防止策について、検討Ⅱを通じ呼吸器系有害事象の中でも最も危難なARDSのVALIに対する防止法について、以下の知見を得た。

- ・人工呼吸患者に対する人工呼吸器設定は、駆動圧を低く抑える事が鍵である。

- ・適切な体液・輸液管理が重要である。

- ・早期リハ/理学療法を進める事が重要である。

- ・呼吸管理における集中治療専門医の参画は予防に寄与する。

- ・ARDS（特に重症例）に対する prone position は、VALI 関連の肺好中球性炎症遅延を誘導できる可能性がある。

- ・Prone position によって肺内含気の均質化を図る事が重要である。

- ・Prone position は、肺局所に対する機械的伸展刺激の応力の集中を緩和する事が示唆された。

11. 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて下さり、御指導とご助言を賜りました北海道大学大学院医学院侵襲制御医学講座麻酔周術期医学教室森本裕二教授、北海道大学大学院医学院侵襲制御医学講座救急医学教室丸藤哲名誉教授、三重大学大学院医学研究科救急医学講座今井寛教授に深く御礼申し上げます。

尚、本研究の一部は文部科学省科学研究費補助金の助成(JSPS 科研費:JP16K11399)を受け施行した。

12. 利益相反

本研究にかかる開示すべき利益相反状態は無い。

13. 引用文献

Al-Jamal, R., and Ludwig, M.S. (2001). Changes in proteoglycans and lung tissue mechanics during excessive mechanical ventilation in rats. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* *281*, L1078-1087.

Amato, M.B., Meade, M.O., Slutsky, A.S., Brochard, L., Costa, E.L., Schoenfeld, D.A., Stewart, T.E., Briel, M., Talmor, D., Mercat, A., *et al.* (2015). Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* *372*, 747-755.

Barr, J., Fraser, G.L., Puntillo, K., Ely, E.W., Gelinas, C., Dasta, J.F., Davidson, J.E., Devlin, J.W., Kress, J.P., Joffe, A.M., *et al.* (2013). Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit. Care. Med.* *41*, 263-306.

Bellani, G., Guerra, L., Musch, G., Zanella, A., Patroniti, N., Mauri, T., Messa, C., and Pesenti, A. (2011). Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *183*, 1193-1199.

Bellani, G., Laffey, J.G., Pham, T., Fan, E., Brochard, L., Esteban, A., Gattinoni, L., van Haren, F., Larsson, A., McAuley, D.F., *et al.* (2016). Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*

315, 788-800.

Bellani, G., Messa, C., Guerra, L., Spagnolli, E., Foti, G., Patroniti, N., Fumagalli, R., Musch, G., Fazio, F., and Pesenti, A. (2009). Lungs of patients with acute respiratory distress syndrome show diffuse inflammation in normally aerated regions: a [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT study. *Crit. Care. Med.* *37*, 2216-2222.

Belperio, J.A., Keane, M.P., Burdick, M.D., Londhe, V., Xue, Y.Y., Li, K., Phillips, R.J., and Strieter, R.M. (2002). Critical role for CXCR2 and CXCR2 ligands during the pathogenesis of ventilator-induced lung injury. *J. Clin. Invest.* *110*, 1703-1716.

Beyea, S.C. (2007). The Protecting 5 Million Lives from Harm campaign. *AORN. J.* *85*, 961-964.

Bianchi, A.M., Reboredo, M.M., Lucinda, L.M., Reis, F.F., Silva, M.V., Rabelo, M.A., Holanda, M.A., Oliveira, J.C., Lorente, J.A., and Pinheiro Bdo, V. (2016). The Effects of Prone Position Ventilation on Experimental Mild Acute Lung Injury Induced by Intraperitoneal Lipopolysaccharide Injection in Rats. *Lung* *194*, 193-199.

Broche, L., Perchiazzi, G., Porra, L., Tannoia, A., Pellegrini, M., Derosa, S., Sindaco, A., Batista Borges, J., Degrugilliers, L., Larsson, A., *et al.* (2017). Dynamic Mechanical Interactions Between Neighboring Airspaces Determine Cyclic Opening and Closure in Injured Lung. *Crit. Care. Med.* *45*, 687-694.

Borges, J.B., Costa, E.L., Suarez-Sipmann, F., Widstrom, C., Larsson, A., Amato, M., and Hedenstierna, G. (2014). Early inflammation mainly affects normally and poorly aerated lung in experimental ventilator-induced lung injury. *Crit. Care. Med.* *42*, e279-287.

Boyer, A.F., Schoenberg, N., Babcock, H., McMullen, K.M., Micek, S.T., and Kollef, M.H. (2015). A prospective evaluation of ventilator-associated conditions and infection-related ventilator-associated conditions. *Chest* *147*, 68-81.

Broccard, A., Shapiro, R.S., Schmitz, L.L., Adams, A.B., Nahum, A., and Marini, J.J. (2000). Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit. Care. Med.* *28*, 295-303.

Broccard, A.F., Shapiro, R.S., Schmitz, L.L., Ravenscraft, S.A., and Marini, J.J. (1997). Influence of prone position on the extent and distribution of lung injury in a high tidal volume oleic acid model of acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care. Med.* *25*, 16-27.

Cassidy, M.R., Rosenkranz, P., McCabe, K., Rosen, J.E., and McAneny, D. (2013). I COUGH: reducing postoperative pulmonary complications with a multidisciplinary patient care program. *JAMA. Surg.* *148*, 740-745.

Chan, M.C., Hsu, J.Y., Liu, H.H., Lee, Y.L., Pong, S.C., Chang, L.Y., Kuo, B.I., and Wu, C.L. (2007). Effects of prone position on inflammatory markers in patients with ARDS due to community-acquired pneumonia. *J. Formos. Med. Assoc.* *106*, 708-716.

Chang, J., Xia, Y., Wasserloos, K., Deng, M., Blose, K.J., Vorp, D.A., Turnquist, H.R., Billiar, T.R., Pitt, B.A., Zhang, M.Z., *et al.* (2017). Cyclic stretch induced IL-33 production through HMGB1/TLR-4 signaling pathway in murine respiratory epithelial cells. *PLoS One* *12*, e0184770.

Copland, I.B., and Post, M. (2007). Stretch-activated signaling pathways responsible for early response gene expression in fetal lung epithelial cells. *J. Cell. Physiol.* *210*, 133-143.

Cornejo, R.A., Diaz, J.C., Tobar, E.A., Bruhn, A.R., Ramos, C.A., Gonzalez, R.A., Repetto, C.A., Romero, C.M., Galvez, L.R., Llanos, O., *et al.* (2013). Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *188*, 440-448.

Costa, E.L., Musch, G., Winkler, T., Schroeder, T., Harris, R.S., Jones, H.A., Venegas, J.G., and Vidal Melo, M.F. (2010). Mild endotoxemia during mechanical ventilation produces spatially heterogeneous pulmonary neutrophilic inflammation in sheep. *Anesthesiology* *112*, 658-669.

de Prost, N., Costa, E.L., Wellman, T., Musch, G., Tucci, M.R., Winkler, T., Harris, R., Venegas, J.G., Kavanagh, B.P., and Vidal Melo, M.F. (2013). Effects of ventilation strategy on distribution of lung inflammatory cell activity. *Crit. Care.* *17*, R175.

Cressoni, M., Chiurazzi, C., Gotti, M., Amini, M., Brioni, M., Algieri, I., Cammaroto, A., Rovati, C., Massari, D., di

Castiglione, C.B., *et al.* (2015). Lung inhomogeneities and time course of ventilator-induced mechanical injuries. *Anesthesiology* *123*, 618-627.

de Prost, N., Tucci, M.R., and Melo, M.F. (2010). Assessment of lung inflammation with 18F-FDG PET during acute lung injury. *AJR. Am. J. Roentgenol.* *195*, 292-300.

de Prost, N., Costa, E.L., Wellman, T., Musch, G., Tucci, M.R., Winkler, T., Harris, R., Venegas, J.G., Kavanagh, B.P., and Vidal Melo, M.F. (2013). Effects of ventilation strategy on distribution of lung inflammatory cell activity. *Crit. Care.* *17*, R175.

de Prost, N., Costa, E.L., Wellman, T., Musch, G., Winkler, T., Tucci, M.R., Harris, R.S., Venegas, J.G., and Vidal Melo, M.F. (2011). Effects of surfactant depletion on regional pulmonary metabolic activity during mechanical ventilation. *J. Appl. Physiol.* (1985) *111*, 1249-1258.

de Prost, N., Feng, Y., Wellman, T., Tucci, M.R., Costa, E.L., Musch, G., Winkler, T., Harris, R.S., Venegas, J.G., Chao, W., *et al.* (2014). 18F-FDG kinetics parameters depend on the mechanism of injury in early experimental acute respiratory distress syndrome. *J. Nucl. Med.* *55*, 1871-1877.

Devlin, J.W., Skrobik, Y., Gelinas, C., Needham, D.M., Slooter, A.J.C., Pandharipande, P.P., Watson, P.L., Weinhouse, G.L., Nunnally, M.E., Rochweg, B., *et al.* (2018). Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the

ICU. *Crit. Care. Med.* *46*, e825-e873.

Fan, Y., Gao, F., Wu, Y., Zhang, J., Zhu, M., and Xiong, L. (2016). Does ventilator-associated event surveillance detect ventilator-associated pneumonia in intensive care units? A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* *20*, 338.

Fang, W.F., Fang, Y.T., Huang, C.H., Chen, Y.M., Chang, Y.C., Lin, C.Y., Hung, K.Y., Chang, Y.T., Chen, H.C., Huang, K.T., *et al.* (2020). Risk factors and associated outcomes of ventilator-associated events developed in 28 days among sepsis patients admitted to intensive care unit. *Sci. Rep.* *10*, 12702.

Folkesson, H.G., Matthay, M.A., Hebert, C.A., and Broaddus, V.C. (1995). Acid aspiration-induced lung injury in rabbits is mediated by interleukin-8-dependent mechanisms. *J. Clin. Invest.* *96*, 107-116.

Force, A.D.T., Ranieri, V.M., Rubenfeld, G.D., Thompson, B.T., Ferguson, N.D., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., and Slutsky, A.S. (2012). Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* *307*, 2526-2533.

Galiatsou, E., Kostanti, E., Svarna, E., Kitsakos, A., Koulouras, V., Efremidis, S.C., and Nakos, G. (2006). Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *174*, 187-197.

Gattinoni, L., Marini, J.J., Pesenti, A., Quintel, M., Mancebo, J., and Brochard, L. (2016). The "baby lung"

became an adult. *Intensive. Care. Med.* *42*, 663-673.

Gattinoni, L., and Pesenti, A. (2005). The concept of "baby lung". *Intensive. Care. Med.* *31*, 776-784.

Gattinoni, L., Pesenti, A., Avalli, L., Rossi, F., and Bombino, M. (1987). Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am. Rev. Respir. Dis.* *136*, 730-736.

Gattinoni, L., Quintel, M., and Marini, J.J. (2018a). Volutrauma and atelectrauma: which is worse? *Crit. Care.* *22*, 264.

Gattinoni, L., Tonetti, T., and Quintel, M. (2017). Regional physiology of ARDS. *Crit. Care.* *21*, 312.

Gattinoni, L., Tonetti, T., and Quintel, M. (2018b). Intensive care medicine in 2050: ventilator-induced lung injury. *Intensive. Care. Med.* *44*, 76-78.

Grazioli, S., Dunn-Siegrist, I., Pauchard, L.A., Blot, M., Charles, P.E., and Pugin, J. (2019). Mitochondrial alarmins are tissue mediators of ventilator-induced lung injury and ARDS. *PLoS One* *14*, e0225468.

Grommes, J., and Soehnlein, O. (2011). Contribution of neutrophils to acute lung injury. *Mol. Med.* *17*, 293-307.

Guldner, A., Braune, A., Ball, L., Silva, P.L., Samary, C., Insorsi, A., Huhle, R., Rentzsch, I., Becker, C., Oehme, L., *et al.* (2016). Comparative Effects of Volutrauma and Atelectrauma on Lung Inflammation in Experimental Acute

Respiratory Distress Syndrome. *Crit. Care. Med.* *44*, e854-865.

Halpern, S.D., Becker, D., Curtis, J.R., Fowler, R., Hyzy, R., Kaplan, L.J., Rawat, N., Sessler, C.N., Wunsch, H., Kahn, J.M., *et al.* (2014). An official American Thoracic Society/American Association of Critical-Care Nurses/American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine policy statement: the Choosing Wisely(R) Top 5 list in Critical Care Medicine. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *190*, 818-826.

Han, S., and Mallampalli, R.K. (2015). The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation. *J. Immunol.* *194*, 855-860.

Harvey, M.A., and Davidson, J.E. (2016). Postintensive Care Syndrome: Right Care, Right Now...and Later. *Crit. Care. Med.* *44*, 381-385.

He, Q., Wang, W., Zhu, S., Wang, M., Kang, Y., Zhang, R., Zou, K., Zong, Z., and Sun, X. (2021). The epidemiology and clinical outcomes of ventilator-associated events among 20,769 mechanically ventilated patients at intensive care units: an observational study. *Crit. Care.* *25*, 44.

Henderson, W.R., Chen, L., Amato, M.B.P., and Brochard, L.J. (2017). Fifty Years of Research in ARDS. *Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome.* *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *196*, 822-833.

Hernandez, L.A., Coker, P.J., May, S., Thompson, A.L., and

Parker, J.C. (1990). Mechanical ventilation increases microvascular permeability in oleic acid-injured lungs. *J. Appl. Physiol.* (1985) *69*, 2057-2061.

Huh, D., Matthews, B.D., Mammoto, A., Montoya-Zavala, M., Hsin, H.Y., and Ingber, D.E. (2010). Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science* *328*, 1662-1668.

Jones, H.A., Clark, R.J., Rhodes, C.G., Schofield, J.B., Krausz, T., and Haslett, C. (1994). In vivo measurement of neutrophil activity in experimental lung inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *149*, 1635-1639.

Jones, H.A., Sriskandan, S., Peters, A.M., Pride, N.B., Krausz, T., Boobis, A.R., and Haslett, C. (1997). Dissociation of neutrophil emigration and metabolic activity in lobar pneumonia and bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* *10*, 795-803.

Khazaei, S., Ayubi, E., Jenabi, E., Bashirian, S., Shojaeian, M., and Tapak, L. (2020). Factors associated with in-hospital death in patients with nosocomial infections: a registry-based study using community data in western Iran. *Epidemiol. Health.* *42*, e2020037.

Kira, S., Mori, M., Takatani, J., Uchino, T., Yasuda, N., Miyakawa, H., and Noguchi, T. (2006). Effects of high peak airway pressure on the expression of heat shock protein 70 in rat lungs: a preliminary study. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* *50*, 469-474.

Klein Klouwenberg, P.M., van Mourik, M.S., Ong, D.S., Horn,

J., Schultz, M.J., Cremer, O.L., Bonten, M.J., and Consortium, M. (2014). Electronic implementation of a novel surveillance paradigm for ventilator-associated events. Feasibility and validation. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *189*, 947-955.

Klompas, M., Khan, Y., Kleinman, K., Evans, R.S., Lloyd, J.F., Stevenson, K., Samore, M., Platt, R., and Program, C.D.C.P.E. (2011). Multicenter evaluation of a novel surveillance paradigm for complications of mechanical ventilation. *PLoS One* *6*, e18062.

Klompas, M., Magill, S., Robicsek, A., Strymish, J.M., Kleinman, K., Evans, R.S., Lloyd, J.F., Khan, Y., Yokoe, D.S., Stevenson, K., *et al.* (2012). Objective surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care. Med.* *40*, 3154-3161.

Klompas, M., Anderson, D., Trick, W., Babcock, H., Kerlin, M.P., Li, L., Sinkowitz-Cochran, R., Ely, E.W., Jernigan, J., Magill, S., *et al.* (2015). The preventability of ventilator-associated events. The CDC Prevention Epicenters Wake Up and Breathe Collaborative. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *191*, 292-301.

Klompas, M., Kleinman, K., and Murphy, M.V. (2014). Descriptive epidemiology and attributable morbidity of ventilator-associated events. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* *35*, 502-510.

Kotani, M., Kotani, T., Ishizaka, A., Fujishima, S., Koh, H., Tasaka, S., Sawafuji, M., Ikeda, E., Moriyama, K., Kotake,

Y., *et al.* (2004). Neutrophil depletion attenuates interleukin-8 production in mild-overstretch ventilated normal rabbit lung. *Crit. Care. Med.* *32*, 514-519.

Lewis, S.C., Li, L., Murphy, M.V., Klompas, M., and Epicenters, C.D.C.P. (2014). Risk factors for ventilator-associated events: a case-control multivariable analysis. *Crit. Care. Med.* *42*, 1839-1848.

Lilly, C.M., Landry, K.E., Sood, R.N., Dunnington, C.H., Ellison, R.T., 3rd, Bagley, P.H., Baker, S.P., Cody, S., Irwin, R.S., Group, U.M.M.C.C.O., *et al.* (2014). Prevalence and test characteristics of national health safety network ventilator-associated events. *Crit. Care. Med.* *42*, 2019-2028.

Lim, S.C., and Kim, Y.I. (2004). The role of the lactate dehydrogenase and the effect of prone position during ventilator-induced lung injury. *J. Korean. Med. Sci.* *19*, 223-228.

Liu, J., Zhang, S., Chen, J., Mao, Y., Shao, X., Li, Y., Cao, J., Zheng, W., Zhang, B., and Zong, Z. (2019). Risk factors for ventilator-associated events: A prospective cohort study. *Am. J. Infect. Control.* *47*, 744-749.

Magill, S.S., Klompas, M., Balk, R., Burns, S.M., Deutschman, C.S., Diekema, D., Fridkin, S., Greene, L., Guh, A., Gutterman, D., *et al.* (2013). Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events: executive summary. *Chest* *144*, 1448-1452.

Marini, J.J., and Gattinoni, L. (2008). Propagation

prevention: a complementary mechanism for "lung protective" ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care. Med.* *36*, 3252-3258.

Marini, J.J., and Gattinoni, L. (2020). Time Course of Evolving Ventilator-Induced Lung Injury: The "Shrinking Baby Lung". *Crit. Care. Med.* *48*, 1203-1209.

Matsuyama, H., Amaya, F., Hashimoto, S., Ueno, H., Beppu, S., Mizuta, M., Shime, N., Ishizaka, A., and Hashimoto, S. (2008). Acute lung inflammation and ventilator-induced lung injury caused by ATP via the P2Y receptors: an experimental study. *Respir. Res.* *9*, 79.

Mead, J., Takishima, T., and Leith, D. (1970). Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J. Appl. Physiol.* *28*, 596-608.

Meagher, A.D., Lind, M., Senekjian, L., Iwuchukwu, C., Lynch, J.B., Cuschieri, J., and Robinson, B.R.H. (2019). Ventilator-associated events, not ventilator-associated pneumonia, is associated with higher mortality in trauma patients. *J. Trauma. Acute. Care. Surg.* *87*, 307-314.

Mentzelopoulos, S.D., Roussos, C., and Zakynthinos, S.G. (2005). Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. J.* *25*, 534-544.

Mezidi, M., and Guerin, C. (2018). Effects of patient positioning on respiratory mechanics in mechanically ventilated ICU patients. *Ann. Transl. Med.* *6*, 384.

Motta-Ribeiro, G.C., Hashimoto, S., Winkler, T., Baron, R.M., Grogg, K., Paula, L., Santos, A., Zeng, C., Hibbert, K., Harris, R.S., *et al.* (2018). Deterioration of Regional Lung Strain and Inflammation during Early Lung Injury. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *198*, 891-902.

Musch, G. (2011). Positron emission tomography: a tool for better understanding of ventilator-induced and acute lung injury. *Curr. Opin. Crit. Care.* *17*, 7-12.

Muscedere, J., Sinuff, T., Heyland, D.K., Dodek, P.M., Keenan, S.P., Wood, G., Jiang, X., Day, A.G., Laporta, D., Klompas, M., *et al.* (2013). The clinical impact and preventability of ventilator-associated conditions in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest* *144*, 1453-1460.

Musch, G., Venegas, J.G., Bellani, G., Winkler, T., Schroeder, T., Petersen, B., Harris, R.S., and Melo, M.F. (2007). Regional gas exchange and cellular metabolic activity in ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology* *106*, 723-735.

Mutoh, T., Guest, R.J., Lamm, W.J., and Albert, R.K. (1992). Prone position alters the effect of volume overload on regional pleural pressures and improves hypoxemia in pigs in vivo. *Am. Rev. Respir. Dis.* *146*, 300-306.

Nakahashi, S., Imai, H., Imanaka, H., Ohshimo, S., Satou, T., Shima, M., Yanagisawa, M., Yamashita, C., Ogura, T., Yamada, T., *et al.* (2018). Ventilator-associated events: prevalence and mortality in Japan. *J. Thorac. Dis.* *10*, 6942-6949.

Nakahashi, S., Imai, H., Shimojo, N., Magata, Y., Einama, T., Hayakawa, M., Wada, T., Morimoto, Y., and Gando, S. (2021). Effects of The Prone Position on Regional Neutrophilic Lung Inflammation According To 18F-FDG PET In An Experimental Ventilator-Induced Lung Injury Model. *Shock*.

Nakahashi, S., Yamada, T., Ogura, T., Nakajima, K., Suzuki, K., and Imai, H. (2016). Association of Patient Care with Ventilator-Associated Conditions in Critically Ill Patients: Risk Factor Analysis. *PLoS One* *11*, e0153060.

Nakos, G., Batistatou, A., Galiatsou, E., Konstanti, E., Koulouras, V., Kanavaros, P., Doulis, A., Kitsakos, A., Karachaliou, A., Lekka, M.E., *et al.* (2006). Lung and 'end organ' injury due to mechanical ventilation in animals: comparison between the prone and supine positions. *Crit. Care*. *10*, R38.

Nishimura, M., Honda, O., Tomiyama, N., Johkoh, T., Kagawa, K., and Nishida, T. (2000). Body position does not influence the location of ventilator-induced lung injury. *Intensive. Care. Med.* *26*, 1664-1669.

Ogawa, E.N., Ishizaka, A., Tasaka, S., Koh, H., Ueno, H., Amaya, F., Ebina, M., Yamada, S., Funakoshi, Y., Soejima, J., *et al.* (2006). Contribution of high-mobility group box-1 to the development of ventilator-induced lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *174*, 400-407.

Papazian, L., Gainnier, M., Marin, V., Donati, S., Arnal, J.M., Demory, D., Roch, A., Forel, J.M., Bongrand, P.,

Bregeon, F., *et al.* (2005). Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care. Med.* *33*, 2162-2171.

Park, B.H., Shin, M.H., Douglas, I.S., Chung, K.S., Song, J.H., Kim, S.Y., Kim, E.Y., Jung, J.Y., Kang, Y.A., Chang, J., *et al.* (2018). Erythropoietin-Producing Hepatoma Receptor Tyrosine Kinase A2 Modulation Associates with Protective Effect of Prone Position in Ventilator-induced Lung Injury. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* *58*, 519-529.

Park, M.S., He, Q., Edwards, M.G., Sergew, A., Riches, D.W., Albert, R.K., and Douglas, I.S. (2012). Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 modulates regional effects of injurious mechanical ventilation in rodent lungs. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *186*, 72-81.

Patlak, C.S., Blasberg, R.G., and Fenstermacher, J.D. (1983). Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* *3*, 1-7.

Paula, L.F., Wellman, T.J., Winkler, T., Spieth, P.M., Guldner, A., Venegas, J.G., Gama de Abreu, M., Carvalho, A.R., and Vidal Melo, M.F. (2016). Regional tidal lung strain in mechanically ventilated normal lungs. *J. Appl. Physiol.* (1985) *121*, 1335-1347.

Pelosi, P., D'Andrea, L., Vitale, G., Pesenti, A., and Gattinoni, L. (1994). Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am. J.*

Respir. Crit. Care. Med. *149*, 8-13.

Pelosi, P., and Rocco, P.R. (2008). Effects of mechanical ventilation on the extracellular matrix. *Intensive. Care. Med.* *34*, 631-639.

Plataki, M., and Hubmayr, R.D. (2010). The physical basis of ventilator-induced lung injury. *Expert. Rev. Respir. Med.* *4*, 373-385.

Rello, J., Ramirez-Estrada, S., Romero, A., Arvaniti, K., Koulenti, D., Nseir, S., Oztoprak, N., Bouadma, L., Vidaur, L., Lagunes, L., *et al.* (2019). Factors associated with ventilator-associated events: an international multicenter prospective cohort study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* *38*, 1693-1699.

Retamal, J., Bergamini, B.C., Carvalho, A.R., Bozza, F.A., Borzone, G., Borges, J.B., Larsson, A., Hedenstierna, G., Bugedo, G., and Bruhn, A. (2014). Non-lobar atelectasis generates inflammation and structural alveolar injury in the surrounding healthy tissue during mechanical ventilation. *Crit. Care.* *18*, 505.

Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W., Levy, M.M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J.E., Sprung, C.L., Nunnally, M.E., *et al.* (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive. Care. Med.* *43*, 304-377.

Russotto, V., Bellani, G., and Foti, G. (2018). Respiratory

mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome. *Ann. Transl. Med.* *6*, 382.

Saha, D., Takahashi, K., de Prost, N., Winkler, T., Pinilla-Vera, M., Baron, R.M., and Vidal Melo, M.F. (2013). Microautoradiographic assessment of cell types contributing to 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose uptake during ventilator-induced and endotoxemic lung injury. *Mol. Imaging. Biol.* *15*, 19-27.

Saito, T. (2016). [Risk Factors of Perioperative Pulmonary Aspiration Related to Anesthesia, Devices and Operation]. *Masui* *65*, 29-36.

Santana, M.C., Garcia, C.S., Xisto, D.G., Nagato, L.K., Lassance, R.M., Prota, L.F., Ornellas, F.M., Capelozzi, V.L., Morales, M.M., Zin, W.A., *et al.* (2009). Prone position prevents regional alveolar hyperinflation and mechanical stress and strain in mild experimental acute lung injury. *Respir. Physiol. Neurobiol.* *167*, 181-188.

Scholten, E.L., Beitler, J.R., Prisk, G.K., and Malhotra, A. (2017). Treatment of ARDS With Prone Positioning. *Chest* *151*, 215-224.

Sim, J.K., Oh, J.Y., Min, K.H., Hur, G.Y., Lee, S.H., Lee, S.Y., Kim, J.H., Shin, C., Shim, J.J., and Kang, K.H. (2016). Clinical significance of ventilator-associated event. *J. Crit. Care.* *35*, 19-23.

Simon, R.H., DeHart, P.D., and Todd, R.F., 3rd (1986). Neutrophil-induced injury of rat pulmonary alveolar

epithelial cells. *J. Clin. Invest.* *78*, 1375-1386.

Stevens, J.P., Silva, G., Gillis, J., Novack, V., Talmor, D., Klompas, M., and Howell, M.D. (2014). Automated surveillance for ventilator-associated events. *Chest* *146*, 1612-1618.

Stuber, F., Wrigge, H., Schroeder, S., Wetegrove, S., Zinserling, J., Hoeft, A., and Putensen, C. (2002). Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive. Care. Med.* *28*, 834-841.

Sundararajan, V., Henderson, T., Perry, C., Muggivan, A., Quan, H., and Ghali, W.A. (2004). New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J. Clin. Epidemiol.* *57*, 1288-1294.

Sutherasan, Y., Vargas, M., and Pelosi, P. (2014). Protective mechanical ventilation in the non-injured lung: review and meta-analysis. *Crit. Care.* *18*, 211.

Taskar, V., John, J., Evander, E., Robertson, B., and Jonson, B. (1997). Surfactant dysfunction makes lungs vulnerable to repetitive collapse and reexpansion. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *155*, 313-320.

Terragni, P.P., Rosboch, G., Tealdi, A., Corno, E., Menaldo, E., Davini, O., Gandini, G., Herrmann, P., Mascia, L., Quintel, M., *et al.* (2007). Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am. J Respir. Crit. Care. Med.* *175*, 160-166.

Valenza, F., Guglielmi, M., Maffioletti, M., Tedesco, C., Maccagni, P., Fossali, T., Aletti, G., Porro, G.A., Irace, M., Carlesso, E., *et al.* (2005). Prone position delays the progression of ventilator-induced lung injury in rats: does lung strain distribution play a role? *Crit. Care. Med.* *33*, 361-367.

van Kaam, A.H., Lachmann, R.A., Herting, E., De Jaegere, A., van Iwaarden, F., Noorduynd, L.A., Kok, J.H., Haitzma, J.J., and Lachmann, B. (2004). Reducing atelectasis attenuates bacterial growth and translocation in experimental pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *169*, 1046-1053.

Vasilevskis, E.E., Ely, E.W., Speroff, T., Pun, B.T., Boehm, L., and Dittus, R.S. (2010). Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness--crossing the quality chasm. *Chest* *138*, 1224-1233.

Viola, H., Chang, J., Grunwell, J.R., Hecker, L., Tirouvanziam, R., Grotberg, J.B., and Takayama, S. (2019). Microphysiological systems modeling acute respiratory distress syndrome that capture mechanical force-induced injury-inflammation-repair. *APL. Bioeng.* *3*, 041503.

von Bethmann, A.N., Brasch, F., Nusing, R., Vogt, K., Volk, H.D., Muller, K.M., Wendel, A., and Uhlig, S. (1998). Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *157*, 263-272.

Wakabayashi, K., Wilson, M.R., Tatham, K.C., O'Dea, K.P., and Takata, M. (2014). Volutrauma, but not atelectrauma,

induces systemic cytokine production by lung-marginated monocytes. *Crit. Care. Med.* *42*, e49-57.

Wellman, T.J., Winkler, T., Costa, E.L., Musch, G., Harris, R.S., Venegas, J.G., and Vidal Melo, M.F. (2012). Effect of regional lung inflation on ventilation heterogeneity at different length scales during mechanical ventilation of normal sheep lungs. *J. Appl. Physiol.* (1985) *113*, 947-957.

Wellman, T.J., Winkler, T., Costa, E.L., Musch, G., Harris, R.S., Zheng, H., Venegas, J.G., and Vidal Melo, M.F. (2014). Effect of local tidal lung strain on inflammation in normal and lipopolysaccharide-exposed sheep. *Crit. Care. Med.* *42*, e491-500.

Williams, A.E., and Chambers, R.C. (2014). The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* *306*, L217-230.

Yen, S., Preissner, M., Bennett, E., Dubsky, S., Carnibella, R., O'Toole, R., Roddam, L., Jones, H., Dargaville, P.A., Fouras, A., *et al.* (2019). The Link between Regional Tidal Stretch and Lung Injury during Mechanical Ventilation. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* *60*, 569-577.

Yoshida, T., Nakahashi, S., Nakamura, M.A.M., Koyama, Y., Roldan, R., Torsani, V., De Santis, R.R., Gomes, S., Uchiyama, A., Amato, M.B.P., *et al.* (2017). Volume-controlled Ventilation Does Not Prevent Injurious Inflation during Spontaneous Effort. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *196*, 590-601.

Younan, D., Griffin, R., Zaky, A., Pittet, J.F., and Camins, B. (2019). A Comparison of Outcomes of Trauma Patients With Ventilator-Associated Events by Diagnostic Criteria Set. *Shock* *51*, 599-604.

Zhu, S., Wang, W., Kang, Y., He, Q., Zhang, H., Deng, Y., Cai, L., Zhang, R., Sun, X., and Zong, Z. (2021). Clinical outcomes and risk factors for mortality from ventilator-associated events: A registry-based cohort study among 30,830 intensive care unit patients. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* *11*, 1-8.