

特 集
NPPV

急性心不全(心原性肺水腫)に対する NPPV

竹田晋浩

I. 急性心原性肺水腫に対する
NPPVの有用性

NPPV (CPAP と Bilevel-PAP) の適応となると考えられている急性呼吸不全において急性心原性肺水腫は非常に強いエビデンスが確認されており、NPPV (第一選択は CPAP モード) の絶対適応となる¹⁾。現在、急性心原性肺水腫に対する呼吸管理での第一選択は NPPV である。様々な病態が肺水腫を引き起こす原因となるが、その中でも心原性肺水腫による呼吸不全は最も頻度が高く、かつ重症になりやすい病態である。急性肺水腫は肺胞への水分の濾出、肺コンプライアンスの低下、気道抵抗の増加が起こり、呼吸不全を呈してくる^{2, 3)}。低酸素血症に対しては positive end-expiratory pressure (PEEP) を用いた人工呼吸が必要となり、高度の低酸素血症をきたす場合は酸素投与を行うだけではいけない。直ちに PEEP を用いた人工呼吸を行うべきである⁴⁾。PEEP は平均気道内圧を上昇させ肺の虚脱箇所への換気を改善、機能的残気量の増加、酸素化能の改善、呼吸仕事量の減少、左室後負荷の減少により血行動態に対し有益な影響を与える^{5, 6)}。たとえば、うっ血性心不全は起座呼吸のため肺動脈カテーテルの挿入が不可能であったり、心エコーを行うための十分な体位がとれないことにより心機能の評価ができない場合がある。このような場合、NPPV は非常に有効である。その効果は早ければ開始後、5分もすれば現れてくる。患者は呼吸苦が和らぎ、酸素化能が改

善され仰臥位を取ることができるようになり、十分な検査による病態の評価が可能となる。

II. 器 機

急性肺水腫患者においては、分時換気量の増加、頻呼吸、短い吸気時間などによって最大吸気流速が 60L/min 以上にもなり、また高度の低酸素血症を生じている。この場合、使用される人工呼吸器は吸入酸素濃度を 100% にすることができるもの、フロージェネレーターが呼吸サイクルの始めから終わりまで、目標とする CPAP レベルを維持できるものでなければならぬ。よって、目標とする動脈血酸素分圧、PEEP レベルの低下を防ぐためには高濃度酸素、高流量が必要となるので高性能の NPPV 専用人工呼吸器を用いるべきである。我々の施設では 1992 年から NPPV を開始しているが当時は BiPAP S/TR (Respironic 社) を用いていた。この機種はルームエアーを取り込んでいるため、酸素を呼吸器回路の側腔より投与する必要がある。我々の調べではどんなに酸素流量を上げても吸入酸素濃度は最大 70% が限界であり、換気量が多い場合は 50% 以下となるが多かった。また、実際に CPAP は非常に効果が出ているが頻呼吸による吸入酸素濃度の上昇が足りずに、あと一歩 PaO₂ を上昇させることができずにやむなく気管挿管に移行した例を何例も経験している。1997 年より現在までは吸入酸素濃度を 100% にできる NPPV 専用人工呼吸器の BiPAP Vision[®] (Respironic 社) を用いている。

Ⅲ. CPAP

急性心原性肺水腫による急性呼吸不全に対するNPPV (CPAPモード)の有効性は確認されている。心原性肺水腫における水分過剰、心収縮力低下の状態に対しcontinuous positive airway pressure (CPAP)による人工呼吸を行うと胸腔内圧の増加が静脈灌流の減少、左室後負荷の減少により血行動態に対し有益な影響を与える。CPAPは肺動脈楔入圧 (pulmonary artery wedge pressure : PAWP)が12mmHg以上の時は心拍出量を増やすが12mmHg以下の時は減少させる⁷⁾。またCPAPは心不全状態においてheart rate variabilityを増加させる⁸⁾。つまり急性肺水腫に対しCPAPはLife savingであると共に治療方法の一つであるといえる。NPPV (CPAP)は高濃度酸素投与と比べ有意な呼吸数減少、PaO₂/FiO₂上昇、血行動態の改善、気管挿管減少をもたらした^{6), 9~11)}。我々は急性心原性肺水腫による低酸素性急性呼吸不全患者30例に対しNPPV (CPAPモード)とマスク酸素投与による従来の治療方法とを比較検討した¹⁰⁾。NPPVが血行動態、酸素化能を早期に有意に改善させ、気管挿管への移行とICU滞在日数、死亡率を減少させることを確認した。特に頻脈の改善がNPPV群で早期に認められたことは重要である (これに伴いSVIも増加)。呼吸不全に関与する頻脈は心原性肺水腫における虚血心筋に対する最大の危険因子で、心筋の酸素消費量を増やし、局所の心筋虚血をより悪化させる。頻脈の治療は心不全患者では非常に重要なポイントの一つである。NPPVによる血行動態の改善は交感神経系の興奮による心血管系へのストレスを取り除いたと考えられる。また呼吸仕事量の増加は心臓への負担を増やす。呼吸仕事量を減少させるのはNPPVの優れた点の一つである。NPPVは、より早い血管外肺水分量の減少と換気血流比の改善により酸素化能と肺胞換気量の増加をもたらす頻呼吸を改善する。頻脈改善の理由の一つは患者の呼吸苦が無くなったことが原因でもあろう。

Ⅳ. Bilevel-PAP

その後、心原性肺水腫に対してCPAPよりもBilevel-PAPがさらに優れた方法ではないだろうかと研究が行われた^{12~17)}。そんな中でBilevel-PAPを行うと急

性心筋梗塞 (AMI) を併発しやすくなるのではないかとという1つの疑惑がでてきた。MehtaらはBilevel-PAPはCPAPと比べAMIの発症が多いと報告した¹²⁾。この報告ではBilevel-PAP14例のうち10例がAMIに進展したとしているが、14例中心電図上虚血性変化が13例に、10例に胸痛発作がstudy entry時に認められている。つまり初めからこの10例はAMIだった可能性が高い。その後、同様の報告はなくNPPVがAMIを引き起こすということは否定的である^{13~16)}。Masipらは心原性肺水腫に対しBilevel-PAPはconventional oxygen therapyに比べ気管挿管への移行率は低いと報告した (1/19例 vs 6/18例, p = 0.037)¹⁵⁾。またNavaらはBilevel-PAPはより早期にPaO₂/FiO₂、PaCO₂、dyspneaを改善、AMIの発生率は増加しないと報告している¹⁶⁾。しかしながら最近の報告では急性心原性肺水腫に対してはCPAPモードがBilevel-PAPモード、マスク酸素投与よりも生存退院をさせる率が高く (p = 0.029)、より有効だと報告されている¹⁷⁾。

また我々はショックを除いたAMIに合併する心原性肺水腫による低酸素性急性呼吸不全患者に対しNPPV (CPAP)の効果を検討した¹¹⁾。NPPVは24時間後の血行動態、酸素化能を有意に早く改善し、気管挿管への移行、ICU死亡率を減少させ、AMIに合併する急性肺水腫に対し有効な治療方法であることが確認された。心筋梗塞後、stunned myocardiumになっている心筋の機能回復は呼吸、循環系の機能回復によりもたらされる¹⁸⁾。酸素化能の回復は心筋収縮力回復の要因の一つであり、NPPVはその効果を十分にもたらすと思われる。我々のこれまでの検討ではAMIによる心原性肺水腫に対するNPPV (CPAP)の効果 (成功率78%)はAMI以外の心原性肺水腫症例 (成功率87%)に比べ有効率はやや低いが、その有効性は十分なものでありAMIにおいてもNPPV (CPAP)の積極的な使用が推奨される。

Ⅴ. 無効症例

特に注意すべき状態は、1)低酸素血症が改善しない、2)肺炎や気管支炎による喀痰の排泄ができない、この2つである。低酸素血症が改善しない状態としては高度の心機能低下状態が背景にある場合が多い。特に左室駆出率が30%以下で腎機能が悪化している場合は要注意である。また肺炎を契機として心不全が悪化

することはよく見られが、この場合は喀痰の量と排泄が可能かどうかの問題である。はじめから喀痰の排泄ができない場合は気管挿管を推奨する。喀痰排泄が可能でありNPPVにより酸素化能が改善してくる場合でも、経過の途中で喀痰排泄ができなくなってくる場合がある。この場合に肺炎の治療経過をよく検討し、まだ治療に時間がかかるようであればPaO₂が維持できていても気管挿管に移行することを薦める。

VI. 生命予後

急性肺水腫に対するNPPV (CPAP) はLife saving であると共に出療方法の1つである。それは急性心原性肺水腫に対してNPPVは死亡率を減少させることができるからである^{19~22)}。その理由はventilator-associated pneumonia (VAP) を含む院内感染を減らすことが大きな要因の一つである¹⁹⁾。最近、Meta-analysisによりNPPVが生命予後を改善することが確認された^{20~22)}。これら3つのMeta-analysisは非常に精度の高いものであり、十分に信頼できエビデンスとなる。特に2008年7月にCochrane Database of Systematic Reviews²²⁾が公表されたことで生存率の改善のエビデンスは確定されたと言っても良い。NPPV (CPAPとBilevel-PAPと合わせた解析) は気管挿管を減少させ、死亡率を減少させる^{20~22)}。CPAPと

Bilevel-PAPを分けて検討したMeta-analysisではCPAPが、より良い生命予後を提供できると解った(図1)。表1にあるようにCPAPは死亡率を25%から13%へと有意に減少させ、6人にCPAPで治療をすれば1人の気管挿管を回避し、10人にCPAPで治療をすれば1人の死亡を回避できることが確認された²¹⁾。つまりCPAPで1,000人治療すれば今までよりも161人が気管挿管人工呼吸に至らず、101人の命を救うことができるようになるということである。一方、Bilevel-PAPは死亡率を低下させる傾向にあったが有意なものではなかった。しかしCPAPとBilevel-PAPとの間には有意な差はなかった。

昨年、大規模な前向き試験が行われ有名な雑誌New England Journal of Medicine (以下NEJMと記す) に掲載された²³⁾。その結果はNPPVは生命予後を改善させることはないとする結果であった。この研究は多くの問題点を抱えており、評価に値するか甚だ疑問である。その問題点を表2に記す。メタ・アナライシスの研究との気管挿管率の比較を表3に示す。この結果を2次的に統計処理をしてみるとNEJMの報告では両群とも有意に気管挿管率が低い。また同様に死亡率についても表4に示す。この結果を2次的に統計処理をしてみるとStandard oxygen treatment群では有意差はないのに、NPPV群ではNEJMの報

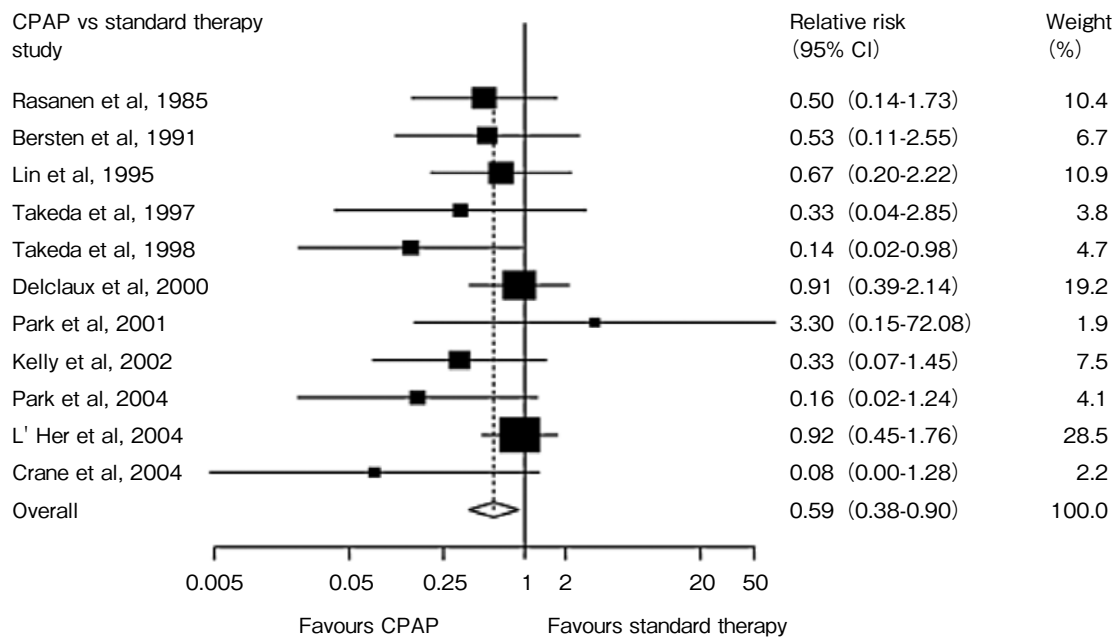


図1 Effects of CPAP on Death (文献22より引用改変)

表1 CPAPの有効性

Mortality

RR : 0.59 (CI 0.38-0.90, P = 0.015)

Number Needed to Treat : 10

Tracheal intubation

RR : 0.44 (CI 0.29-0.66, P = 0.0003)

Number Needed to Treat : 6

Treatment failure

RR : 0.42 (CI 0.27-0.65, P = 0.0005)

Number Needed to Treat : 5

CPAPで1,000人 治療すれば今までよりも

220人 治療が上手くいき

161人 気管挿管人工呼吸に至らず

101人 命を救うことができる

(文献22より引用改変)

表2 NEJM²³⁾に掲載された前向き試験の問題点

- 1) 7日目の気管挿管が約3%なのに対し、同日の死亡率が約10%であり、どのような治療方針であったのか解らない。
- 2) 治療開始時のPaO₂が約90mmHg以上あり、軽症の肺水腫である。
- 3) 治療開始1時間後のPaO₂がNPPV群で低下しており、どの程度NPPVの効果があったのか疑問。
- 4) 研究は26施設で46ヶ月間の連続症例で行われた。このうち16施設(62%)は連続症例にもかかわらず1ヶ月に1症例以下の登録であり、このような施設からの登録症例が全症例の40%に及ぶ。非常に程度の低いNPPV治療を行っている可能性が高い。
- 5) NPPV群では在宅用呼吸器を使用し、酸素を側腔より投与することで吸入酸素濃度を上げている。この方法では患者が重症であればあるほど、頻呼吸になれば呼吸器からの供給ガス量が増え、吸入酸素濃度は低下する。Standard oxygen treatment群よりも吸入酸素濃度が低い可能性が高い。
- 6) 登録の除外基準で危機的状況、インターベンションが必要とあるが、具体的な数値がなく非常に曖昧。NPPV治療に慣れていない施設はより軽症例だけを登録した可能性が高い。

表3 NEJM²³⁾とメタ・アナライシス^{20~22)}の気管挿管率の比較

	Standard oxygen treatment	NPPV	p value
NEJM ²³⁾	2.8%	2.9%	0.90
Cochrane database ²²⁾	28.6%	15.5%	0.0059
Lancet ²¹⁾	28.8%	11.1%	0.0003
JAMA ²⁰⁾	30.7%	13.1%	0.001

表4 NEJM²³⁾とメタ・アナライシス^{20~22)}の死亡率の比較

	Standard oxygen treatment	NPPV	p value
NEJM ²³⁾	16.4%	15.2%	0.64
Cochrane database ²²⁾	19.3%	10.8%	0.026
Lancet ²¹⁾	24.5%	12.9%	0.015
JAMA ²⁰⁾	18.5%	10.8%	0.001

告で有意に死亡率が高い。この様な理由より解ることは、この研究に登録された多くの症例は軽症の肺水腫である。NPPV 治療に精通していない施設が参加している。NPPV 治療そのものが効果を発揮していない。その結果、メタ・アナライシスの研究と比べ死亡率が Standard oxygen treatment 群では低くなり、NPPV 群で高くなっているのである。このことは著者らも認めており、論文中の最後のまとめで次のように述べている。「NPPV は有効でない、と結論しているのではない。NPPV はより重症の肺水腫患者や通常の薬物治療に反応しない患者に使用することを考慮すべきである」。

ま と め

最後に2007年のヨーロッパ集中治療医学会より出された“25 years of progress and innovation in intensive care medicine”²⁴⁾の言葉を記す。

“Noninvasive ventilation should be given to every patient admitted with severe acute heart failure as it is the only tool with proven improvement in morbidity and mortality. Hospitals should have an adequate number of devices available to meet the needs of their acute heart failure patient volume.”

NPPV は急性心原性肺水腫に対し first-line treatment として用いられるべき治療方法である。

参 考 文 献

- 1) Liesching T, Kwok H, Hill NS : Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 124 : 699-713, 2003
- 2) Light RW, George RB : Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. *Arch Intern Med* 143 : 429-433, 1983
- 3) Sharp JT, Griffith GT, Bunnell IL : Ventilatory mechanics in pulmonary edema in man. *J Clin Invest* 37 : 111-117, 1958
- 4) Aubier M, Trippenbach T, Roussos C : Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock. *J Appl Physiol* 51 : 499-508, 1981
- 5) Räsänen J, Heikkilä J, Downs J, et al : Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 55 : 296-300, 1985
- 6) Baratz DM, Westbrook PR, Shah PK, et al : Effect of nasal continuous positive airway pressure on cardiac output and oxygen delivery in patients with congestive heart failure. *Chest* 102 : 1397-1401, 1992
- 7) Bradley DT, Holloway RM, McLaughlin PR, et al : Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 145 : 377-382, 1992
- 8) Butler GC, Naughton MT, Rahman MA, et al : Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 25 : 672-679, 1995
- 9) Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, et al : Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 325 : 1825-1830, 1991
- 10) Takeda S, Takano T, Ogawa R : The effect of nasal continuous positive airway pressure on plasma endothelin-1 concentrations in patients with severe cardiogenic pulmonary edema. *Anesth Analg* 84 : 1091-1096, 1997
- 11) Takeda S, Nejima J, Takano T, et al : Effect of nasal continuous positive airway pressure on pulmonary edema complicating acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 62 : 553-558, 1998
- 12) Mehta S, Jay GD, Woolard RH, et al : Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 25 : 620-628, 1997
- 13) Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, et al : Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med* 25 : 21-28, 1999
- 14) Hoffmann B, Welte T : The use of noninvasive pressure support ventilation for severe respiratory insufficiency due to pulmonary oedema. *Intensive Care Med* 25 : 15-20, 1999
- 15) Masip J, Betbese AJ, Páez J, et al : Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema : a randomised trial. *Lancet* 356 : 2126-2132, 2000
- 16) Nava S, Carbone G, DiBattista N, et al : Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema. A multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168 : 1432-1437, 2003
- 17) Crane SD, Elliott MW, Gilligan P, et al : Randomised controlled comparison of continuous positive airway pressure, bilevel non-invasive ventilation, and standard treatment in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary oedema. *Emerg Med J* 21 : 155-161, 2004
- 18) Brezins M, Benari B, Papo V, et al : Left ventricular function in patients with acute myocardial infarction, acute pulmonary edema, and mechanical ventilation : relationship to prognosis. *Crit Care Med* 21 : 380-385, 1993
- 19) Girou E, Brun-Buisson C, Taille S, et al : Secular trends in

- nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 290 : 2985-2991, 2003
- 20) Masip J, Roque M, Sanchez B, et al : Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 294 : 3124-3130, 2005
 - 21) Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, et al : Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema : a meta-analysis. *Lancet* 367 : 1155-1163, 2006
 - 22) Vital FMR, Saconato H, Ladeira MT, et al : Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3, 2008
 - 23) Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al : Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 359 : 142-151, 2008
 - 24) Kuhlen R, et al (Eds.) : 25 years of progress and innovation in intensive care medicine. *European Society of Intensive Care Medicine*, 2007, pp234-235