

特 集

急性呼吸不全患者における呼吸生理

急性肺傷害における呼吸と肺循環

丸山一男¹⁾・張尔泉¹⁾・山田康晴²⁾・丸山淳子³⁾

急性肺傷害における、肺循環の異常は、①肺血管透過性亢進、②換気血流比不均等分布、③肺血管抵抗上昇である¹⁾。特に前二者については、動脈血酸素化に大きく影響する。急性肺傷害患者における肺動脈圧上昇と肺血管抵抗上昇は、1977年の論文²⁾を端緒とした事実ではあるが、通常の急性肺傷害では肺動脈圧を積極的に下げようとする治療が日常的に行われているとはいえない。治療の標的は、肺動脈圧そのものではなく、肺動脈を上げている病態や原因・疾患そのものである。とはいえ、肺高血圧が全身臓器への血流に影響を及ぼすようになると——つまり心拍出量が低下しはじめると——肺動脈圧そのものを下げる治療が必要になるが、効果的な方策に乏しいのが現状である。平均肺動脈圧 $> 25\text{mmHg}$ を肺高血圧というが、肺動脈圧の値そのものが高くと予後が悪いとする論文と急性肺傷害の経過中に肺動脈圧が低下しない症例に予後が悪いとする論文がある^{2, 3)}。肺高血圧そのものが悪いのか、肺動脈圧は予後を予測する因子として意義深いのか？ これまで、肺動脈圧を下げる血管拡張薬の急性肺傷害における予後改善効果が検討されてきたが、実際予後改善に至った血管拡張薬はプロスタグランジンE₁⁴⁾を始めとして未だない。

肺循環を考える時、その先にあるのは、体循環、つまり全身の臓器への酸素供給である。元々、循環とは、酸素を各臓器に運搬する血流であり、各臓器への酸素

供給は、心拍出量と各臓器への分配および血中含有酸素量に依存する。そこで肺循環は、体循環を維持できる状態にあるかが重要である。例えば、肺高血圧が存在しても、動脈血酸素化に問題がなく、全身各臓器の血流供給に問題がなければ、当面、短期的には生命の危機に陥らずにすむ。急性肺傷害においても、一時的に肺高血圧状態となっても、全身臓器への酸素供給に問題がなければ、特に肺高血圧に対する治療を行なうことなく、急性肺傷害の改善とともに肺動脈圧は低下し一件落ち着となる。一方、肺循環の異常が体循環に影響を与え始めたら、つまり、急性右心不全が進行すると短期的予後に影響を与える。ここに、体循環に影響を与える肺循環の状態・病態を考える意義が出てくる。本稿では、急性肺傷害そのものが肺循環に与える影響と急性肺傷害患者の治療として行なわれる人工呼吸による肺循環への影響を考えてみたい。

I. 右心室はどこまで持ちこたえられるか？

急性肺傷害では、肺血管抵抗が上昇し肺動脈圧が上昇するため、右心室の後負荷が増大する。これに対し、右心室は、①右室拡張終期容積増加と②駆出率低下で対処する⁵⁾。心拍出量 $=$ 拡張終期容積 \times 駆出率なので、駆出率が低下しても拡張終期容積が大きくなれば、それらの積である心拍出量を保つことができる。一般に心機能の指標として駆出率が使用され、肺高血圧では右室駆出率が低下すれば、右心機能が低下していると判断できるが、心室容積が拡張していれば、心拍出量としては代償されているといえる。この場合、

¹⁾ 三重大学大学院医学系研究科麻酔集中治療学

²⁾ 鈴鹿医療科学大学医工学部

³⁾ 三重大学医学部医学看護学教育センター

左心拍出量も維持されていれば、当面、臨床的問題は顕在化していないかもしれない。では、どの程度まで、右心室が持ちこたえることができるか？（＝体循環に影響を与えずにすむか？）という、平均肺動脈圧30mmHgという報告がある⁶⁾。この報告によると、平均肺動脈圧>30mmHgでは、駆出率が30%以下であった。駆出率は肺動脈圧と相関し、平均肺動脈圧30mmHgまでは、右心室仕事係数が増加していたので、このレベルまでは右心室は後負荷増加に十分対応している。

II. 急性肺傷害では肺動脈圧が上昇する

急性肺傷害患者の平均肺動脈圧は、20mmHg 後半から30mmHg 前半とする報告が多い^{2, 7, 8)}。また、急性肺傷害の原因となる sepsis 患者でも肺動脈圧は上昇している⁹⁾。肺動脈圧上昇の原因は、①肺血管の収縮、②肺容量の低下、③肺間質圧上昇、④内皮細胞の浮腫、⑤微小血栓・塞栓、⑥線維化や出血に微小血管の閉塞、⑦末梢肺血管の器質的変化——が推定されている。肺血管の収縮は、肺胞低酸素や混合静脈血の低酸素血症・血管収縮物質（セロトニン、エンドセリンI、トロンボキサン、ロイコトリエンなど）³⁾の発生で引き起こされる。肺間質（つまり肺胞壁）の浮腫は微小血管を外から圧迫し物理的閉塞をもたらす。微小血栓は、血小板や白血球の塊により、微小血管の内腔を閉塞する。肺血管造影を用いた初期の研究で、血栓溶解療法により、開存する肺血管床が増加すると報告されている¹⁰⁾。肺血管の器質的変化として、①本来血管平滑筋を持たない末梢肺動脈での血管平滑筋の出現と②すでに血管平滑筋を持つ小筋性動脈での血管平滑筋の肥大・増殖による中膜肥厚が発生する（図1）^{11, 12)}。これらの原因のなかで肺胞低酸素や血管収縮物質による機能的な肺血管収縮による肺動脈圧上昇は早期に発生し、脳病期間が長くなると血栓や肺血管壁の器質的変化が発生する¹⁾。

III. 人工呼吸が肺循環に与える影響

急性肺傷害における人工呼吸では、PEEP をかけた気道内陽圧換気が一般的である。そこで、人工呼吸が肺循環に及ぼす影響を知る必要がある。人工呼吸中の肺循環を考える上で必要な指標は、気道内圧、胸腔内圧、一回換気量、PEEP、中心静脈圧、肺動脈圧、左

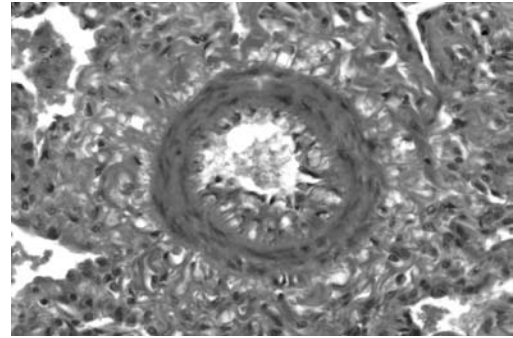


図1 ARDS患者の小筋性動脈
血管外径に対する中膜の割合が50%になり、中膜肥厚が発生している。正常では5%程度である。

室拡張終期圧、左室拡張終期容量、肺動脈きつ入圧、右心室拍出量、左心室拍出量、大動脈圧などである。これらの指標のうち、臨床現場で日常的に測定している項目は、動脈圧・気道内圧・PEEP・一回換気量・中心静脈圧であり、肺動脈圧や肺動脈きつ入圧測定は、厳選された症例で行われる。そこで、測定できる指標から、実測できていない指標に関する値や変化を意識的に推定し、transmural pressure を考え、肺循環動態を総合評価するのがよい。

1. まずは胸腔内圧から

胸腔内圧は、胸郭の容積と肺の体積で決まる。胸郭の容積は限られており、胸郭内で肺が膨らみ・萎みを繰り返している。胸腔の容積は肺の体積より大きい。吸気では、胸郭の容積・肺の体積が増加し、呼気で胸郭の容積・肺の体積は減少する。胸腔の容積＝胸郭容積－肺の体積である（図2）。胸郭の膨らみの変化に比し、肺の膨らみの変化が大きいと胸腔の容積が減少するため、胸腔内圧は上昇する。

人工呼吸器を装着していない場合、吸気でまず胸腔内圧が低下した後、連動して気道内圧が低下して吸気流が発生し肺が膨らむ（表1）。

陽圧換気では、まず気道内圧が上昇する。次いで吸気流が発生し、肺が膨らむ。肺が膨らむと連動して胸郭が広がる。この時、胸郭と肺の間の圧——胸腔内圧——が上昇する（図1）。

通常、測定している圧は気道内圧であり、胸腔内圧は測定していない。陽圧換気において、気道内圧の上昇に比べて胸腔内圧の上昇程度は低い¹³⁾。注意すべきは、高気道内圧となっても、肺の膨らみが悪ければ

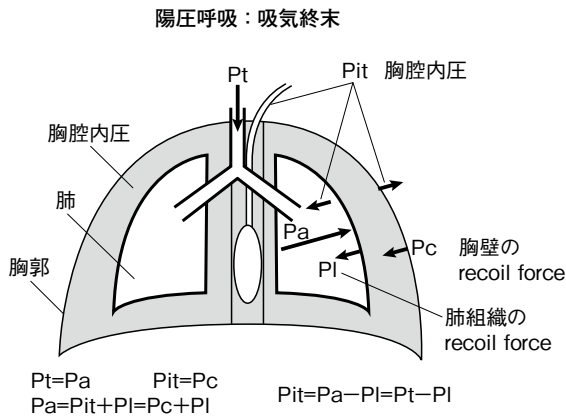


図2 胸腔内圧

胸腔は、胸郭と肺の臓側胸膜に囲まれた空間である。気道内圧が高くても、肺が固く膨らまない場合、胸腔の容積の変化が正常に比し少なくなるので、胸腔内圧の上昇の程度は比較的小さくなる。(文献15より引用)

表1 胸腔内圧：自発呼吸で低下、陽圧換気で上昇

<ul style="list-style-type: none"> 自発呼吸 (吸気で胸腔内圧低下) 胸腔内圧低下 → 気道内圧低下 → 吸気流発生 → 肺拡張
<ul style="list-style-type: none"> 陽圧換気 (吸気で胸腔内圧上昇) 気道内圧上昇 → 吸気流発生 → 肺拡張 → 胸腔内圧上昇

(つまり、肺コンプライアンスが低く、膨らみにくければ)、胸腔内圧はさほど上昇していない点である。急性肺傷害では、肺コンプライアンスが低下しているため、同じ気道内圧なら、正常肺より肺の膨張が小さい。この場合、同じ気道内圧なら、胸腔内圧はむしろ正常より低くなっている。

2. 実測圧の考えかた

臨床現場で測定している圧は、大気圧を基準値(ゼロとする圧)としている。例えば、中心静脈圧10cmH₂Oは、大気圧(760mmHg)をゼロとしているので、絶対値で正確に表わすと、760mmHg + 10cmH₂Oとなる。2点間の血流は、2点間の圧差で発生する。圧が高い方から低い方へながれる。圧を比べるには、同じ基準値で測定した圧で比べて圧勾配を考える。例えば、全末梢血管抵抗を算出するには、大気圧を基準値とした、平均動脈圧と右心房圧の差と心拍出量を用いている。

3. 充満圧 = 壁内外圧差：

filling pressure = transmural pressure

充満圧は、内腔を満たしている圧でその腔を上げよう(膨らまそう)とする圧である。拡げる・膨らませるには、その腔の内圧が高いだけでは膨らまない。その腔の内圧がその腔の外の圧より高くないと拡げられない。言い換えると、内圧が外圧に優らないと膨らまない。つまり、内圧と外圧の差が腔を拡げる・膨らませる原動力となる。例えば、内圧が上昇しても、外圧も同時に同程度上昇すれば、内圧と外圧の差に変化がないため、内腔のサイズに変化はない。この拡げる力・膨らませる力は、内圧-外圧で得られ、これを壁内外圧差(transmural pressure)という^{13, 14, 15})。そこで、充満圧は、拡げようとする圧なので、transmural pressureを意味している。大静脈や心腔の内圧は実測しているが、大静脈や心腔の外圧は胸腔内圧である。胸腔内圧を実測することは少なく、食道内圧で代用する。心機能曲線の縦軸は拍出量で横軸は圧であるが、この圧はtransmural pressureを用いるのが正確である。

弓を強く引くと矢は遠くまで飛ぶ。強い弓なら、少し引くだけで遠くまで飛ぶ。弱い弓だと、大きく引かないと飛ばすことができない。心機能を考えてみると、心筋が拡張期に伸展して、収縮期に収縮し、心内腔の血液が駆出される。心機能を弓にあてはめて考えると、心筋の伸展が弓に当り、飛距離が心拍出量に相当する。心機能が悪化すると、心筋を通常より伸ばして(弓を強く引くように)、心拍出量を維持するようになる。この現象は、心内腔の拡大(心筋が伸びる)となって表れ、さらに進行すると心不全という状態になる。

心機能が低下すると、同程度の心筋伸張でも、心拍出量が低下する。心拍出量を規定するのは、心筋の伸張(心腔の拡張程度)であるが、心腔の拡張程度と心腔の内圧が相関するため、臨床現場では圧を測定して心筋伸張の程度を推定しているのである。そこで、左心室心筋の伸張度を左心室拡張終期圧で推定することになるが、左心室拡張終期圧は、肺動脈きつ入圧と相関するため、肺動脈きつ入圧を測定し代用している。一方、右心室の拡張終期圧は右心房圧と相関し、右心房圧は中心静脈圧と相関するので、中心静脈圧を見て右心室拡張期の右心筋の伸張の程度を頭のなかでは、推定しているのである。しかし正確を期すなら、これらの測定圧から胸腔内圧を差し引き、transmural

pressure で考える必要がある。

4. 自発呼吸での transmural pressure

通常測定している中心静脈圧・肺動脈きつ入圧は、腋窩中線の大気圧をゼロとして測定している。人工呼吸器を装着していない状態では、transmural pressure で表わした肺動脈きつ入圧 = 実測肺動脈きつ入圧 - 胸腔内圧、transmural pressure で表わした中心静脈圧 = 実測中心静脈圧 - 胸腔内圧である。胸腔内圧は、 $-2 \sim -6 \text{ cmH}_2\text{O}$ で陰圧となっていて平均すると $-4 \text{ cmH}_2\text{O}$ を中心に $\pm 2 \text{ cmH}_2\text{O}$ を上下している。なお気道内圧は、 $0 \text{ cmH}_2\text{O}$ を中心に $\pm 1 \text{ cmH}_2\text{O}$ を上下し、呼気終末・吸気終末にゼロとなる。そこで、胸腔内圧が陰圧のため、実際の transmural pressure は、実測よりやや高めとなる。

5. 陽圧人工呼吸下での transmural pressure は吸気で低下

胸腔内圧がなぜ重要かという点、静脈還流と transmural pressure に影響するからである。胸腔内圧が上昇すると中心静脈圧が上昇するため、末梢静脈との圧較差が小さくなるので静脈還流量が低下し、心拍出量が低下の原因となる。一方、大静脈や心腔の transmural pressure は胸腔内圧が上昇すると低下する (transmural pressure = 内圧 - 外圧 (胸腔内圧))。

気道内圧の上昇は、肺の膨張を介して、胸腔内圧を上昇させ、胸腔内圧の上昇は胸腔で囲まれている大静脈や心腔の内圧を上昇させる。つまり、現場で測定している圧の変化は、気道内圧の上昇の影響を受けていて、この影響を気道内圧の伝搬と表現している。この伝搬であるが、胸腔内圧の上昇は、肺の膨張を介して発生する。つまり、**気道内圧が上昇しても、肺が膨張しなければ、胸腔内圧は上昇しない**。胸腔内圧が上昇すると、胸腔内にある心腔や大静脈が圧迫されてこれらの内圧が上昇するが、その内圧上昇の程度は胸腔内圧上昇の程度に比較すると小さい (図3)。気道内圧の伝搬をまとめると、圧上昇の程度は、気道内圧 > 胸腔内圧 > 大静脈・心腔内圧の順となる。肺血管は肺胞や肺間質に囲まれているので、肺胞圧や肺間質圧の上昇が肺血管の内圧に影響する。気道内圧の上昇による、血管に対する周囲からの圧迫により血管抵抗は上昇する。通常、陽圧換気吸気で肺動脈圧、中心静脈圧は

陽圧換気サイクルと左右心拍出量

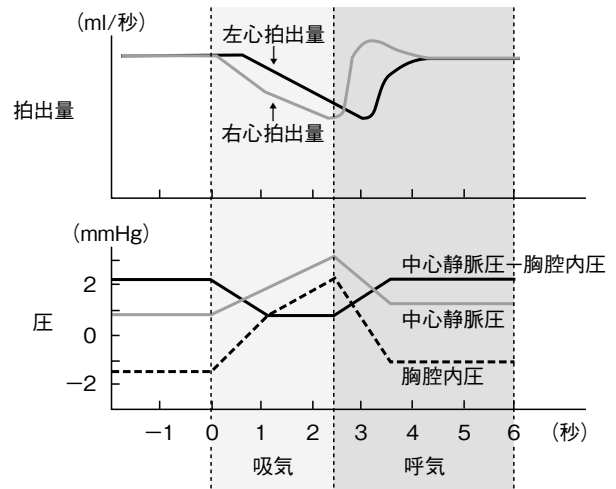


図3 陽圧換気吸気時の中心静脈 transmural pressure

陽圧換気吸気により、胸腔内圧と中心静脈圧の双方が上昇するが、胸腔内圧の上昇程度が大きい。したがって、中心静脈の transmural pressure (中心静脈圧 - 胸腔内圧) は、陽圧換気吸気で低下する。

(文献15より引用)

上昇するが、それらの transmural pressure は低下する^{13, 14, 15)}。

肺動脈圧 = 心拍出量 × 肺血管抵抗である。したがって、心拍出量 = 静脈灌流量なので、肺動脈圧は、静脈還流量と肺血管抵抗で決まる。肺血管抵抗が高くても、静脈還流量が低いと肺動脈圧の上昇は小さい。

6. 陽圧換気吸気での左心室1回拍出量の増加

陽圧換気の吸気・呼気の呼吸周期、1サイクルの中では、陽圧吸気の初期に心拍出量が増加し、呼気で減少する。陽圧換気吸気では、肺血管床が圧迫を受け、肺静脈還流量 (左心房への流入量) は増加する。一方、陽圧換気呼気では、肺血管床が拡がり、拡がった分血液が肺血管床に貯留するため、その分肺静脈還流量は減少する。

①吸気時の肺血管圧迫 → 肺血管床からの血液しぼりだし → 肺静脈還流量増加

②右心室の transmural pressure 低下 → 右心室容積低下 → interdependence (次項) 低下 → 左心室のコンプライアンス上昇 → 肺静脈還流量増加 → 拍出量増加

③左心室の後負荷低下 → 心拍出量増加

胸腔内圧は陽圧換気吸気で増加するため、胸郭外と

の圧較差が増加する。このため大動脈と末梢の圧差が大きくなるため左心室後負荷は低下する。大動脈拡張期圧の transmural pressure が低下することからも左心室後負荷の低下がわかる。

7. ventricular interdependence

陽圧換気では、胸腔内圧が上昇し、静脈還流量が低下する。心腔・血管内の transmural pressure は、PEEP を上げると低下する。この transmural pressure の低下は、心腔容積の低下を示しているのもとに戻すには、輸液を行う。正常肺では、人工呼吸による肺血管抵抗増加、右心室後負荷増加が右心室機能に影響を及ぼすことは少ないが、急性肺傷害では、右心室機能に影響を及ぼす。肺高血圧により、右心室腔が拡大し左心室を圧迫する。一つの心室充滿圧が他方の心室の拡張充滿に影響を及ぼす現象を ventricular interdependence といい、急性肺傷害では、右心室が拡張すると左心室の充滿が下がる現象が発生する。急性肺傷害では、PEEP をかけると右室の後負荷増加により心室中隔が左へ移動する¹⁶⁾。右心室拡張による左心室への圧迫は、左心室のコンプライアンス低下を引き起こし、左心室への肺静脈還流量を低下させ、心拍出量低下に繋がる。このため、肺動脈圧を下げる治療を行う目的は、肺血管抵抗を下げることにより、右心室後負荷を低下させ、左室への中隔移動を軽減し、左心室コンプライアンスを高め、左心還流量を上げ、心拍出量を増加させることである。

8. PEEP の肺循環に及ぼす影響

PEEP は、①肺の膨脹を介して胸腔内圧を上昇させ、静脈還流を低下させる、②陽圧換気中の肺血管抵抗を上昇させ、③肺による右室の圧迫を増加させる。正常者では、PEEP を下げると、肺動脈圧は下がる。これは、PEEP により肺血管抵抗が上昇していることを示している。一方、急性肺傷害では、PEEP を下げても肺動脈圧への影響は少ない。約 20cmH₂O の PEEP をゼロに下げたところ、平均肺動脈圧で 3.0mmHg、肺動脈きつ入圧で 2.3mmHg 低下したと報告されている²⁾。20cmH₂O は 15mmHg 程度なので、15mmHg 気道内圧を下げて、肺動脈圧の低下は約 3 mmHg とすると、気道内圧の肺動脈圧への影響は、急性肺傷害では少ないと判断できる。PEEP の肺血管抵抗への影響は、正

常人に比べると急性肺傷害患者で小さい。気道内圧上昇による肺間質圧（血管周囲の間質圧）の上昇は、肺間質が細胞浸潤・浮腫・線維化などにより硬くなっているため、間質にある肺血管への圧伝搬が正常に比し低下しているためと考えられる。肺が硬くなると、胸腔内圧・肺血管抵抗に及ぼす気道内圧の伝搬は正常肺と比較して低下している。つまり、正常者に比し急性肺傷害患者では、気道内圧が胸腔内在・肺血管内圧・心腔内圧に及ぼす影響は比較的少ない。正常では、陽圧換気による肺血管抵抗の増加が、右心室機能を抑制することはない。しかし、右室拡大・心機能低下が存在する場合は、右後負荷の増大が右心に影響を与える。

PEEP 圧が同じとして、陽圧換気の影響は、正常者と急性肺傷害患者で異なる。正常者では、陽圧換気吸気で、肺血管が気道内圧で押された結果、血管内の血液が左心房へ絞りだされるため、左心房への還流量が増加するため、連動して右心室容積は減少する。肺高血圧では、陽圧換気吸気の肺動脈上昇により右心室後負荷が上昇するため、右心室はむしろ拡大する。このような場合は、強心薬を使用して心収縮力の改善を図る。PEEP 負荷で低下した心拍出量・尿量の低下をドパミンで改善できる（図 4）¹⁷⁾。

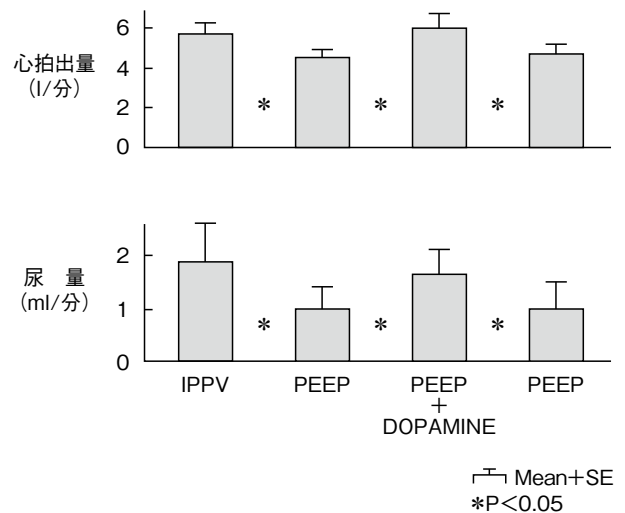


図 4 PEEP による右心拍出量低下

PEEP により右心後負荷が上昇し、右心室機能に影響し心拍出量低下・尿量低下が発生した場合、強心薬で心拍出量を増加できる。

(Anesthesiology 1979 ; 50 : 399-403)

参考文献

- 1) Fox GA, McCormack DG : A new look at the pulmonary circulation in acute lung injury. *Thorax*. 1992 ; 47 : 743-747.
- 2) Zapol WM, Snider MT : Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1977 ; 296 : 476-480.
- 3) McNeil K, Dunning J, Morrell NW : The pulmonary physician in critical care 13 : The pulmonary circulation and right ventricular failure in the ITU. *Thorax*. 2003 ; 58 : 157-162.
- 4) Bone RC, Slotmaw G, Maunder R, et al : Randomized double-blinded, multicenter study of prostaglandin E₁ in patients with the adult respiratory distress syndrome. Prostaglandin Study Group. *Chest*. 1989 ; 96 : 114-119.
- 5) Matthay MA, Broaddus VC : Fluid and hemodynamic management in acute lung injury. *Sem Respir Crit Care Med*. 1994 ; 15 : 271-288.
- 6) Sibbald WT, Drieger AA, Myers MI, et al : Biventricular function in the adult respiratory distress syndrome. Hemodynamic and radionuclide assessment, with special emphasis on right ventricular function. *Chest*. 1983 ; 84 : 126-134.
- 7) Her C, Mandy S, Bairamian M : Increased pulmonary venous resistance contributes to increased pulmonary artery diastolic-pulmonary wedge pressure gradient in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2005 ; 102 : 574-580.
- 8) Villar J, Blazquez MA, Lubillo S, et al : Pulmonary hypertension in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1989 ; 17 : 523-526.
- 9) Sibbald WJ, Paterson NAM, Holliday RL, et al : Pulmonary hypertension is sepsis. *Chest*. 1978 ; 73 : 583-591.
- 10) Greene R, Lind S, Jantsch H, et al : Pulmonary vascular obstruction in severe ARDS : Angiographic alterations after IV fibrinolytic therapy. *AJR*. 1987 ; 148 : 501-508.
- 11) Snow RL, Davis P, Pontoppidan H, et al : Pulmonary vascular remodeling in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1982 ; 126 : 887-892.
- 12) Tomashefski JF, Davis P, Boggis C, et al : The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol*. 1983 ; 112 : 112-126.
- 13) Versprille A : The pulmonary circulation during mechanical ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990 ; 34, Suppl. 94 : 51-62.
- 14) 丸山一男. 肺循環の仕組みとその調節. *救急医学*. 2006 ; 30 : 783-788.
- 15) 丸山一男. 呼吸と肺循環. 循環制御. 1998 ; 19 : 484-487.
- 16) deBoisblanc BP, Girod-Espinoza A, Taylor DE, et al : Hemodynamic monitoring in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin*. 2003 ; 9 : 457-479.
- 17) Hemmer M, Stuer PM : Treatment of cardiac and renal effects of PEEP with dopamine in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology*. 1979 ; 50 : 399-403.