

●症例報告●

慢性肺疾患乳児の急性細気管支炎による人工呼吸管理における目標 pH は？
—アルカレミア・高乳酸血症・低酸素血症を生じた 1 例—

海老原直樹・松本正太郎・井手健太郎・西村奈穂・中川 聡

キーワード：慢性肺疾患，急性細気管支炎，アルカレミア，高乳酸血症，低酸素血症

要 旨

慢性肺疾患を基礎疾患に持つ 5 カ月乳児に対し、RS ウイルスによる急性細気管支炎のために人工呼吸管理が開始された。経過中に急激な呼吸メカニクスの変化から過剰換気によるアルカレミアとなると同時に高乳酸血症と低酸素血症を認めた。呼吸器条件の調整でアルカレミアを改善させたところ、速やかに高乳酸血症と低酸素血症は改善した。高乳酸血症の一因として、酸素ヘモグロビン解離曲線の左方シフトによる末梢組織への酸素放出減少が、低酸素血症進行の一因として、アルカレミアに伴う低酸素性肺血管攣縮の解除・肺胞の不均一な過膨張の可能性などが考えられた。RS ウイルス急性細気管支炎の人工呼吸中には、同一条件で換気をしていても急激に肺の状態が変化し、酸塩基平衡が崩れることがあり注意を要する。また、慢性肺疾患の乳児は、アシデミアによる肺血管抵抗の増大に注意を要する一方で、アルカレミアにより高乳酸血症を呈する可能性、また不均一な呼吸メカニクスの改善による過膨張やアルカレミアから低酸素血症をきたす可能性があるため、酸塩基平衡を崩すような過剰換気を避ける必要がある。

I. はじめに

新生児慢性肺疾患は、新生児呼吸窮迫症候群や周産期感染症に続発して発生する早産児の主要な呼吸器合併症で、肺胞と肺毛細血管の炎症あるいは発達停止による粗大な肺胞を特徴とし、ガス交換能の低下、肺血管抵抗の増大、長期的な閉塞性肺障害を生じる¹⁾。急性細気管支炎は、主に 2 歳未満の小児に生じるウイルス性下気道感染症で、細気管支領域の急性炎症・浮腫・上皮細胞壊死・粘液産生による狭窄を主病態とし²⁾、特に慢性肺疾患を基礎疾患に持つ児では重症化することが知られている。

今回、我々は急性細気管支炎に対して人工呼吸管理中の慢性肺疾患乳児において、呼吸メカニクスの急激な変化により過剰換気となり、アルカレミアと同時に

高乳酸血症と低酸素血症を生じた 1 例を経験した。その機序とともに、慢性肺疾患乳児の人工呼吸管理における目標 pH に関する考察を加えて報告する。

II. 症 例

症例：5 カ月（修正 2 カ月）女児。体重 3.5kg。

既往歴：超低出生体重児（25 週 5 日、784g）で 46 日間の侵襲的人工呼吸管理と 41 日間の非侵襲的呼吸管理を施行された。胸部単純 X 線写真で両側の索状影と胸部単純 CT でびまん性の気腫性変化を認める慢性肺疾患があり、在宅酸素療法にて前医退院を目指していた。

現病歴：当院入院 4 日前に喘鳴、陥没呼吸を認め、当院入院 2 日前から呼吸状態がさらに悪化した。RS ウイルス迅速検査陽性であり、急性細気管支炎の診断で非侵襲的陽圧換気が導入されたが、呼吸状態の改善が乏しく、気管挿管のうえ人工呼吸管理が開始された。当院入院 1 日前には、P/F 比 80 程度の酸素化障害と pH

国立成育医療研究センター 集中治療科
[受付日：2018 年 1 月 11 日 採択日：2019 年 2 月 21 日]

Table 1 Arterial blood gas analysis up to 36 hours after admission

Hours after admission	0	21 (1)	30 (2)	33 (3)	36
pH	7.402	7.410	7.595	7.398	7.404
PaCO ₂ (mmHg)	47.3	57.1	29.9	52.9	53.4
PaO ₂ (mmHg)	45	55	38.7	72.9	59.2
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	28.8	35.5	29.1	31.9	32.6
BE (mmol/L)	3.9	9.1	7.6	6.3	6.8
Lac (mmol/L)	1.6	2.9	6.3	3.6	2.3
P/F	75	110	65	91	85
Na ⁺ (mmol/L)	142	142	140	140	139
K ⁺ (mmol/L)	3.8	3.3	3.3	3.4	3.8
Cl ⁻ (mmol/L)	110	104	105	102	106



Fig. 1 Chest X ray

- a. At the time of admission : shadow showing left-dominant reticular infiltrate and atelectasis of upper right lung field.
- b. 21 hours after admission : exacerbation of left lung infiltration, progression of upper right lung atelectasis.
- c. 30 hours after admission : resolution of right upper lung atelectasis

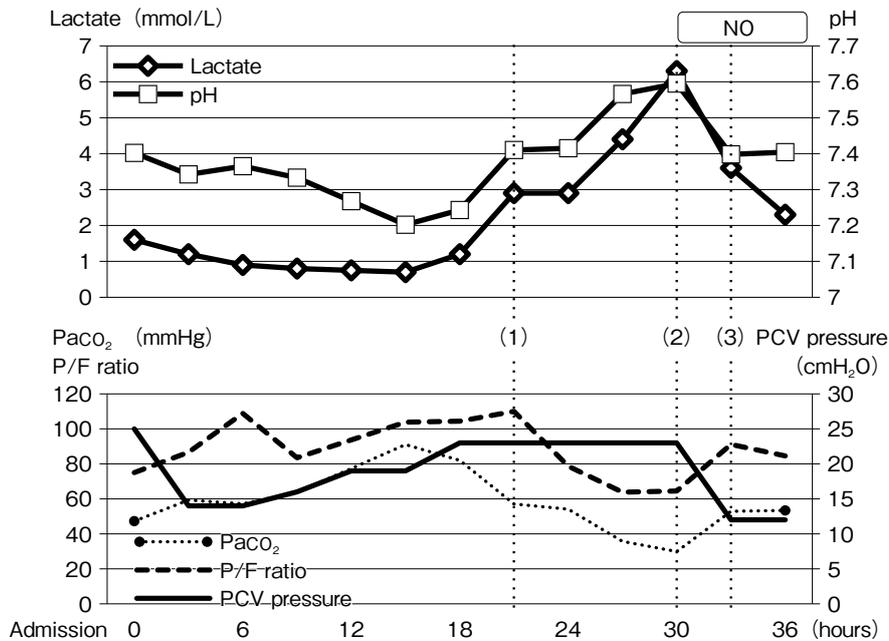


Fig.2 Trend in lactic acid (mmol/L), pH, PaCO₂ (mmHg), P/F ratio, driving pressure (cmH₂O) up to 36 hours after admission

Elevation of serum lactic acid and decreased P/F ratio were noted with progression of alkalemia, both of which improved promptly by correcting pH and administering inhaled nitric oxide.

7.250のアシデミアを伴う換気障害（動脈血二酸化炭素分圧：PaCO₂ 76.8mmHg）がともに進行し、当院集中治療室転院に至った。

入院時現症：搬送時の鎮静・筋弛緩薬の影響下での評価。カフなし気管チューブ（ID 3.0mm）による経口挿管。聴診では湿性ラ音を聴取するも呼気性喘鳴は聴取せず、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）は80%前後、用手換気で胸郭挙上は良好であった。脈拍数117回/分、血圧94/55mmHgで、中枢・末梢動脈はともに触知良好であるが末梢冷感を認め、毛細血管再充満時間も3秒とやや延長していた。体温は36.3度で、その他明らかな異常所見を認めなかった。

前医検査所見：病前（24日前）の静脈血液ガス分析で、pH 7.338、PCO₂ 55.5mmHg、HCO₃⁻ 29.8mmol/Lと慢性呼吸性アシドーシスに代謝性代償によるHCO₃⁻貯留を認めていた。

入院時検査所見：動脈血液ガス分析では、P/F比75の呼吸不全を呈していたが、換気はpH 7.402、PaCO₂ 47.3mmHg（Table 1）と保たれていた。血算でヘモグロビン10.4g/dL、血液生化学検査では特記すべき異常は認めなかった。入室時の胸部単純X線写真（Fig. 1a）では、左肺野優位に網状浸潤影を呈し、右上肺野の無気肺を認めた。心エコーでは、心収縮良好で構造異常や弁狭窄・逆流ともなく、肺高血圧を示唆する所見も認めなかった。

入院後経過：呼吸器条件は、圧制御-補助調節換気モード、FiO₂ 0.6、最大吸気圧30cmH₂O、呼気終末陽圧8cmH₂O、呼吸数30回/分（吸気時間0.5秒）で開始した。気管支拡張薬吸入に対する反応は不良であった。その後、一時的に改善した換気障害が、入室後15時間頃までにpH 7.202、PaCO₂ 91mmHgと再燃したため、最大吸気圧と呼気終末陽圧の差（pressure control ventilation 圧：PCV 圧）を19から23cmH₂Oに上げ、入室後21時間頃にはPaCO₂の改善とpHの正常化が得られた（Fig. 2 破線(1)、Table 1-(1)）。その後もPCV 圧を変更せずに呼吸管理を継続していたところ、PaCO₂が29.9mmHgと著明に低下し、pH 7.595のアルカレミアを呈すると共に高乳酸血症（6.3mmol/L）とP/F比65の低酸素血症を認めた（Fig. 2 破線(2)、Table 1-(2)）。この間、EtCO₂は不変であった。また、同じPCV 圧管理下で一回換気量は38ccから50ccに増加していた。呼吸音は変化なく、前後の胸部単純X線写真（Fig. 1b、

1c）では右上肺野の無気肺と左下肺野の浸潤影はむしろ改善していた。平均血圧は50～60mmHg、尿量2～3mL/kg/時ほど得られ、循環不全を示唆する徴候は認められなかった。PCV 圧を下げ、呼気終末陽圧を上げて呼吸器調整を行うとともに、一酸化窒素（Nitric Oxide：NO）吸入療法を開始したところ、速やかに高乳酸血症と低酸素血症は改善した（Fig. 2 破線(3)、Table 1-(3)）。その後、第7病日を境に酸素化障害は改善し、第10病日に抜管、第12病日に前医転院となった。

Ⅲ. 考 察

我々が経験した慢性肺疾患が基礎疾患にある呼吸不全の5カ月乳児は、一定のPCV 圧で管理していたにもかかわらず、呼吸メカニクスが急激に変化したために過剰換気となり、アルカレミアの進行と高乳酸血症を呈し、さらには急激な低酸素血症を認めた。経過中に明らかな循環不全の徴候は認めなかった。呼吸器条件の調整とNO吸入療法の開始で、アルカレミアと換気血流比不均等を改善させたところ、速やかに高乳酸血症と低酸素血症は改善した。

急性呼吸不全の小児の人工呼吸中の目標pHは、明確な根拠のある管理指標が存在しない。小児集中治療医に対するアンケート調査では、2カ月のウイルス性肺炎によるARDSのケースシナリオにおいて、許容できる最低pHの中央値は7.20（四分位範囲7.20～7.25）であった³⁾。複数のグループによる推奨では、pH 7.15～7.30⁴⁾からpH>7.20⁵⁾とされているが、例外として頭蓋内圧亢進、重度の肺高血圧などが存在する場合には正常pHと正常PCO₂の維持が推奨されている。本症例のように慢性肺疾患のある乳児は、さまざまな程度の肺高血圧症を合併していることがあり、その頻度は全症例で17%（95%信頼区間12～21）、中等度から重度の慢性肺疾患では24%（95%信頼区間17～30）と報告されている⁶⁾。肺血管抵抗は、PaCO₂とは独立してpHの影響を受けるため⁷⁾、慢性肺疾患の乳児の人工呼吸管理では、特に動脈血pHに注意を払う必要がある。本症例の入院時の心臓超音波検査では明らかな肺高血圧所見を認めず、経過中に明らかな循環不全兆候を認めなかったが、アシデミアによる肺高血圧の顕在化から循環不全を呈する可能性も危惧され、pHの低下を許容しにくい背景があった。本症例のように基礎疾患に

慢性肺疾患を有する患児の急性期人工呼吸管理においては、アシデミアを許容できるか、継続的な循環モニタリングが必要と考えられる。また、RSウイルス急性細気管支炎の人工呼吸中に、同一条件で換気していても呼吸メカニクスの急激な変化から過剰換気に陥ることがある。カフなし気管チューブ周囲のリークにより呼気二酸化炭素分圧モニタリングが困難な症例では、連続モニタリング可能なパラメータが限定されており、バイタルサイン・理学所見・頻回の血液ガス分析を含めたより注意深いモニタリングが望まれる。

本症例に生じた高乳酸血症の機序として、循環不全、低酸素血症、アルカレミアなどが考えられる。入室後15時間の動脈血pH低下時点で心臓超音波が施行されておらず不明だが、肺高血圧の顕在化から循環不全を生じた可能性も考えられる。しかしながら、本症例では頻脈・低血圧・尿量低下などの明らかな循環不全兆候を認めなかった。高乳酸血症と同時に低酸素血症の進行を認めており、低酸素血症自体も高乳酸血症の原因となると考えられる。しかしながら、ヘモグロビン10.4g/dLかつ明らかな循環不全兆候を認めない本症例において、 PaO_2 38mmHg、 SaO_2 85%の低酸素血症が乳酸値上昇に与える影響は少ないと考えられる⁸⁾。アルカレミアに伴う高乳酸血症の機序として、①酸素ヘモグロビン解離曲線の左方シフトによる末梢組織での酸素放出の減少、②pH上昇による嫌気性代謝時の乳酸の細胞内産生増加、③重炭酸ナトリウム使用による細胞内乳酸の細胞外へのpH依存性再分布^{9,10,11)}などが報告されている。本症例は、慢性肺疾患により恒常的に呼吸性アシドーシスと代謝性代償を認めていた。動物実験では、24時間の呼吸性アシドーシスへの暴露において、乳酸デヒドロゲナーゼ活性の上昇が生じる¹²⁾。また、慢性的に重炭酸が貯留している状態に急性呼吸性アルカローシスが加わると、代償機序として有機酸産生の上昇、解糖系亢進などによる乳酸産生が増加する¹³⁾と報告されている。本症例における乳酸値上昇に、慢性肺疾患による呼吸性アシドーシスと代謝性代償による重炭酸貯留が関与した可能性が考えられた。

本症例では、アルカレミアに伴う高乳酸血症と同じタイミングで、低酸素血症の進行を認めた。酸素化の悪化は背側無気肺を始めとする胸部単純X線で判断不可能なシャントの増悪により生じる可能性がある。しかしながら、本症例は入院18～30時間の間、同じPCV

圧で管理していたにもかかわらず一回換気量の増大を認めた。これは、肺胞がリクルートされて換気可能な肺胞が増加するか、気道抵抗が低下したものと考えられる。低酸素の原因として心内シャントは認めず、慢性肺疾患に伴う肺血管抵抗上昇の所見も認めなかった。本症例の低酸素血症の原因として、アルカレミアに伴う低酸素性肺血管攣縮(hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV)の解除によるシャント血流の増大、換気血流比不均等の関与も考えられる。HPVは、 PaO_2 が低下した際に、その肺胞に隣接する細動脈の血管平滑筋が収縮する現象で、ガス交換効率の悪い肺胞への血流を低下させることで肺内シャントを減少させて、低酸素血症の増悪を抑えようとする生理的代償反応である。アルカレミアに傾く程、肺血管抵抗が低下することが報告されており、HPVの解除に繋がる¹⁴⁾。HPVを抑制する原因として、アルカレミア、慢性肺疾患の存在、プロタノール、揮発性吸入麻酔薬、血管拡張薬など¹⁵⁾があり、本症例では慢性肺疾患の存在に加えてアルカレミアがHPVを抑制し低酸素血症を助長させた可能性も考えられる。また、肺胞の部分的なリクルート、あるいは気道抵抗の不均一な改善などから肺胞が不均一に過膨張に陥った可能性も考えられる。肺胞の不均一な過膨張は、換気血流不均等から肺内シャントを悪化させ酸素化の悪化に寄与しうる¹⁶⁾。本症例の胸部単純X線で見られた透過性の改善は、過膨張による可能性がある。

アルカレミアに伴う乳酸値の上昇はこれまでも報告されている^{9,17,18)}が、低酸素血症を併発する症例は、検索しうる範囲で初めての報告である。肺高血圧の潜在的合併がある慢性肺疾患の乳児の人工呼吸管理では、アシデミアに注意が必要であると同時に、過剰換気によるアルカレミアや不均一な肺胞の過膨張は高乳酸血症や低酸素血症などを伴う可能性がある。また、慢性肺疾患乳児の急性細気管支炎においては、急激に呼吸メカニクスの変化から、同一換気条件でも酸塩基平衡を崩す様な過剰換気となる可能性があり、より慎重な管理が必要である。

IV. 結 語

急性細気管支炎の乳児の人工呼吸中には、同一条件で換気をしていても急激な呼吸メカニクスの変化から酸塩基平衡を崩すような過剰換気に陥る可能性があり、

より慎重な管理が必要である。また、慢性肺疾患による慢性呼吸性アシドーシスと代謝性代償による重炭酸貯留がある状態では、アシデミアによる肺高血圧の顕在化に注意を要する一方で、アルカレミアや不均一な肺胞の過膨張が高乳酸血症と低酸素血症に関与する可能性があり過剰換気を避ける必要がある。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

参考文献

- 1) Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman MC, Shivanna B : Bronchopulmonary dysplasia : a review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med.* 2017 ; 132 : 170-7.
- 2) Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al : Clinical practice guideline : the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014 ; 134 : e1474-502.
- 3) Santschi M, Randolph AG, Rimensberger PC, et al : Mechanical ventilation strategies in children with acute lung injury : a survey on stated practice pattern. *Pediatr Crit Care Med.* 2013 ; 14 : e332-7.
- 4) Rimensberger PC, Cheifetz IM : Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome : proceedings from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015 ; 16 : S51-S60.
- 5) Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, et al : Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med.* 2017 ; 43 : 1764-80.
- 6) Al-Ghanem G, Shah P, Thomas S, et al : Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension : a meta-analysis. *J Perinatol.* 2017 ; 37 : 414-9.
- 7) Chang AC, Zucker HA, Hickey PR, et al : Pulmonary vascular resistance in infants after cardiac surgery : role of carbon dioxide and hydrogen ion. *Crit Care Med.* 1995 ; 23 : 568-74.
- 8) Lumb AB : Hypoxia. In : *Nunn's Applied Respiratory Physiology* 7th edition. London, Elsevier, 2010, pp363-70.
- 9) Hall AM, Bending MR : Severe hyperlactaemia in the setting of alkalaemia. *NDT Plus.* 2009 ; 2 : 408-11.
- 10) Huckabee WE : Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J Clin Invest.* 1958 ; 37 : 244-54.
- 11) Eldridge F, Salzer J : Effect of respiratory alkalosis on blood lactate and pyruvate in humans. *J App Physiol.* 1967 ; 22 : 461-8.
- 12) Jacey MJ, Schaefer KE : Regulation of plasma lactic dehydrogenases in chronic respiratory acidosis. *Am J Physiol.* 1967 ; 212 : 859-63.
- 13) Madias NE, Cohen JJ, Adrogué HJ : Influence of acute and chronic respiratory alkalosis on preexisting chronic metabolic alkalosis. *Am J Physiol.* 1990 ; 258 : 479-85.
- 14) Heidersbach RS, Johengen MJ, Bekker JM, et al : Inhaled nitric oxide, oxygen, and alkalosis : dose-response interactions in a lamb model of pulmonary hypertension. *Pediatr Pulmonol.* 1999 ; 28 : 3-11.
- 15) Fineman JR, Wong J, Soifer SJ : Hyperoxia and alkalosis produce pulmonary vasodilation independent of endothelium-derived nitric oxide in newborn lambs. *Pediatr Res.* 1993 ; 33 : 341-6.
- 16) O'Donnell DE, Parker CM : COPD exacerbations 3 : pathophysiology. *Thorax.* 2006 ; 61 : 354-61.
- 17) Korosi A, Kahn T, Kalb T, et al : Marked hyperlactatemia associated with severe alkalemia in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Kidney Dis.* 2000 ; 36 : E6.
- 18) Ter Avest E, Patist FM, Ter Maaten JC, et al : Elevated lactate during psychogenic hyperventilation. *Emerg Med J.* 2011 ; 28 : 269-73.

What is the target pH in the mechanical ventilation of an infant with chronic lung disease suffering from acute bronchiolitis?

A case report of an infant with alkalemia, hyperlactatemia, and hypoxemia

Naoki EBIHARA, Shotaro MATSUMOTO, Kentaro IDE, Nao NISHIMURA, Satoshi NAKAGAWA

Critical Care Medicine, National Center for Child Health and Development

Corresponding author : Shotaro MATSUMOTO

Critical Care Medicine, National Center for Child Health and Development
2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo, 157-8535, Japan

Key words : chronic lung disease, acute bronchiolitis, alkalemia, hyperlactatemia, hypoxemia

Abstract

We report a case of a five-month-old infant with chronic lung disease who developed hypoxemia in addition to hyperlactatemia and alkalemia during mechanical ventilation for acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. Correcting the alkalemia by adjusting the ventilator setting resulted in prompt improvement of the hyperlactatemia and hypoxemia. We believed the hyperlactatemia might have originated from a left-shift oxyhemoglobin dissociation curve leading to decreased oxygen release in the peripheral tissue, whereas the hypoxemia might have stemmed from the loss of hypoxic pulmonary vasoconstriction or heterogeneous hyperinflation of alveolar units. Close attention to pH imbalance is required because respiratory mechanics in an infant ventilated for acute bronchiolitis may change suddenly. Whereas acidemia may cause pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease, alkalemia together with hyperinflation due to heterogeneous improvement in respiratory mechanics may be associated with hyperlactatemia and hypoxemia. Therefore, it is necessary to avoid excessive ventilation that may break the acid-base equilibrium during mechanical ventilation.

Received January 11, 2018

Accepted February 21, 2019