

□ 原 著 □

ARDS 診断基準をめぐる問題点

竹 田 晋 浩^{*1} 石 坂 彰 敏^{*2} 藤 野 裕 士^{*3}
 福 岡 敏 雄^{*4} 長 野 修^{*5} 山 田 芳 嗣^{*6}
 武 澤 純^{*4}

日本呼吸療法医学会・多施設共同研究委員会

1. はじめに

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) は長年にわたる研究，治療の進歩にもかかわらず，いまだ死亡率は 30~70% と報告され，集中治療室で管理する重症疾患の中心的な病態の 1 つである¹⁾。現在，ARDS のような重症疾患に対しても臨床研究では大規模な randomized controlled trials (RCT) が多数行われるようになり，その結果の信頼性は高いものと評価されている。RCT の結果は強い根拠をもつものとして多くの臨床医に受け入れられるため，治療の選択に対し大きな影響を与える。そのため，ひとたび RCT で否定的な結果が出た場合に，現状ではその治療方法において再び RCT が行われることはあり得ないと思われる。しかし，たとえ RCT といえ，その研究におけるさまざまな制限や限界より，結果をそのまま受け入れるには注意が必要であり，RCT の結果を誤って解釈する危険性も考慮すべきである。ARDS に対しても新しい人工呼吸様式や新しい薬剤による多くの RCT が行われてきたが，その結果のほとんどは negative data であり，いまだ有効な新しい治療方法は提示できていない。

今回，われわれは日本呼吸療法医学会・多施設共同研究委員会による「ARDS に対する Clinical Practice Guideline」²⁾ を改定するに当たり，ARDS に関する多くの文献を調査した。その結果として，現在多くの医療関係者が ARDS に対するさまざまな研究を行っているにもかかわらず，新たな治療方法が見出されてこない原因の一つとして，アメリカ・ヨーロッパ・コンセンサス会議 (American-European consensus conference on ARDS: AECC) による ARDS 診断基準 (表 1)³⁾ に問題点があることが浮かび上がった。そこで今回のレポートでは AECC による ARDS の定義の問題点を中心として，今後 ARDS に対する研究，治療がどのように行われるべきであるかを記す。

2. 診断基準

現在，ARDS に関する臨床研究においては小規模な研究から大規模 RCT まで，多くの場合 AECC により作成された ARDS 診断基準が用いられている³⁾。また，臨床現場でもこの定義により ARDS を診断し治療戦略を考えている。この AECC の定義は単純で使いやすいものであることから，現時点において ARDS に対する新たな有効な治療方法が見出されず，依然として死亡率が高い状況を考慮すれば，ARDS の疫学的研究また治療法の臨床研究を実施するには有益なものであると思われる。

一方，AECC の診断基準はあまりに幅広いために，逆に診断において確実性，正確性が問題とされる。AECC の定義は簡潔で使いやすい診断基準

^{*1} 日本医科大学麻酔科集中治療室

^{*2} 慶應義塾大学医学部呼吸器内科

^{*3} 大阪大学医学部附属病院集中治療室

^{*4} 名古屋大学大学院医学研究科救急・集中治療医学

^{*5} 岡山大学医学部附属病院救急部

^{*6} 横浜市立大学大学院医学研究科生体制御・麻酔科学

表1 ARDSの定義（アメリカ・ヨーロッパコンセンサス会議）〔文献3〕日本呼吸療法医学会，急性呼吸不全実態調査委員会：ARDSに対する clinical practice guideline. 人工呼吸 16：95-115, 1999 より引用〕

- 1) 発症が急性である。
- 2) 胸部X線写真上，両肺野に浸潤陰影を認める。
- 3) 酸素化障害がある。動脈血酸素分圧（ PaO_2 ）と吸入酸素濃度（ FI_{O_2} ）の比（ $\text{PaO}_2/\text{FI}_{\text{O}_2}$ ）が200mmHg以下。
- 4) 測定できるのなら肺動脈楔入圧が18mmHg以下。または，臨床上左房圧の上昇を示す所見がない。

であるが，その基準となる4つの項目にはすべて問題がある。これらの4つの基準はあいまいで，わずか2つの positive criteria（両側肺の浸潤影，低酸素血症）と1つの negative criteria（心不全の否定）から作られており，診断基準とするには信頼性に乏しい⁴⁾。たとえば，胸部X線所見や $\text{PaO}_2/\text{FI}_{\text{O}_2}$ は prone position による体位変換や人工呼吸時の PEEP レベルなどの初期治療により容易にその値が変わってしまうことがある。胸部X線所見や酸素化能などはARDSの臨床経過などを調べるには有用かもしれないが，予後に関するARDSの重症度の評価にはならないと思われる。

信頼性の低い診断基準を使用すると病状の差よりもむしろ観察過程でのミス，見逃しにより診断されたり，されなかったりすることになる。このようなことから AECC の定義は ARDS 患者の異なる背景を考慮に入れるにはあまりにも幅広い定義であり，不十分である¹⁾。また AECC の定義は肺での生理学的異常にのみ焦点を絞っているため病因の違いは無視されることになる。AECC の定義に合致する程度の肺障害の異常所見は臨床においては ARDS に特有のものではない。酸素化能，肺コンプライアンス，PEEP レベル，肺浸潤影の範囲から肺障害を評価した場合，心原性肺水腫と ARDS は，区別がつかないことがある。本来は病変を起こしている肺標本から直接，病理学的な診断を行うのがベストであると思われる⁵⁾。しかしながら，臨床的に open lung biopsy は容易に行うことができず，また ARDS 症例に限ったことではないが，剖検が行われる機会は少ない。しかし ARDS 患者の肺胞液に存在するタンパクや炎症性肺障害における特定の生化学的マーカー（procollagen peptide III など）を調べれば，心原性肺水

腫と ARDS の2つを分け隔てることも可能である⁶⁾。

もう一つの問題点として AECC の定義は肺以外の臓器不全の存在をまったく評価していないことが挙げられる。ARDS は病名のとおり，さまざまな原因疾患に由来する症候群であり，その背景は多岐に渡る。また同様に原因疾患が異なることから ARDS という症候群へと発展する過程もそれぞれ異なるということを考慮していないため，原因となる背景の臓器不全の程度や病態生理が反映されていない。ARDS と診断されたときの肺以外の臓器不全の存在が予後を決定するのに重要な因子であると報告されている⁷⁾⁸⁾。純粋に呼吸不全が原因で死に至る ARDS 患者は9~16%に過ぎず，多くは他の臓器不全の進展により死亡すると報告されている^{9)~11)}。例えば National Institutes of Health ARDS Network により行われたリソフィリンの RCT の有効性は negative であった¹²⁾。しかし ARDS に対するリソフィリンの効果を調べているにもかかわらず，ほとんどの症例で肺以外に複数の臓器不全を合併していた。このような症例を対象にした場合，いかなる治療をもってしても，もともと患者の予後は相当に悪いことが予測される。言い換えれば，そのように重症な患者群に対して肺障害を対象とした薬を用いただけで全体の生存率を end point として評価すること事態が無意味である。また ARDS Network により行われた唯一有効とされた low tidal volume ventilation (6ml/kg) の研究では conventional tidal volume ventilation (12 ml/kg) と比べ予後を改善したと報告された¹³⁾。しかしこの研究は ventilator-induced lung injury に対しての研究であり，ARDS の原因疾患に対する治療研究ではな

い。また、ARDS の原因を目標とする治療については、今までの研究において end point を改善したとする RCT は報告されていない¹¹⁾。しかしながら、サブグループでの解析を行うと多くの RCT で、その治療効果が認められることがある。つまり、AECC による ARDS の定義は ARDS 患者に対しその治療効果を判定するには、患者背景はあまりにも heterogeneous になりすぎている。

3. 患者背景

ARDS の原因 (表 2) は AECC で述べられているようにさまざまであるが、最近の報告ではその原因として最も多いのは direct lung injury であるとされている。Arroligra らはアメリカ・オハイオで成人 ARDS の 76% が direct lung injury が原因であり、sepsis は 18%、その他の原因は 6% であったと報告している¹⁴⁾。Bersten らはオーストラリアからの報告で、direct lung injury が 57%、indirect lung injury が 43% であったと報告している¹⁵⁾。この中で direct lung injury の原因は肺炎が最多で、誤嚥、肺外傷と続き、Indirect lung injury では nonpulmonary sepsis が最多であった。Direct lung injury と indirect lung injury の両方が原因であった症例は 7% であった。

また、骨髄移植や臓器移植後の患者は ARDS を発症しやすいといわれている。その原因としては免疫抑制剤による肺炎の発症に伴う Sepsis によるものが最も重要な位置を占める。腎臓移植後の ARDS 発症を調査した研究では、42,190 人の腎

臓移植患者において 0.2% (86 人) が ARDS を発症したと報告している¹⁶⁾。この発症率はアメリカにおける 1 年間の ARDS 発症率 (5.1 人 / 10 万人) よりも有意に高率であった。一方では輸血後、急速に発症する呼吸不全 (transfusion-related acute lung injury) の報告がある¹⁷⁾。メカニズムは明らかでないが、この病態は ARDS と同様の臨床所見を示す。しかしその経過は一過性で多くは輸血後 30 分以内に発症しその後数時間以内に軽快していく。

このように ARDS の原因疾患はさまざまであり、その経過も異なっている。その中で現在、確認されていることは pulmonary ARDS と extrapulmonary ARDS は異なった病態であるということである。

4. 発症過程

感染、ショック、外傷などにより ARDS が生じる生化学的および炎症性メカニズムの解明により新しい定義が作り出されれば、新しい治療方法により反応する患者を特定することができるかもしれない。AECC の定義は ARDS が臨床上確認された時点での生化学的、免疫学的、病態生理学的な過程に基づいたものではない。つまり、ARDS に至る過程の homogeneity が欠如していることは異なった病態の患者を混同することとなる。たとえばウイルス性肺炎からの呼吸不全と敗血症性ショックからの呼吸不全では AECC の定義では同じように ARDS と診断することができ

表 2 ARDS の原因疾患 (アメリカ・ヨーロッパコンセンサス会議) [文献 3) より引用]

Direct insult : pulmonary etiology	Indirect insult : extrapulmonary etiology
Pneumonia	Sepsis
Aspiration	Sever trauma with multiple fractures
Inhalation injury	Shock
Pulmonary contusion	Acute pancreatitis
Fat emboli	Cardiopulmonary bypass
Near-drowning	Disseminated intravascular coagulation
Reperfusion injury	Burns
	Head injury
	Transfusion related

るが、生化学的、免疫学的、病態生理学的な過程はまったく異なったものである。

ARDSを導く inflammatory cascade は複雑であり、多くの過程が関与して炎症反応が活性化されている。たとえば胃内容物誤嚥や敗血症性ショックによる ARDS では好中球がその発症に関与しているが、細菌性肺炎では好中球は治療的役割を果たしている^{18)~20)}。敗血症から ARDS へと発展した症例では接着分子が増加しているが、外傷による場合は増加していない²¹⁾。また ARDS へと発展するような感染患者ではエンドトキシン血症がしばしば存在するが、多発外傷患者では見られない²²⁾²³⁾。結果として ARDS のメカニズムは各々の初期の病態生理学的変化により異なっているのである。よってこのような異なった過程が ARDS を導いていることより、AECC の定義によるすべての ARDS 患者が同じ治療に反応するとは考えられない。

このような状況で ARDS 患者が RCT に登録された場合には、治療方法がある特定のサブグループには効果が認められたが、治療に反応しない他のサブグループにより、その総合成績は効果のないものとして評価されることがある。例えばステロイドの使用がその 1 例として挙げられる。敗血症や細菌性肺炎による ARDS に対しステロイドは有効な治療方法ではないことは証明されているが、一方、chemical pneumonitis やある種の interstitial pneumonitis には効果が認められているのも事実である²⁴⁾。つまり RCT において治療効果を否定するような結果が出た場合でも、対象となった患者の選択方法、構成がその結果を評価するに当たり重要となる。複雑な発症過程を考慮せずに患者を AECC の定義により RCT に登録し、治療効果を調べることは難しく、また、意味のないものかもしれない。事実、いまだかつて、大規模 RCT において ARDS 患者の死亡率を end point とした場合、有効と確認された治療薬は一つもない。

5. 重症度

RCTs で死亡率が primary endpoint として用いられているとき、患者の予測死亡率が高い場合、

その研究に用いられた治療方法が真に効果があったのかどうか証明するためには膨大な患者登録が必要となる。APACHE や SAPS などの重症度判定による予測死亡率の推定は重要である。しかし ARDS の死亡率を評価するには適切ではないかもしれない。ARDS Network の RCT では APACHE III による 75% 以上の予測死亡率が認められたが、実際の死亡率はコントロール、治療群ともに 30~40% であった¹²⁾¹³⁾²⁵⁾。このように重症度において両群で差がなくても ARDS の重症度が同じであるとは言い切れない。

ARDS Network によるケトコナゾールの RCTs ではその有効性は見出せなかった²⁵⁾。しかし発症した ARDS には効果はなかったが、発症予防効果はあるかもしれないとする 2 つの研究ではケトコナゾールは ARDS の発症をコントロール群と比較し有意に低下させたと報告されている²⁶⁾²⁷⁾。重症度が厳密に評価され、この研究のように早い段階での患者登録が可能となれば治療効果が明確に現れてくるかもしれない。同様に prone position を行った RCT でも有意差は出なかった²⁸⁾。この研究では AECC の定義に従い患者は登録されていた。しかし、実際の臨床現場では背側に consolidation が強く現われる症例では、prone position は劇的に酸素化能を改善させ予後の改善が期待できる。このような症例による重症度、肺障害の過程を考慮せず研究が行われている。死亡率を endpoint にしている RCT を行う限りは ARDS の重症度を加味し補正された ARDS の予測予後評価が必要であろう。

6. まとめ

さまざまな原因から ARDS へ発展する過程を解明すべきである。それにより ARDS の重症度を定めることができる。また症状が変化していく臨床経過においてより早期に新しい治療方法の研究に登録することができ、さらに同一の過程をもつ適切な患者を登録することができる。そうすることにより特殊な治療に反応するであろう患者を標的にすることができる。また、予後を左右する臓器不全の存在は登録基準とされるよりも end point として用いることができるようになる。特

に炎症反応を評価するのにエンドトキシンやサイトカインは現在迅速な測定が可能であり、またベッドサイドでも測定することができるようになってきていて、これらメディエーターは登録基準の一つとして用いることができるであろう²⁹⁾³⁰⁾。ARDSの発症メカニズムを考慮した定義はAECCの定義のような簡便性はないかもしれない。しかし、同一の免疫学的、生化学的状態から生じる病態を判別することができれば、より早期に同一のグループを選び出すことが可能である。厳密な定義を用いればRCTへの登録患者数は制限されるであろうが、ARDSの治療成績を向上させるためには、このようにすることがより近道であると思われる。

ARDSの発症原因はいまだ解明されていない。これがRCTで背景の異なる症例を含む原因となっている。なぜある特定の患者がARDSに発展してしまうのか、さらなる研究が必要である。そのために今後はgenetic factorsの解析も必要となってくるであろう³¹⁾。将来はそれによりARDSの診断基準が明確にされることが期待される。

引用文献

- 1) Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, et al : Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome : Time for a reevaluation. *Crit Care Med* 28 : 232-235, 2000
- 2) 日本呼吸療法医学会, 急性呼吸不全実態調査委員会 : ARDSに対する clinical practice guideline. *人工呼吸* 16 : 95-115, 1999
- 3) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al : The American-European consensus conference on ARDS : Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 818-824, 1994
- 4) Rubenfeld GD : Epidemiology of acute lung injury. *Crit Care Med* 31 : S276-S284, 2003
- 5) Esteban A, Fernández-Segoviano P, Gordo F, et al : Correlation among clinical and post-mortem diagnosis of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 159 : A718, 1999
- 6) Chesnutt AN, Matthay MA, Tibayan F, et al : Early detection of type III procollagen peptide

in acute lung injury : Pathogenetic and prognostic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 156 : 840-845, 1997

- 7) Rubin D, Wiener-Kronish JP, Murray JF, et al : Elevated von Willebrand factor antigen is an early plasma predictor of acute lung injury in nonpulmonary sepsis syndrome. *J Clin Invest* 86 : 474-480, 1990
- 8) Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, et al : Identification of patients with acute lung injury : Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 1818-1824, 1995
- 9) Bersten AD, Edibam C, Hunt T, et al : Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian states. *Am J Respir Crit Care Med* 165 : 443-448, 2002
- 10) Montgomery BA, Stager MA, Carrico J, et al : Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 132 : 485-491, 1985
- 11) Ferring M, Vincent JL : Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? *Eur Respir J* 10 : 1297-1300, 1997
- 12) The ARDS clinical trials network : Randomized, placebo-controlled trial of lisofylline for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 30 : 1-6, 2002
- 13) The ARDS network : Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 342 : 1301-1308, 2000
- 14) Arroliga AC, Ghamra ZW, Pérez-Trepichio A, et al : Incidence of ARDS in an adult population of Northeast Ohio. *Chest* 121 : 1972-1976, 2002
- 15) Bersten AD, Edibam C, Hunt T, et al : Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian states. *Am J Respir Crit Care Med* 165 : 443-448, 2002
- 16) Shorr AF, Abbott KC, Agadoa LY : Acute respiratory distress syndrome after kidney transplantation : epidemiology, risk factors, and

- outcomes. *Crit Care Med* 31 : 1325-1330, 2003
- 17) Sillman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al : Transfusion-related acute lung injury : epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 101 : 454-462, 2003
- 18) Folkesson HG, Matthay MA, Hebert CA, et al : Acid aspiration-induced lung injury in rabbits is mediated by interleukin-8 dependent mechanisms. *J Clin Invest* 96 : 107-116, 1995
- 19) Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, et al : Biological markers of acute lung injury : Prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 1187-1205, 1997
- 20) Wiener-Kronish JP, Sakuma T, Kudoh I, et al : Alveolar epithelial injury and pleural empyema in acute P. aeruginosa pneumonia in anesthetized rabbits. *J Appl Physiol* 75 : 1661-1669, 1993
- 21) Moss M, Gillespie M, Ackerson L, et al : Endothelial cell activity varies in patients at risk for the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 24 : 1782-1786, 1996
- 22) Parsons P, Worthen G, Moore E, et al : The association of circulating endotoxin with the development of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 140 : 294-301, 1989
- 23) Donnelly TJ, Meade P, Jagels M, et al : Cytokine, complement and endotoxin profiles associated with the development of the adult respiratory distress syndrome following injury. *Crit Care Med* 22 : 768-776, 1994
- 24) Jantz MA, Sahn SA : Corticosteroids in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 160 : 1079-1100, 1999
- 25) The ARDS network authors for the ARDS network : Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *JAMA* 283 : 1995-2002, 2000
- 26) Yu M, Tomasa G : A double-blind, prospective, randomized trial of ketoconazole, a thromboxane synthetase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 21 : 1635-42, 1993
- 27) Slotman GJ, Burchard KW, D'Arezzo A, et al : Ketoconazole prevents acute respiratory failure in critically ill surgical patients. *J Trauma* 28 : 648-54, 1988
- 28) Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al : Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345 : 568-573, 2001
- 29) James EA, Schmeltzer K, Ligler FS : Detection of endotoxin using an evanescent wave fiber-optic biosensor. *Appl Biochem Biotechnol* 60 : 189-202, 1996
- 30) Berkova N, Karawajew L, Korobko V, et al : Development of an enzyme immunoassay for the measurement of human tumor necrosis factor-alpha (hTNF-alpha) using biospecific antibodies to hTNF-alpha and horseradish peroxidase. *Biotechnol Appl Biochem* 23 : 163-171, 1996
- 31) Matthay MA, Zimmerman GA, Esmon Ch, et al : Future research directions in acute lung injury. Summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *Am J Respir Crit Care Med* 167 : 1027-1035, 2003
-