

特集

肺保護療法の最適化をめざす

肺保護療法のエビデンスと問題点

藤野裕士

キーワード：人工呼吸関連肺傷害，急性呼吸促迫症候群，肺保護療法

I. はじめに

急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) は、この病態が認識されてから半世紀が経過しさまざまな基礎 / 臨床研究を通じて病態の理解や治療法が進歩してきた¹⁾。ARDSをはじめとする集中治療領域の疾患は患者数が相対的に少なく、個々の患者の年齢、基礎疾患、合併症、治療のばらつきが多いこともあり大規模臨床試験によるエビデンスを得ることは難しい。また ARDS では長らく 1994 年に American-European Consensus Conference (AECC) で策定された診断基準を用いてきたが、診断基準そのものが抱える問題がある²⁾。ARDS の新診断基準については他項で詳述されるはずであるので、ここで触れることは差し控える。ARDS は肺への直接傷害によるもの (primary ARDS) と肺外の炎症が肺へ波及することによるもの (secondary ARDS) の 2 種類に分けられてきた³⁾。しかしながらこの 2 種類の ARDS を同一疾患と扱って良いのか疑問視されてきた。また診断基準の低酸素血症の定義として PaO_2/FiO_2 (P/F 比) を用いたが、気道内圧の情報がないため P/F 比と予後が相関しないという問題もある。つまり臨床試験の結果がどうであれ対象を変えて追試をした場合、同じ結果が得られない可能性がある。こういった問題が根底にあることを前提とした上で肺保護療法の生理学的根拠とエビデンスについて論じたい。

大阪大学大学院医学系研究科生体統御医学講座 麻酔・集中治療医学教室

II. 肺保護療法で重要な生理学的要素

1. High stretch injury

人工換気の際に肺胞が過膨張を起こすと機械的傷害が生じる。大変理解しやすい概念であるが、ヒトで実際に安全な気道内圧は不明である。傷害は圧そのものと圧がかかっている時間の両方が関与すると推測され、小動物ではヒトと同程度の気道内圧でも分単位で傷害が起こる⁴⁾。臨床現場では肺傷害患者の人工呼吸の際、上限気道内圧は一般的に $30\text{cmH}_2\text{O}$ とされる。しかしこの数字は臨床試験によって定められたものではなく、深吸気 (total lung capacity) 時の気道内圧が $30\text{cmH}_2\text{O}$ 程度であり、現実的に起こりえる値であるから安全なはずだとの仮定に過ぎない。傷害肺の虚脱肺胞に含気を与えるために $30\text{cmH}_2\text{O}$ 以上の気道内圧を短時間付加する肺リクルートメント手技では逆に気道内圧が高いからと言って必ず肺傷害が生じるわけではない実例である⁵⁾。

2. Low volume injury

傷害された肺胞はサーファクタント枯渇、炎症による細胞浸潤 / 浮腫といった病理変化の影響により虚脱しやすくなることが知られている。虚脱肺胞に人工呼吸を行うと吸気時に肺胞が含気を回復し呼気時に虚脱するということが繰り返される。この周期的虚脱 / 再開放により肺胞組織に構造疲労が起こり肺傷害が進展すること、肺胞虚脱を呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure : PEEP) で防ぐと肺傷害が軽減するという基

基礎実験によるデータがある⁶⁾。また虚脱肺胞が存在すると周辺組織に強い牽引力がかかる可能性があることが理論的に示唆されてきた⁷⁾。こういった生理学的背景により、虚脱肺胞は存在するだけで肺傷害悪化の原因となるため全ての肺胞は全呼吸サイクルにわたり含気を保持していなければならないという概念 (open lung strategy) が現れた⁸⁾。しかし基礎実験結果を解釈するには注意が必要である。肺虚脱に関する研究は通常摘出肺で行われる⁶⁾。摘出肺は呼吸時に完全虚脱するが、生体肺では胸郭の存在により虚脱を防ぐ方向に働く。実際の臨床試験のうち PEEP に関連した試験で差が出にくいのはこうした要素が関係しているのかもしれない。

3. Inspiratory flow

人工呼吸関連肺傷害は基本的に機械的傷害であって肺胞とガスの流れに関連した組織傷害と定義でき、ガスが流れるところに傷害が起こる。すなわち吸気ガスが肺胞を広げる過程も肺傷害に関係する可能性がある。動物の系で検討を行うと正常肺に high stretch injury を起こす過程で、同一の一回換気量では吸気流速が大きいほど肺傷害の進展が早いことが示されている⁹⁾。また、傷害肺を用いた場合、より低いガス流量で肺傷害の進展に影響することも分かっているが¹⁰⁾、動物の系では検討時間が短いため通常用いられる換気量でガス流量が肺傷害に影響するかどうかの証拠は得られていない。

高頻度振動換気法 (high frequency oscillatory ventilation: HFOV) は高い PEEP と生理学的死腔以下の換気量で換気を行う特殊な換気法であり、上の high stretch injury と low volume injury の両方の観点から人工呼吸関連肺傷害を起こしにくい呼吸器モードであると考えられてきた¹¹⁾。しかし、動物で肺容量の変化から計測した HFOV 中のガス流量は 180L/min に及ぶことが分かった¹²⁾。患者での実際の流量を正確に計測することは難しいものの HFOV は人工呼吸関連肺傷害の観点から全ての点で理想的とは言えない。

4. Trans-pulmonary pressure

陽圧人工呼吸の際に気道に加える圧は肺と胸郭を広げるために消費される。肺傷害を考える際には肺を広げるのに使われる圧のみが問題となる。例えば、同じ

ARDS でも secondary ARDS は primary ARDS よりも胸郭コンプライアンスが低いため同一最高気道内圧の場合は肺にかかる圧は低い。調節呼吸であれば気道内圧のみを考えれば良いが、自発呼吸が混在する場合は肺を広げる圧は (胸膜圧 + 気道内圧) となり評価が著しく困難になる。補助換気を例にとるとプレッシャーサポート換気に代表される陽圧換気では十分に換気補助を行っている場合、胸膜圧はそれほど小さくなく最高気道内圧を肺保護の指標として用いることができるが、気道圧開放換気 (airway pressure release ventilation: APRV) のように高圧相で換気補助を行わない呼吸器モードでは最高気道内圧は肺保護の指標には全くならない¹³⁾。APRV については別の項で解説されると思われるが、有用性を検討する際には胸膜圧を設定条件あるいは評価項目として加えなければ適切な評価ができない。

Ⅲ. 臨床的エビデンスの解釈

既に述べた基礎研究をもとにして臨床でのエビデンスと意味を解釈する。いくつかの換気モードに関しては別の項で詳述されると思われるので、重複を避けるため基本的要素に注目して解説を試みる。

1. 低一回換気量

ARDS ネットワークにより低一回換気量による生命予後に対する有効性を示した無作為臨床試験 (randomized controlled trial: RCT) により保護的換気法に関する注目が一気に高まった¹⁴⁾。低一回換気量の有効性を示したのみならず、経過中低一回換気量群の方が P/F 比は低値であり、ガス交換を指標として呼吸管理を評価することの危険性も示した意味も持つ。この研究はその後対照群の呼吸器設定に関する批判を受けたものの結果に関しては現在まで一貫して受け入れられていると言って良い¹⁵⁾。その後のメタ分析などを経て予後は最高気道内圧に関連することも示されたが¹⁶⁾、患者の安全を保証できる気道内圧は既に述べたように不明である。実際、気道内圧による気胸の発生率を検討した研究では差を見いだせず気道内圧が低くても気胸は発生している¹⁷⁾。これは肺胞の傷害程度により同じ気道内圧でも影響が異なることや、前述した自発呼吸の有無、吸気流速が影響した可能性がある。

2. 高 PEEP

PEEP そのものの有用性を検討した研究はないが、肺傷害患者の人工呼吸において PEEP が不要だという議論は恐らく存在しない。従って問題は最適 PEEP をどのように決定するかである。ARDS ネットワークによる PEEP に関する RCT では生命予後に全く差はなかった¹⁸⁾。PEEP を上げると最高気道内圧も上昇するため PEEP の肺保護作用が相殺される、あるいは PEEP を上げる前に肺リクルートメント手技を用いて肺胞の含気を回復する必要がある、などの反論はあるが、現時点ではことさら高い PEEP を付加する根拠は乏しい。呼吸療法の中で PEEP 様の効果を狙ったものは PEEP そのもの以外にも高頻度振動換気法、部分液体換気などがあるが、どれも RCT で有効性を証明することはできなかった¹⁹⁻²¹⁾。高 PEEP と肺リクルートメント手技を組み合わせた人工呼吸戦略を open lung strategy と呼ぶ場合があるが²²⁾、高 PEEP そのものの有効性が証明できておらず、現時点では概念的なものにすぎない。最近、腹臥位による人工呼吸で有効性が報告されたが²³⁾、これは換気分布の均等化、リクルートメント効果などの効果が大きい可能性があり open lung strategy のエビデンスと考えると良いのかもしれない。

3. 自発呼吸

ICU での人工呼吸において自発呼吸の存在は当然とされ、これまでの人工呼吸器開発における大きな目標の一つが自発呼吸との同調性であった。筋弛緩は基本的に同調性が確保できないときに限られてきたが、重症 ARDS のような特殊な状況では自発呼吸により胸膜圧が上がり、もともと高い気道内圧と併せて肺傷害を増悪する因子となりうる。Papazian らは ARDS 患者に 48 時間筋弛緩薬を投与すると生存率を優位に改善できることを報告した²⁴⁾。これは重症 ARDS 患者では患者の自発呼吸と共存した補助換気が成立せず、調節呼吸の方が患者にとってむしろ安全な場合があることを示している。筋弛緩そのものは長期にわたると呼吸筋萎縮をもたらし人工呼吸日数を延長する危険性をはらむため投与は慎重でなくてはならないが²⁵⁾、別の項目で解説される体外循環による呼吸補助 (extracorporeal membrane oxygenation : ECMO) と併せて治療の選択肢として意識しておく必要がある²⁶⁾。

IV. ま と め

ARDS 患者は背景が多様である上に患者数が相対的に多くなく、人工呼吸療法による予後の差を RCT で証明するのは潜在的に難しい。しかし、人工呼吸は特殊な呼吸器を用いる場合を除くと余分な医療コストを生まない場合も多く、議論となっている個々の人工呼吸療法は禁じられるべきものではない。しかし、それらの使用においては生理学的背景を理解し適切に運用しなければ患者に害をなす危険性もあることは念頭に置かなくてはならない。

著者には規定された COI はない。

参考文献

- 1) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty T, et al : Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 ; 290 : 319-23.
- 2) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL : The American-European Consensus Conference on ARDS, definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 ; 149 : 818-24.
- 3) Mergoni M, Martelli A, Volpi A, et al : Impact of positive end-expiratory pressure on chest wall and lung pressure-volume curve in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 ; 156 : 846-54.
- 4) 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 J Respir Crit Care Med*. 1988 ; 137 : 1159-64.
- 5) Fujino Y, Goddon S, Dolhnikoff M, et al : Repetitive high-pressure recruitment maneuvers required to maximally recruit lung in a sheep model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2001 ; 29 : 1579-86.
- 6) Muscedere JG, Mullen JBM, Gan K, et al : Tidal volume at low airway pressure can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 ; 149 : 8-13.
- 7) Mead J, Takishima T, Leith D : Stress distribution in lungs : a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol*. 1970 ; 28 : 596-608.
- 8) Slutsky AS : Ventilator-induced lung injury : from barotrauma to biotrauma. *Respir Care*. 2005 ; 50 : 646-59.
- 9) Maeda Y, Fujino Y, Uchiyama A, et al : Effects of peak inspiratory flow on development of ventilator-induced lung injury in rabbits. *Anesthesiology*. 2004 ; 101 : 722-8.
- 10) Fujita Y, Fujino Y, Uchiyama A, et al : High peak inspiratory flow can aggravate ventilator-induced lung injury in rabbits. *Med Sci Monit*. 2007 ; 13 : BR95-100.
- 11) Goddon S, Fujino Y, Hromi J, et al : Optimal mean airway pressure during high-frequency oscillation. *Anesthesiology*. 2001 ; 94 : 862-9.

- 12) Fujita Y, Uchiyama A, Mashimo T, et al : Permissive hypercapnia instituted via reduction of pressure amplitude on pulmonary tissue protection during high frequency oscillatory ventilation is not protective in a rat model of acid-induced lung injury. *Med Sci Monit.* 2009 ; 15 : BR207-12.
- 13) Yoshida T, Uchiyama A, Matuura N, et al : Spontaneous breathing during lung protective ventilation in experimental acute lung injury model : high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit Care Med.* 2012 ; 40 : 1578-85.
- 14) The acute respiratory distress syndrome network : ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med.* 2000 ; 342 : 1301-8.
- 15) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al : Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2012. *Crit Care Med.* 2013 ; 41 : 580-637.
- 16) 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 : 1510-4.
- 17) Weg JG, Anzueto A, Balk RA, et al : the relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998 ; 338 : 341-6.
- 18) The 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 : 327-36.
- 19) Young D, Lamb SE, Shah S, et al : High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013 ; 368 : 806-13.
- 20) Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al : high-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 795-805.
- 21) Kacmarek RM, Wiedemann HP, Lavin PT, et al : Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 ; 173 : 882-9.
- 22) Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al : Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998 ; 338 : 347-54.
- 23) Guerin C, Reignier J, Richard J-C, et al : Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013 ; 368 : 2159-68.
- 24) Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al : Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010 ; 363 : 1107-16.
- 25) Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al : Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 2008 ; 358 : 1327-35.
- 26) Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al : Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR) : a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2009 ; 374 : 1351-63.