

● 総 説 ●

成人集中治療患者における人工呼吸中の酸素濃度を再考する

江木盛時

キーワード：成人集中治療患者，人工呼吸，酸素濃度

要 旨

生体にとって、組織や細胞への酸素の供給は極めて重要であり、低酸素血症は臓器障害を惹起し、重篤であれば死に至る。低すぎる SaO_2 および PaO_2 は臓器障害の発生や予後悪化に影響し、また FiO_2 0.4 以下での人工呼吸は有害でないと近年まで考えられてきたため、施設や医師によっては、 PaO_2 を若干高めに保つことで Safety margin を確保することを考慮しているかもしれない。しかし、高濃度酸素投与は肺障害の惹起や吸収性無気肺と関連する可能性が示唆されている。また、高酸素血症は心拍出量や臓器還流量を低下させ、活性酸素 (reactive oxygen species : ROS) の産生を促進させるため、高酸素血症は予後悪化と関連する可能性があり、近年 ICU における人工呼吸中の酸素濃度に関する介入試験も複数報告されている。

急性期患者に対する至適 PaO_2 や SaO_2 に関する問題は、過去 10 年かけて多くの観察研究が報告され、近年複数の介入試験が報告されるようになったいまだ“芽生え”の領域である。生体では、少なすぎも多すぎも不利益となる“U 字現象”が血圧、血糖、脈拍、電解質濃度などさまざまな領域において繰り返し報告されている。酸素療法に関しても、同様である可能性がある。

今後、報告される大規模介入試験により、詳細な情報が得られ、至適 PaO_2 や SaO_2 が明らかになっていくことが期待される。いまだ、介入試験の少ない現在においては、我々は、高酸素血症に伴う酸素含有量の増加は臨床的に大きくないことや、その含有量の増加が心拍出量や組織環流量の低下によって相殺される可能性を知っておくなど、酸素が生体に与える生理を理解しながら人工呼吸患者の FiO_2 を設定する必要があると考える。

I. はじめに

酸素が陸上に蓄積した後に進化した生物同様に、人間も好気性生物であり、ブドウ糖などのエネルギー源を酸素の存在下で代謝することで生命維持に必要な ATP (アデノシン三リン酸) を得ている。生体にとって、組織や細胞への酸素の供給は極めて重要であり、低酸素血症は臓器障害を惹起し、重篤であれば死に至る。人工呼吸患者における供給酸素濃度を決定する際には、目標とする SaO_2 あるいは PaO_2 を決定する必要がある。低すぎる SaO_2 および PaO_2 は臓器障害の発生

や予後悪化に影響し、また FiO_2 0.4 以下での人工呼吸は有害でないと近年まで考えられてきたため¹⁾、施設や医師によっては、 PaO_2 を若干高めに保つことで Safety margin を確保することを考慮しているかもしれない。

しかし、高濃度酸素投与は肺障害の惹起や吸収性無気肺と関連する可能性が示唆されている。また、高酸素血症は心拍出量や臓器還流量を低下させ²⁻⁴⁾、活性酸素 (reactive oxygen species : ROS) の産生を促進させる⁵⁾。近年、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) 患者の急性増悪時⁶⁾、心停止後⁷⁾ および ICU 患者⁸⁾ において、高酸素血症と予後悪化との関連が報告されており、ICU における人工呼吸中の酸素濃度に関する介入試験も複数報告され

神戸大学医学部附属病院 麻酔科

表1 ヘモグロビン値 15g/dL の患者において PaO₂ の変化が動脈血中酸素含有量に与える影響

SaO ₂ (%)	1.34×Hb×SaO ₂	PaO ₂ (mmHg)	0.003×PaO ₂	Arterial oxygen content (mL/dL)
0.75 (75%)	15.1	40	0.12	15.2
1.00 (100%)	20.1	100	0.3	20.4
1.00 (100%)	20.1	500	1.5	21.6

ヘモグロビン値 15g/dL の患者において、PaO₂ を 100mmHg から 500mmHg に増加させると動脈血中酸素含有量は 20.4mL/dL から 21.6mL/dL へ増加する（相対的に 5.9%増加する）。

ている。本稿では、それらの知見をまとめることで ICU における人工呼吸中の酸素濃度に関して再考するきっかけとしたい。

II. PaO₂ と動脈血酸素含有量の関係

動脈血酸素含有量は、結合酸素と溶存酸素の計であり、これに心拍出量を乗じたものが全身への酸素供給量となる。動脈血酸素含有量は、 $1.34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2 + 0.003 \times \text{PaO}_2$ の簡易式で推定される。患者の状況により、酸素解離曲線は変化するため一概には言えないが、PaO₂ が 100mmHg 程度で、SaO₂ は大よそ 100% に近似する。それ以上 PaO₂ を増加させても結合酸素はほとんど増加せず、溶存酸素のみが増加する。表 1 は、Hb15g/dL の患者において、PaO₂ 40mmHg (SaO₂=75%) から PaO₂ 100mmHg (SaO₂=100%) そして PaO₂ 500mmHg (SaO₂=100%) へ増加した際の動脈血酸素含有量を示している。PaO₂ 100mmHg から 500mmHg に増加した場合、動脈血酸素分圧は 5 倍となるが、動脈血酸素含有量は約 6% の増加しか理論上は期待できないことがわかる。

III. 人工呼吸中の酸素濃度の実際

5,498 名の人工呼吸患者を対象としたオランダの後ろ向き研究では、PaO₂ の 22% が 120mmHg 以上であったことが報告されている。PaO₂>120mmHg であった場合の約 75% において、FiO₂ は下げられていなかった。また、FiO₂ が 0.4 以下である場合、94% の患者において、PaO₂>120mmHg は許容されていた⁹⁾。オーストラリアにおける 51 名の人工呼吸患者を対象とした一施設研究では、患者は多くの時間において SpO₂>98% および PaO₂ 80 ~ 120mmHg で管理されていた¹⁰⁾。この研究では FiO₂ が 0.3 ~ 0.4 で SpO₂>98% である際、88% の患者で FiO₂ は下げられていなかった。このように PaO₂

あるいは SaO₂ は、日常的に高めに保たれているのかもしれない。

IV. 高濃度酸素投与は肺にとって有害か？

極度の低酸素血症が生体にとって有害であることに異論はない。高濃度酸素投与が肺にとって有害であるか否かに関しては、いまだに議論の分かれるところであるが、高濃度酸素吸入により急性肺障害 (Lorrain Smith 効果) が生じる可能性がある¹¹⁾。Lorrain Smith 効果は、透過性亢進、肺血管内皮傷害、線維化など急性呼吸促進症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) にも生じる病態を惹起することが報告されている。このような高濃度酸素惹起性肺障害 (hyperoxic acute lung injury: HALI) は、FiO₂ 0.6 以上の高濃度酸素に長期的に暴露されるときに特に生じやすく、その重症度は PaO₂ や暴露時間に影響されると報告されている¹²⁾。また、高濃度酸素吸入および高酸素血症は、ROS の産生を助長する⁸⁾。この ROS の蓄積が酸素毒性を引き起こすことが示唆されている。重症人工呼吸患者に対して行われる PEEP の調整、肺保護換気などにより HALI のリスクは軽減されることも報告されているが¹²⁾、肺障害を呈さない酸素濃度の推定は困難であり、より低い酸素濃度であっても、肺障害を生じうる可能性も示唆されている¹³⁾。

V. 吸収性無気肺

肺胞内に取り込まれたガス容量よりも、血液に取り込まれるガス容量が多いと、肺胞内容積が減少し、無気肺が生じうる。これを吸収性無気肺という。肺胞内に高濃度酸素が供給されると肺胞内の酸素は血管内に拡散し、吸収性無気肺を生じうる¹⁴⁾。この高濃度酸素投与に伴う吸収性無気肺は酸素濃度が高ければ高いほ

ど生じやすいことが報告されている¹⁵⁾。48時間以上の人工呼吸管理を必要とした患者に対して、 FiO_2 の中央値0.4で管理した患者群と、 SpO_2 の目標値を90～92%とした患者群(FiO_2 の中央値0.27)において胸部レントゲン写真上の無気肺スコアを比較したところ、低めの FiO_2 で管理された患者群でより無気肺が少なくなることが示唆されている¹⁶⁾。

VI. 高酸素血症が血流量と再灌流障害に与える影響

酸素化が悪化した患者では高濃度酸素投与を行っても高酸素血症にはならない場合もある。しかし、必要以上の酸素濃度を投与すれば高酸素血症が生じる。この高酸素血症は、末梢血管の収縮と心拍数の低下を引き起こし、心拍出量低下を生じる⁵⁾。冠動脈疾患を有する患者を対象とした研究において、酸素投与は冠動脈の抵抗増加と血流量低下を引き起こすことが報告されている⁶⁾。同様に、酸素投与に伴い脳血流量が低下することも報告されている⁷⁾。

心肺停止後患者では、一次性脳損傷に引き続く二次性脳損傷を可能な限り軽減するような全身管理が望ましいと考えられている。二次性脳損傷は、再灌流によるROSの増加や血管透過性亢進などによって生じると考えられている。心肺停止後に自己心拍の再開が得られた後には前述の如く、高酸素血症はROSの産生を助長しうるため、二次性脳損傷を増悪する可能性がある¹⁷⁾。ラットの全脳虚血モデルを用いた研究において、再還流時における投与酸素濃度を高くすることで、酸化ストレスが増大し、脳予後悪化に関連する可能性も報告されている¹⁸⁾。また、心肺蘇生モデルを用いた研究でも心拍再開後の高濃度酸素吸入は酸化ストレスの増大と脳組織障害の増悪が報告されている¹⁹⁾。

VII. 高酸素血症と予後との関係

高酸素血症と患者予後との関係を検討した観察研究は、人工呼吸患者、心臓手術後患者、心肺蘇生後患者、頭部外傷患者および脳梗塞患者を対象とした研究に大別される。2014年にDamianiらによって報告されたメタ解析では、高酸素血症と死亡率増加の関係は、心肺蘇生後患者、頭部外傷患者および脳梗塞患者で認められたものの、人工呼吸患者では認められなかった²⁰⁾。しかし、2015年にHelmerhorstらによって報告されたメ

タ解析では、各サブグループ間に相違なく高酸素血症と死亡率増加の関係が観察されたと報告されている²¹⁾。近年までに報告された急性期患者における高酸素血症に関する研究の多くは、後ろ向き観察研究であり、高酸素血症の閾値やそのタイミングなどが各研究間で異なるなど多くの問題を抱えており、高酸素血症と死亡率増加との関係に因果関係が存在するか否かに関しては介入試験が必要であると考えられてきた。

VIII. 人工呼吸患者を対象とした目標 PaO_2 や Sao_2 を検討する介入試験

Panwarらは、103名の24時間以上人工呼吸を要する成人患者を対象に、 SpO_2 88～92%を目標とする酸素制限管理と SpO_2 96%以上を目標とする管理を比較する無作為化比較試験を行った。新たな臓器不全発症率、ICU死亡率、90日生存率のいずれにおいても、両群に有意差は認められなかった²²⁾。

Girardisらは、72時間以上の集中治療を要すると考えられる術後成人患者434名を対象に、 PaO_2 70～100 mmHg、または SpO_2 94～98%を目標とする酸素制限管理と、 $\text{PaO}_2 \leq 150$ mmHg または SpO_2 97～100%を目標とする管理を比較する無作為化比較試験を行った。酸素制限管理はICU死亡率(11.6% vs 20.2%)、院内死亡率(24.2% vs 33.9%)、新規のショック発生率(3.7% vs 10.6%)、肝不全発生率(1.9% vs 6.4%)、菌血症発生率(5.1% vs 10.1%)のいずれも有意に低下させ、人工呼吸器非使用期間を有意に延長させた(72 vs 48時間)²³⁾。

投与酸素濃度の相違で、Girardisらの研究の如く死亡率が相対的に45%程度低下することは著者としては信じがたい。Girardisらの研究は一施設非盲検化試験であるうえ、諸事情により予定された患者数以下で研究が中止されており、その結果は後の介入試験によって再検証される必要があると考える²⁴⁾。

IX. 脳卒中患者を対象とした目標 PaO_2 や Sao_2 を検討する介入試験

脳卒中患者を対象とし至適な酸素療法を検討する小規模無作為化比較試験が実施された後に、Roffeらは、入院24時間以内の急性期脳卒中患者8,003名を対象とし(患者群の約8割が脳梗塞後患者)、72時間の酸素を投与する群(3L/分)、夜間のみ酸素を投与する群、

酸素投与なしの群に患者を割り付け、酸素療法が予後に与える影響を検討した²⁵⁾。本研究は人工呼吸患者を対象とした研究ではないものの、酸素療法と ROS との関係あるいは、酸素療法と虚血再灌流障害との関係を考慮すると興味深く、また急性期医療における酸素療法が予後に与える効果を検討した最大の無作為化比較試験であるため紹介する。

本試験において、各群の最低 SpO₂ は、95.0%、94.5%、94.1%とその差は小さく、SpO₂<90%となった患者はそれぞれ 1.5%、1.1%、2.8%であった。各群において、身体症状の重症度を示す modified Ranking Scale (mRS) や死亡率に有意な差は存在しなかった。また、サブグループ解析においても、酸素療法が有効あるいは有害であるサブグループは検出できなかった。

X. ICU における人工呼吸中の酸素濃度を再考する

本稿では、高濃度酸素吸入と高酸素血症が生体に与える影響に関し概説した。急性期患者に対する至適 PaO₂ や SaO₂ に関する問題は、過去 10 年かけて多くの観察研究が報告され、近年複数の介入試験が報告されるようになったいまだ“芽生え”の領域である。生体では、少なすぎも多すぎも不利益となる“U 字現象”が血圧、血糖、脈拍、電解質濃度などさまざまな領域において繰り返し報告されている。酸素療法に関しても、同様である可能性がある。

今後、報告される大規模介入試験により、詳細な情報が得られ、至適 PaO₂ や SaO₂ が明らかになっていくことが期待される。いまだ、介入試験の少ない現在においては、我々は、高酸素血症に伴う酸素含有量の増加は臨床的に大きくないことや、その含有量の増加が心拍出量や組織環流量の低下によって相殺される可能性を知っておくなど、酸素が生体に与える生理を理解しながら人工呼吸患者の FiO₂ を設定する必要があると考える。

本稿の著者には規定された COI はない。

参考文献

- 1) Mao C, Wong DT, Slutsky AS, et al : A quantitative assessment of how Canadian intensivists believe they utilize oxygen in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999 ; 27 : 2806-11.
- 2) Rousseau A, Bak Z, Janerot-Sjoberg B, et al : Acute hyperoxaemia-induced effects on regional blood flow, oxygen consumption and central circulation in man. *Acta Physiol Scand.* 2005 ; 183 : 231-40.
- 3) McNulty PH, King N, Scott S, et al : Effects of supplemental oxygen administration on coronary blood flow in patients undergoing cardiac catheterization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 ; 288 : H1057-62.
- 4) Watson NA, Beards SC, Altaf N, et al : The effect of hyperoxia on cerebral blood flow : a study in healthy volunteers using magnetic resonance phase-contrast angiography. *Eur J Anaesthesiol.* 2000 ; 17 : 152-9.
- 5) Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, et al : Bench-to-bedside review : the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care.* 2015 ; 19 : 284.
- 6) Austin MA, Wills KE, Blizzard L, et al : Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting : randomised controlled trial. *BMJ.* 2010 ; 341 : c5462.
- 7) Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, et al : Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA.* 2010 ; 303 : 2165-71.
- 8) de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, et al : Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care.* 2008 ; 12 : R156.
- 9) de Graaff AE, Dongelmans DA, Binnekade JM, et al : Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO₂. *Intensive Care Med.* 2011 ; 37 : 46-51.
- 10) Suzuki S, Eastwood GM, Peck L, et al : Current oxygen management in mechanically ventilated patients : a prospective observational cohort study. *J Crit Care.* 2013 ; 28 : 647-54.
- 11) Altmeier WA, Sinclair SE : Hyperoxia in the intensive care unit : why more is not always better. *Curr Opin Crit Care.* 2007 ; 13 : 73-8.
- 12) Kallet RH, Matthay MA : Hyperoxic acute lung injury. *Respir Care.* 2013 ; 58 : 123-41.
- 13) Allison BJ, Crossley KJ, Flecknoe SJ, et al : Ventilation and oxygen : dose-related effects of oxygen on ventilation-induced lung injury. *Pediatr Res.* 2010 ; 67 : 238-43.
- 14) Magnusson L, Spahn DR : New concepts of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2003 ; 91 : 61-72.
- 15) Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, et al : Optimal oxygen concentration during induction of general anaesthesia. *Anesthesiology.* 2003 ; 98 : 28-33.
- 16) Suzuki S, Eastwood GM, Goodwin MD, et al : Atelectasis and mechanical ventilation mode during conservative oxygen therapy : A before-and-after study. *J Crit Care.* 2015 ; 30 : 1232-7.
- 17) Patil KD, Halperin HR, Becker LB : Cardiac arrest : resus-

- citation and reperfusion. *Circ Res.* 2015 ; 116 : 2041-9.
- 18) Feng ZC, Sick TJ, Rosenthal M : Oxygen sensitivity of mitochondrial redox status and evoked potential recovery early during reperfusion in post-ischemic rat brain. *Resuscitation.* 1998 ; 37 : 33-41.
 - 19) Brucken A, Kaab AB, Kottmann K, et al : Reducing the duration of 100% oxygen ventilation in the early reperfusion period after cardiopulmonary resuscitation decreases striatal brain damage. *Resuscitation.* 2010 ; 81 : 1698-703.
 - 20) Damiani E, Adrario E, Girardis M, et al : Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014 ; 18 : 711.
 - 21) Helmerhorst HJ, Roos-Blom MJ, van Westerloo DJ, et al : Association Between Arterial Hyperoxia and Outcome in Subsets of Critical Illness : A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression of Cohort Studies. *Crit Care Med.* 2015 ; 43 : 1508-19.
 - 22) Panwar R, Hardie M, Bellomo R, et al : Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 ; 193 : 43-51.
 - 23) Girardis M, Busani S, Damiani E, et al : Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an Intensive Care Unit : the oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA.* 2016 ; 316 : 1583-9.
 - 24) 江木盛時, 内野滋彦, 森松博史ほか : Randomized controlled trial が異なる結果を出すのはなぜか?—知っておくべき三要素. *日集中医誌.* 2009 ; 16 : 21-6.
 - 25) Roffe C, evatte T, Sim J, et al : Effect of routine low-dose oxygen supplementation on death and disability in adults with acute stroke : the stroke oxygen study randomized clinical trial. *JAMA.* 2017 ; 318 : 1125-35.

Reconsidering the oxygen management in mechanically ventilated patients

Moritoki EGI

Department of Anesthesiology, Kobe University Hospital

Corresponding author : Moritoki EGI

Department of Anesthesiology, Kobe University Hospital
7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, 650-0017, Japan

Key words : adult critically ill patients, mechanical ventilation, oxygen management

Abstract

Oxygen is essential for cells, tissues and whole bodies. Hypoxemia may cause organ injury, and in severe cases it leads to death. There were studies to report that the hyperoxemia was common in critically ill patients. Hyperoxia may be associated with lung injury and absorption atelectasis. In addition, hyperoxemia had been reported to reduce a cardiac output and organ blood flow, and promote the production of active oxygen. Recently, there are several randomized controlled trial to assess the impact of different target of PaO₂ and/or SaO₂ in critically ill patients. Nonetheless, its optimal target is still unclear. In the future, large randomized controlled trial may provide more detailed information on the optimal target of PaO₂ and/or SaO₂ in critically ill patients.

Until then, we should be better to aware the physiological effect of hyperoxia and hyperoxemia. It is repeatedly reported the U- sharp phenomenon in heart rate, blood pressure, blood glucose electrolytes concentration and son one. There is a possibility that oxygen therapy is similar as well. We may have to note that the increase of arterial oxygen content by the hyperoxemia is quite small and may overcome by the decrease in the organ blood flow introduced by hyperoxemia. Accordingly, it might be necessary to set FiO₂ in patients required mechanical ventilation with the understanding of the physiology of oxygen in human being.