

特集

呼吸管理における最近のモニタリング

呼吸努力 (effort of breathing) のモニタリング：
自発呼吸の仕事量を指標にした人工呼吸

竹内宗之・簗智武志・橋 一也

キーワード：呼吸努力，食道内圧，横隔膜，pressure time product，人工呼吸器離脱

はじめに

人工呼吸中の患者の換気に必要な呼吸のエネルギーは、人工呼吸器と患者によって分担されている。人工呼吸器の補助レベルを低下させれば、患者は呼吸努力 (effort of breathing) を増大させなければならない (図1)¹⁾。つまり患者の呼吸努力の大きさは、医療者側である程度コントロールすることができる。では、どの程度に呼吸努力の大きさを維持すればいいのだろうか？

I. 呼吸努力の大きさをモニターする意義

患者の呼吸努力を適切に調整することは、2つの意味で重要である。1つ目は、人工呼吸器関連肺傷害 (ventilator-associated lung injury : VALI) に関連する (表1)。急性呼吸促進症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) 患者を換気する場合に、つい最近までは自発呼吸を維持することが重要であると考えられてきた。自発呼吸は、換気分布をより均一にし、換気血流比を改善するし、肺胞虚脱を減少する^{2,3)}。自発呼吸が軽症のARDSにおいては肺傷害を軽減するという動物実験の結果もある^{4,5)}。しかし、最近になって、動物実験における重症ARDSでは、大きすぎる呼吸努力がある場合には肺傷害を悪化させるため、呼吸努力を抑制し、経肺圧をコントロールすることで、肺傷害を軽減する可能性があることが示さ

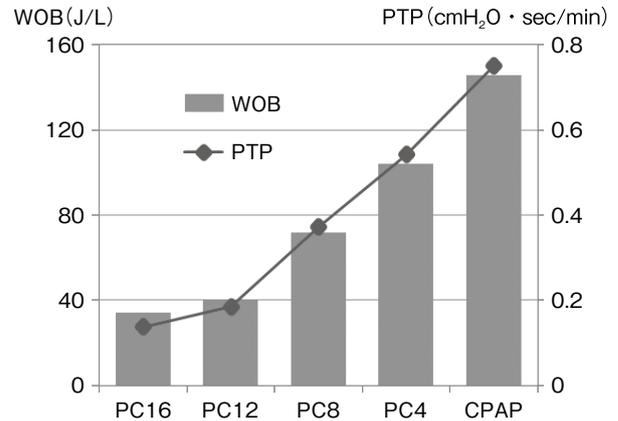


図1 心臓血管外科術後乳児において、サポート圧を16からCPAPまで低下させた場合の患者呼吸努力の大きさと人工呼吸器サポート圧の関係

れた^{6,7)}。過剰な胸腔陰圧は肺水腫をもたらすことや⁸⁾、さらに重要なことには、一回換気量を制御したとしても、振り子現象により、強い自発呼吸は肺傷害を悪化させる可能性があることも示されている⁹⁾。現在では、VALIを防止するためには、肺傷害の重症度に応じた適切なレベルの呼吸努力にコントロールすることが重要であると考えられている¹⁰⁾。

2つ目は、人工呼吸器離脱困難患者の人工呼吸器設定に関してである (表1)。以前から、人工呼吸器に完全に同調させるような人工呼吸では、横隔膜が萎縮し、筋力が低下することが知られていた¹¹⁾。ventilator induced diaphragmatic dysfunction (VIDD) である。また、適切な横隔膜への負荷は呼吸筋力を改善し、ウィ

表1 不適切な呼吸努力をもたらす影響

ポイント	呼吸努力過大	適切な呼吸努力	呼吸努力過小（または筋弛緩）
肺傷害予防	過剰な経肺圧による過膨張 過大な胸腔陰圧による肺水腫 振り子現象による肺傷害	リクルートメント効果 換気分布の均一化 換気血流分布改善	背側の肺胞虚脱 換気分布の不均一化 換気血流分布悪化
人工呼吸器離脱	呼吸筋疲労 横隔膜筋障害 左心負荷増大	廃用性萎縮の予防 人工呼吸器離脱促進	廃用性萎縮（VIDD）
その他	不快・鎮静薬増加 消費エネルギーの増加		

ーニング困難患者の呼吸器離脱を促進することも知られている¹²⁾。しかし、人工呼吸のサポートは減らせば減らすほどよいというわけではなく、過剰な呼吸努力は明らかに患者には不快であるし、患者を疲弊させる¹³⁾。さらに、敗血症のラットモデルでは調節呼吸が筋障害や筋力低下を軽減するという報告や¹⁴⁾、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease: COPD）患者においては過剰な呼吸努力が横隔膜の筋線維を障害することも報告されており¹⁵⁾、ここでも患者の呼吸努力の大きさを適正化することが重要であることがわかる。

II. 呼吸努力の大きさを評価する方法

1. 食道内圧を測定する方法

呼吸努力の大きさをモニターする方法は様々だが、gold standardは食道内圧を用いた方法である。食道内圧を利用した呼吸努力の大きさの評価方法としては、いわゆる呼吸仕事量（work of breathing: WOB）と pressure time product（PTP）が知られている。それぞれの計算方法を図2、図3に示す。呼吸に関わる酸素消費量はWOBよりPTPの方がよりよく相関すると報告されている¹⁶⁾。また、PTPを利用した tension-time index（TTI）は、以下の式で求められるが、TTIが0.15以上では呼吸疲労を起し、人工呼吸器からの離脱は困難ではないかと考えられている^{17,18)}。

$$TTI = PTP / (P_{mus-max} \times T_{tot})$$

$P_{mus-max}$: 患者吸気圧 (P_{mus}) の最大値

T_{tot} : 1呼吸サイクル時間

ウィーニング中の患者にとってVIDDを起こさせず、かつ過負荷でない呼吸努力のPTPは、まだわかっていない。しかし、抜管成功者のT tubeでの離脱試験中のPTPは140～180cmH₂O・sec/minと報告

されていること¹⁹⁾、PTP 40cmH₂O・sec/min以下は呼吸努力量が少なすぎ、筋廃用をもたらすかもしれないとされること²⁰⁾などを考慮すると、人工呼吸器離脱困難者では、PTPを50～150cmH₂O・sec/min程度になるようにサポート圧を設定するのがよいと考えられる²¹⁾。

しかしながら、食道バルーンの位置調整や圧のキャリブレーションは手間がかかり、また、PTPやWOBの計算は複雑で、さらには事前に胸郭コンプライアンスの値を測定しておく必要もあり、臨床の場で簡単に計算できるパラメータではない。しかし、例えば循環器系のモニタリングは、モニター機器の進歩とともに、一回拍出量変化や肺血管外水分量など過去には使用されなかった指標が臨床使用されるようになってきた。呼吸努力の大きさに関しても同様であり、PTPやWOBが自動表示されるようになれば、もっと臨床応用されるようになると思われる。そういった意味では、最近、食道内圧波形からPTPを自動計算できるソフトが開発されており²²⁾、今後、臨床応用されることが期待される。

2. PTPやTTIを推定する変法

気道を閉塞することによって得られる気道圧をもとに食道内圧を予測し、PTPを求める方法がいくつか考案されている^{23,24)}。Harikumarらは、呼気から吸気初めに気道を閉塞し、 P_{01} （患者の呼吸努力に相関するといわれる指標）を測定し、患者の平均吸気圧（mean P_{mus} ）を

$$\text{mean } P_{mus} = 5 P_{01} \times T_i$$

T_i : 吸気時間

のように推定する方法で、小児の人工呼吸患者において、TTIが0.18以上であれば離脱失敗する可能性が

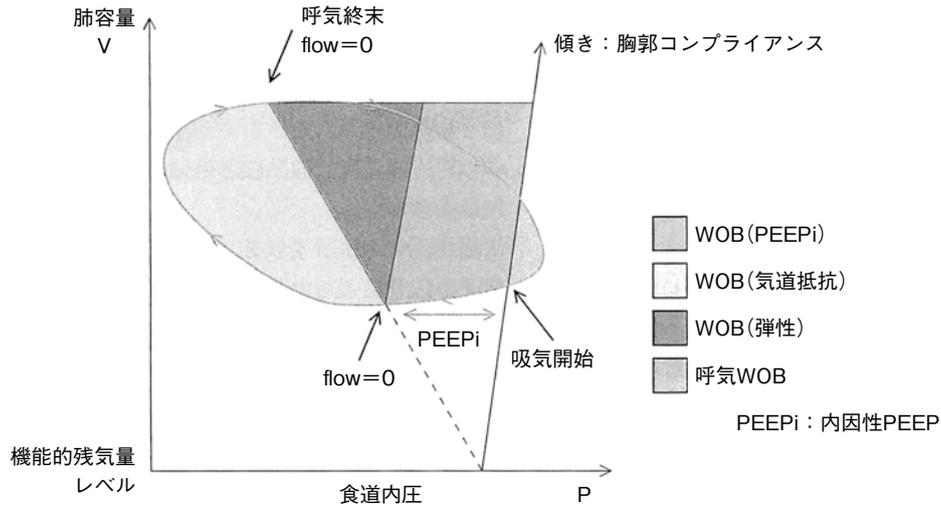


図2 呼吸仕事量 (WOB) の計算方法

Cabello B, Mancebo J : Work of breathing. Intensive Care Med. 2006 : 32 : 1311-4.
 内山昭則. INTENSIVIST. 2015 ; 7 : 145-56.

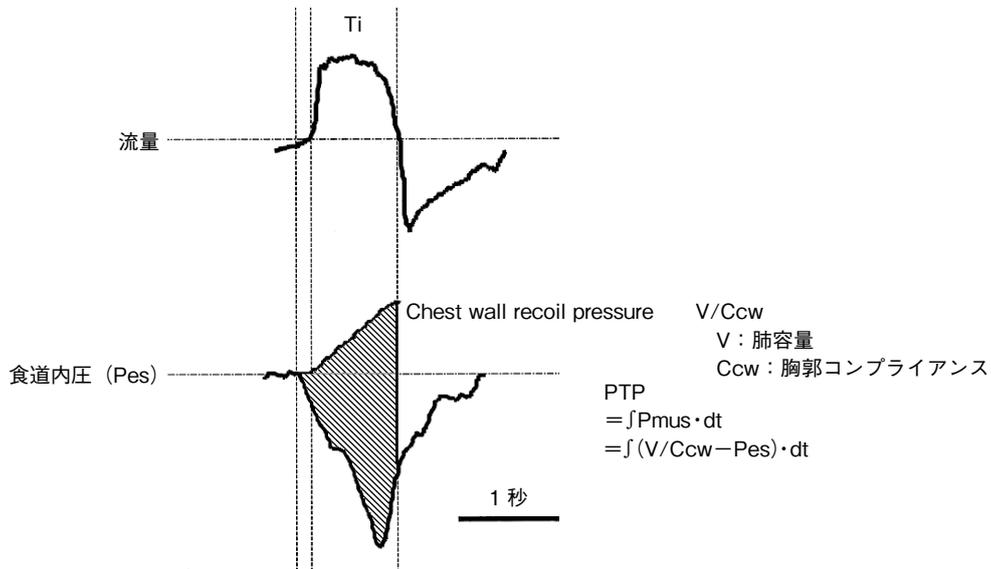


図3 Pressure time product (PTP) の計算方法

高いことを示した²⁵⁾。

全く気道内圧を測定しないが TTI と同様の指標である breathing intolerance index (BITI) も考案されている²⁶⁾。TTI は以下のように書き換えることができる。

$$TTI = PTP / (P_{mus-max} \times T_{tot})$$

$$PTP = \text{mean } P_{mus} \times T_i$$

すなわち、

$$TTI = (\text{mean } P_{mus} / P_{mus-max}) \times (T_i / T_{tot})$$

ここで、食道内圧で測定する患者吸気圧の代わりに、その圧によって得られると考えられる容量を式に導入

することにより、以下を得る。

$$BITI = (V_t / VC) \times (T_i / T_{tot})$$

VC : 肺活量

V_t : 一回換気量

VC に換気量の最大値 (例えば気道刺激を加える) を用いることで BITI は比較的簡単に求めることができる。BITI の標準値は成人が 0.057 ± 0.016 、乳児では 0.12 ± 0.013 と報告されている^{26, 27)}。また、慢性的な人工呼吸器依存患者と健康人では有意に BITI に差がある (0.186 vs 0.050) ことも示されている²⁶⁾。

3. proportional assist ventilation (PAV)+を利用する方法

PAV+使用中に、呼吸の運動方程式を用いて PTP を計算する方法も考案されている^{21, 28)}。PAV+は自動的に呼吸器系エラスタンスとレジスタンスを測定しているため、それらが呼吸サイクル中、一定であるとすれば、呼吸筋の作り出す圧は以下で与えられるはずである。

$$P_{mus}(t) + P_{vent}(t) = E \times V(t) + R \times V'(t) \quad (1)$$

$P_{mus}(t)$: ある時間 t での患者が発生する吸気陰圧 (陰圧を正に表示)

$P_{vent}(t)$: ある時点 t での人工呼吸器が発生する圧 (気道内圧 - PEEP)

$V(t)$: ある時間 t での肺容量

$V'(t)$: ある時間 t での流量

E : 呼吸器系エラスタンス

R : レジスタンス

PAV+では、「gain」は人工呼吸器と患者との合計圧のうち、何%を人工呼吸器に担当させるかを示す数値であるから、全ての瞬間に (1) 式と、下の関係式が成立する。

$$(P_{mus}(t) + P_{vent}(t)) \times \text{gain} = P_{vent}(t)$$

$$(P_{mus}(t) + P_{vent}(t)) \times (1 - \text{gain}) = P_{mus}(t)$$

よって、

$$P_{vent}(t) = \text{gain} \times (E \times V(t) + R \times V'(t))$$

$$P_{mus}(t) = (1 - \text{gain}) / \text{gain} \times P_{vent}(t)$$

PAV+が供給する圧 ($P_{vent}(t)$) は瞬時の流量と肺容量に規定されていることがわかり、かつ、その圧をモニターすることで P_{mus} が推定できることがわかる。Kondiliらはこの計算に基づいた P_{mus} が、食道内圧と胸郭エラスタンスから計算される患者吸気圧とよく相関することを示した²⁸⁾。Carteauxらは、この理論で推定される P_{mus} の最大振幅値を利用して、PTP 計算を簡易にした以下の式で得られる PTP をベッドサイドで用い、目標の PTP を設定しながら安全にウィーニングをすることができると提案している²¹⁾。

$$PTP = \int P_{mus} \cdot dt \div (P_{mus-max} \times T_i) / 2 \\ \times \text{呼吸数 (cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec/min)}$$

4. 横隔膜電気活動を用いる方法

最近、横隔膜電位調節換気 (neurally adjusted ven-

tilator assist : NAVA) を搭載した機種が市販された。NAVAは横隔膜電気活動 (electrical activity of diaphragm : Edi) を利用して、患者の吸気に同調し、患者に要求に応じたサポートを供給する。Ediは個人個人では P_{mus} とよく相関するが、患者間では異なることが報告されている²⁹⁾。つまり、各個人の P_{mus}/Edi を知ることができれば、各個人の吸気筋の発生圧 (P_{mus}) を推定することが可能になる。そのために、Bellaniらは、呼気時に気道を閉塞し、次の吸気時の Edi と気道圧 (閉塞状態) の変化値 (ΔP_{ao}) を測定する方法を提案している²⁹⁾。気道閉塞した状態では気道圧は胸腔内圧と一致するし、肺容量の変化はないので食道内圧と患者吸気圧は一致する。よって、その2つの数値の比

$$k = \Delta P_{ao} / Edi$$

を求めておけば、この患者の吸気圧は

$$P_{mus} = k \times Edi$$

で近似することができる。

逆に、その個人差を本質的なものと捉え、Ediの活動に対し、一回換気量が少ない患者や SBT 中に一回換気量が低下していく患者は、呼吸器離脱が困難であるという報告もある^{30, 31)}。また、自発呼吸試験 (SBT) 中に発生する最大の Edi に対して、人工呼吸中の Edi が 60% 以下にするような NAVA サポートレベルに調整することで、離脱困難患者のウィーニング中の換気サポートレベルを設定することも提案されている³²⁾。

しかしながら、人工呼吸のモードとして NAVA を使用している時でなければ、食道に新たにカテーテルを挿入し、適切な位置を探さなければならず、吸気努力のモニタリングとしては食道内圧測定と比較してあまり優位性はないかもしれない。

5. 超音波検査を用いる方法

超音波検査は ICU でも、なくてはならない検査の1つである。横隔膜の動きを診るという意味で、以前から横隔神経麻痺の診断には用いられていた³³⁾が、最近になって横隔膜の動きを定量的に評価しようとする試みが広がっている。3.5 ~ 5MHz の phased array プローベを用い、仰臥位の患者の右前腋下线または左中腋下线より 2D モードで横隔膜の下 1/3 を描出し、吸気時にプローベに向かって動く横隔膜の動きを、M モードで超音波ビームを横隔膜に 70 度以上の角度(こ

れ以下では大きな誤差が生じるので注意が必要である)で当たるように観察する。その際の横隔膜の移動距離 (diaphragmatic excursion) や収縮速度などを測定する³⁴⁾。健常人での正常呼吸は、成人男性で1.8cm、女性で1.6cm、深呼吸時に男性で7.0cm、女性で5.7cmと報告されている。人工呼吸中の患者の自発呼吸において横隔膜移動距離が1.0cm以下またはparadoxicalの患者では、浅速呼吸指数 (rapid shallow breathing index : RSBI) が大きく、呼吸器離脱に失敗する確率が高いことも示されている³⁵⁾。

一方、呼吸中の横隔膜の厚さの変化 (thickening fraction : TF) を呼吸努力の指標にできるという報告もある^{36, 37)}。zone of apposition (腹腔臓器が胸郭内に入り込んで、横隔膜が胸郭に平行に走行している部分) において、10 MHz以上のプローベを2Dモードで使用すると、横隔膜は2層の明るい層に挟まれたエコー輝度の低い層として描出される。TFの超音波画像はインターネット上³⁸⁾で参照できる。この横隔膜の厚さの呼吸性の変化をMモードで捉え、以下の式でTFを算出する。

$$TF = (\text{吸気終末の横隔膜の厚さ} - \text{呼気終末の横隔膜の厚さ}) / (\text{呼気終末の横隔膜の厚さ})$$

横隔膜TFは圧サポートを低下させた時、それに伴って増加するPTPと相関すると報告されている。TFのほうが、横隔膜の移動距離と比べてPTPにより関連が深いとの報告もある³⁹⁾。TFは肺容量に依存することには注意が必要であるし、横隔膜超音波検査自体、ICU患者ではエコー視野が得られないことも多く、熟練者が行わなければ測定者間の誤差も大きいので注意が必要である。そして、アシスト呼吸状態での横隔膜の超音波検査の意味・利用法はまだよくわかっていない。

6. その他の方法

酸素消費量測定を利用する方法もある。もちろん、呼吸筋の酸素消費量を直接測定することはできないので、呼吸に要する酸素消費量は人工呼吸器の補助がある場合とない場合を比較して求める。呼吸器離脱に失敗する患者ではベースラインの酸素消費量が多く、サポート圧を下げた時の酸素消費量はあまり増加しないという報告もある⁴⁰⁾。

Artificial neural networkという方法も考案されている⁴¹⁾。これは、食道内圧を用いず、圧と流量波形

などから食道内圧を推定する方法である。この方法で推定されたWOBが10J/L以下であれば、抜管に成功する可能性が高いとBannerらは報告している⁴¹⁾。

Ⅲ. 当センターでのWOBモニターの臨床利用経験

PAV+では前述の理論に基づいたPmusに基づき、WOBを自動的に計算してモニターに表示している。その精度についての検証は行われていないが、臨床的には利用できるかもしれない。

当センターは、小児病院であるという性質から肺炎に罹患して人工呼吸を受ける脳性麻痺患者が多く入室する。脳性麻痺患者の抜管は、気道維持、分泌物の処理、意思疎通が取りにくいなど、抜管に関して問題点は多い。しかしそれだけでなく、通常であれば抜管できるだろうと考えられる設定から抜管を行っても、抜管を失敗するケースが多いと我々は感じていた。そこで、2010年から3年間の脳性麻痺患者で人工呼吸を受けた患者の抜管失敗率と抜管前の呼吸条件を調査した。この3年間で1,055人の入室患者のうち、気管切開を除き人工呼吸を受けた患者は750人、そのうち脳性麻痺で人工呼吸を受けた患者は24名、抜管失敗・再挿管は7名であった(29%)。この期間の脳性麻痺患者以外の患者での抜管失敗率は5.2%であり、有意に脳性麻痺患者で抜管失敗率が高かった(表2)。7名中2名は計画外抜管なので、残り5名の抜管直前の呼吸条件と換気パラメータを調査すると、全ての患者が、低いレベルのプレッシャーサポート(5.4±0.9cmH₂O)と、回数が少なく圧も低い同期型間欠的強制換気(synchronized intermittent mandatory ventilation : SIMV)で換気されており、その状態でのRSBI(呼吸回数/体重当たりの一回換気量(mL/kg):10以下で離脱成功の可能性大)は最大でも6.5であった(表3)。もちろん、換気補助以外にも問題はあったと考えられるが、我々は、脳性麻痺患者では、このレベルのプレッシャーサポートでも圧補助が大きすぎる可能

表2 当院における脳性麻痺小児の抜管成功率

	再挿管なし	再挿管あり	合計
脳性麻痺患者	17	7	24
それ以外	688	38	726
合計	705	45	750

p=0.0003 (Fisher's exact test)

表3 抜管に失敗した脳性麻痺患者での抜管前の換気条件、呼吸パラメータ

患者	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	人工呼吸 理由	抜管前呼吸器条件					抜管前条件での測定			
					換気モード	FiO ₂	PC (cmH ₂ O)	PEEP (cmH ₂ O)	SIMV (rate/分)	PS (cmH ₂ O)	呼吸数 (rate/分)	一回換気量 (mL/kg)	RSBI
A	M	11	13.7	肺炎	PSV	0.40	0	5	0	5	25	8.8	2.9
B	F	5	14.0	肺炎	SIMV	0.30	14	5	2	5	24	7.6	3.2
C	F	10	18.9	肺炎	PSV	0.35	0	4	0	5	32	4.9	6.5
D	M	7	17.9	肺炎	SIMV	0.40	9	4	5	5	22	6.1	3.6
E	M	20	28.8	肺炎	SIMV	0.40	8	5	8	7	19	5.3	3.6

表4 PAV+を利用して呼吸仕事量を測定した患者での実測ΔP値の比較

患者	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	人工呼吸 理由	換気モード	抜管前設定条件		実測値			
						PS (cmH ₂ O)	gain (%)	ΔP (cmH ₂ O)	呼吸数 (rate/分)	一回換気量 (mL/kg)	WOB (J/L)
F	M	5	33.0	肺炎	PSV	11		11	13	5.0	
					PAV+		25	2	26	3.3	0.3
							80	8	22	5.1	0.1
G	F	11	36.0	脳梗塞	PSV	8		8	18	5.9	
					PAV+		25	2	21	4.4	0.2
							80	4	21	4.6	0.1
H	F	16	22.0	肺炎	PSV	6		6	17	8.1	
					PAV+		20	2	21	5.9	0.3

ΔP = 実測 PIP - 実測 PEEP

設定 PEEP は全て 5cmH₂O

性があると考えた。

そこで、その後3名の脳性麻痺患者の呼吸器ウィーニング中に、プレッシャーサポートから一時的に PAV+ に変更し、人工呼吸器に表示される WOB を正常レベルと考えられる 0.3 ~ 0.7J/L になるように^{1, 42)} PAV+ の gain を設定し、その時の最高気道内圧を観察した。結果を表4に示す。3人とも WOB を正常域にする PAV+ での圧レベルは 2cmH₂O 以下であった。つまり、脳性麻痺患者でプレッシャーサポートを使ってウィーニングや SBT を行う時には、臨床的に十分低下させたと考えられるプレッシャーサポートでも、過剰サポートになっている可能性があることが推察された。これらの症例では、SBT を完全な持続気道陽圧 (continuous positive airway pressure : CPAP) で行い、それでも呼吸が安定していることを確認の後、抜管し再挿管は必要なかった。人工呼吸器離脱中に適切なサポート圧設定を行うのに、PAV+ の WOB 測定機能が有用である可能性がある。

おわりに

以上、呼吸努力を定量化して評価する方法について概説した。現在のところは、呼吸努力の大きさをモニターする方法の gold standard は食道内圧を用いた方法であるが、その煩雑さゆえにほとんど臨床では利用できていない。呼吸努力の評価は、人工呼吸関連肺傷害の面からも、VIDD の面からも重要であり、今後は、食道内圧測定に基づく計算・測定自体の自動・簡略化や、例えば超音波検査などの食道内圧測定に代わるモニタリングの発展が不可欠である。そうなれば、人工呼吸中のみならず、酸素化やガス交換が維持されている患者の気管挿管の適応を決定することなどにも、呼吸努力の大きさを評価する時代がやってくるかもしれない。

COI に関し、竹内宗之は米国 COVIDIEN 社から 200 万円超の研究支援を受けている。その他の著者には申告すべき COI はない。

参考文献

- 1) Takeuchi M, Imanaka H, Miyano H, et al : Effect of patient-triggered ventilation on respiratory workload in infants after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2000 ; 93 : 1238-44.
- 2) Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, et al : Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distribution in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 ; 159 : 1241-8.
- 3) Mauri T, Bellani G, Confalonieri A, et al : Topographic distribution of tidal ventilation in acute respiratory distress syndrome : effects of positive end-expiratory pressure and pressure support. *Crit Care Med*. 2013 ; 41 : 1664-73.
- 4) Carvalho NC, Güldner A, Beda A, et al : Higher levels of spontaneous breathing reduce lung injury in experimental moderate acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2014 ; 42 : e702-15.
- 5) Xia J, Sun B, He H, et al : Effect of spontaneous breathing on ventilator-induced lung injury in mechanically ventilated healthy rabbits : a randomized, controlled, experimental study. *Crit Care*. 2011 ; 15 : R244.
- 6) Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, et al : Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model : high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit Care Med*. 2012 ; 40 : 1578-85.
- 7) Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, et al : The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury. *Crit Care Med*. 2013 ; 41 : 536-45.
- 8) Toumpanakis D, Kastis GA, Zacharatos P, et al : Inspiratory resistive breathing induces acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 ; 182 : 1129-36.
- 9) Yoshida T, Torsani V, Gomes S, et al : Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 ; 188 : 1420-7.
- 10) Bellani G, Pesenti A : Assessing effort and work of breathing. *Curr Opin Crit Care*. 2014 ; 20 : 352-8.
- 11) Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al : Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*. 2008 ; 358 : 1327-35.
- 12) Martin AD, Smith BK, Davenport PD, et al : Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients : a randomized trial. *Crit Care*. 2011 ; 15 : R84.
- 13) Rozé H, Richard JC, Mercat A, et al : Recording of possible diaphragm fatigue under neutrally adjusted ventilatory assist. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 ; 184 : 1213-4.
- 14) Ebihara S, Hussain SN, Danialou G, et al : Mechanical ventilation protects against diaphragm injury in sepsis : interaction of oxidative and mechanical stresses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 ; 165 : 221-8.
- 15) Orozco-Levi M, Lloreta J, Minguella J, et al : Injury of the human diaphragm associated with exertion and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 ; 164 : 1734-9.
- 16) McGregor M, Becklake MR : The relationship of oxygen cost of breathing to respiratory mechanical work and respiratory force. *J Clin Invest*. 1961 ; 40 : 971-80.
- 17) Bellemare F, Grassino A : Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982 ; 53 : 1190-5.
- 18) Vassilakopoulos T, Zakynthinos S, Roussos C : The tension-time index and the frequency/tidal volume ratio are the major pathophysiologic determinants of weaning failure and success. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 ; 158 : 378-85.
- 19) Jubran A, Tobin MJ : Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 ; 155 : 906-15.
- 20) Tobin MJ, Laghi F, Jubran A : Narrative review : ventilator-induced respiratory muscle weakness. *Ann Intern Med*. 2010 ; 153 : 240-5.
- 21) Carteaux G, Mancebo J, Mercat A, et al : Bedside adjustment of proportional assist ventilation to target a predefined range of respiratory effort. *Crit Care Med*. 2013 ; 41 : 2125-32.
- 22) Mayaud L, Lejaille M, Prigent H, et al : An open-source software for automatic calculation of respiratory parameters based on esophageal pressure. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014 ; 192 : 1-6.
- 23) Bellani G, Patroniti N, Weismann D, et al : Measurement of pressure-time product during spontaneous assisted breathing by rapid interrupter technique. *Anesthesiology*. 2007 ; 106 : 484-90.
- 24) Ramonatxo M, Boulard P, Préfaut C : Validation of a non-invasive tension-time index of inspiratory muscles. *J Appl Physiol*. 1995 ; 78 : 646-53.
- 25) Harikumar G, Egberongbe Y, Nadel S, et al : Tension-time index as a predictor of extubation outcome in ventilated children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 ; 180 : 982-8.
- 26) Koga T, Watanabe K, Sano M, et al : Breathing intolerance index : a new indicator for ventilator use. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006 ; 85 : 24-30.
- 27) Hasegawa H, Henmi N, Tsuruta S, et al : Breathing intolerance index in healthy infants. *Pediatr Int*. 2014 ; 56 : 227-9.
- 28) Kondili E, Alexopoulou C, Xirouchaki N, et al : Estimation of inspiratory muscle pressure in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2010 ; 36 : 648-55.
- 29) Bellani G, Mauri T, Coppadoro A, et al : Estimation of patient's inspiratory effort from the electrical activity of

- the diaphragm. *Crit Care Med.* 2013 ; 41 : 1483-91.
- 30) Liu L, Liu H, Yang Y, et al : Neuroventilatory efficiency and extubation readiness in critically ill patients. *Crit Care.* 2012 ; 16 : R143.
 - 31) Rozé H, Repousseau B, Perrier V, et al : Neuro-ventilatory efficiency during weaning from mechanical ventilation using neurally adjusted ventilatory assist. *Br J Anaesth.* 2013 ; 111 : 955-60.
 - 32) Rozé H, Lafrikh A, Perrier V, et al : Daily titration of neurally adjusted ventilatory assist using the diaphragm electrical activity. *Intensive Care Med.* 2011 ; 37 : 1087-94.
 - 33) Balaji S, Kunovsky P, Sullivan I : Ultrasound in the diagnosis of diaphragmatic paralysis after operation for congenital heart disease. *Br Heart J.* 1990 ; 64 : 20-2.
 - 34) Boussuges A, Gole Y, Blanc P : Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography : methods, reproducibility, and normal values. *Chest.* 2009 ; 135 : 391-400.
 - 35) Kim WY, Suh HJ, Hong SB, et al : Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography : influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2011 ; 39 : 2627-30.
 - 36) Ayoub J, Cohendy R, Dauzat M, et al : Non-invasive quantification of diaphragm kinetics using m-mode sonography. *Can J Anaesth.* 1997 ; 44 : 739-44.
 - 37) Vivier E, Mekontso Dessap A, Dimassi S, et al : Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during noninvasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2012 ; 38 : 796-803.
 - 38) <https://www.youtube.com/watch?v=ci4E3ELjnlY> (2015年10月30日アクセス)
 - 39) Umbrello M, Formenti P, Longhi D, et al : Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation : a pilot clinical study. *Crit Care.* 2015 ; 19 : 161.
 - 40) Bellani G, Foti G, Spagnoli E, et al : Increase of oxygen consumption during a progressive decrease of ventilatory support is lower in patients failing the trial in comparison with those who succeed. *Anesthesiology.* 2010 ; 113 : 378-85.
 - 41) Banner MJ, Euliano NR, Martin AD, et al : Noninvasive work of breathing improves prediction of postextubation outcome. *Intensive Care Med.* 2012 ; 38 : 248 -55.
 - 42) 長野 修, 時岡宏明, 平川方久 : ウィーニングと呼吸筋機能. *ICU と CCU.* 1997 ; 21 : 541-6.