

特 集

急性呼吸不全患者における呼吸生理

呼吸管理と死腔

落合亮一

急性呼吸不全に対する呼吸管理に際して、換気量に相応しない高二酸化炭素血症に遭遇することがある。死腔が増大しているためと考える局面であるが、低酸素血症に比べて、そのメカニズムや対応について多くの議論が行われずにきた。本稿では、換気のメカニズム、ならびに死腔の定義と測定法、ならびに呼吸管理における意義について紹介する。

I. 換気のメカニズム

肺胞におけるガス交換は、血液と肺胞におけるガス分圧の差によって受動的に行われる。実際、安静時には肺動脈血（つまり、混合静脈血）の二酸化炭素分圧は45mmHg前後であるが、肺胞へと排出後の肺静脈血（つまり、動脈血）の分圧は40mmHgであり、5 mmHg程度の低下でしかない（図1）。

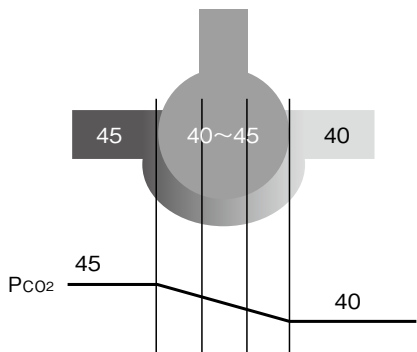


図1 肺胞における血流と二酸化炭素分圧の変化

この時、血流が一定であれば、換気量と二酸化炭素分圧（ $P_{CO_2}$ ）は反比例の関係にある。ここで、換気量とは、肺胞でガス交換に関与した換気量（つまり、肺胞換気量： $\dot{V}_A$ ）であり、分時換気量から死腔換気量を減じたものとなる。

一方、代謝によって産生された二酸化炭素量（つまり、二酸化炭素産生量： $\dot{V}_{CO_2}$ ）とは比例関係にある。以上の関係は以下の式で表される。

$$P_{ACO_2} = 0.863 \times \dot{V}_{CO_2} / \dot{V}_A$$

$$\dot{V}_A = (V_T - V_D) \times f$$

ただし、 $P_{ACO_2}$ ；肺胞気二酸化炭素分圧

$\dot{V}_{CO_2}$ ；二酸化炭素産生量

$\dot{V}_A$ ；肺胞換気量、 $V_T$ ；一回換気量

$V_D$ ；死腔、 $f$ ；換気回数

なお、係数の0.863は、STPDとBTPSの換算に用いるもの

$\dot{V}_{CO_2}$ ；[ml/min STPD]

$\dot{V}_A$ ；[l/min BTPS]

以上の式から、換気条件が一定の状態、死腔が増加する場合、 $P_{ACO_2}$ への影響を表したのが、図2である。死腔の増加分を一回換気量との比率で表したもので、死腔の増大が $P_{ACO_2}$ の増加という結果を生じている。同時に、肺胞換気量を破線でプロットしてあるが、死腔の増大が肺胞換気量を減じた結果、 $P_{ACO_2}$ を増加させたことがわかる。

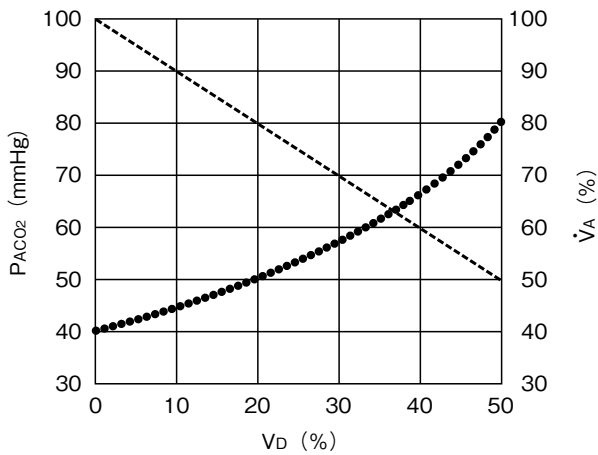


図2 死腔率の変化と  $P_{ACO_2}$  ならびに  $\dot{V}_A$  の変化  
 $P_{ACO_2}$  : 肺胞気二酸化炭素分圧、 $\dot{V}_A$  : 肺胞換気量

急性呼吸不全の呼吸管理に際して、最近、肺保護換気が一般化したことで、一回換気量（あるいは、それに該当する換気圧）は  $6 \text{ mL/kg}$  前後（あるいは  $15 \text{ cmH}_2\text{O}$  以下）に維持することが多く、分時換気量の調整は主に、換気回数で行うことが一般的である。つまり、分時換気量を一定に維持した際に生じる  $P_{CO_2}$  の変化は、代謝と肺血流が一定であれば死腔の増減を表すといえる。

なお、代謝や肺血流の増減は、二酸化炭素産生量の増減として表されるため、 $P_{ACO_2}$  とは比例関係にある。

## II. 死腔の定義と測定法

では、死腔とはどのように定義されるのであろうか。

### 1. 基礎

通常の一換気量の3分の1ほどは気道にとどまり、肺胞に到達せずガス交換に寄与していない（解剖学的死腔）。この気道に加えて、換気はあるものの血流のない肺胞が存在する。これは、肺胞死腔（alveolar dead space）と呼ばれる。生理的な状態でも例えば立位の場合に、重力の影響で肺の上端ほど肺動脈圧は低下するが、肺胞まで血流が到達しない状態となる。あるいは、高い PEEP を加えた陽圧換気中に肺胞圧が上昇した場合、ならびに肺塞栓症などで肺血流がブロックされた場合などにも同様に、肺胞死腔が生じる。一方、換気が血流よりも著しく大きい場合には機能的に死腔と同様の効果を生じる（死腔を二酸化炭素排出によって測定する場合）。これは、COPD などの肺疾

患を有する症例で見られる現象である。

以上をまとめると、3種類の死腔が考えられる。

- (1) 解剖学的死腔：気道； $2 \text{ mL/kg}$  である。
- (2) 肺胞死腔：正常時にはみられないが、肺塞栓症などでは一回換気量の  $80 \sim 90\%$  にも達することがある。
- (3) 換気血流比不均衡（換気  $\gg$  血流）；COPD などで見られる病的状態で、一回換気量の  $80 \sim 90\%$  に達することもある。

さらに、特殊な状況として、過大な右左シャントの存在が問題である。この場合、 $P_{CO_2}$  の高い静脈血が動脈血に混合することで、平均肺胞  $P_{CO_2}$  よりも  $P_{ACO_2}$  が上昇することになる（シャント死腔）。前述した“いわゆる死腔”とは無関係な現象であるが、このシャント死腔に加えて、解剖学的死腔、肺胞死腔すべての和を生理学的死腔と呼ぶ。

人工呼吸中には、人工気道や呼吸器回路などによりさらに死腔は影響される。たとえば、気管挿管を行っている場合、上気道がバイパスされるために解剖学的死腔は約半分減るが、一方、NIVなどでマスクを用いている場合には、死腔が有意に増大していることに注意を要する。

### 2. 3 compartment model

死腔とシャントを理解する上で、3 compartment model を紹介する<sup>1)</sup>。

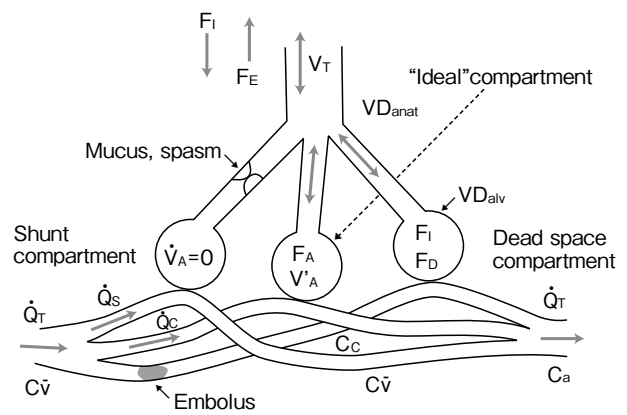


図3 換気血流比による3コンパートメントモデル  
 (Hedenstierna G, Sandhagen B: Assessing dead space. A meaningful variable? Minerva Anesthesiol. 2006; 72 (6): 521-528 より引用)

図3の中央の肺胞は、換気と血流が一致した状態で、

“理想的コンパートメント”である。左側の肺胞は、血流はあるものの換気のない“シャント・コンパートメント”、右側の肺胞は、逆に換気はあるが血流のない“死腔コンパートメント”である。生理学的死腔全体は、以下のように計算される。

平均呼気濃度 (FE)、肺胞濃度 (FA)、吸気濃度 (FI; つまり 0)、とすると;

$$F_E \times V_T = F_A \times (V_T - V_D) + (F_I \times V_D)$$

$$V_D/V_D = (F_A - F_E) / (F_A - F_E) \text{ を代入することで}$$

$$V_D/V_T = (P_{aCO_2} - P_{E CO_2}) / P_{aCO_2}$$

ただし、 $P_{E CO_2}$ ; 平均呼気分圧

ちなみに、肺胞死腔率は;

$$V_{D_{alv}}/V_T = (P_{aCO_2} - P_{etCO_2}) / P_{aCO_2} \text{ で求めることができる。}$$

一般的に、カプノグラフを用いて呼気二酸化炭素濃度 (分圧) を測定するが、その変化を時系列ではなく、呼気ボリュームでプロットしたものが、以下の図 4 である。

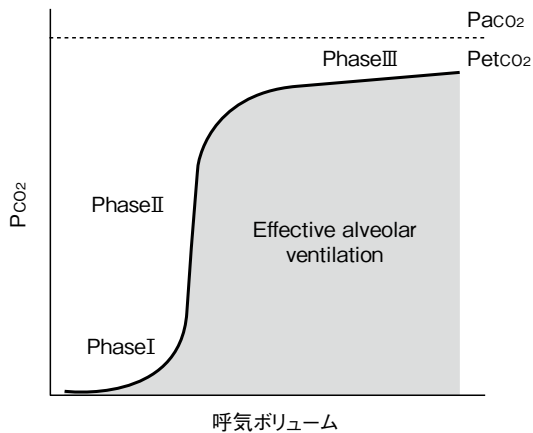


図 4 呼気ボリュームと  $P_{CO_2}$  の関係

時系列の波形に似た波形であるが、呼気ボリュームと濃度の積 (つまり、図 4 で  $CO_2$  曲線の下面積) から求められるのが肺胞換気量であり、その平均値が呼気平均  $P_{CO_2}$  として、利用できる。

図 4 中、呼気終末  $P_{CO_2}$  ( $P_{etCO_2}$ ) の値は、 $P_{aCO_2}$  よりも低い、これは死腔によって希釈された結果といえる。

では、前述の 3つのコンパートメントが存在する場合に、どのような波形上の変化として捉えられるであ

ろうか。

図 5 の (A) は、正常の換気血流比を持った肺胞からの呼気  $P_{CO_2}$  波形である。第 I 相では  $CO_2$  の排出がなく気道からの呼気を反映している部分である。第 II 相では、急速に  $CO_2$  濃度が立ち上がり肺胞気の排出を表し、その後第 III 相、つまり肺胞気が持続的に排出されること (つまり、プラトー) を意味する。最終的に  $P_{etCO_2}$  は  $P_{aCO_2}$  に収斂する (図 5 中では、両者が 5 kPa と設定)。

(B) は肺塞栓症による死腔が存在した場合で、形態は正常時に似るが、死腔からの  $CO_2$  を含まない呼気ガスによって希釈されることで、 $P_{aCO_2}$  に比べて呼気  $P_{CO_2}$  波形は低値を示しているのが特徴である。一方、(C) はシャントの存在する場合で、 $CO_2$  の呼出はより速やかであり、 $P_{etCO_2}$  の値も A と同様である点が特徴といえる。

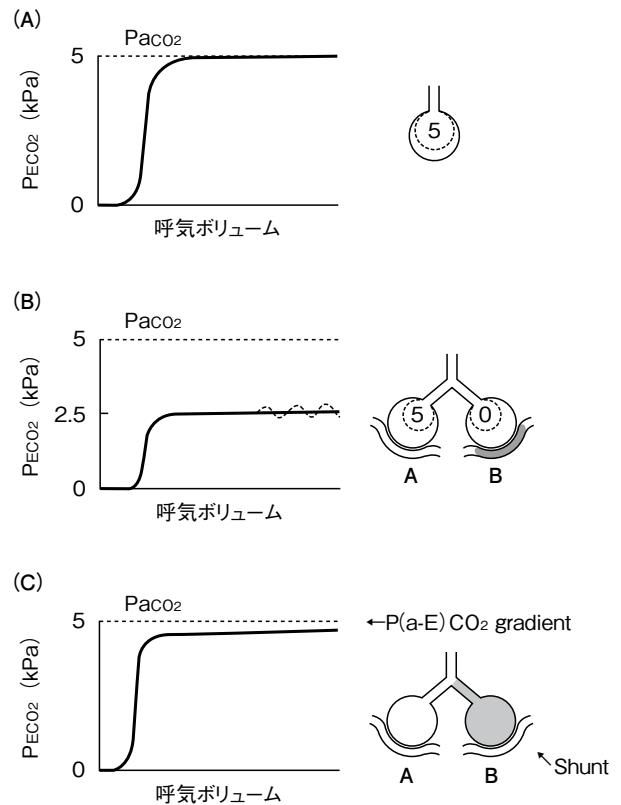


図 5 呼気ボリュームと呼気  $CO_2$  濃度

(A) 正常、(B) 肺塞栓症時、(C) シャントによる非換気領域 (Fletcher R, Jonson B, Cumming G, et al : The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide. Br J Anaesth. 1981 ; 53 (1) : 77-88 より引用)

### 3. 死腔に及ぼす因子

#### 1) シャント死腔

血流のない換気を肺胞死腔と定義したが、人工呼吸中の現象の一つとして high PEEP の影響がある。PEEP の圧を上げていくと肺胞（内）圧が上昇するのに伴って毛細管が圧迫され血流が途絶し、この肺胞は死腔となる。一方、シャント死腔は換気のない血流を意味するが、その結果、高い  $P_{CO_2}$  を含む静脈血が動脈血に混合することで、肺胞気  $P_{CO_2}$  よりも動脈血  $P_{CO_2}$  が高値を示す現象である。ただし、重症呼吸不全時でも死腔全体に占める割合は小さい。Mecikalski らのシミュレーションによると、シャント率 ( $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$ ) が 50% を超えるまでは、一回換気量に占めるシャント死腔の割合は 10% 程度に過ぎないが、 $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$  が 50% を超えると急速に増加することが推定される (図 6)<sup>2)</sup>。つまり、大量のシャントが存在する場合には、シャント率が死腔に与える影響を考慮する必要がある。

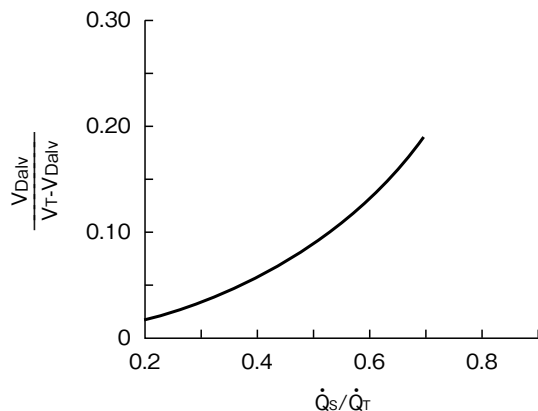


図 6 シャント率 ( $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$ ) と死腔率の関係

(Mecikalski MB, Cutillo AG, Renzetti AD, Jr : Effect of right-to-left shunting on alveolar dead space. Bull Eur Physiopathol Respir. 1984 ; 20 (6) : 513-519 より引用)

#### 2) 肺胞プラトーの傾斜

理想的条件では、呼気  $P_{CO_2}$  はプラトーを成し、 $P_{ACO_2}$  と同値をとる。しかし、完全なプラトーを示すことは現実ではなく、呼気中を通して上昇し続ける。このため、呼気  $P_{CO_2}$  のグラフを用いて死腔を算出する際には、呼気の高さに依存することを考慮する必要がある。このプラトーの持つ傾斜は、換気血流比の不均衡分布のために肺胞気  $P_{CO_2}$  が一定ではないこと、その呼出に時間的ずれのあることが原因である。実際、

換気が限りなくゼロに近づくと肺胞気  $P_{CO_2}$  は混合静脈血  $P_{CO_2}$  に平衡することとなり、この肺胞から呼出される  $P_{CO_2}$  は  $P_{ACO_2}$  を超える。同様に、肺塞栓症に伴う死腔と COPD などで見られる換気血流比の不均衡に伴う死腔を区別することは難しい。

### 4. alveolar ejection volume (VAE)

時系列であれ、対呼吸ボリュームであれカプノグラフを用いた呼気  $P_{CO_2}$  の測定は必ずしも理想的には行われない。理由は換気血流比の不均衡分布など前述した通りであり、実際グラフから phase I と II の移行点、ならびに II と III の移行点を特定することは難しく解析を行う個人の主観による場合もある。このため、一回換気量や PEEP などの換気条件や Phase III の傾斜などの影響を受けにくい解析の工夫が行われてきた<sup>3)</sup>。

Alveolar ejection volume (VAE) がその代表的なパラメータである。

VAE は図 7 にみられるように、呼出された二酸化炭素量 ( $\dot{V}_{CO_2}$ ) と換気量のプロットから求められる。

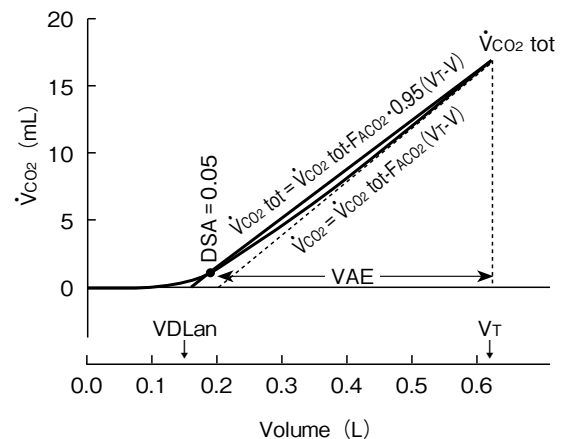


図 7 VAE (alveolar ejection volume) の求め方

(Blanch L, Romero PV, Lucangelo U : Volumetric capnography in the mechanically ventilated patient. Minerva Anesthesiol. 2006 ; 72 (6) : 577-585 より引用)

詳細は、本稿の目的ではないため参考文献を当たっていただきたい<sup>4~6)</sup>。

簡単に図の説明を行う。Dead space allowance (DSA) は、 $\dot{V}_{CO_2} - V_T$  カーブの非直線性をどの程度許容可能かを表したもので、多くの研究で 5% 前後と考えられている。Alveolar ejection volume (VAE) は、呼気中に肺胞気が呼出された肺気量を表す。つまり、 $\dot{V}_{CO_2}$

の回帰式と実測の $\dot{V}_{CO_2}$ の交差した点をDSAとし、VAEを求める。

なお、このVAEと一回換気量の比、 $VAE/V_T$ は換気血流比の不均等分布の影響を受けにくく、肺の損傷を反映するパラメータとして紹介されている。実際の臨床的意義については、後述する。

### Ⅲ. 呼吸管理上の意義

#### 1. リクルートメントと二酸化炭素呼出

急性肺損傷 (ALI) においては、PEEPを用いることで、機能的残気量を改善しガス交換を向上させることができる。その際に、肺の局所では病態が異なることで、PEEPにより肺胞のリクルートメントと過伸展が混在することになる。全身麻酔の導入後に十分なPEEPを用いないと、生理学的死腔が増大する。これは、肺気量の減少と換気血流比の不均等分布が原因である。ALIにおいては、肺胞死腔は増大するが、PEEPによって変化をしない<sup>7,8)</sup>。一方で、PEEPによって、虚脱した肺をリクルートし、酸素化が改善する場合には、肺胞死腔は減少する。実際、ARDS症例でリクルートメントを行うと、 $P_{aCO_2}$ と $P_{etCO_2}$ の差が減少する<sup>9)</sup>。PEEPあるいはリクルートメントによって小気道の断面積は増加するが、ガス交換や換気血流比の改善によって、総合的には死腔は減少すると考えられる。

では、PEEPは二酸化炭素の排出にどのような影響を及ぼすであろうか。

心臓外科手術後の症例で、PEEPが二酸化炭素の呼出に全く影響を及ぼさなかったという報告がある<sup>10)</sup>。同様に、ALI症例で、PEEPが死腔とその分布にどのような影響を与えるかを検討した研究では、PEEP 0～15cmH<sub>2</sub>Oの範囲で、酸素化が改善した症例では肺胞死腔も減少するが、酸素化に変化のなかった症例では増大した肺胞死腔には全く変化が生じなかったとしている<sup>8)</sup>。

死腔とその分布については、肺損傷の病態と程度ならびに血流の分布によってPEEPの影響が異なることが重要であり、病態生理を十分に理解することが必要である<sup>11)</sup>。

#### 2. 肺循環

肺塞栓症によって急激な血流の途絶が生じた場合、

換気血流比の極端な不均等分布が生じ、肺胞死腔が増大する。肺塞栓症におけるカプノグラフの意義については議論が多い。しかし、カプノグラフをベッドサイドで用いた場合、D-dimerが正常で、カプノグラフを用いた肺胞死腔が正常であれば、肺塞栓症はまず、否定できるであろう<sup>12)</sup>。

一方、肺循環とスロープの持つ意義が検討されている。Tusmanらの研究では人工心肺から離脱中の心臓外科症例を対象として、一回呼気二酸化炭素排出を検討している。その結果、肺血流が二酸化炭素カーブの形を決める重要な因子であることが示されている。標準化されたCO<sub>2</sub>スロープ(Ⅱ、Ⅲ)は血流の影響を受けないのに対して、非標準化カーブでは影響を受ける、という結論である。つまり、標準化されたスロープを用いることで、肺循環に影響されることなく、換気血流比の不均等分布を知ることができるのである<sup>13)</sup>。

#### 3. 呼吸不全の予後

ALI/ARDSにおける特徴は、肺胞と肺毛細管内皮細胞の障害であり、その結果、微細循環が変化し、生理学的死腔が増大する。様々な換気血流比の不均等分布が生じる可能性があるが、生理学的死腔が増大している状況では、二酸化炭素の排出は障害されることになる。実際、ARDS症例で、高い生理学的死腔率は独立危険因子である、とする報告がある<sup>14)</sup>。

一方で、Ⅱの4で述べた、カプノグラフより得られる新しいパラメータについてALI/ARDSでの予後予測について検討がされている。

36名のALI/ARDS症例を対象として、血液ガス分析値、重症度(SAPSⅡ、SOFA scoreなど)、肺メカニクス、などを予後との関連で検討している<sup>15)</sup>。その結果、PF比と $VAE/V_T$ の変化率を同時に測定することで、予後予測にはもっとも有用であったとしている。つまり、酸素化と換気を同時に評価することの重要性が示されたものと考ええる。特に、従来は換気の指標としては $P_{aCO_2}$ が検討されるのみであったが、今後はベッドサイドで非侵襲的に測定が可能である死腔を中心とした展開を検討するタイミングにきているのではないか。

### 最 後 に

呼吸管理における死腔の持つ臨床的意義について述

べた。

酸素化の障害に際しては、肺保護換気や open lung concept など多くの試みがされているが、一方で換気については permissive hypercapnia の一言からも分かるように二次的な問題と捉えられているのではないか。

特に、死腔については連続的に測定するモニターはなく、専ら人工呼吸器のオプション機能として測定されているのが現状である。しかし、低酸素血症時にシャントが重要な意味を持つが、そのミラーイメージとして死腔は捉えられるのではないか。もし、正確な測定が自動的に、そして連続的に可能であれば、予後の判定も含めて呼吸不全の病態生理をより深く理解することができるものと考えている。

#### 参考文献

- 1) Hedenstierna G, Sandhagen B : Assessing dead space. A meaningful variable? *Minerva Anesthesiol.* 2006 ; 72 : 521-528.
- 2) Mecikalski MB, Cutillo AG, Renzetti AD, Jr : Effect of right-to-left shunting on alveolar dead space. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1984 ; 20 : 513-519.
- 3) Blanch L, Romero PV, Lucangelo U : Volumetric capnography in the mechanically ventilated patient. *Minerva Anesthesiol.* 2006 ; 72 : 577-585.
- 4) Romero PV, Lucangelo U, Lopez-Aguilar J, et al : Physiologically based indices of volumetric capnography in patients receiving mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 1997 ; 10 : 1309-1315.
- 5) Blanch L, Lucangelo U, Lopez-Aguilar J, et al : Volumetric capnography in patients with acute lung injury : effects of positive end-expiratory pressure. *Eur Respir J.* 1999 ; 13 : 1048-1054.
- 6) Romero PV, Lopez-Aguilar J, Lucangelo U, et al : Alveolar ejection ratio elucidated from VCO<sub>2</sub> versus VT curves. *Intensive Care Med.* 1995 ; 21 : S45.
- 7) Gattinoni L, Pelosi P, Muller JC, et al : Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 ; 151 : 1807-1814.
- 8) Beydon L, Uttman L, Rawal Rm, et al : Effects of positive end-expiratory pressure on dead space and its partitions in acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2002 ; 28 : 1239-1245.
- 9) Blanch L, Fernandez R, Benito S, et al : Effect of PEEP on the arterial minus end-tidal carbon dioxide gradient. *Chest.* 1987 ; 92 : 451-454.
- 10) Smith RPR, Fletcher R : Positive end-expiratory pressure has little effect on carbon dioxide elimination after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2000 ; 90 : 85-88.
- 11) Coffey RL, Albert RK, Robertson HT : Mechanisms of physiologic dead space response to PEEP after acute oleic acid lung injury. *J Appl Physiol.* 1983 ; 55 : 1550-1557.
- 12) Kline JA, Israel EG, Michelson EA, et al : Diagnostic accuracy of a bedside D-dimer assay and alveolar dead space measurement for rapid exclusion of pulmonary embolism. *JAMA.* 2001 ; 285 : 761-768.
- 13) Tusman G, Areta M, Climente C, et al : Effect of pulmonary perfusion on the slopes of single breath test of CO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol.* 2005 ; 99 : 650-655.
- 14) Nuckton TJ, Alonson JA, Kaller RH, et al : Pulmonary dead space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2002 ; 346 : 1281-1286.
- 15) Lucangelo U, Bernabe F, Vatua S, et al : prognostic value of different dead space indices in mechanically ventilated patients with acute lung injury and ARDS. *Chest.* 2008 ; 133 : 62-71.