

●総 説●

急性呼吸窮迫症候群（ARDS）に対する肺保護戦略

小田真也・中根正樹・川前金幸

キーワード：急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺保護戦略、VILI、VALI、Open lung approach

要 旨

急性呼吸窮迫症候群（ARDS）は、敗血症、肺炎、誤嚥、多発外傷など様々な原因によって惹起され、血管透過性亢進型肺水腫を伴うびまん性肺胞障害によって特徴づけられる急性肺損傷の重症型である。ARDSに陥った症例のほとんどは人工呼吸を要するが、不適切な設定によっては既存の肺損傷を悪化させる（VILI/VALI）可能性が指摘されてきた。肺保護戦略は、機械換気に起因する肺損傷の悪化防止に主眼をおいた人工呼吸である。肺の過膨張を避けるため低容量換気とし、プラトー圧が制限された結果、患者予後を改善することが既に証明されており、臨床で広く受け入れられている。肺保護ならびにopen lung approachをコンセプトとしたその他の戦略（high PEEP、RM、APRV、HFOVなど）は、現時点では、個々の症例での有益性を考慮して選択されるrescue strategyという位置づけである。

はじめに

肺保護戦略（Lung protective strategy）は、人工呼吸に起因する肺傷害（Ventilator-induced lung injury：VILI、Ventilator-associated lung injury：VALI）の予防に主眼を置いた人工呼吸法である。陽圧換気による肺の過膨張を避けるため一回換気量を少なく低容量換気とし、プラトー圧が高くならないことを最優先する。2000年にARDS networkによってARDS患者に対する低容量換気の有用性¹⁾が報告されて以来、人工呼吸管理上の肺保護という方向性は多くの臨床医によって広く受け入れられてきている。

I. ARDSとVILI/VALI

急性呼吸窮迫症候群（Acute respiratory distress syndrome：ARDS）は敗血症、肺炎、誤嚥、多発外傷など多様な要因で生じる急性肺損傷の重症型であり、

その病態は肺局所の過剰炎症と血管内皮傷害に起因する血管透過性亢進型の肺水腫である²⁾。臨床的に、胸部レントゲン単純写真にて両側肺野に浸潤影が認められ、 $\text{PaO}_2/\text{FIo}_2$ 比（P/F比）が200以下で、心原性の肺水腫が否定されればARDSと診断される³⁾。ARDS肺の特徴は、肺水腫をきたしたことによりコンプライアンスが低下している部分と、比較的正常なコンプライアンスを維持している部分とが、不均一に混在していることにある。また、重症例においては、虚脱した肺胞が多くなればなるほど、肺容量が減少し換気可能な肺胞は少なくなる。俗に“Baby lung”と称される所以である。このような肺に対し、換気量を維持しようと通常量の一回換気量を用いると自ずから気道内圧が高くなり、人工呼吸に起因する肺傷害（VILI/VALI）を増悪させることになる。

臨床では、ここ5～6年で急速に普及した肺保護戦略であるが、その基となったVILIに関する動物実験の起源は実に1974年までさかのぼる⁴⁾。本研究では、正常なラットに機械換気を行ったところ、最高気道内圧

山形大学医学部麻酔科学講座，附属病院集中治療部

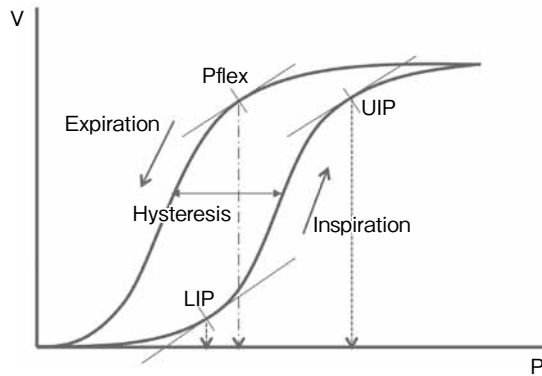


Fig 1 Pressure-volume curve on respiratory mechanics of acute respiratory distress syndrome.

There is a hysteresis between inspiratory curve and expiratory curve (↔). Lower inflection point (LIP) and upper inflection point (UIP) appear on the inspiratory limb. There exists another flexion point (Pflex) on the expiratory limb which means restarting alveolar collapse during the expiration.

30cmH₂O では 60 分で、45cmH₂O では 20 分で肺水腫が発生すること、最高気道内圧はそのままとして 10cmH₂O の PEEP を加えると肺水腫が軽減することが示された。その後、20 年以上にわたり数多くの研究がなされ、正常肺から ARDS 肺モデルまで、生理学的、病理学的、サイトカイン測定や遺伝子発現など分子生物学的にも検討され、我々の VILI への理解はさらに深まった。結果、その病態は大きく 2 つの機序から成ると考えられるようになった⁵⁾。一つは換気可能な肺胞に過剰な換気が入り、吸気後半の局所的な過伸展 (Overdistension) によって生じる損傷であり、もう一つは呼気時の肺胞虚脱と吸気開始による再開放 (Collapse and reopening) の反復によって生じる損傷である。

ARDS 肺における圧 - 容量曲線 (Fig 1) は正常に比べて右下に押しつぶされたようになり、これは高い圧でも少しの換気量しか得られないことを意味している。また、吸気曲線と呼気曲線にはヒステレーシス (Hysteresis) と呼ばれる解離を認め、吸気曲線上には、虚脱した肺胞の多くが再開放し始める点 (Lower inflection point : LIP) と、開いた肺胞の多くが過伸展になり始める点 (Upper inflection point : UIP) の 2 つの屈曲点が存在する (Fig 1)。加えて、呼気曲線上にもうひとつ屈曲点 (Pflex) が現れ、これは圧が低下するにつれ、開放された肺胞が再度虚脱し始める点を意味する。

ARDS の人工呼吸管理をするにあたっては、この圧 - 容量曲線の理解は非常に重要で、肺をできるだけ開いた状態にしたまま、肺に与えるストレスを最小限にした換気法が理論上は最も肺保護的と考えられる。

圧 - 容量曲線 (Fig 1) で示された UIP を超えるような高い圧は肺胞の過伸展を引き起こすため好ましくなく VILI の一因となる。高気道内圧によって発症する気胸や縦隔気腫などに代表され⁶⁾、かつては Barotrauma と呼ばれていた。その後の研究で、高い気道内圧よりも過大な一回換気量が肺の過伸展や過膨張による肺損傷に大きく関与している⁷⁾ことが指摘され Volutrauma という言葉が提唱された。一方、Pflex ないし LIP を下回る気道内圧では、肺胞虚脱と再開放の反復が引き起こされることになり、もう 1 つの VILI の原因でもある。これによって生じる損傷は、ずり応力 (Shear stress) によるものと仮説され、局所炎症助長の一因となる。また、虚脱した肺胞が存在すると、開いた肺胞との間で気道内圧よりもはるかに高い圧が発生し得ることが、古くから理論的数学モデルにおいて予測されていた⁸⁾。この局所的に生じた高圧によって肺損傷が生じるという考え方は、1990 年初頭になって Atelectrauma と呼ばれるようになり、広く知られるようになった⁹⁾。これらのメカニズムに加え、肺に存在する免疫担当細胞が刺激を受けて各種炎症性メディエーターを産生し、肺局所の障害のみならず全身を還流し遠隔臓器の障害をも引き起こす Biotrauma という概念も提唱されている^{10, 11)}。

肺保護戦略は、VILI を最小限に抑えるために、人工呼吸によって引き起こされる肺胞や気道の過伸展を避け、虚脱した肺胞を開通させて再虚脱を防ぐ、いわゆる Open lung approach により肺障害増悪の連鎖を止め、さらには多臓器不全への進展を防ぐことを目的としている。

II. 肺保護戦略の実際

ARDS network が Randomized control trial (RCT) で試みた低容量換気戦略¹⁾では、6 mL/kg という一回換気量を計算するのに身長から計算された理想体重 (予測体重) を使用している。これは、実体重では当然ながら肺容量との相関が悪いためである。その理想体重は、男性では $50 + 0.91 \times (\text{身長} - 152.4) \text{ kg}$ 、女性では $45.5 + 0.91 \times (\text{身長} - 152.4) \text{ kg}$ という式で算出される。

Table 1 Low tidal volume ventilation strategy proposed by ARDS network¹⁾

Ventilator mode	Volume assist/control	
Initial tidal volume	6 mL/kg of ideal body weight	
Plateau pressure	≤ 30cmH ₂ O	
If >30, gradually reduce tidal volume to maintain plateau pressure ≤ 30cmH ₂ O		
Ventilator rate (pH goal : 7.3 to 7.45)	6~35 (breaths/min)	
Ratio of inspiration and expiration	1 : 1~1 : 3	
Oxygenation goal	PaO ₂ 55~80mmHg or SaO ₂ 88~95%	
Combinations of F _I O ₂ and PEEP	0.3 and 5	0.8 and 14
	0.4 and 5	0.9 and 14
	0.4 and 8	0.9 and 16
	0.5 and 8	0.9 and 18
	0.5 and 10	1.0 and 18
	0.6 and 10	1.0 and 20
	0.7 and 10	1.0 and 22
	0.7 and 12	1.0 and 24
	0.7 and 14	

今後は、すべての人工呼吸における一回換気量の設定を、実体重ではなく予測体重で行うべきである。6 mL/kg と一回換気量を定めながらも、プラトー圧の目標は 30cmH₂O 以下であり、30cmH₂O を超える場合は、それ以下になるように一回換気量を減らしていく。換気回数は、動脈血 pH が 7.3~7.45 となるように調節し最大 35 回/分としている。PEEP の設定は、あらかじめ決められた組み合わせに従って酸素化の目標を満たすように、F_{IO2} と PEEP の設定を選択していく (Table1)。

2008 年に改訂された Surviving sepsis campaign guideline では、①一回換気量の目標を 6 mL/kg (予測体重) とし、②吸気プラトー圧<30cmH₂O を目標とする、③吸気プラトー圧の制限および低容量換気を優先し、そのためには高炭酸ガス血症を容認する (Permissive hypercapnia)、④ PEEP は呼気終末における肺胞の虚脱を防ぐためのレベルに設定する、ことが推奨されており¹²⁾、現在の ARDS に対するスタンダードな呼吸管理法といえる。但し、最適な換気量設定や、許容できる高炭酸ガス血症の程度、虚脱肺を再開通させ再虚脱を防ぐための PEEP やリクルートメント手技など、評価の定まっていない部分も多い。後述するが、特に PEEP をいくらにすべきか、いわゆる“至適 PEEP”という難題に対する結論はまだ出ていない。

Ⅲ. 低容量換気とプラトー圧

米国 National institutes of health (NIH) の ARDS network によって施行された RCT (ARMA 研究)¹⁾ の

結果、低容量換気で人工呼吸を受けた ARDS 患者の死亡率が従来の換気量で人工呼吸を受けた ARDS 患者の死亡率よりも 22% 低下したことが示され、生命予後改善効果が明らかとなった。この RCT では、身長から計算された理想体重 (予測体重) を基に、一回換気量を 6 mL/kg とした低容量換気群と、12mL/kg としたコントロール群とを比較したもので、院内死亡率の低下および人工呼吸依存時間の減少が示された。この RCTこそが、現在、ARDS 患者の一回換気量を 6 mL/kg とする根拠となっている。また、本研究の患者母集団を再検討した結果、肺コンプライアンスが低い重症 ARDS 患者ほど一回換気量を少なくしたほうが予後が改善したということが分かっている¹³⁾。

同程度の PEEP を使用しながら、一回換気量を減らしプラトー圧が低く保たれる戦略を比較検討した 4 つの研究^{1, 14~16)} を Table 2 に列記した。ほぼ同程度の低容量換気であり、プラトー圧も似通った値であるにも関わらず、有意な結果を示したのは ARMA 研究だけである。この研究では、低容量群に比してコントロール群におけるプラトー圧が不必要に高く保たれおり (25cmH₂O vs 33cmH₂O)、これら 4 つの研究のなかで最も高い (Table 2)。そのために死亡率の有意な違いにつながったのではないかと指摘¹⁷⁾ がある。また、低容量換気と高 PEEP を組み合わせた人工呼吸戦略の検討^{18~20)} においても、死亡率の有意な低下が認められたとする報告ではコントロール群におけるプラトー圧が 33~34cmH₂O と比較的高いことが気になる (Table 3)。ARDS における

Table 2 Clinical trials which studied the efficacy of tidal volume reduction with the same degree of positive end-expiratory pressure (PEEP) in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.

Authors (Year)	Strategy	Tidal volume (mL/kg)	Plateau Pressure (cmH ₂ O)	PEEP (cmH ₂ O)	Mortality (%)
Stewart, et al (1998) ¹⁴⁾	Control	11 ± 1	27 ± 7	7 ± 3	47
	Protective	7 ± 1	22 ± 5	9 ± 3	50
Brochard, et al (1998) ¹⁵⁾	Control	10 ± 2	32 ± 7	11 ± 2	38
	Protective	7 ± 1	26 ± 5	11 ± 3	47
Brower, et al (1999) ¹⁶⁾	Control	10 ± 0	31 ± 1	9 ± 1	46
	Protective	7 ± 0	25 ± 1	10 ± 1	50
ARDS network (2000) ¹⁾	Control	12 ± 1	33 ± 9	9 ± 4	40
	Protective	6 ± 1	25 ± 7	9 ± 4	31

Only the ARDS network trial showed significant difference on mortality.

Table 3 Clinical trials which studied the efficacy of both tidal volume reduction and higher positive end-expiratory pressure (PEEP) in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.

Authors (Year)	Strategy	Tidal volume (mL or mL/kg)	Plateau Pressure (cmH ₂ O)	PEEP (cmH ₂ O)	Mortality (%)
Amato, et al (1998) ¹⁸⁾	Control	763 ± 26	34 ± 2	7 ± 1	71
	Protective	362 ± 11	32 ± 1	16 ± 1	38
Ranieri, et al (1999) ¹⁹⁾	Control	11 ± 2	31 ± 5	7 ± 2	58
	Protective	8 ± 1	25 ± 2	15 ± 1	38
Villar, et al (2006) ²⁰⁾	Control	10 ± 1	33 ± 6	9 ± 3	53
	Protective	7 ± 1	31 ± 6	14 ± 3	32

The values of tidal volume in the study from Amato et al were reported as absolute values not available as mL/kg of ideal body weight. Two of these studies showed statistically significant difference on mortality.

人工呼吸症例を検討した報告では、35cmH₂O以上のプラトー圧は死亡率増加と関連する因子だが、一回換気量は関連しないという報告²¹⁾もあるため、プラトー圧の制限がより重要と考えられる。

ARDS患者に対して低容量換気とプラトー圧制限により肺保護を行うというコンセンサスはあるものの、換気量およびプラトー圧の目標あるいはカットオフ値を具体的にどこに置くのかについての一致した見解は見られていない。日本呼吸療法医学会²²⁾および日本呼吸器学会²³⁾によるガイドラインでは「一回換気量は10mL/kg以下(6~8mL/kg程度):12mL/kg以上としない、吸気終末プラトー圧は30cmH₂O以下:35cmH₂O以上としない」としている。

IV. Permissive hypercapnia

一回換気量を制限すると、十分な換気が得られず、高二酸化炭素血症となり、しばしば急性に呼吸性アシドーシスをきたす。肺保護を優先するためには、低換気によ

る高二酸化炭素血症を許容する(Permissive hypercapnia)ことが望ましいが、pHの低下をどこまで許容するのかは一定の見解が得られていない。ARMA研究では、pH 7.3~7.45の間となるように強制呼吸の回数を増やし(最大35回/分)、pH 7.15をエンドポイントとして炭酸水素ナトリウムを投与している。高頻度振動換気を行う際に提唱されているプロトコルでもpHが7.25以上となるように換気パラメータの設定を変更するよう示されている。アシデミアの状態が長く続くと、血行動態の悪化から末梢循環不全に陥りやすく全身状態の悪化につながりかねない。

一方、主に動物実験や免疫学的研究を中心に高二酸化炭素血症自体に肺保護効果があるとの報告がある^{24~26)}。しかし、臨床研究における報告は少なく、ARMA研究の二次的検討では、一回換気量6mL/kgの低容量換気群において、PaCO₂上昇、pH低下による死亡率の改善は見出せなかった²⁷⁾。最近では、高二酸化炭素血症が肺水腫における肺胞内水分の再吸収を阻害するとの報

Table 4 Clinical trials which studied the efficacy of positive end-expiratory pressure (PEEP) used with low tidal volume ventilation in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.

Authors (Year)	Strategy	Tidal volume (mL/kg)	Plateau Pressure (cmH ₂ O)	PEEP (cmH ₂ O)	Mortality (%)
Brower, et al (2004) ³⁶⁾	Control	6 ± 1	24 ± 7	9 ± 4	25
	Protective	6 ± 1	27 ± 6	15 ± 4	28
Meade, et al (2008) ³⁷⁾	Control	7 ± 1	25 ± 5	10 ± 3	40
	Protective	7 ± 1	30 ± 6	16 ± 4	36
Mercat, et al (2008) ³⁸⁾	Control	6 ± 0	21 ± 5	7 ± 2	39
	Protective	6 ± 0	28 ± 2	15 ± 3	35

No significant differences on mortality were statistically found in the individual study. However, meta-analysis including these studies showed a significant reduction on mortality only when ARDS patients were selected to analyze.

告もあり^{28, 29)}、その弊害を指摘する意見もある³⁰⁾。

そこで、近年、主に CO₂ 除去を目的としてポンプレス ECMO というべき Interventional lung assist (iLA) または Pumpless extracorporeal lung assist (PECLA) という方法が試みられている^{31~33)}。この方法では、ポンプを用いずに動静脈の圧差を利用して回路に血流を作り、人工肺でガス交換を行う装置を使用する。動静脈シャントなので血流量は 1.0~2.5L/min しかとれず、酸素化を補助するには限界があるが、CO₂ 除去効果は十分に期待できる³⁴⁾。低容量換気を試みた際に呼吸性アシドーシスのコントロールに難渋する場合や、“Lung rest” という概念に基づき、一回換気量を更に少なく 4~3 mL/kg とする Ultra-protective ventilation での使用に効果があるとの報告もある³⁵⁾。現在、iLA を用いた肺保護効果に関する RCT (NCT00538928) が進行しており、その結果が注目されている。

高 CO₂ 血症は、一般的に、肺高血圧を助長し、催不整脈作用を有し、脳血管拡張による頭蓋内圧上昇などをきたし、心筋収縮力にも影響を及ぼす。そのため、臨床症状をみながら、症例ごとの適切な対応が必要である。

V. PEEP 設定

一回換気量を減じ、気道内圧を低く保つ肺保護戦略にとって、更なる肺胞虚脱を最小限にするためにも PEEP の設定は重要である。PEEP の適切な設定によって、虚脱した肺胞を再開放させ肺胞虚脱を防ぐことにより Atelectrauma, Biotrauma を予防することが大切と考えられる (Open lung approach)。これまで、ALI/ARDS における高 PEEP と低 PEEP を比較した大規模な RCT (ALVEOLI 研究³⁶⁾、LOV 研究³⁷⁾、EXPRESS 研究³⁸⁾)

が行われてきたが、いずれも死亡率低下などの有効な結果は見出せなかった (Table 4)。これら RCT のデータを基にした Meta-analysis がいくつか発表されているが、ARDS に限って検討した場合だけ、低 PEEP 群に比べて高 PEEP 群で院内死亡率 (34.1 % vs 39.1 % : RR 0.90, 95 % CI 0.81~1.00) と ICU 死亡率 (30.3 % vs 36.6 % : RR 0.85, 95 % CI 0.76~0.95) が有意に低下していることを示した報告³⁹⁾ がある。1~3 日目における平均 PEEP は、低 PEEP 群で 9.0~7.8cmH₂O、高 PEEP 群で 15.3~10.8cmH₂O であった。ARDS のように酸素化がより悪い症例、肺胞虚脱がより広範囲な症例、それにより肺コンプライアンスがより低下しているような症例では、高い PEEP を用いることで予後を改善する可能性があるかもしれない。

一方、肺虚脱を防ぐのに十分な PEEP の値を決める方法については一致した意見がない。ARMA 研究、ALVEOLI 研究、LOV 研究では、FIO₂ と PEEP の組み合わせテーブルを用いる方法、および EXPRESS 研究ではプラトー値を 28~30cmH₂O と一定に保つように PEEP を決定する方法が採用されている。そのほかに、RM を施行した後に徐々に PEEP を下げていき肺コンプライアンスが低下する直前の圧を用いる漸減法⁴⁰⁾、静的圧容量曲線から Lower inflection point (LIP) を求めてその圧より数 cmH₂O 高い PEEP を用いる方法¹⁸⁾、定常流を用いた Volume control ventilation での吸気の時間圧曲線から演算式により計算されたストレスインデックスを用いる方法⁴¹⁾ など、様々な方法が提唱されているが、それぞれ一長一短である。また、肺に対して最適な PEEP が循環にとっても同時に最適な圧になるとは限らず、“至適 PEEP” の問題を解決することは決

して容易ではない。

Ⅵ. 肺胞リクルートメント手技 Recruitment maneuver (RM)

RMは、一時的に気道に高めの圧をかけて、虚脱した肺胞を再開通させ、酸素化を改善させるという意味で、Open lung approachの一つと位置づけられる。前述のALVEOLI研究³⁶⁾、LOV研究³⁷⁾においてもRMが採用されているが（ALVEOLI研究では40~35cmH₂Oを35秒間、LOV研究では40cmH₂Oを40秒間:40×40法）その効果は明らかにならなかった。最近のSystematic reviewでは、RMにより有意に酸素化が改善するが、血圧低下（12%）、Desaturation（8%）が認められ、重篤な合併症として、気胸などのBarotrauma、不整脈の発生が1%程度に認められたと報告されている⁴²⁾。一方で、酸素化の改善は一時的であり、患者の予後を改善するには至らなかったとの報告もある^{43~45)}。これに対しては、ARDSと診断されてからRMを施行するまでの時間的遅れ、リクルートメント圧が比較的低い、RMのあとのPEEP設定が一定していないなどの指摘がある⁴⁶⁾。さらに、それぞれRMの方法にばらつきがあり、標準的方法が確立していないことも要因と考えられる。

現時点では、RMのルーティンの使用は推奨されていない⁴⁷⁾。しかしRM施行により、劇的に酸素化が改善する症例を経験するのも稀ではない。今後は、施行時期、対象症例、圧設定の調整、施行後のPEEP設定、循環不全への対策など、RMの施行方法の確立および検証が望まれる。

Ⅶ. その他の肺保護的アプローチ

気道圧解放換気（Airway pressure release ventilation: APRV）や高頻度振動換気法（High frequency oscillatory ventilation: HFOV）も、肺胞にかかる圧を制限したまま虚脱肺を開放する効果を期待でき、Open lung approachとしての役割が期待されるが、これまでに臨床的な予後改善効果を示した報告はない。

APRVでは、自発呼吸下にPEEP_{Hi}を高く保つことによって肺胞リクルートメント効果が得られることが最大の特徴であるが、PEEP_{Lo}へのリリースからPEEP_{Hi}に戻るまでの間に生じる肺へのストレスは少なからず存在する。そのため、ARDSの重症例における人工呼

吸としては肺保護的と言えるかどうか大いに疑問が残る。

HFOVは、少ない一回換気量を高頻度で用いているため、換気に伴う肺へのストレスは最小限であり、究極の肺保護戦略とも言われる所以である。過去の2つのRCT^{48, 49)}では死亡率の有意な低下は示されていないが、post hoc解析において、oxygenation index (OI)が高く、酸素化がより高度に障害されている重症例（OI>30）で救命率が有意に高くなる傾向が示されており⁵⁰⁾、新生児での臨床成果を参考にしても、肺容量が極端に減少した最重症ARDSにおいてその有効性を発揮することが期待される。HFOVに関する多施設RCT（OSCAR trial, <http://duncanyoung.net>）がイギリスにおいて進行中で、現在658症例が登録されており、その結果が注目されている。

しかしながら、現時点では、これらの特殊な人工呼吸法は有効性に関するエビデンスに乏しく、通常の方法では酸素化および高CO₂血症が改善されない危機的状況の場合に、個々の症例での有益性を考慮して選択されるRescue strategyという位置づけである⁴⁷⁾。

人工呼吸とは直接関係ないが、ARDSと診断され人工呼吸が開始された時点から筋弛緩薬を48時間持続して投与すると、患者の予後が改善する可能性が指摘されている⁵¹⁾。肺のコンプライアンスが低い時期に不動化を図ることで人工呼吸による肺へのストレスを軽減した可能性もあり、肺保護戦略を成功させる補助的役割を有しているかもしれない。

おわりに

ARDS患者において人工呼吸器管理はある意味不可避といえる。それゆえ、ARDSの予後を改善した唯一の手技として、肺保護戦略は非常に重要な治療方針である。今後は至適PEEPおよびRM手技の確立、HFOVやiLAの併用など新たな換気法の検証を含めた更なる検討が期待される。

参考文献

- 1) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1301-1308.
- 2) Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1334-1349.

- 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 (3 Pt 1) : 818-824.
- 4) Webb HH, Tierney DF : Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1974 ; 110 : 556-565.
- 5) Gattinoni L, Protti A, Caironi P, et al : Ventilator-induced lung injury : the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med.* 2010 ; 38 : S539-548.
- 6) Pingleton SK : Complications of acute respiratory failure (State of the Arts). *Am Rev Respir Dis.* 1988 ; 137 : 1463-1493.
- 7) Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al : High inflation pressure pulmonary edema. respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988 ; 137 : 1159-1164.
- 8) Mead J, Takishima T, Leith D : Stress distribution in lungs : A model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol.* 1970 ; 28 : 596-608.
- 9) Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, et al : Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 ; 149 : 1327-1334.
- 10) Dos Santos CC, Slutsky AS : Mechanisms of ventilator-induced lung injury : A perspective. *J Appl Physiol.* 2000 ; 89 : 1645-1655.
- 11) Wheeler AP, Bernard GR : Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome : a clinical review. *Lancet.* 2007 ; 369 : 1553-1564.
- 12) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al : International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008. *Crit Care Med.* 2008 ; 36 : 1394-1396.
- 13) Deans KJ, Minneci PC, Cui X, et al : Mechanical ventilation in ARDS : One size does not fit all. *Crit Care Med.* 2005 ; 33 : 1141-1143.
- 14) 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 : 355-361.
- 15) 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 : 1831-1838.
- 16) 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 : 1492-1498.
- 17) 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 ; 166 : 1510-1514.
- 18) Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al : Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998 ; 338 : 347-354.
- 19) Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al : Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome : A randomized controlled trial. *JAMA.* 1999 ; 282 : 54-61.
- 20) 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 : 1311-1318.
- 21) Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al : Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation : a 28-day international study. *JAMA.* 2002 ; 287 : 345-355.
- 22) 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. 2004 ; 21 : 44-61.
- 23) 日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会 : ALI/ARDS 診療のためのガイドライン 第 2 版. 東京, 学研メディカル秀潤社, 2010.
- 24) Laffey JG, Honan D, Hopkins N, et al : Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 ; 169 : 46-56.
- 25) Sinclair SE, Kregenow DA, Lamm WJ, et al : Hypercapnic acidosis is protective in an in vivo model of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ; 166 : 403-408.
- 26) Broccard AF, Hotchkiss JR, Vannay C, et al : Protective effects of hypercapnic acidosis on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 ; 164 : 802-806.
- 27) Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, et al : Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006 ; 34 : 1-7.
- 28) Briva A, Vadasz I, Lecuona E, et al : High CO₂ levels impair alveolar epithelial function independently of pH. *PLoS ONE.* 2007 ; 2 : e1238.
- 29) Vadasz I, Dada LA, Briva A, et al : AMP-activated protein kinase regulates CO₂-induced alveolar epithelial dysfunction in rats and human cells by promoting Na, K-ATPase endocytosis. *J Clin Invest.* 2008 ; 118 : 752-762.
- 30) Briva A, Lecuona E, Sznajder JI : Permissive and non-

- permissive hypercapnia : mechanisms of action and consequences of high carbon dioxide levels. *Arch Bronconeumol.* 2010 ; 46 : 378-382.
- 31) Conrad SA, Zwischenberger JB, Grier LR, et al : Total extracorporeal arteriovenous carbon dioxide removal in acute respiratory failure : a phase I clinical study. *Intensive Care Med.* 2001 ; 27 : 1340-1351.
- 32) Bein T, Weber F, Philipp A, et al : A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med.* 2006 ; 34 : 1372-1377.
- 33) von Mach MA, Kaes J, Omogbehin B, et al : An update on interventional lung assist devices and their role in acute respiratory distress syndrome. *Lung.* 2006 ; 184 : 169-175.
- 34) Moerer O, Quintel M : Protective and ultra-protective ventilation : using pumpless interventional lung assist (iLA). *Minerva Anesthesiol.* 2011 ; 77 : 537-544.
- 35) Bein T, Zimmermann M, Hergeth K, et al : Pumpless extracorporeal removal of carbon dioxide combined with ventilation using low tidal volume and high positive end-expiratory pressure in a patient with severe acute respiratory distress syndrome. *Anaesthesia.* 2009 ; 64 : 195-198.
- 36) Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al : National Heart, Lung, 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 : 327-336.
- 37) Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al : Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008 ; 299 : 637-645.
- 38) Mercat A, Richard JC, Vieille B, et al : Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008 ; 299 : 646-655.
- 39) Briel M, Meade M, Mercat A, et al : Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010 ; 303 : 865-873.
- 40) Girgis K, Hamed H, Khater Y, et al : A decremental PEEP trial identifies the PEEP level that maintains oxygenation after lung recruitment. *Respir Care.* 2006 ; 51 : 1132-1139.
- 41) Grasso S, Stripoli T, De Michele M, et al : ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation : role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ; 176 : 761-767.
- 42) Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al : The ARDS Clinical Trials Network : National Heart, Lung, and Blood Institute : National Institutes of Health. Recruitment maneuvers for acute lung injury : a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; 178 : 1156-1163.
- 43) Brower RG, Morris A, MacIntyre N, et al : Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med.* 2003 ; 31 : 2592-2597.
- 44) Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al : Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006 ; 354 : 1775-1786.
- 45) Meade MO, Cook DJ, Griffith LE, et al : A study of the physiologic responses to a lung recruitment maneuver in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respir Care.* 2008 ; 53 : 1441-1449.
- 46) Grasso S, Mascia L, Del Turco M, et al : Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology.* 2002 ; 96 : 795-802.
- 47) Esan A, Hess DR, Raoof S, et al : Severe hypoxemic respiratory failure : part 1-ventilatory strategies. *Chest.* 2010 ; 137 : 1203-1216.
- 48) Derdak S, Mehta S, Stewart TE, et al : Multicenter Oscillatory Ventilation For Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (MOAT) Study Investigators. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults : a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ; 166 : 801-808.
- 49) Bollen CW, van Well GT, Sherry T, et al : High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2005 ; 9 : R430-439.
- 50) Bollen CW, Uiterwaal CS, van Vught AJ : Systematic review of determinants of mortality in high frequency oscillatory ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2006 ; 10 : R34.
- 51) Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al : ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010 ; 363 : 1107-1116.

Mechanical ventilation with lung protective strategy in acute respiratory distress syndrome

Shinya ODA, Masaki NAKANE, Kaneyuki KAWAMAE

Department of Anesthesiology, Yamagata University Faculty of Medicine
Division of Intensive Care, Yamagata University Hospital

Corresponding author : Masaki Nakane, M.D., Ph.D.

Division of Intensive Care, Yamagata University Hospital
2-2-2 Iida-Nishi, Yamagata, 990-9585, Japan

Key words : Acute respiratory distress syndrome (ARDS), Lung protective strategy, VILI, VALI, Open lung approach

Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) represents a spectrum of acute respiratory failure with diffuse bilateral lung injury and severe hypoxemia caused by non-cardiogenic pulmonary edema. The clinical disorders associated with the development of ARDS include sepsis, pneumonia, aspiration of gastric contents, and major trauma. Despite advances in critical care medicine ARDS is associated with high mortality rates. Mechanical ventilation is a life supporting intervention that aims to maintain gas exchange in these patients, but it can also augment or initiate lung injury, known as ventilator-induced lung injury (VILI) or ventilator-associated lung injury (VALI). Mechanical ventilation with lung protective strategy that aims to minimize tidal volume and plateau pressure have been the predominant intervention associated with improved patient's survival. We describe the experimental and clinical evidence of the effects of lung protective mechanical ventilation strategies and open lung approach on the progression of lung injury and current controversies surrounding these subjects.