

□ 特集 : ARDS/ALI □

## ARDS/ALI の病態と診断

竹田 晋浩\*

### 1. 病態

ARDS/ALI の本態は血管内皮と肺胞上皮 (肺胞隔壁) の透過性亢進による肺水腫である。発症機序に関してはこれまでさまざまな研究が行われており、好中球がその中心的な役割を果たしていると考えられているが、好中球減少状態の病態でも ARDS/ALI の発症は起こりえることが報告されており<sup>1)</sup>、未だ全容が解明されていないのが現状である。

基本的には発症の元になる病態により、マクロファージや好中球などの炎症細胞が活性化し、サイトカインなどのケミカル・メディエーターが放出されることが原因である。活性化した好中球は血管内皮細胞との接着が亢進し、好中球の肺血管内への集積が起こる。集積した好中球は肺胞マクロファージ由来の走化性因子などの影響を受け肺血管外へと遊走する。血管外へと遊走した好中球は肺間質および肺胞腔内に到達し、好中球エラストラーゼなどの組織傷害性物質が放出される。その後、肺血管内皮と肺胞上皮に高度の炎症が生じ細胞障害が引き起こされる。その結果、肺血管および肺胞上皮の透過性亢進が起こり、血漿成分を含んだ滲出液が肺胞腔内に漏れだし肺水腫の状態となる。同時に炎症による凝固線溶系の破綻により肺血管内に微小血栓が形成されることも原因の一つである。

また病理学的には diffuse alveolar damage (DAD) と呼ばれる肺障害である。特に敗血症による DAD では肺毛細血管内に血栓形成、好中球の凝集が顕著に現れ、肺胞隔壁は間質性水腫により腫脹し、フィブリンや赤血球が存在することもある。発症から 1 週間までの急性期では、間質性および肺胞性浮腫が生じ、硝子膜が形成される。I 型肺胞上皮細胞の壊死が起こり、肺血管内には白血球凝集、血管内皮細胞壊死、微小血

栓が生じる。1～2 週間経過した亜急性期には間質および肺胞の線維芽細胞反応が起こる。硝子膜の線維化が同時に起こり、II 型肺胞上皮細胞の過形成、肺動脈に器質化血栓が生じる。2 週間以降の慢性期にはリモデリングが進行する。線維化により肺胞壁は肥厚し小嚢胞性蜂巣性変化が起こる。II 型肺胞上皮細胞の過形成、牽引性気管支拡張、血管壁中膜肥厚、肺動脈内器質化血栓が認められるようになる。このためガス交換能低下は肺水腫によるシャントや拡散障害だけでなく、換気血流不均衡も大きく関与している。

### 2. 診断法とその問題点

ARDS/ALI は長年にわたる研究、治療の進歩にもかかわらず、米国では発症率は 10 万人あたり 79 人、いまだ死亡率は 40% 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<sup>2)</sup>。現在、ARDS/ALI 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持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/ALI 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、未だ有効な新しい治療方法は提示できていない。

多くの医療関係者が ARDS/ALI 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

\* 日本医科大学麻酔科学教室・集中治療室

表 1 ARDS/ALI の定義 (アメリカ・ヨーロッパコンセンサス会議)<sup>2)</sup>

- 
- 1) 発症が急性である
  - 2) 胸部レントゲン写真上、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<sub>2</sub>) と吸入酸素濃度 (FIO<sub>2</sub>) の比 (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>) が 200 mmHg 以下 (ARDS) / 300mmHg 以下 (ALI)
  - 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
- 

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/ALI 診断基準 (表 1)<sup>3)</sup> に問題点がある。現在、ARDS/ALI 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/ALI 診断基準が用いられている。また、臨床現場でもこの定義により ARDS/ALI 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/ALI 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/ALI 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<sup>4),5)</sup>。たとえば、胸部 X 線所見や PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> 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/ALI 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/ALI 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/ALI 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。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/ALI 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/ALI 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<sup>6)</sup>。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/ALI 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。

もうひとつの問題点として 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上げられる。ARDS/ALI 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/ALI 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も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/ALI 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<sup>7),8)</sup>。純粋に呼吸不全が原因で死に至る ARDS/ALI 患者は 9% から 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<sup>9)-11)</sup>。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<sup>12)</sup>。しかし ARDS/ALI 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。つまり AECC による ARDS/ALI の定義は ARDS/ALI 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。

さまざまな原因から ARDS/ALI へ発展する過程を解明すべきである。それにより ARDS/ALI 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持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。ARDS/ALI 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。このように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/ALI 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。

### 3. 画像診断

ARDS/ALI の画像診断には CT が陰影の検出や範囲を診断するのに優れている。特に高分解能 CT (high-resolution CT: HRCT) は病理学的な病気を反映するので、病状の進行を判断するのに有用であるが、CT ス

キャンでは ARDS/ALI の病変はいわゆる「びまん性」ではなく、不均一に分布している。

肺炎などにより生じる pulmonary ARDS/ALI は両肺野に非対称性の分布をとり、浸潤影が優位に分布することが多い<sup>13)</sup>。一方、敗血症などにより生じる extrapulmonary ARDS/ALI では左右対称性の分布で、すりガラス状陰影が優位であり、背側に浸潤影を認めることが多い。

また画像診断は原因、病態の進行状態などにより異なることが多い。急性期には、さまざまな範囲ですりガラス陰影や浸潤影が見られるが、肺障害が生じてから画像上陰影が現れるまでには、12 時間以上のずれが生じることもあり、発症初期には臨床所見と画像所見が合わないことがある。診断時の重症度や発症してからの期間は必ずしも肺の病理学的進展度を反映しているとは限らず、HRCT による病理学的進展度が治療にどの程度反応するかを見極めるのに有用だといわれている。HRCT にて牽引性気管支拡張像を伴う濃度上昇域が広範な症例ほど予後が悪い傾向にあり、逆にこの様な所見が乏しい病理学的に早期例には治療反応が期待される<sup>14), 15)</sup>。

### 4. 鑑別診断

ARDS/ALI の原因 (表 2) は AECC で述べられているようにさまざまであり、基礎疾患の鑑別が必要である。最近の報告ではその原因として最も多いの

表 2 ARDS/ALI の原因疾患 (アメリカ・ヨーロッパコンセンサス会議)<sup>2)</sup>

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

は direct lung injury であるとされている。Arroliga らはアメリカ・オハイオにて成人 ARDS/ALI 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<sup>16)</sup>。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<sup>17)</sup>。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。このように ARDS/ALI 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/ALI と extrapulmonary ARDS/ALI は異なった病態であるということである。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/ALI と診断することができるが、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/ALI 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<sup>18) -20)</sup>。敗血症から ARDS/ALI 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<sup>21)</sup>。また ARDS/ALI 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<sup>22) 23)</sup>。結果として ARDS/ALI 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。感染、ショック、外傷などにより ARDS/ALI 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。

また ARDS/ALI との鑑別が必要となる疾患としては、心原性肺水腫、急性間質性肺炎、肺炎、急性好酸球性肺炎、神経原性肺水腫などが挙げられる。心原性肺水腫は鑑別すべき最も重要な疾患である。基本的には急性心疾患によるものであるが心停止後の脳虚血によっても ARDS/ALI は引き起こされるため、心イベントだけで判断することは困難なときがある。肺動脈

楔入圧により判断することも可能であるが、肺動脈カテーテルをいつも挿入することは不可能であり、またその必要もない。心臓超音波検査にて判断するのが現実的な方法であろう。胸部 X 線写真では両側の肺水腫、心陰影の拡大、両側肺門部を中心とした浸潤陰影を示すことが多い<sup>24)</sup>。ARDS/ALI は心不全にも発生し、ARDS/ALI の 20% は左心不全を合併しているともいわれ、総合的な評価が必要である。急性間質性肺炎は急激に発症し病理学的に DAD を呈する疾患である。画像からは鑑別することは不可能に近いが、牽引性気管支拡張、下肺野有意で左右対象であることが多い<sup>25)</sup>。ARDS/ALI では基礎疾患が存在するのに対し、原因不明である。肺炎は両側性びまん性浸潤陰影を呈するときは ARDS/ALI と診断されるが、AECC の定義にはまらない場合は肺炎と診断する。急性好酸球性肺炎は画像上鑑別することは難しい。20-30 歳代の若年男性に多く、健常者に突然発症する。末梢血および BALF の好酸球増加が鑑別の決め手となる<sup>26)</sup>。ステロイドが著効し、中止後も再発しないことが特徴である。神経原性肺水腫はくも膜下出血などの中枢神経障害に伴う肺水腫である。脳圧亢進が交感神経興奮、内因性カテコラミンの増加を引き起こし、左心機能低下または肺静脈収縮により肺水腫が発症する。

## 5. 早期予防について

ARDS Network によるケトコナゾールの RCT ではその有効性は見出せなかった<sup>27)</sup>。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<sup>28) 29)</sup>。敗血症患者 44 人に診断後 24 時間以内にケトコナゾールを投与すると ARDS への進展 (投与群 15%、非投与群 64%)、死亡率 (投与群 15%、非投与群 39%) を有意に減らした<sup>28)</sup>。71 人の重症術後患者 (肝不全除く) に Ketoconazole を投与した場合、ARDS への進展 (投与群 6%、非投与群 31%)、ICU 滞在日数 (投与群 7 日、非投与群 15 日) を有意に改善させた<sup>29)</sup>。我が国で開発されたシベレスタットも海外で行われた RCT では有効性は証明されなかった<sup>30)</sup>。しかし本邦で行われた研究では、より軽症の段階で使用すれば重篤な呼吸不全への進行を防ぎ良い結果をもたらしたと報告されている<sup>31)</sup>。

ARDS/ALIはひとたび発症すれば、その予後は非常に悪い。よって予防的治療は生命予後を改善させるとともに、最終的には治療経過を短縮させ、医療経済上も有益な結果をもたらすと思われる。今後は薬剤を含めた予防的治療の研究が必要となるであろう。

#### 参考文献

- 1) McWhinney PH, Gillespie SH, Kibbler CC, et al. *Streptococcus mitis* and ARDS in neutropenic patients. *Lancet* 1991; 337: 429.
- 2) Gordon D, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353: 1685-93.
- 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* 1994;149:818-824.
- 4) 竹田晋浩、石坂彰敏、藤野裕士、福岡敏雄、長野修、山田芳嗣、武澤 純。ARDS 診断基準をめぐる問題点。人工呼吸 2004;21:38-43.
- 5) Takeda S, Ishizaka A, Fujino Y, Fukuoka T, Nagano O, Yamada Y, Takezawa J, Multi-Center Clinical Trial Committee, Japanese Society of Respiratory Care Medicine. Time to change diagnostic criteria of ARDS: Toward the disease entity-based subgrouping. *Pulm Pharmacol* 2005; 18: 115-119.
- 6) Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Gordo F, et al. Correlation among clinical and post-mortem diagnosis of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A718.
- 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* 1990;86:474-480.
- 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* 1995;152:1818-1824.
- 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* 2002;165:443-448.
- 10) Montgomery BA, Stager MA, Carrico J, et al. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:485-491.
- 11) Ferring M, Vincent JL. Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? *Eur Respir J* 1997;10:1297-1300.
- 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* 2002;30:1-6.
- 13) Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P, et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. *Radiology* 1999; 213: 545-552.
- 14) Ichikado K, Suga M, Muller NL, et al. Acute interstitial pneumonia: Comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1551-1556.
- 15) 一門和哉、村中裕之、具嶋泰弘、他。ARDS における高分解能 CT 所見の予後因子としての有用性について。平成 14 年度厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班報告書、2002。
- 16) Arroliga AC, Ghamra ZW, Pérez-Trepichio A, et al. Incidence of ARDS in an adult population of Northeast Ohio. *Chest* 2002;121:1972-1976.
- 17) 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* 2002;165:443-448.
- 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* 1995;96:107-116.
- 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* 1997;155:1187-1205.
- 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* 1993;75:1661-1669.
- 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* 1996;24:1782-1786.
- 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* 1989; 140: 294-301.
- 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* 1994;22:768-776.
- 24) Pelosi P, Crotti S, Brazzi L, et al. Computed tomography in adult respiratory distress syndrome: what has it taught us? *Eur Respir J* 1996;9: 1055-1062.
- 25) Tomiyama N, Muller NL, Johkoh T, et al. Acute respiratory distress syndrome and acute interstitial pneumonia: comparison of thin-section CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25: 28-33.
- 26) Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, et al. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1235-1239.
- 27) 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* 2000;283:1995-2002.
- 28) 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* 1993;21:1635-42.
- 29) Slotman GJ, Burchard KW, D'Arezzo A, Gann DS. Ketoconazole prevents acute respiratory failure in critically ill surgical patients. *J Trauma* 1988;28:648-54.
- 30) Zeiher B, Artigas A, Vincent JL, et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. *Crit Care Med* 2004; 32: 1695-1702.
- 31) Tamakuma S, Ogawa M, Aikawa N, et al. Relationship between neutrophil elastase and acute lung injury in humans. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17: 271-9.
-