

□委員会報告□

HFO trial プロトコール (案)

—高頻度振動型人工呼吸器による重症呼吸不全患者の呼吸管理—

多施設共同研究委員会*

【1】背景

本学会急性呼吸不全実態調査委員会が1997年に行った前向き実態調査では、ARDSに対し気道内圧の制限を施行した群で特に予後が改善したという結果は得られなかった。しかし、近年ARDS急性期の呼吸管理方針として、肺保護戦略 (lung protective strategy) が予後を改善することが明らかとなった¹⁾²⁾。肺保護戦略には small tidal volume を用いて plateau pressure (Pplat) を 30~35 cmH₂O に制限する換気戦略 (permissive hypercapnia) と、高めの PEEP を用いて肺胞をできるだけ開存した状態に保つという戦略 (open lung approach) がある。一方、新生児領域では、high frequency oscillation (HFO) が肺保護効果を有することが立証され広く用いられている³⁾。HFO は small tidal volume + open lung approach という点で、従来型の人工換気による肺保護戦略の延長線上に位置する。小児の呼吸不全を対象とした RCT では、気道内圧の制限と高めの PEEP を用いた従来型換気 (肺保護換気) 群と比較して、HFO 群で有意に chronic lung disease を伴わない生存率の改善を認めている⁴⁾。したがって、この HFO を成人の ARDS 急性期の呼吸管理に応用することで、ARDS の予後を更に改善できる可能性がある。

本学会・急性呼吸不全実態調査委員会の行った前向き実態調査によると、本邦 ICU における

ARDS の年間症例数は、一施設あたり 10 例以下である (291 例/31 施設)。そのような本邦の状況では、ARDS を対象とした臨床研究 (試験) は多施設共同で行う必要がある。しかし、多施設共同研究を施行するにあたって、随伴する治療法が個々の施設により統一されていないことが必要サンプルサイズをさらに増加させることになる。これに対し今回は、本学会・急性呼吸不全実態調査委員会が作成した Clinical Practice Guideline (CPG) に従い、可能な限り、治療法の標準化を行うことで対処する。

【2】目的

本研究の目的は、HFO を用いた人工換気が ARDS の予後改善に有効であるかを、肺保護戦略を用いた従来型人工呼吸 (conventional ventilation with lung protective strategy) と比較検討することである。

【3】参加施設

1. 参加施設は公募とする。
2. 応募基準
 - 1) 施設長が本学会会員であること。なお、会員暦は問わない。新規入会も可。
 - 2) 年間人工呼吸管理症例数が 100 例以上であること。
 - 3) 人工呼吸症例 100 例以上の標準化死亡率 (病院内死亡率/APACHE II system による予測死亡率) が本学会・急性呼吸不全実態調査委員会データベースの平均値より大きくズレが認められないこと。(1997 年の急性呼吸不全実態調査に参加しなかった施設は新たな評価が必要である。)

* プロトコール担当責任者：長野 修 (岡山大学集中治療部：
nagano@cc.okayama-u.ac.jp)

委員長：多治見公高

委員：星 邦彦，山田芳嗣，福岡敏雄，藤野裕士，
時岡宏明

担当理事：丸川征四郎

助言者：武澤 純

【4】対象

以下の条件を満たす者を対象とする

1. 16歳以上、または、BW \geq 35 kg
2. ARDSと診断されてから3日以内
ただし、ARDSの診断は以下に示す American-European Consensus Conference on ARDS の定義に従う。

- ① 急性発症
- ② 単純胸部X線写真にて両側性の瀰漫性浸潤影
- ③ P/F ratio $<$ 200 mmHg
- ④ PCWP \leq 18 mmHg、もしくは、左心不全の臨床兆候なし

3. 酸素化能

仰臥位で、30分以上2時間以内の連続した2回の計測が P/F ratio $<$ 120 mmHg、または、oxygenation index (OI) \geq 12

4. 除外対象：以下の患者は対象としない

- ① COPD・喘息
- ② FI_{O₂} \geq 0.8で24時間以上経過
- ③ ショック (sBP $<$ 90 mmHg)、または、著しい循環系の不安定
- ④ 著しい出血傾向：血小板数 $<$ 30,000/mm³
- ⑤ 著しい air leak
- ⑥ 頭蓋内病変、または、脳圧亢進症
- ⑦ 末期症例 (肺以外の他臓器の障害による6カ月後の予測死亡率が50%以上)
- ⑧ 骨髄移植後、悪性腫瘍合併

【5】方法

1. ランダム化比較試験

2. 盲目化は行わない

3. 割り付けセンターの設置

大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 医学研究支援サービスに依頼の予定

4. 文書による informed consent

【6】換気・酸素化に対する人工呼吸器の条件設定

1. 対照群 (CV) : conventional ventilation with lung protective strategy

1) pressure controlled ventilation (PCV) による調節呼吸

- ① Pplat \leq 30 cmH₂O
- ② open lung approach に準じた PEEP 設定。PEEP の最低値は 10 cmH₂O、最大値は 18 cmH₂O とする。
- ③ PC \leq 20 cmH₂O
- ④ permissive hypercapnia : pH \geq 7.2
- ⑤ I/E ratio $<$ 1.0
- ⑥ recruitment maneuver (RM) の実施 : RM は、CPAP 40 cmH₂O、30 sec を基本とするが、循環系が耐えない場合や酸素化の改善が得られない場合などでは 35~45 cmH₂O、20~30 秒の範囲で適宜変更可とする。
- ⑦ RM 後に酸素化が再度悪化する場合には RM を追加した後 PEEP を 2 cmH₂O 上げる。

2) 優先項目 (priority)

- ① Pplat \leq 30 cmH₂O、PC \leq 20 cmH₂O を最優先する (5 \leq VT \leq 10 ml/kg)。
 - ② PaO₂ \geq 60 mmHg、または、SpO₂ \geq 90% を維持する。
 - ③ ②を満した場合は、FI_{O₂} $>$ 0.6 では PEEP でなく FI_{O₂} を優先的に低下させる。
 - ④ FI_{O₂} \leq 0.5~0.6 で2時間以上維持できれば、PEEP を 1~2 cmH₂O づつ下げる。
 - ⑤ pH \geq 7.2 を保つように呼吸回数を設定する。
 - ⑥ VT \leq 4 ml/kg あるいは pH $<$ 7.2 の場合、気道内圧を増加させて Pplat \leq 35 cmH₂O、PC \leq 25 cmH₂O まで許容する。
2. HFO 群 : HFO with open lung approach
- 1) 初期設定
 - ① 平均気道内圧 (MAP) : CMV 施行中の MAP+5 cmH₂O。ただし初期設定の最低値は 20 cmH₂O、最大値は 30 cmH₂O とする。
 - ② 振動数 (frequency) : 10 Hz
 - ③ SV (stroke volume) : 100% (maximum)、または、十分な胸部の振動が得ら

れる SV

- ④ FI_{O_2} : CMV 施行中と同じ。
- ⑤ SI (sustained inflation) : CPAP 40 cmH₂O, 30 sec を基本とするが、循環系が耐えない場合や酸素化の改善が得られない場合などでは 35~45 cmH₂O, 20~30 秒の範囲で適宜変更可とする。

2) 換気の調節

- ① $H \geq 7.2$ を目標に SV を下げる。
- ② SV 100% で $pH < 7.2$ の場合, frequency を 1~2 Hz づつ 5 Hz まで下げる。

3) 酸素化の調節

- ① $Pa_{O_2} \geq 60$ mmHg, または, $Sp_{O_2} \geq 90\%$ を維持する。
- ② ①を満たすために $FI_{O_2} > 0.6$ が必要である場合, SI を追加した後, MAP を 2 cmH₂O づつ上げる (MAP の最大値は 35 cmH₂O までとする)。
- ③ SI 施行後に酸素化が徐々に悪化する場合も, SI を追加した後 MAP を 2 cmH₂O 上げる。
- ④ $FI_{O_2} \leq 0.5 \sim 0.6$ で 2 時間以上維持できれば, MAP を 1~2 cmH₂O づつ下げる (MAP の最低値は 15 cmH₂O までとする)。

4) treatment failure

以下の基準を満たす場合, treatment failure として CV へ移行する

- ① 著しい循環抑制 (intractable shock) : HFO 開始後, $sBP \geq 90$ mmHg が保てない場合
- ② 換気不全 (ventilation failure) : 高二酸化炭酸血症によって $pH \geq 7.2$ を維持できない (30 分以上 2 時間以内の連続した 2 回の計測)。
- ③ 酸素化の悪化 (oxygenation failure) : $Pa_{O_2} \geq 60$ mmHg, または, $Sp_{O_2} \geq 90\%$ を維持できない (30 分以上 2 時間以内の連続した 2 回の計測)。
- ④ 重篤な合併症 : 頭蓋内出血, 重篤な barotrauma
- ⑤ その他 : 家族の拒否, 担当医の判断, 機械

の故障

5) 中止基準

- ① 原則的に最大 96 時間までの使用とする。
- ② $FI_{O_2} \leq 0.5 \sim 0.6$, MAP 15~20 cmH₂O で 4 時間以上安定していれば中止 (CV への移行) を考慮する。
- ③ CV への移行の成功 : HFO の FI_{O_2} , MAP と等しいかそれよりも低い FI_{O_2} , MAP で, $Pa_{O_2} \geq 60$ mmHg, または, $Sp_{O_2} \geq 90\%$, および $pH \geq 7.2$ を維持できる場合に CV への移行成功とする。
- ④ 移行が成功しなかった場合には再度 HFO に戻すこととする。

3. ウィニングの基準

1) $FI_{O_2} \leq 0.5$, PEEP ≤ 10 cmH₂O の CV で維持できれば (P/F ≥ 200 mmHg), 鎮静を減量・中止して, PSV または SIMV/PSV によるウィニング開始を考慮する。

2) ウィニングは, PSV または SIMV/PSV で行う。

3) 抜管基準 (1 日最低 2 回は評価を行うこととする) : $FI_{O_2} \leq 0.5$, PEEP ≤ 5 cmH₂O, $PS \leq 5$ cmH₂O の PSV で呼吸状態が安定 (P/F ≥ 200 mmHg, $R \leq 30 \sim 35$ /min, $VT > 5$ ml/kg, $f/VT < 100$) しており, 意識状態, 喀痰の量などに問題がなければ抜管する。

4. その他

1) PEEP ≥ 8 cmH₂O の CV, および, HFO では閉鎖式気管内吸引システムを用いる。

2) 回路はずれ時には SI または RM を必ず行う。

【7】 随伴する治療法の制限・統一

1. 鎮静法

1) 麻薬と鎮静薬の持続投与を原則とする (特に HFO 施行中)。麻薬としてはフェンタニルを 0.5~2 μ g/kg/hr で持続投与する。鎮静薬としては, ミダゾラムまたはプロポフォールを持続投与する。ミダゾラムは 0.03~0.1 mg/kg/hr, プロポフォールは 0.5~3 mg/kg/hr で用いる。CV 群および HFO 群で CV へ移行した後は必要に応じて減量・中止する。

2) 筋弛緩薬は必要に応じてベクロニウムまたはバンクロニウムを使用する。持続投与も可とする。HFO開始時は使用することとする。

2. 腹臥位呼吸管理

エントリー12時間以後において $FI_{O_2} > 0.8$ ($P/F < 75$ mmHg), またはエントリー24時間以後において $FI_{O_2} > 0.6$ ($P/F < 100$ mmHg)を満たす場合には, 腹臥位をレスキューとして許可する。

3. NO吸入療法

行わない

4. 血液浄化

1) non-renal indication では使用しない。

5. 併用薬剤

1) ステロイド：使用した場合には明記する。

2) 蛋白分解酵素阻害薬 (FOY, FUT) : DIC に対しては使用可。

3) ヘパリン：DIC に対しては使用可。

4) $pH < 7.2$ の場合, 炭酸水素ナトリウム (メイロン) または THAM (サムセット) の使用を容認する。

【8】 検討項目

1. primary end point

1) エントリー後 28 日の生存率

2) 生存退院率

3) エントリー後 28 日間の ventilator free days

4) 在院日数

5) 在室日数

6) 再挿管率

2. secondary end point

1) エントリー早期の換気条件・酸素化能・ $Paco_2$, pH の変化

a) エントリー後 96 時間まで

b) 換気条件

CV : PEEP, Pplat, MAP, tidal volume, minute volume

HFO : MAP, frequency, stroke volume, amplitude

c) 酸素化能 : P/F ratio, OI

d) $Paco_2$, pH

2) HFO 施行時間, および HFO 中止の理由

3) 合併症の頻度

a) barotrauma の頻度 : 気胸・皮下気腫・縦隔気腫

b) HFO に伴うその他の合併症

4) 新たな臓器障害の発生率

a) エントリーから 28 日後までの間に, 新たに発生した臓器障害の程度

b) scoring または, 不全臓器数 (生データを入力する)

Sofa score : 最大値 - エントリー時の値

5) 慢性肺障害の発生率

a) エントリー 28 日後, および, 6 カ月後の状態

b) 酸素投与, および, 人工呼吸器の補助を必要とする割合

c) P/F ratio, $Paco_2$

3. その他の項目

1) 鎮静薬使用量

2) 筋弛緩薬使用頻度

3) ステロイド使用頻度

4) 血液浄化施行頻度

5) 死亡原因

6) myopathy 発生頻度

4. treatment failure の扱い

treatment failure を含めた intention to treat で解析する。

【9】 測定項目

1. エントリー時

1) 診断名 (原疾患), APACHE II score

2) Lung Injury Score (LIS)

3) SOFA score or 不全臓器数

4) 酸素化能の指標 : P/F ratio, OI

5) 換気の指標 : $Paco_2$, pH

6) 換気条件 : FI_{O_2} , PEEP, PIP, Pplat, MAP, tidal volume, minute volume

2. エントリー後早期

1) 1 時間後, 3 時間後, 6 時間後, 12 時間後, 24 時間後, 48 時間後, 72 時間後, 96 時間後

2) 酸素化能の指標 : P/F ratio, OI

3) 換気の指標 : $Paco_2$, pH

SOFA score	0	1	2	3	4
Respiration	P/F > 400	P/F ≤ 400	P/F ≤ 300	P/F ≤ 200	P/F ≤ 100
Support				With Support	With Support
Coagulation	PLT > 15	PLT ≤ 15	PLT ≤ 10	PLT ≤ 5	PLT ≤ 2
Liver Bil (mg/dl)	< 1.2	1.2~1.9	2.0~5.9	6.0~11.9	> 12.0
Cardiovascular	No hypotension	MAP < 70	dopamine ≤ 5 or dobutamine	dopamine > 5 or epi ≤ 0.1 or NE ≤ 0.1	dopamine > 5 or epi > 0.1 or NE > 0.1
CNS GCS	15	13~14	10~12	6~9	< 6
Renal Crea (mg/dl) or Urine output	< 1.2	1.2~1.9	2.0~3.4	3.5~4.9 or < 500 ml/day	> 5.0 or < 200 ml/day

4) 換気条件

a) CV 群：F_IO₂, PEEP, Pplat (PC level), MAP, tidal volume, minute volume

b) HFO 群：F_IO₂, MAP, frequency, stroke volume or amplitude

3. エントリー—28 日目まで

1) SOFA score or MODS score or 不全臓器

数：毎日

4. エントリー—28 日後, および 6 カ月後

1) 酸素投与, および, 人工呼吸器の補助を必要とする割合

2) P/F ratio, PaCO₂

【10】 お願いと意見・質問の受け付け

このプロトコル (案) に対して, 会員諸氏に

ご検討いただき, 忌憚りの無いご意見をお願いいたします。なお, ご意見・ご質問は, プロトコル担当責任者・長野 修委員宛て, メールでの受け付けとさせていただきます。

メールアドレス：nagano@cc.okayama-u.ac.jp

引用文献

- 1) Amato MBP, et al : NEJM 338 : 347-354, 1998,
- 2) ARDS network ; NEJM 342 : 1301-1308, 2000
- 3) Gerstmann DR, et al : Pediatrics 98 : 1044-1057, 1996
- 4) Arnold JH, et al : CCM 22 : 1530-1539, 1994