

## □ 特集: ARDS/ALI □

## ARDS/ALIの人工呼吸療法 — 肺保護戦略とその問題点 —

妙中 信之\*

## 1. はじめに

人工呼吸、特に PEEP を併用した陽圧人工呼吸は、ARDS (acute respiratory distress syndrome) や ALI (acute lung injury) など急性呼吸不全患者を救命する上でなくてはならない役割を果たしてきた。しかし、この10年ほどの間、陽圧人工呼吸を行うことそのものが肺を損傷し患者の予後を不良にしている可能性があるとの指摘があり、低容量換気法を用いると救命率が上昇することが証明されるにいたって<sup>1,2)</sup>、人工呼吸法に関する研究や議論の矛先は、肺を保護しながら人工呼吸するための“肺保護戦略”に向けられるようになってきた。こうした中、わが国においては、日本呼吸療法医学会が「ARDS に対する Clinical Practice Guideline<sup>3)</sup>」を公表し、それを含めた形で日本呼吸器学会が「ALI/ARDS 診療のためのガイドライン<sup>4)</sup>」を公表し、肺保護に配慮した人工呼吸法について記載して、わが国における ARDS/ALI に対する人工呼吸療法もずいぶん整理されてきた印象がある。

本稿では、肺保護戦略とその周辺の話題について概説するとともに、現時点において残されている問題点は何か、海外で行われている臨床試験や、わが国の臨床現場における人工呼吸療法などについて整理してみようと思う。

## 2. 人工呼吸による肺傷害の発生機序

人工呼吸による肺傷害に関して ventilator induced lung injury (VILI) または ventilator associated lung injury (VALI) という概念があることが定着してきた。前者は主として動物モデルで、後者は臨床論文において使用されるが、同義語といってよい。高い気道内圧によって肺胞は過膨張して傷害されるが、それ以外に、

虚脱した肺胞が陽圧人工呼吸によって開放と閉鎖を繰り返す、このことが肺傷害につながる事が指摘されてきた。呼吸不全患者の肺病変は全肺で一様であるわけではなく、病変が強い部分の肺胞は圧がかかる吸気時には開き空気が入るが呼気では閉じて虚脱し、一呼吸ごとに開放と虚脱を繰り返している。肺胞壁細胞は開放時に急激に伸展され虚脱時には縮んでしまうことを繰り返すことになり、これが shear stress (ずり応力) となって肺傷害をきたす。陽圧人工呼吸に基づくこうした肺傷害の発生機序は、ほぼ定着して信じられていると考える。

## 3. 低容量換気法

肺保護療法として臨床的にはじめに話題となったものは低容量換気法であった。大規模 RCT (randomized controlled trial 無作為下比較臨床試験) によってその有用性が明らかにされた<sup>1,2)</sup>ことは重要な出来事であったが、その後、内容がセンセーショナルであった分、その有用性についての議論が大きく巻き起こった。また、具体的な換気条件設定をどうするのが最も肺に保護的かなども議論や研究の対象となったが、現在も決着を見ていないこともある。これらのことについて山田は、近年の海外臨床試験をレビューして明解な総説<sup>5)</sup>を公表している。読者には、ぜひ参照していただきたい。

## 1) 低容量換気法による予後の改善

1990 年ごろから、ARDS/ALI の患者を対象に、二酸化炭素の除去よりも一回換気量を減らし吸気時のプラトー圧を制限することを優先した人工呼吸 (低容量換気法) を行うことにより、従来の人工呼吸法よりも救命率が高くなることを示す報告がみられるようになってきた。中でも 1998 年の Amato ら<sup>1)</sup>と、2000 年の ARDS network による RCT (ARMA: Assessment of Respiratory Management in ALI and ARDS)<sup>2)</sup>は、2 つの人工呼吸法に明確な有意差があることを示すもの

\* 宝塚市立病院副院長 集中治療救急室室長

表 1 低容量換気法

報告者	一回換気量 (ml/Kg)		PaCO <sub>2</sub> (mmHg)		pH		救命率 (%)	
	LTV	control	LTV	control	LTV	control	LTV	control
Amato ら <sup>1)</sup>	6.1	11.9	58.2	35.7	7.19	7.37	62	29 (p<0.001)
ARDS Network <sup>2)</sup>	6.3	11.7	40	35	7.38	7.41	69	60 (p=0.007)

LTV = 低容量換気群 control = 従来的人工呼吸法群

表 2 ARDS/ALI の人工呼吸管理に関する海外臨床試験成績 (文献<sup>5)</sup> より引用改変)  
破線 (- - -) より上の 5 つが ARMA に反論する Meta-analysis<sup>6)</sup> の対象となった論文。

	一回換気量 (mL/kg)		プラトー圧 (cmH <sub>2</sub> O)		死亡率 (%)		p 値
	低一回換気量群	対照群	低一回換気量群	対照群	低一回換気量群	対照群	
	Stewart <sup>7)</sup>	7.2±0.8	10.8±1.0	22.2±3.9	28.5±7.2	50	
Brochard <sup>8)</sup>	7.1±1.3	10.3±1.7	25.7±5.0	31.7±6.6	47	38	0.38
Brower <sup>9)</sup>	7.3±0.1	10.2±0.1	24.9±0.8	30.6±0.8	50	46	0.6
Amato <sup>1)</sup>	6.1±0.2	11.9±0.5	30.1±0.7	36.8±0.9	38	71	<0.001
ARDSnet <sup>2)</sup>	6.3±0.1	11.7±0.1	25 ± 7	33 ± 9	31	39.8	0.007
Kallet <sup>10)</sup>	6.2±1.1	9.8±1.5	27.5±6.4	33.8±8.9	32	51	0.002
Villar <sup>16)</sup>	7.3±0.9	10.2±1.2	30.6±6.0	32.6±6.2	34	55.5	0.041

で、その後の人工呼吸のやり方に大きな影響を与えた。

2 つの RCT とも、ALI と ARDS 患者を対象に、一回換気量を 6ml/Kg に保った低容量換気群と 12ml/kg とした対照群とを比較し、前者で救命率が有意に高いことを示している。そして Amato らの報告<sup>1)</sup> では、患者の平均 PaCO<sub>2</sub> は低容量換気群で約 58mmHg であったとしている。すなわち、二酸化炭素の貯留を許容して一回換気量を低く保つほうが予後がよいのである (表 1)。

2) ARMA に対する批判 - 高容量が悪かったのではないかと?

一方、ARMA には異論も唱えられた。Amato らのもの、ARMA も含めこの前後で行われた 5 つの RCT をまとめた meta-analysis<sup>6)</sup> が発表され、6ml/kg が良かったのではなく 12ml/kg が多すぎたのではないかと

指摘して多くの議論を呼んだ。他の 3 つの RCT<sup>7-9)</sup> では、低容量換気群の一回換気量は約 7ml/kg、対照群は約 10ml/kg であり、両群の救命率の間にいずれも有意差がみられなかったからである (表 2)。その後、ARMA を支持する報告<sup>10)</sup> や反対する報告<sup>11)</sup> などが混在するが、多くの議論を経た結果、現時点では、一回換気量を大きくし過ぎることは肺の損傷を助長するものであり、12ml/kg 以上に増やしてはならないとして大筋でコンセンサスが得られているようである。一方、6ml/kg が適切な一回換気量かどうかについてはまだ議論があり、結論には至っていない。

山田はこれらの議論をレビューし、一回換気量の多寡の是非についてはいろんな議論がまだあることを指摘し、また、圧を切り離して容量のみの議論をすることは無意味なのかもしれないとも指摘している<sup>5)</sup>。

## 3) 容量制限と圧制限のどちらが重要か？

容量を制限すると当然、圧も制御される。容量制限と圧制限のどちらに意味があるかは重要な問題である。実際、臨床現場では、従圧式換気を用いて部分的換気補助を行っている症例で、プラトー圧がさほど高くないのに一回換気量が多くなってしまふことを経験することがあるし、10ml/kg を越えて換気していてもプラトー圧があまり上がらない症例で、わざわざ(6mL/kg 近くまでとはいわないまでも)換気量を減らす必要があるのかといった疑問を持つこともある。

このことに関する山田の指摘<sup>5)</sup>は興味深い。表2は山田の報告からの引用(一部改変)であるが、低容量換気の有用性(死亡率の有意の改善)を示した報告では、そうでない報告に比べて対照群の圧設定が高く、ほぼ32cmH<sub>2</sub>Oのところに線が引けることがわかる。しかし、換気量の設定では対照群の量設定に限界点は見出せない。山田は、①国際的な合意形成の流れは圧制限がより重要であるとする方向に向かっている、②高いプラトー圧が発生するときだけ高一回換気量は危険である、③圧制限を行う手段として低一回換気量は有用である、④通常の一換気量設定(8～10cmH<sub>2</sub>O)でプラトー圧が危険域を超えていない場合は一回換気量をそれ以上に減少させる必要はない、などと考えられると述べ、すべてのARDS/ALI患者において画一的に一回換気量を減少させるよりも、プラトー圧を制御することが大切であり、そのプラトー圧は30～35cmH<sub>2</sub>Oに設定し、できれば30cmH<sub>2</sub>O以下とすることが臨床的に重要であるだろうと結論している<sup>5)</sup>。

## 4. 肺に保護的な換気様式と適正換気条件

ここに、日本呼吸療法医学会・多施設共同研究委員会が作成した「ARDSに対するClinical Practice Guideline 第2版<sup>3)</sup>」(以下、ARDS CPGと略す)が推奨する換気様式と適性換気条件を引用する。それまでに発表されたRCTの結果を総合し、肺を保護しながら人工呼吸を行うことを考慮して作成されたものである。この換気条件などは、そのまま日本呼吸器学会の「ALI/ARDS診療のためのガイドライン<sup>4)</sup>」にも記載されている。

1) 適正換気条件<sup>3,4)</sup>

一回換気量は10ml/kg以下とし、12ml/kgを越えてはならない。呼気終末プラトー圧は30cmH<sub>2</sub>O以下

となるように設定する。吸入酸素濃度は、低酸素血症を防止するため100%から開始するが、すみやかに60%まで下げるのが望ましい。なお、体重はPredicted Body Weight (PBW)を用いる。ARMAをはじめ多くのRCTでも体重はPBWまたはDry Body Weightが用いられている。PBWの計算式と換算表は表3に掲げる。

表3 Predicted Body Weight 換算表<sup>2)</sup>。

計算式は次の通り：

男性 (kg) :  $50 + 0.91 \times [\text{身長 (cm)} - 152.4]$

女性 (kg) :  $45.5 + 0.91 \times [\text{身長 (cm)} - 152.4]$

身長 cm	男性	女性	身長 cm	男性	女性
134	33.3	28.8	160	56.9	52.4
136	35.1	30.6	162	58.7	54.2
138	36.9	32.4	164	60.6	56.1
140	38.7	34.2	166	62.4	57.9
142	40.5	36.0	168	64.2	59.7
144	42.4	37.9	170	66.0	61.5
146	44.2	39.7	172	67.8	63.3
148	46.0	41.5	174	69.7	65.2
150	47.8	43.3	176	71.5	67.0
152	49.6	45.1	178	73.3	68.8
154	51.5	47.0	180	75.1	70.6
156	53.3	48.8	182	76.9	72.4
158	55.1	50.6	184	78.8	74.3

男女とも、身長1cmの増減に応じて、体重は0.19kg増減する。女性は同じ身長の男性に比べ4.5kg少ない。

2) 換気様式と換気条件設定の実際<sup>3,4)</sup>

## i) 調節換気 (assist control ventilation, A/C)

肺を損傷しないための調節換気としては、VCV (volume control ventilation) よりもPCV (pressure control ventilation) が望ましい。VCVでは換気量を確保できる利点があるが、肺障害が強い症例では最高気道内圧の上昇が起こりやすい。PCVでは換気量は肺コンプライアンスにより変化するが、気道内圧の上昇が起こらない点から肺保護を考えると有利である。PCVの初期設定として気道内圧は15～25cmH<sub>2</sub>O、吸気時間は0.7～1.0秒とし、一回換気量が10ml/kg以下であることを確認する。呼吸数は10～30回/分とする。換気量低下によるPaCO<sub>2</sub>の上昇は許容し(高二氧化碳許容人工換気)、限界値の目安としてpH>7.2でPaCO<sub>2</sub><80mmHgとする。VCVを選択する場合は、一

回換気量は 10ml/kg 以下とし、吸気終末のプラトー圧が 35cmH<sub>2</sub>O を越える場合は一回換気量を低下させる。PaCO<sub>2</sub> の上昇は PCV と同様に許容する。

## ii) 部分的換気補助

SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation) では、強制換気と自発呼吸の呼吸数の合計が 30/分を超えないように強制換気回数を 10 ~ 20/分の間で設定する。自発呼吸の呼吸仕事量を軽減するために PSV (pressure support ventilation) を併用する。

PSV による部分的換気補助のみで補助する場合は、呼吸数が 30 回/分以下となるよう支持圧を 15 ~ 25 cmH<sub>2</sub>O に設定する。

## 3) 臨床における問題点など

以上の換気設定などに対して著者にはほとんど異論がないが、臨床現場で患者に接していると、必ずしもすべての患者に画一的に換気条件設定ができないことがあることに気付く。

「一回換気量は 12ml/kg を越えてはならない」とあるが、これは ARMA に対する反論の中の 12ml/Kg では害がありそうだという議論を意識してのものである。しかし、たとえば慢性呼吸不全が急性増悪した症例や、麻薬などで深く鎮静された症例などに、PCV を用いた A/C による補助換気や、SIMV や PSV によって部分的補助換気を行うと、圧を危険域以下に設定していても吸気時間が延長して一回換気量がどうしても増加 (>12ml/Kg) してしまうことがある。このような症例において、圧設定や換気量設定をどのようにすればよいのかは悩ましい。たとえば調節換気とし呼吸数設定を上げて一回換気量を減らすようにすることも試みるが、必ずしもうまくいかない。いずれにしても、症例により画一的な換気条件で換気するのは難しい場合がある。

また、VCV における流量パターンは矩形波によるために、肺障害の程度が強い症例では吸気終末に最高気道内圧 (プラトー圧) が高くなってしまい問題となるが、最近では VCV においても吸気の初期に流量を多くした漸減波による換気が可能となった人工呼吸器も出てきて、PCV と同様に気道内圧上昇を抑えながら換気量を保障できるものがある。

## 5. 高二酸化炭素許容人工換気 (permissive hypercapnia, PHC)

肺を保護するために一回換気量を減らすと、患者の重症度が高い場合は高二酸化炭素血症 (hypercapnia, HC) となり、それにとまって呼吸性アシドーシス (hypercapnic acidosis, HCA) が招来される。PHC とは、あくまで一回換気量を減らした人工呼吸を行うために、あえて二酸化炭素の貯留を許容することを指している。ごく最近では、PHC に関する目立った知見は見当たらないようである。

### 1) HC/HCA の生体への影響と禁忌症例

HC/HCA が臓器機能におよぼす影響は循環系と中枢神経系に対するものが重要であるが、その臓器への直接作用と自律神経系を介しての間接作用を合わせたものとなる<sup>12)</sup>。

心筋収縮力は HC により抑制されるが、生体内では交感神経系が刺激されカテコールアミンが分泌されて心拍数と一回拍出量が増加し心拍量は増加する。心筋酸素消費量は増大するので、冠状動脈疾患を有する患者では注意を要する。末梢血管は二酸化炭素により拡張するが、交感神経系の興奮により収縮し、結果として末梢血管抵抗はやや低下する。静脈容量血管は収縮し、前負荷は増大、後負荷は減少して心拍出量は増加に向かう。血圧は、心拍出量の増加が末梢血管抵抗の低下を凌駕することにより上昇するか変化しない。

中枢神経系では、軽度の意識低下をきたし痙攣の閾値を下げる。呼吸ドライブは増強される。血管拡張と血圧の上昇により脳血流が増加し頭蓋内圧は上昇するので、脳腫瘍や頭部外傷患者などでは注意を要する。高い PEEP を併用することなども関与すると、中枢神経系合併症を発生する頻度は高いと考えなければならない。

PHC の禁忌症例についての見解は必ずしも一致していない<sup>12)</sup>。Amato ら<sup>1)</sup>の研究と ARMA<sup>2)</sup>における除外症例をみると、頭蓋内圧亢進をはじめ似たような状況の症例を除外しているが、冠状動脈疾患については前者は除外しているが後者ではそうではない (表 4)。後者では慢性肝疾患を除外している。他に、冠状動脈疾患、心不全、肺高血圧症、頭部外傷などはリスクが高いとするものもある。

### 2) HC/HCA はどこまで許容できるか

HC/HCA は生体にさまざまな影響を及ぼすので、そ

表4 低容量換気 (permissive hypercapnia) の適応除外症例<sup>12)</sup>

Amato ら <sup>1)</sup>	ARDS Network <sup>2)</sup>
70歳以上または14歳未満	18歳未満
頭蓋内圧亢進	頭蓋内圧亢進
神経筋疾患	神経筋疾患
肺生検あるいは肺葉切除術後	重症慢性肺疾患
1週間以上の人工呼吸	36時間以上経過した症例
圧外傷(気胸、気縦隔、皮下気腫)の既往	6カ月以内の死亡率50%以上の疾患
治療に反応しない進行性アシドーシス	妊娠、Sickle cell disease
冠状動脈疾患	1kg/cm以上の肥満
末期症例	30%以上の火傷
	骨髄移植術後、肺移植術後
	慢性肝疾患

れをどこまで許容できるかは大きな問題である<sup>12)</sup>。全身麻酔中に誤って二酸化炭素を吸入させ PaCO<sub>2</sub> が 200mmHg 以上に上昇し、pH が 7.0 以下になったが障害なく回復したとする例や、2 日間にわたって重度の呼吸性アシドーシスに陥ったが問題なく回復した小児例の報告がある。しかし、PHC を適応するにあたって PaCO<sub>2</sub> と pH をどの程度にすればよいかは結論が出ていない。Amato らの報告<sup>1)</sup> では、低容量換気群の pH は約 7.2、PaCO<sub>2</sub> は約 58mmHg となっていた。現在のところ、PHC に関する臨床の報告をみると pH を 7.15 ~ 7.25 の範囲までは許容するとしているものが多く、日本呼吸療法医学会の ARDS CPG<sup>3)</sup> では pH > 7.2、PaCO<sub>2</sub> < 80mmHg を目安としている。しかしながら、著者は PaCO<sub>2</sub> を 2 週間以上にわたって 80mmHg 以上に維持した症例を経験し、一日の最高 PaCO<sub>2</sub> が 100mmHg となった日数が 18 日にわたった症例を知っているが、いずれも障害なく回復した。おそらく、HC/HCA は、どの程度まで許容できるかの限界について確たる根拠がないものの、PaO<sub>2</sub> が保たれており循環状態が破綻したり中枢神経系が障害されたりしなければ、生体は意外に寛容に適応するものと考えられる。

### 3) 鎮静など

PHC 患者では麻薬などを併用した深い鎮静と、場合により筋弛緩薬の投与が必要となる。人工呼吸中の鎮

静は PHC を行う場合に限らず肺保護療法を行うには必須のものであるが、少なくともわが国にはきちんとしたガイドラインがないのが現状である。早期の整備が望まれる。著者は、PHC を維持するための鎮静薬としてプロポフォールかミダゾラム持続静注を用い、鎮痛薬は必ず併用し、主としてブプレノルフィン持続静注 (0.2 ~ 0.6mg/日) を用い初日は鎮静深度を深めに維持している。1 ~ 2 日経過すると、腎機能が正常であれば pH は代謝性に補正されてきて PaCO<sub>2</sub> は比較的容易に許容されるようになる。ただし、腎機能障害のある症例ではこうはいかないと考えられる。

### 6. 吸入酸素濃度 (FIO<sub>2</sub>) と open lung approach

人工呼吸を行う場合、「FIO<sub>2</sub> は低酸素血症を防止するために 1.0 で開始するが、PaO<sub>2</sub> を見ながらできるだけ早急に 0.6 まで下げる」という意味の記載は、ARDS/ALI に限らずどの教科書にもみられることである。FIO<sub>2</sub> を急いで下げるのは、動物実験において高濃度酸素が肺を障害することが証明されていることや、活性酸素が組織を障害することが広く知られていることによる。FIO<sub>2</sub> を下げることも肺保護戦略の一つである。

#### 1) open lung approach

VILI の発症機序のひとつが肺胞の開放・虚脱の繰り返しであるとするれば、肺胞を常に開いた状態に保つ

ために PEEP を高く維持する open lung approach には肺を保護する意味があるはずである。ARDS に対する低容量換気法についての近年の報告をみると、PEEP は低いものでも 10cmH<sub>2</sub>O 近くに設定され、open lung approach を意識した治療群では 15cmH<sub>2</sub>O 以上にも高く設定しているものがある<sup>13)</sup>。また、動物実験で ARDS を作成し、十分高い PEEP で換気した群と不十分な PEEP で換気した群を比較すると、前者では肺内のサイトカイン産生が有意に減少し、肺傷害が防止される可能性があることを示唆する報告がある<sup>14)</sup>。PEEP を高く設定することが肺に対しては保護的であることを示す実験結果であると考えられる。

こうした中、ARDS Network は、「高い FIO<sub>2</sub> で低めの PEEP」と「低めの FIO<sub>2</sub> で高めの PEEP」のどちらが救命率が高いかを検討する RCT を行っている (ALVEOLI:assessment of low tidal volume & elevated end-expiratory volume to obviate lung injury)<sup>15)</sup>。この研究は中間報告で有意差が生まれず途中で打ち切られてしまった。この研究に対して山田は、① PEEP を高く設定することにより酸素化が改善し肺泡の開放・虚脱を防止するメリットと、結果として高くなったプラト-圧による過膨張などが肺傷害を悪化させるデメリットが拮抗したために差が出なかった可能性があること、② PEEP を高く設定しても (約 14cmH<sub>2</sub>O) 予後を悪化させないことを示した結果ともいえる、と指摘している<sup>5)</sup>。しかし、逆に、この研究で用いられた PEEP は低設定群でも 9cmH<sub>2</sub>O 程度であり、PEEP はこのくらいですでに十分であるということもできる。

## 2) PEEP に関する新しい RCT

低容量換気法と高い PEEP を組み合わせて予後が改善したとする新しい RCT<sup>16)</sup> が報告されている。治療群の一回換気量は 7.3ml/kg で PEEP は 14.1cmH<sub>2</sub>O、対照群は 10.2ml/kg で 9.0cmH<sub>2</sub>O の設定である。ICU 死亡率は治療群で 32%、対照群で 53% であった。この研究では 1 回換気量も同時に変更しているために PEEP 単独の効果が証明されたものではないが、山田は、この程度の 1 回換気量の違いでは過去の RCT で死亡率に差が認められなかったものが多い<sup>7-9)</sup> ことを考慮して、少なくとも PEEP を高く設定することの効果があった可能性が高いと指摘している<sup>5)</sup>。また、標準的な人工呼吸管理を一定期間行ったあとも ARDS の診断基準を満たしている重症例を対象としていること

から、高い PEEP を用いた open lung approach は、より重症の症例に有効なのかもしれないとも述べている<sup>5)</sup>。この研究では PEEP を高く設定しても 1 回換気量を低く設定していることから、ALVEOLI の高 PEEP 群のように最高気道内圧があがるといったことがなかったことも、予後を不良にしなかった原因といえるかもしれない。

## 3) 適切な PEEP

日本呼吸療法医学会の ARDS CPG<sup>3)</sup> では、PEEP は「初期設定としては 5cmH<sub>2</sub>O とし、低酸素血症がみられるものでは 3～5cmH<sub>2</sub>O きざみに上げ、上限を 20cmH<sub>2</sub>O までとする」と記載している。ここでは、PEEP は酸素化を改善させるための手段として用いられている。PEEP はもともと酸素化を改善するものとして考案され古くから用いられてきたものであるが、その PEEP が肺保護療法としても重要な意味を持っていたと考えられることには興味深いものを感じる。

いずれにしても、PEEP は肺保護戦略の一つの手段として重要なものであることは間違いないように思われる。しかし、残念ながら、まだ個々の症例にどの程度の PEEP を用いるのがよいのかの結論は出ていない。PV 曲線上の低位変曲点 +2cmH<sub>2</sub>O という設定法は一時注目をあびたし最近の論文にもみられるが<sup>16)</sup>、臨床現場で用いるには不完全であると考えられている<sup>5)</sup>。さらなる研究が必要であるが、今のところ、循環抑制や頭蓋内圧上昇などが問題とならない限り PEEP は高めに設定しておくのが肺保護の観点から良いように思われる。

## 3) リクルートメント手技 (RM: recruitment maneuver)

RM とは、虚脱した肺泡に一時的に高い圧をかけて含気を取り戻させることをいう。人工呼吸中におこる肺泡の虚脱・開放の繰り返しを防ぐため RM によりまず肺泡を開放し、PEEP を併用して呼気時の虚脱を防ぐという意味合いがある。

前述の Amato らの研究<sup>1)</sup> では RM の後に高めの PEEP を設定していたが、ARMA<sup>2)</sup> では酸素化効果が少ないとして途中で中断されている。また、①まだ標準的なやり方が存在しない、② 40～60cmH<sub>2</sub>O もの高い圧をかけると気胸など圧外傷の危険を伴う、③施行中に患者が咳をするとさらに高圧がかかるので十分な鎮静が必須であり場合により筋弛緩も必要となる、④循環抑制がある、などの問題点もある<sup>13)</sup>。今のところ

RMを行って予後が改善されたとする RCT はなく、日本呼吸器学会のガイドライン<sup>4)</sup>でもその実施を推奨する臨床データはないとしている。

## 7. 高頻度振動換気

(HFOV: high frequency oscillatory ventilation)

一回換気量を解剖学的死腔量程度まで下げることのできる高頻度換気法は、究極の低容量換気法といえる。特に、新生児領域で使用されている HFOV は、成人用の人工呼吸器の開発によって ARDS にも使用が可能となり、その効果が試されているところである。わが国でも日本製の成人用 HFOV 人工呼吸器 (R100、メトラン社製) が発売され臨床応用が始まっているし、日本呼吸療法医学会・多施設共同研究委員会は HFOV の有効性を示す RCT を計画したことがあった。動物実験では、通常の低容量換気法に比較して HFOV で酸素化の改善がみられるほか、肺胞洗浄液中の細胞数の増加やサイトカイン濃度の増加が抑制され、肺保護効果がありそうだという<sup>17)</sup>。これまでに発表された RCT では、低容量換気法を行った群に比較し HFOV 群で死亡率の低下傾向がみられており ( $p=0.102$ )<sup>18)</sup> 有望視されるものの、まだ有意差が得られるにはいたっていない。

HFOV では、人工呼吸器によって作られる気道内圧の振幅 (アンプリチュード) を大きくしても、高頻度で吸気呼気を繰り返しているため気道抵抗による減衰の影響を受けやすく、気管チューブや気管支の分枝に伴い末梢気道に行けば行くほど振幅は小さくなって肺胞レベルでの圧変動は非常に小さい<sup>19)</sup>。このことが肺胞の虚脱・開放の繰り返しを起さず肺胞へのストレスを小さくすることにつながるが、一方で、従来の換気法の吸気時にかかっていたプラトー圧分の圧がかからないことになり、肺胞は虚脱しやすくなってしまふ。そのため HFOV では、従来の換気法から移行する場合、+5 ~ 10 cmH<sub>2</sub>O 程度高い平均気道内圧に設定して換気したり、また、換気中に定期的に RM を行って肺胞虚脱を防止したりする必要がある<sup>19)</sup>。最近、RM を併用しながら HFOV を行うと良好な結果が得られそうだとする新しいパイロットスタディ<sup>20)</sup>が報告されている。HFOV は従来の換気法に比べて繁用されていない換気法であり、まだその方法論に工夫の余地があるように思われる。今のところ、従来の換気法では対処できな

い重症 ARDS に対して酸素化を改善するなどの効果は明らかになっており、プロトコルを組み直した RCT が行われることを期待したい。

## 8. おわりに

肺保護戦略とその周辺の話について概説し、いくつかの問題点について述べた。低容量換気法の有用性が証明されたことは人工呼吸法を見直す近年の大きな出来事であり、その後、肺保護戦略についての研究が進むきっかけとなった。また、PEEP は肺胞の開放・虚脱を防止して肺保護的に働くものとして臨床的にも証明されつつある。しかしながら、プラトー圧の制限は 30cmH<sub>2</sub>O 程度までがよいだろうとするものの、個々の症例ごとに 1 回換気量や PEEP をどのくらいに設定するか、などの問題ははまだ完全には解決されていない。HFOV は有用性がまだ証明されていないが、肺保護戦略として有望視される。このほか、PHC やわが国の ARDS/ALI に対する人工呼吸療法ガイドラインにも触れた。肺保護戦略についての研究は今後も進んでいくものと思われる。

## 参考文献

- 1) Amato MBP, et al: Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-354
- 2) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308
- 3) 日本呼吸療法医学会・多施設共同研究委員会: ARDS に対する Clinical Practice Guideline 第 2 版 人工呼吸 2003;21:44-61
- 4) 社団法人日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会編: ALI/ARDS 診療のためのガイドライン 秀潤社 (東京) 2005 年
- 5) 山田芳嗣: ALI/ARDS 臨床研究の成果と課題 海外臨床試験の動向 人工呼吸管理 呼吸器 NEWS & VIEWS 2006 Winter;No.29:pp4-7 ライフサイエンス出版 (東京) 2006 年
- 6) Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, et al: Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low

- tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1647-1653
- 7) Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al: Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998;338:355-61
  - 8) Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al: Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume Reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831-8
  - 9) Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al: Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999;27:1492-8
  - 10) Kallet RH, Jasmer RM, Pittet JF, et al: Clinical implementation of the ARDS network protocol is associated with reduced hospital mortality compared with historical controls. *Crit Care Med* 2005;33:925-9
  - 11) Deans KJ, Minneci PC, Cui X, et al: Mechanical ventilation in ARDS: One size does not fit all. *Crit Care Med* 2005;33:1141-3
  - 12) 妙中信之:ALI/ARDS 治療の最新の進歩 Permissive hypercapnia 現代医療 2002;34:2068-2073
  - 13) 藤野裕士:肺リクルートメント手技 呼吸器ケア 2005;3:100-102
  - 14) Takeuchi M, Goddon S, Dolnikoff M, et al: Set positive end-expiratory pressure during protective ventilation affects lung injury. *Anesthesiology* 2002;97:682-692
  - 15) Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al; National Heart and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327-36
  - 16) Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, et al: A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome; a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006;34:1311-8
  - 17) 長野 修、時岡宏明、氏家良人:ALI/ARDS に対する肺保護戦略 ICU と CCU 2003;27:181-190
  - 18) Derdak S, Mehta S, Stewart TE, et al: High frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults; A randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:801-8
  - 19) 中根正樹:高頻度換気 沼田克雄、安本和正編: Clinical Engineering 別冊 人工呼吸療法改訂第四版 pp42-48 秀潤社(東京) 2007
  - 20) Ferguson ND, Chiche JD, Kacmarek RM, et al: Combining high-frequency oscillatory ventilation and recruitment maneuvers in adults with early acute respiratory distress syndrome: The Treatment with oscillation and an Open Lung Strategy (TOOLS) Trial pilot study. *Crit Care Med* 2005;33:479-486
-