

特 集

急性期 NPPV 療法

急性心原性肺水腫に対する NPPV 療法

杉田慎二・小林克也・竹田晋浩

キーワード：心原性肺水腫，人工呼吸，NPPV，CPAP

はじめに

近年、非侵襲的換気（noninvasive ventilation：NIV）は人工呼吸管理が必要であるが気管挿管を避けたい患者に対して多く使用されるようになり、ICUにとどまらず、一般病棟など多くの臨床現場での使用頻度が増えてきている¹⁾。1980年代後半から使用されるようになったNIVはすでに多くのエビデンスが蓄積され、多くの呼吸不全の患者への有効性が確立されている。NIVを使用することで、気管挿管による人工呼吸管理のように呼吸仕事量を減らし、より有効なガス交換を提供できる。NIVが成功することで、気管挿管を避けることが可能となり、人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia：VAP）を回避し、病態によっては死亡率を低下させることができる。

NIVは間欠的陽圧換気（invasive positive pressure ventilation：IPPV）と比較すると、気管挿管を行わないため患者へのストレスが少なく、過度の鎮静薬を投与する必要がなく、会話・食事が可能であり、患者のQOLを改善し、VAPの発生が少ないといった利点がある。一方で、確実な気道管理方法とはいえず、選べる人工呼吸モードに制限があり、PEEPレベルにも限界があるといった欠点がある。このため、NIVを使用する際には、IPPVと同様に血行動態の変化や臨床症状をモニタリングする必要があり、効果が得られない場合には気管挿管による人工呼吸管理に切り替

えなければならぬ。

I. 急性心原性肺水腫に対する NPPV のエビデンス

現在、NIVが特に推奨される病態（レベル1）には、急性心原性肺水腫、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）の増悪、COPD患者の人工呼吸器離脱および免疫不全患者がある。心原性肺水腫に対するNIVは以前より急性期病棟で使用されてきた。その中でも、非侵襲的陽圧換気（noninvasive positive pressure ventilation：NPPV）と持続気道陽圧（continuous positive airway pressure：CPAP）は、急性心原性肺水腫に対して非常に強いエビデンスを持つことが確認されており、特にCPAPは絶対適応とされてきた²⁾。心原性肺水腫による呼吸不全は重症になりやすい病態であり、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る^{3,4)}。低酸素血症を呈した場合、酸素投与を行うだけでなく、ただちにPEEPを用いた人工呼吸を行う必要がある⁵⁾。PEEPを行うことで、平均気道内圧を上昇させ、肺のシャントを改善させ、呼吸仕事量を減少させるだけでなく、左室後負荷の減少により血行動態を安定化させる⁶⁾。起座呼吸があるため肺動脈カテーテルの挿入が困難であったり、心エコーの評価が十分にできない場合において、NIVを使用することで症状が和らぎ、安定した状態で心臓の評価が可能になる。

しかし大事なことは、治療の失敗に陥った時に、限

表1 急性心原性肺水腫に対するCPAPの効果 (文献7より抜粋)

Variable	Group	Baseline	6h	12h	24h
MAP (mmHg)	CPAP	91 ± 33	85 ± 23	81 ± 23	82 ± 15
	Oxygen	92 ± 12	84 ± 12*	83 ± 12**	83 ± 16
HR (bpm)	CPAP	107 ± 19	95 ± 20	97 ± 18*	90 ± 14**†
	Oxygen	103 ± 19	102 ± 15	102 ± 16	104 ± 16
MPAP (mmHg)	CPAP	39 ± 16	27 ± 7*	25 ± 7**	23 ± 7**†
	Oxygen	35 ± 8	29 ± 5	30 ± 9	29 ± 7
PAWP (mmHg)	CPAP	29 ± 12	20 ± 5*	17 ± 6**	16 ± 5**
	Oxygen	26 ± 6	18 ± 4**	21 ± 7*	20 ± 6*
CVP (mmHg)	CPAP	15 ± 10	11 ± 5	9 ± 4*	8 ± 3**
	Oxygen	11 ± 3	10 ± 3	11 ± 5	10 ± 3
CI (L · min ⁻¹ · m ⁻²)	CPAP	3.1 ± 0.5	3.0 ± 0.9	3.1 ± 1.0	3.5 ± 1.0
	Oxygen	3.2 ± 0.8	3.4 ± 0.8	3.0 ± 0.4	3.3 ± 0.6
SVI (mL/m ²)	CPAP	30 ± 7	33 ± 10	33 ± 11	39 ± 10**
	Oxygen	31 ± 8	34 ± 7	30 ± 6	33 ± 7

Each value represents the mean ± SD.

MAP : mean arterial pressure, HR : heart rate, MPAP : mean pulmonary artery pressure, PAWP : pulmonary artery wedge pressure, CVP : central venous pressure, CI : cardiac index, SVI : stroke volume index, CPAP : continuous positive airway pressure.

Differences from baseline: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Differences between both groups: † $P < 0.05$.

界までNIVを継続するのではなく、気管挿管のタイミングを逸しないことである。そのためには、漫然と使用するのではなく、十分な観察をし、チーム医療によるスタッフ教育とサポートを行い、施設ごとの戦略を構築することである。

II. 機器と換気モード

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量が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ない。我々の施設では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もしくはV60(ともにフィリップススピロニクス社)を主に使用している。

心原性肺水腫に対するNIVは主にCPAPモードとNPPVモードの2つに区別される。CPAPにより、平均気道内圧を上昇させ、肺のシャントの改善、機能的残気量を増加させることで酸素化を改善する。また、内因性PEEPに関連する呼吸仕事量を改善し、左室後負荷の減少などの効果をもたらす。

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ところ、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(表1)⁷⁾。この研究で頻脈を改善させたことは重要である。頻脈治療は心不全患者では非常に重要なポイントである。NIVによって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き、呼吸仕事量を軽減することが頻脈改善の主な理由と考えられる。また、心不全に対してCPAPはheart rate variabilityを増加、すなわち交感神経活動緊張を緩和させる効果が得られる⁸⁾。

NPPVは吸気圧(inspiratory positive airway pressure: IPAP)と呼気終末圧(expiratory positive airway pressure: EPAP)を設定したものである。自発呼吸に対する圧サポートはIPAPとEPAPの圧差によって設定され、圧サポートにより呼吸努力を軽減し、患者の快適性を高める可能性がある。臨床現場では自発呼吸をトリガーして陽圧換気を行うSモードと、自発呼吸が検出されない場合にバックアップとしてIPAPが供給されるTモードを合わせたS/Tモードが主に使用される。後述するが、CPAPに比べNPPVが心筋梗塞をより発症させるのではないかと議論が以前なされたが、最近の報告ではほぼ否定的である。CPAPモードで開始しても高炭酸ガス血症や呼吸

表2 NPPVの一般的な導入基準 (文献1, 9より)

適応
臨床所見
<ul style="list-style-type: none"> • 増強する中等度から重度の呼吸困難 • 呼吸促進 (呼吸回数 > 24) • 呼吸努力の増加、呼吸筋疲労、腹部の奇異的運動
検査所見
<ul style="list-style-type: none"> • 急性呼吸不全: PaCO₂ > 45mmHg • 低酸素血症: P/F 比 < 200
禁忌
<ul style="list-style-type: none"> • 呼吸停止 • マスクフィット不全

困難が続く場合にはNPPVに切り替えてみるのもよい。

Ⅲ. 導入基準と治療失敗

急性呼吸不全に対するNPPVの導入基準について一般的な指標を示す(表2)。この他に臨床所見を加味して導入を検討するが、急性心原性肺水腫による呼吸不全を認めた場合、禁忌がない限りできるだけ早期から導入するべきである。

NPPVの絶対禁忌(気管挿管の適応)は呼吸停止とマスクフィット不全とされている。禁忌がなければ、心原性肺水腫による呼吸不全に対してNPPVを第一選択として使用する。治療がうまくいった場合、多くは早期から酸素化の改善がみられ、呼吸努力が軽減しバイタルサインが安定する。しかし、症状が進行するなど治療失敗に陥る場合もあり、注意を怠ってはならない。そのなかでも、特に注意すべき状態は、①低酸素血症が改善しない、②肺炎や気管支炎を合併し痰の咯出が十分にできない、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。特にそのほかの臓器不全が出現している場合は要注意である。また、肺炎を合併していて、はじめから排痰が困難な場合にも気管挿管が推奨される。

Ⅳ. 生命予後のエビデンス

心原性肺水腫に対するNIVはVAPといった院内感染を予防できることから、Life savingであり、治療法の1つであると考えられる¹⁰⁾。さらに、心原性肺水腫の患者においてNPPVが患者の生命予後を改善するかといった議論に対して、2008年にCochrane

Database of Systematic Reviews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²⁾。しかし、同年のNEJMに掲載されたGrayらによる大規模前向き試験ではNPPVは予後を改善しなかったという結果が得られた¹¹⁾。この結果についてはいくつか議論がされたが、2013年にCochrane Database of Systematic Reviewsにおいてメタアナライシスの結果がアップデートされたためその結果を一部紹介する¹²⁾。

比較されたものはNIV(換気モードは問わない)とstandard medical care (SMC)、CPAPとSMC、NPPVとSMCが主である。1次評価項目は在院死亡率とし、2次評価項目は気管挿管率、治療後の心筋梗塞発生率、認容性、在院日数、ICU滞在日数、動脈血ガス分析、バイタルサイン、治療失敗、合併症発生率とした。

メタアナライシスの結果、NPPVの使用は有意に在院死亡率を下げた(RR 0.66, 95% CI 0.48-0.89, NNT=14)(表3)。つまり、14人の心原性肺水腫の患者に対して1人死亡を予防できるという結果であった(1000人であれば69人)。モードで比較すると、CPAPモードは同様に在院死亡率を下げたが(RR 0.6, 95% CI 0.39-0.94, NNT=9)、NPPVモードでは死亡率を下げなかった(RR 0.65, 95% CI 0.39-1.09)。CPAPモードとNPPVモードを直接比較した場合は、死亡率に差はなかった(RR 1.10, 95% CI 0.61-1.97)。

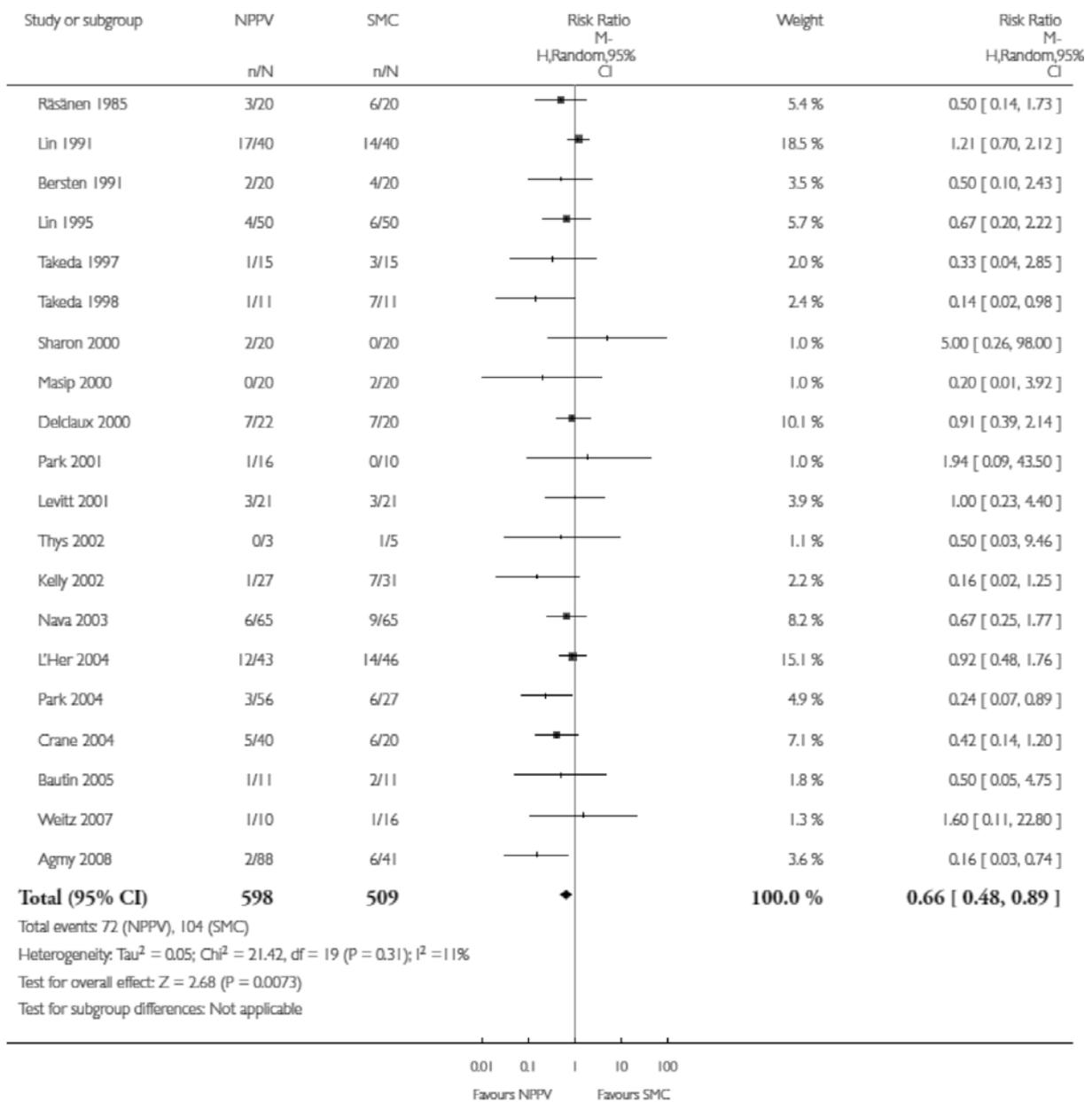
治療後の気管挿管率をみるとNIVの使用は気管挿管率を下げた(RR 0.52, 95% CI 0.36-0.75, NNT=8)。CPAPモードは同様に気管挿管率を下げた(RR 0.47, 95% CI 0.33-0.67, NNT=7)が、NPPVモードでは挿管率を下げなかった(RR 0.55, 95% CI 0.26-1.17)。CPAPモードとNPPVモードを直接比較した場合は、挿管率に差はなかった(RR 1.04, 95% CI 0.55-1.97)。

標準治療にNIVを併用した群は、在院日数を短縮した(WMD -0.89, 95% CI -2.1-0.51)。CPAPモードは在院日数を短縮したが(WMD 1.09, 95% CI -1.63-0.56)、NPPVモードは在院日数に差を認めなかった。

さらにNIVを使用することによって、バイタルサインを改善させ、1時間以内といった早期にPO₂を改善させることもわかった。

NPPV使用の合併症には、皮膚トラブル、肺炎、気胸、誤嚥、胃拡張、嘔吐、マスクの不快感、低血圧、

表3 急性心原性肺水腫に対する NPPV vs. SMC の死亡率の比較 (文献 12 より抜粋)



不整脈、呼吸促進の増悪、消化管出血、窒息、結膜炎、副鼻腔炎、眼球乾燥、脳卒中、痙攣、昏睡、不整脈、心停止などがあった。通常の呼吸管理のほうが皮膚トラブルが少なく、呼吸促進の増悪が少なかったが、CPAP モードだけでみると、通常管理と比較して呼吸促進の増悪が少なく、心停止や神経系の合併症の発生が少なかった。

CPAP モードは NPPV と比較して、不整脈の発生が少なかった。

以上のように、急性心原性肺水腫に対する NIV の有効性は変わらず、CPAP モードを第一選択にするべ

きという結論であった。このレビューでは、Gray らによる大規模の前向き試験で NPPV は予後を改善しなかったといった結果について、問題点も含め言及されている。ほかの研究と比較してより軽症の心原性肺水腫に対して研究がされたことについては Gray らも自身の結果に言及しており、「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」としている。

また、このレビューで NPPV の使用による心筋梗塞の発生率に差を認めず、モードによる心筋梗塞の発

表4 心筋梗塞による心原性肺水腫に対する NPPV の有効性 (文献 17 より)

Variable	Intubation group (n=7)	CPAP group (n=11)	Oxygen group (n=11)
Intubation and mechanical ventilation no. (%)	—	2 (18%)*	8 (73%)
In-hospital (CCU) death no. (%)	4 (57%)	1 (9%)†	7 (64%)
Cause of death	MOF, 2 patients Pump failure, 2 patients	MOF, 1 patient	MOF, 3 patients Pump failure, 4 patients Respiratory failure, 1 patient

CPAP : continuous positive airway pressure, CCU : coronary care unit, MOF : multiple organ failure *p=0.03 and †p=0.02 vs oxygen group.

生率にも差がなかったと報告されたことは重要である。1997年にMethaらはNPPVがCPAPと比べ心筋梗塞の発症が多いことを報告した¹³⁾。しかし、その後同様の報告はなく、NPPVが心筋梗塞を発症させるといったことは否定的であった^{14~16)}。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NIVの効果を検討し、心筋梗塞に合併する急性肺水腫に対しても有効な治療方法であることを確認した(表4)¹⁷⁾。

ま と め

以上のように、急性心原性肺水腫に対するNIVは第一選択にするべき呼吸療法である。Plaisanceらは院外発症の急性心原性肺水腫に対して、CPAPが呼吸不全を改善し、より短時間でPaO₂を改善し、気管挿管率を下げ、カテコラミン(ドブタミン)使用量を減少し、結果的に院内死亡率を減少させたことを報告した¹⁸⁾。NPPVを成功させる秘訣は、できるだけ早期に導入することである。ただし、NPPVを開始しても改善しない、もしくは病態が悪化する場合には漫然と使用することなく、気管挿管のタイミングを検討するべきである。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

参 考 文 献

- 1) Nava S, Hill N : Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 2009 ; 374 : 250-9.
- 2) Vital FMR, Saconato H, Ladeira MT, et al : Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 ; 3.
- 3) Light RW, George RB : Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. *Arch Intern Med*. 1983 ;

143 : 429-33.

- 4) Sharp JT, Griffith GT, Bunnell IL : Ventilatory mechanics in pulmonary edema in man. *J Clin Invest*. 1958 ; 37 : 111-7.
- 5) Aubier M, Trippenbach T, Roussos C : Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981 ; 51 : 499-508.
- 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*. 1992 ; 102 : 1397-401.
- 7) 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*. 1997 ; 84 : 1091-6.
- 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*. 1995 ; 25 : 672-9.
- 9) Boldrini R, Fasano L, Nava S : Noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2012 ; 18 : 48-53.
- 10) 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*. 2003 ; 290 : 2985-91.
- 11) Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al : Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008 ; 359 : 142-51.
- 12) Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN : Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 ; 5.
- 13) 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*. 1997 ; 25 : 620-8.
- 14) Bellone A, Monari A, Cortellaro F, et al : Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema : noninvasive pressure support ventilation versus continuous positive

- airway pressure. *Crit Care Med.* 2004 ; 32 : 1860-5.
- 15) Ferrari G, Olliveri F, De Filippi G, et al : Noninvasive positive airway pressure and risk of myocardial infarction in acute cardiogenic pulmonary edema : continuous positive airway pressure vs noninvasive positive pressure ventilation. *Chest.* 2007 ; 132 : 1804-9.
 - 16) Moritz F, Brousse B, Gellee B, et al : Continuous positive airway pressure versus bilevel noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema : a randomized multicenter trial. *Ann Emerg Med.* 2007 ; 50 : 666-75.
 - 17) 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.* 1998 ; 62 : 553-8.
 - 18) Plaisance P, Pirracchio R, Berton C, et al : A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema. *Eur Heart J.* 2007 ; 28 : 2895-901.