

ARDSにおける肺保護戦略 —低一回換気量と至適PEEP—の再考

時岡宏明

KEY WORDS ARDS, ventilator-induced lung injury, strain, stress, driving pressure, PEEP

要 旨

本稿では、ARDSの肺保護戦略の低一回換気量と高いPEEPを、stress・strainの観点から再検討した。推奨される一回換気量6mL/kg前後は、volutrauma回避を目的とするが、適切な換気量は肺容量に依存する。人工呼吸器関連肺傷害は、strain $\geq$ 1.5、stress $\geq$ 20cmH₂Oで生じる。臨床ではdriving pressure (Δ P) $\leq$ 15cmH₂Oが有用な指標であり、生理学的にも妥当である。一方、高いPEEPによるatelectrauma軽減効果は限定的である。PEEPは肺容量増加で Δ P、dynamic strainを低下させる一方、局所肺泡過伸展でstatic strainを増加させる。至適PEEPは両者のバランスで決定され、実臨床では、PEEPによる酸素化の維持と、 Δ P低下を伴う肺泡過伸展回避を両立する設定が重要である。

I はじめに

ARDSの肺保護戦略において、低一回換気量と高いPEEPは標準的治療である^{1,2)}。

低一回換気量はvolutraumaを回避するため6mL/kg前後が推奨され、driving pressure (Δ P) 15cmH₂O以下も指標として用いられる^{1~3)}。しかし、これらの生理学的根拠は必ずしも明らかでない。人工呼吸器関連肺傷害(ventilator-induced lung injury : VILI)はstrain $\geq$ 1.5、stress $\geq$ 20cmH₂Oで生じる⁴⁾。本稿ではelectrical impedance tomography (EIT) や食道バルーンのない多くのICUにおいて、stress・strainをどのように評価するか、 Δ P $\leq$ 15cmH₂Oが生理学的に妥当かを検討する。

至適PEEPの設定ではatelectrauma軽減が期待される。しかし、atelectrauma軽減を目的としたopen lung approachはRCTで有効性が示されなかった⁵⁾。PEEPはatelectraumaを軽減するのか、atelectraumaとvolutraumaのどちらがVILIに強く関与するのかが問題である。至適PEEPの設定に確立された方法はない。近年EITのcrossing pointが用いられるが、その生理学的根拠は明らかでない⁶⁾。本稿ではさらに、至適PEEPをいかに設定するのか、stress・strainの観点から検討する。

II 低一回換気量のエビデンス

1. 初期報告とRCT

低一回換気量の概念は1990年Hicklingの報告に始まる⁷⁾。ARDS患者に気道内圧制限による人工呼吸を行いpermissive hypercapniaの概念を提唱した。その結果、予測死亡率より低い死亡率を示した。

その後1998~2000年に低一回換気量の5つのRCTが実施された。AmatoらとARDS Networkの報告では予後改善が示された一方、他のRCTでは改善を認めなかった^{8~10)}。ARDS Network研究は861例の大規模研究で、一回換気量6mL/kg群は12mL/kg群と比べて死亡率を40%から31%と低下させた。

2. RCTの再解釈

5つのRCTを再検討すると、予後改善を認めた2試験では対照群のプラトー圧が33cmH₂O以上と非常に高く、改善を認めなかった3試験では比較的低値であった¹⁰⁾。また、ARDS Network試験で除外された患者群の死亡率は6mL/kg群と同程度であったことから、6mL/kgが優れていたというより12mL/kgが有害と考えられる¹¹⁾。大きな一回換気量は避けるべきである。

III VILIとstress・strainの概念

動物実験により、人工呼吸による肺泡過伸展はvolu-

元 岡山赤十字病院 麻酔科
[受付日：2026 年 5 月 28 日 採択日：2026 年 7 月 2 日]

ARDSにおける肺保護戦略
—低一回換気量と至適PEEP—の再考

traumaを起こすことが示された¹²⁾。ARDSの予後改善にはvolutraumaによるVILIの回避が重要である。

VILIはstress・strainにより生じる。肺でのstressは吸気終末経肺圧（プラトー圧－胸膜圧）、strainは一回換気量／機能的残気量（functional residual capacity：FRC）である。

ブタ正常肺ではstrain ≥ 1.5 で肺傷害が生じる（図1）⁴⁾。一方、ヒトでの肺傷害を起こすstrainの閾値を調べた研究はないが、ヒトのspecific lung elastance（stress/strain）は13.5cmH₂O前後であることから、strain ≥ 1.5 、stress ≥ 20 cmH₂Oで肺傷害リスクが高まる可能性がある（図2）^{4,13,14)}。

生理学的にはVILIの回避にstrain ≤ 1.5 、stress ≤ 20 cmH₂Oの制御が示唆される。EITも食道バルーンもない場合、ベッドサイドでstress・strainをいかに評価するのが問題である。

Ⅳ ΔP の重要性

1. 一回換気量の限界

ARDSはbaby lungなので一回換気量は小さくしないと肺傷害を生じる。しかしARDSの肺容量は重症度で大きく異なるため、一回換気量の規定でvolutraumaを回避することは困難である。一回換気量は死亡率やstressと相

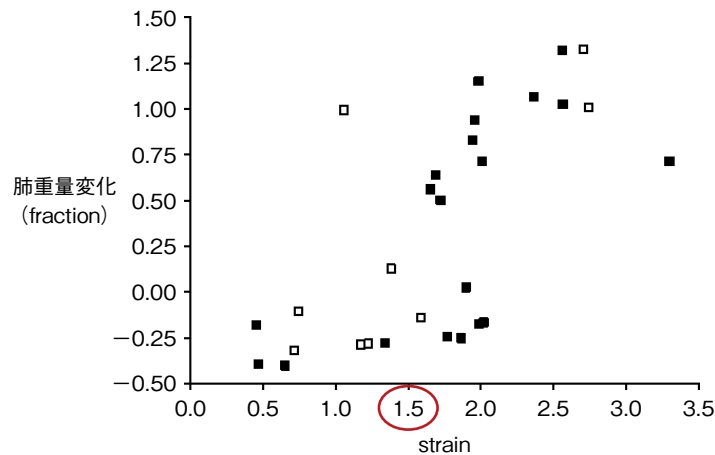


図1 肺重量変化とstrainの関係（文献4より改変、出版社の許諾を得て掲載）
ブタの低炭酸ガス血症群（白四角；n=9）と正常炭酸ガス血症群（黒四角；n=20）におけるstrainに対する肺重量変化を示す。Strain ≥ 1.5 で肺重量増加（肺水腫）がみられる。

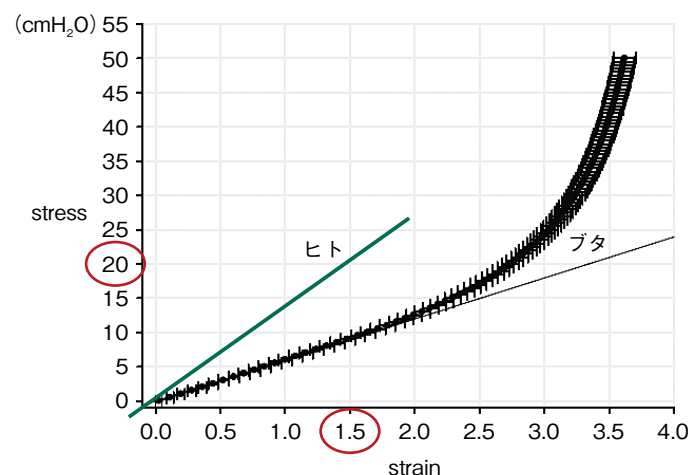


図2 ブタとヒトのstress-strainの関係（文献4より改変、出版社の許諾を得て掲載）
直線はstress-strain関係の線形部分を示す。ブタではstrain ≥ 1.5 で非線形化となり肺傷害の危険が高い。ヒトのspecific elastanceは13.5cmH₂Oでstrain ≥ 1.5 がstress ≥ 20 cmH₂Oに相当する。

ARDSにおける肺保護戦略 —低一回換気量と至適PEEP—の再考

関しなかった (図3)^{3,15)}。LUNG SAFE studyでも、世界50カ国のICUのARDS患者の一回換気量は平均7.6mL/kgで重症度による差は小さかった²⁾。

2. ΔPと予後

ΔPは一回換気量/コンプライアンスである。コンプライアンスは肺容量を反映するため、ΔPは一回換気量を肺容量で標準化した指標である。AmatoらはΔPが死亡率と強く関連することを示した³⁾。LUNG SAFE studyでもΔPの増加に伴い死亡率は増加、14cmH₂O以上で予後不良であった (図4)¹⁶⁾。また高いΔPは6カ月後の肺機能の低下と関連した¹⁷⁾。

3. ΔPとstressとの関係

ΔP (= プラトー圧 - PEEP) はstress (= プラトー圧 - 胸膜圧) を反映するのか。Chiumelloらは、PEEP 5cmH₂OではΔPとstressは概ね一致するが、PEEP 15cmH₂Oでは正の相関はあるがばらつきは大きくなることを示した (図5)¹⁵⁾。

ARDSのRCT³⁾ やLUNG SAFE study²⁾ から臨床的に推奨されるΔP ≤ 15cmH₂Oは、食道バルーンのない実臨床では概ね肺傷害回避のstress ≤ 20cmH₂Oを反映、生理学的にも妥当な値と考えられる。ただし、高いPEEP時にはΔPがstressを過小評価、ΔP ≤ 15cmH₂Oでもstress

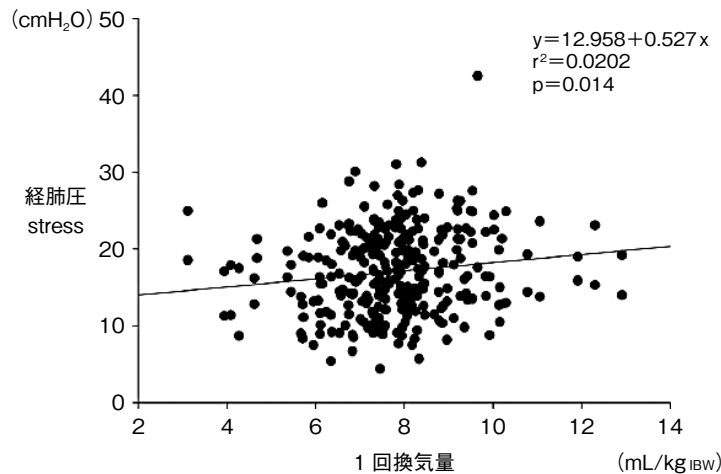


図3 Stressと一回換気量の関係 (文献16より改変、CC BYライセンス)
一回換気量はstressと相関しない。

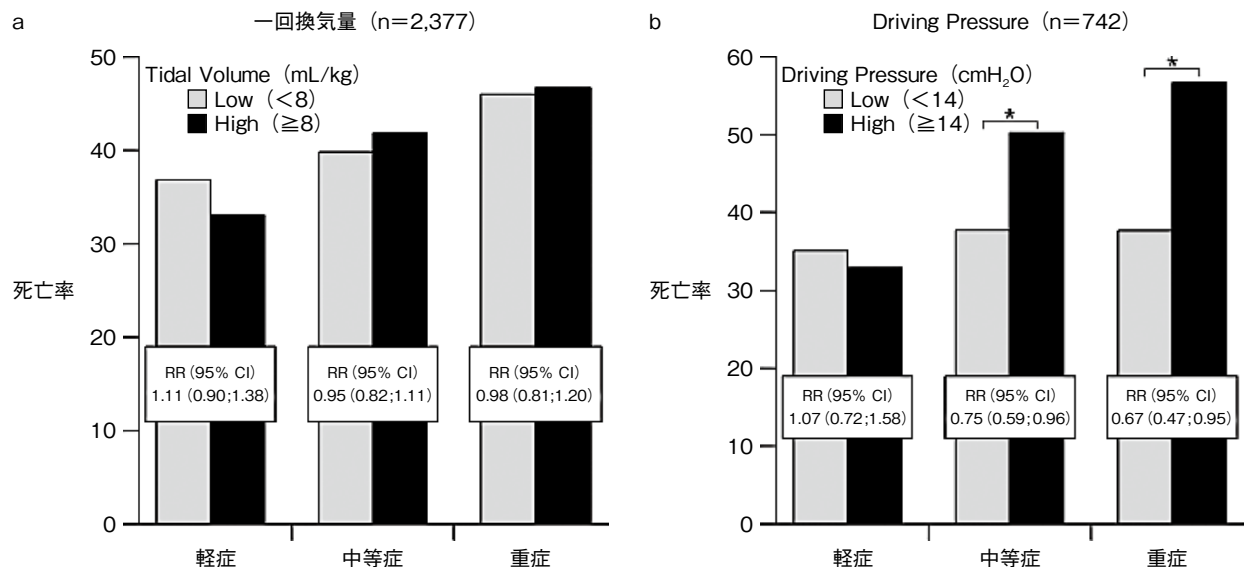


図4 LUNG SAFE studyの一回換気量、driving pressure (ΔP) と院内死亡率との関係 (文献16より改変、出版社の許諾を得て掲載)
a. 一回換気量の大小と死亡率との関連はみられなかった。b. ΔP ≥ 14cmH₂Oと死亡率増加の関連はARDS中等症、重症でみられた。
*p < 0.05, RR: 相対リスク (relative risk), CI: 信頼区間 (confidence interval)。

ARDSにおける肺保護戦略 —低一回換気量と至適PEEP—の再考

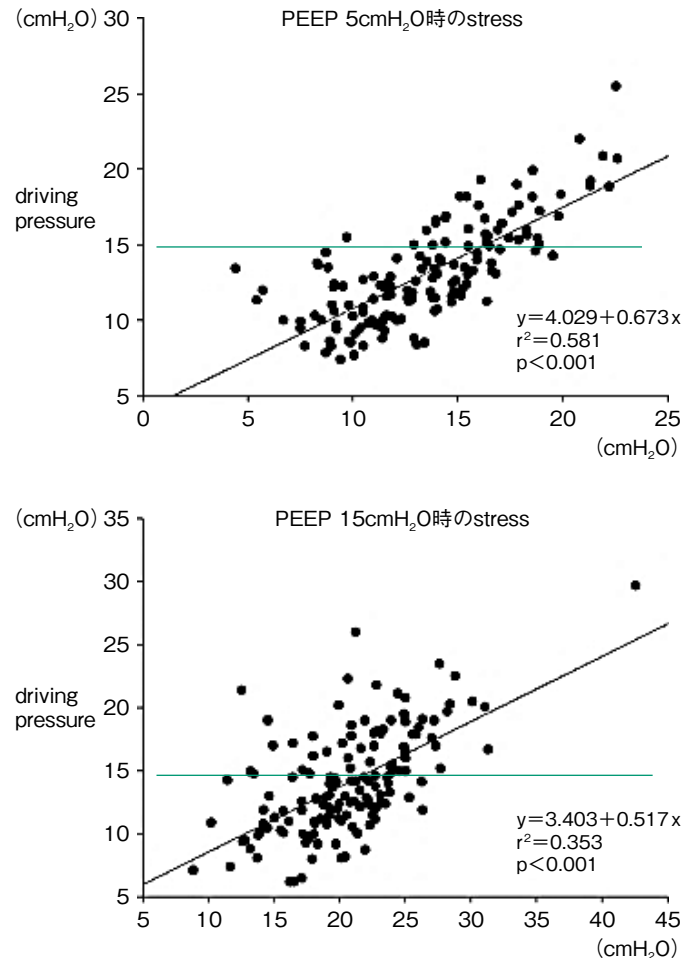


図5 ARDS患者におけるPEEP 5cmH₂O (上段) と15cmH₂O (下段) 時のdriving pressure (ΔP) とstressの関係 (文献15より改変、CC BYライセンス)
PEEP 5cmH₂O時、ΔPとstressは概ね一致、ΔP≤15cmH₂Oはstress≤20cmH₂Oである。PEEP 15cmH₂O時、ΔPはstressの過小評価でばらつきが多くなり、ΔP≤15cmH₂Oが必ずしもstress≤20cmH₂Oでない。

≤20cmH₂Oでない症例もあり注意が必要である。また理論的に肺エラスタンス/呼吸器系エラスタンス (エラスタンスはコンプライアンスの逆数) の高い重症例では同じΔPでもstressが高くなる。ΔPは肺全体のstressの指標であり、換気分布の不均一なARDSの局所のstrainは反映しないのでより低いΔPが望ましい。

V Strainからみた肺障害

Strainは一回換気量/FRCなので、肺傷害はFRCに依存する。マラソン選手の一回換気量は2Lを超えるが、FRCも2Lを超えるので過大なstrainは生じない。しかし、ARDSではFRCは予測値の平均31%、約4分の1の症例でFRC≤500mLなので容易にstrain≥1.5となる (図6)¹⁸⁾。

一方、呼吸器系エラスタンスの低い例では一回換気量の大小で予後に差がない¹⁹⁾。背側虚脱が少ない場合、

FRCは比較的保たれてエラスタンスは低く、大きな一回換気量も許容される。

VI ARDSの低一回換気量のまとめ

『ARDS診療ガイドライン』では、一回換気量4~8mL/kgに制限することを強く推奨されているが、非常に低い確実性のエビデンスとある¹⁾。

大規模RCTと生理学的観点から明らかなことは、一回換気量12mL/kgは有害、volutraumaを避けるため過大な一回換気量は避ける。ただし許容される一回換気量はFRCにより異なる。一回換気量と予後の関係はΔPで説明できる。実臨床でのARDSの低一回換気量は、stress・strainの観点からΔP≤15cmH₂Oが望ましい。PEEPや肺エラスタンスの高い重症例ではより低値が望ましい。

ARDSにおける肺保護戦略 —低一回換気量と至適PEEP—の再考

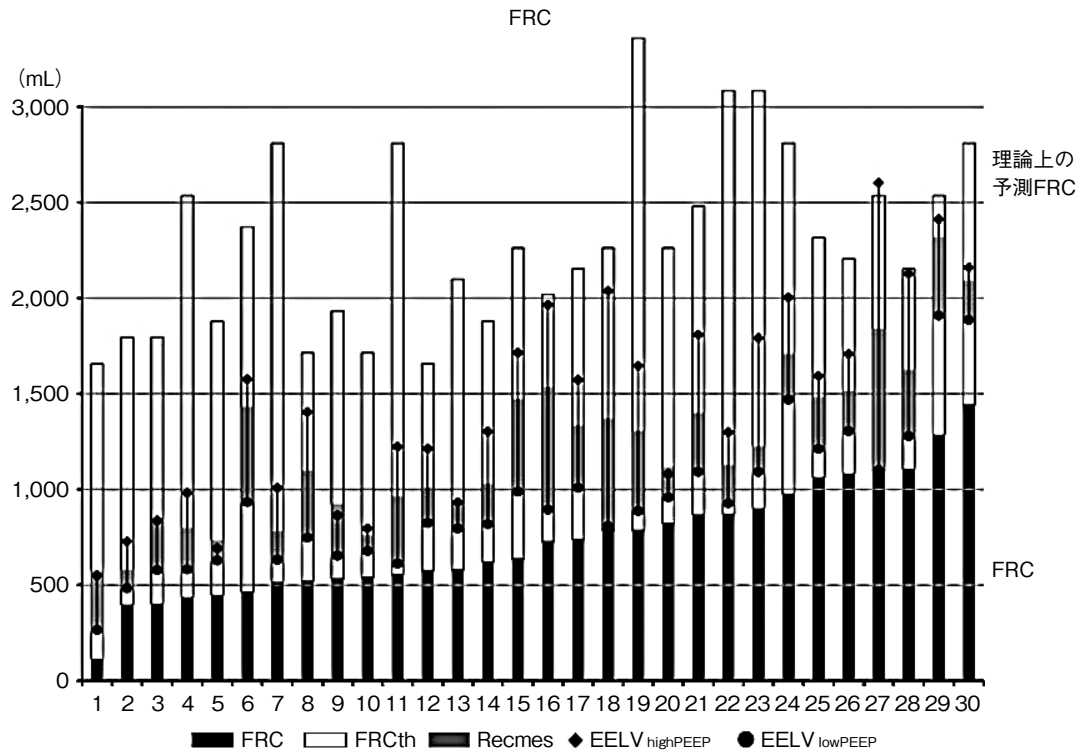


図6 ARDS 30例の機能的残気量 (FRC) (文献18より改変、出版社の許諾を得て掲載)
ARDSの平均FRC 742mLで予測値の31%、約4分の1はFRC $\leq$ 500mLと低くstrain $\geq$ 1.5のリスクが生じる。理論上の予測FRC (FRCth)、実測肺リクルートメント量 (Recmes)、高PEEP時および低PEEP時に測定した呼気終末肺容量 (EELV)。

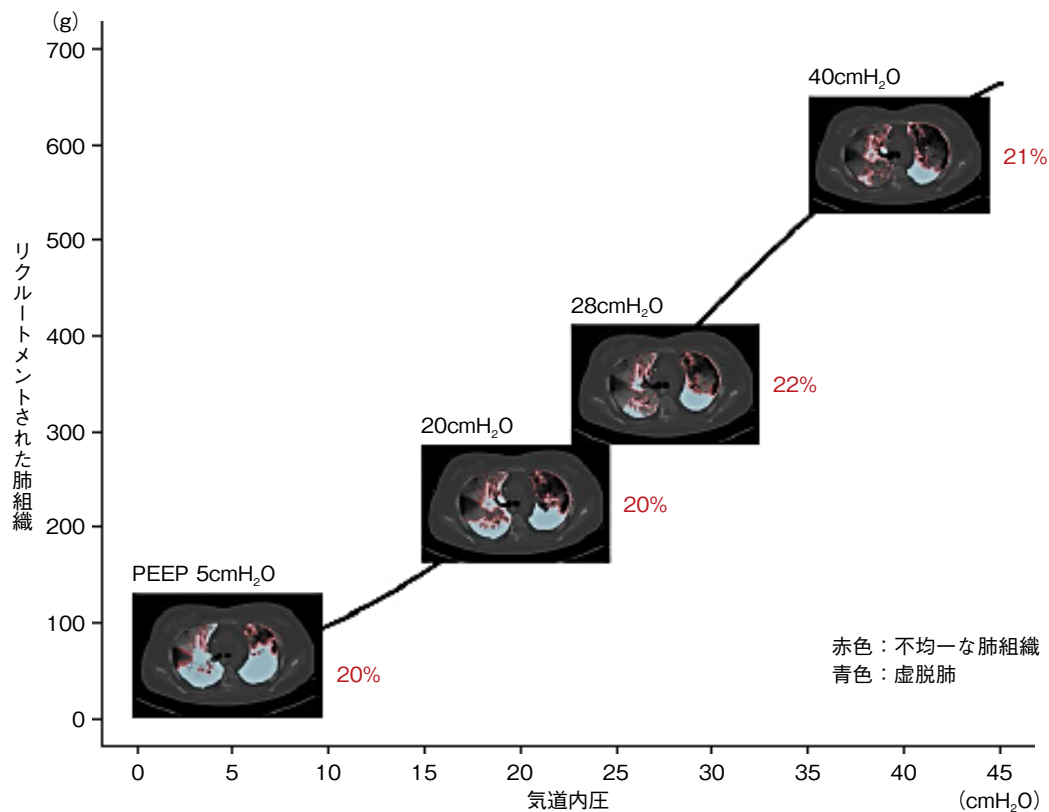


図7 重症ARDS患者のCT、リクルートメントされた肺組織と気道内圧の関係 (文献21より改変、出版社の許諾を得て掲載)
CTはPEEP 5cmH₂O、プラトー圧19.5、30、45cmH₂O時である。気道内圧を増加させると、一部の不均一性 (inhomogeneity) は消失する一方で新たな不均一性が出現するので肺全体の不均一性は約20%で変化しない。青色は虚脱肺、赤色は不均一な肺組織、数字はinhomogeneityの値。

ARDSにおける肺保護戦略
—低一回換気量と至適PEEP—の再考

Ⅶ ARDSにおける至適PEEPの設定

1. Atelectraumaの機序とPEEPのatelectraumaに対する効果

虚脱肺胞の開存と虚脱の繰り返しは肺傷害を起こす。動物実験でPEEPはVILIを軽減すると報告された¹²⁾。Meadらは、一部の肺胞が虚脱すると開存した肺胞との境界で局所応力が増幅され、経肺圧30cmH₂Oで局所応力が推定約140cmH₂Oに達するとした^{20,21)}。ARDSは換気分布の不均一性 (inhomogeneity) のためstress raiserが形成され、局所応力の集中と肺胞の虚脱・開存によりatelectraumaが生じると考えられる。

AtelectraumaはPEEPで軽減するのか。PEEPにより虚脱肺胞は減少するが、通常のPEEPで虚脱肺胞の完全な開存は困難である (図7)²¹⁾。虚脱肺胞が残存する限りinhomogeneityのためatelectraumaの軽減効果は限定的である。実際、重症例ではPEEPによるinhomogeneityの改善は認められず、中等症例および軽症例でもその効果はわずかであった²¹⁾。RCTでもPEEPは明らかな死亡率改善を示していない³⁾。

2. EITとVILIの傷害部位

ARDSの局所換気分布をEITでみると、PEEPの増加に伴い虚脱肺胞は減少、肺胞過伸展は増加する。近年至適PEEP設定にEITのcrossing pointが用いられる (図8)⁶⁾。これは虚脱肺胞と肺胞過伸展が同程度の傷害を起こす仮定に基づく。

GüldnerらのブタARDSの実験では、¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose uptake rateの解析から低一回換気量でも高いPEEPによるvolutraumaはatelectraumaより炎症が強い²²⁾。VILIは虚脱肺胞ではなく、局所のstrainの強い含気の低下～正常の中間部に強い。ARDS患者でも傷害部位は報告者により必ずしも一致していない²³⁾。crossing pointの生理学的妥当性は検討が必要である。

3. 至適PEEPへのアプローチ

PEEPにより背側の虚脱肺胞は減少するが、inhomogeneityの減少、atelectraumaの軽減は限定的である。一方、PEEPによりFRCの増加で肺全体のdynamic strainを低下させてvolutraumaは軽減するが、局所の腹側肺は過伸展する。

ブタ全身麻酔では、PEEP増加に伴うΔP、dynamic strainの低下時にはmechanical powerは増加せず、逆に過剰PEEPによるΔP、dynamic strainの増加時にはmechanical powerは増加して組織学的な肺傷害を伴った²⁴⁾。なお、dynamic strainは一回換気量/FRCで表され、static strainはPEEPによる呼気終末肺容量増加/FRCで表される。

至適PEEPは、肺全体としてのdynamic strainの軽減と肺局所のstatic strainの増加のバランスで考える。EITも食道バルーンもない場合でも至適PEEPの設定は可能である。至適PEEPは“酸素化が得られる最低のPEEP”という古典的発想は、虚脱肺胞より肺胞過伸展の害を最小化する

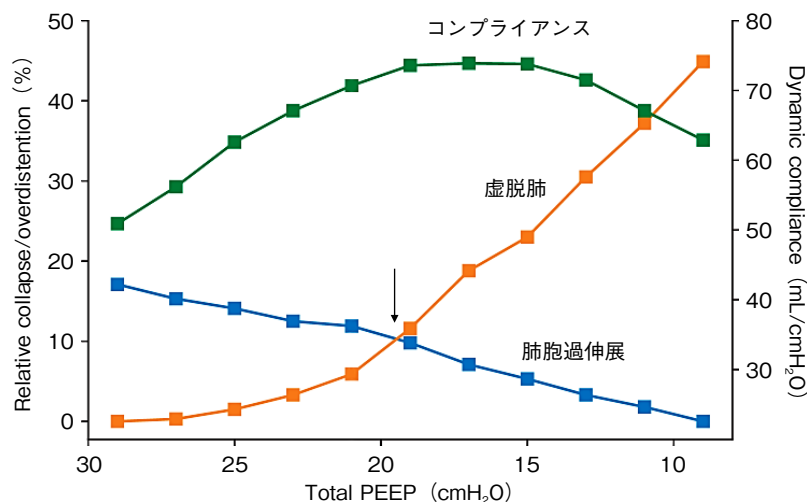


図8 electrical impedance tomographyによる肺胞過伸展、肺胞虚脱、動的コンプライアンス (文献8より改変、出版社の許諾を得て掲載)

COVID-19 ARDS患者のdecremental PEEP trialにおいて、高いPEEPでは肺胞過伸展、低いPEEPでは虚脱肺がみられ、両者の曲線は交叉 (矢印) する。両者の曲線が交叉するcrossing pointは、肺胞過伸展と虚脱の割合が等しくなるPEEPである。

ARDSにおける肺保護戦略
—低一回換気量と至適PEEP—の再考

る点で受け入れることができる。ただし、至適PEEPは酸素化の改善のみでなく、recruitabilityが高いと判断してPEEPを増加する場合は ΔP の低下を伴うことが重要であり、さらにプラトー圧 ($\leq 28\text{cmH}_2\text{O}$)、循環動態、肺胞過伸展にも留意して総合的に判断する必要がある。

VIII まとめ

ARDSの肺保護戦略は、stress・strainの観点から再評価する必要がある。 ΔP は臨床的に有用な指標であり、 $\Delta P \leq 15\text{cmH}_2\text{O}$ は生理学的にも妥当と考えられる。PEEPは肺全体のdynamic strain低下と局所のstatic strain増加のバランスで考える。実臨床では低一回換気量は $\Delta P \leq 15\text{cmH}_2\text{O}$ 、至適PEEPは酸素化の維持、 ΔP の低下、過伸展の回避に留意することが望ましい。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

参考文献

- 1) Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, et al : ARDS Clinical Practice Guideline 2021. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. J Intensive Care. 2022 ; 10 : 32.
- 2) Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al : Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA. 2016 ; 315 : 788-800.
- 3) Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al : Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015 ; 372 : 747-55.
- 4) Protti A, Cressoni M, Santini A, et al : Lung stress and strain during mechanical ventilation : Any safe threshold? Am J Respir Crit Care Med. 2011 ; 183 : 1354-62.
- 5) Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, et al : Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. A randomized clinical trial. JAMA. 2017 ; 318 : 1335-45.
- 6) van der Zee P, Somhorst P, Endeman H, et al : Electrical impedance tomography for positive end-expiratory pressure titration in COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2020 ; 202 : 280-4.
- 7) Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R, et al : Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 1990 ; 16 : 372-7.
- 8) Amato MBP, 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 : 347-54.
- 9) Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al : 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 : 1301-8.
- 10) Deans KJ, Minneci PC, Cui X, et al : Mechanical ventilation in ARDS : One size does not fit all. Crit Care Med. 2005 ; 33 : 1141-3.
- 11) 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.
- 12) 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 : 556-65.
- 13) Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, et al : Lung stress and stress during mechanical ventilation of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2008 ; 178 : 346-55.
- 14) Gattinoni L, Tonetti T, Quintel M : Regional Physiology of ARDS. Critical Care. 2017 ; 21 : 312.
- 15) Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, et al : Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. Crit Care. 2016 ; 20 : 276.
- 16) Laffey JG, Bellani G, Pham T, et al : Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome : the LUNG SAFE study. Intensive Care Med. 2016 ; 42 : 1865-76.
- 17) Toufen Junior C, De Santis Santiago RR, Hirota AS, et al : Driving pressure and long-term outcomes in moderate/severe acute respiratory distress syndrome. Ann Intensive Care. 2018 ; 8 : 119.
- 18) Dellamonica J, Lerolle N, Sargentini C, et al : PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment. Intensive Care Med. 2011 ; 37 : 1595-604.
- 19) Goligher EC, Costa ELV, Christopher J, et al : Effect of lowering Vt on mortality in acute respiratory distress syndrome varies with respiratory system elastance. Am J Respir Crit Care Med. 2021 ; 203 : 1378-85.
- 20) Mead J, Takishima T, Leith D, et al : Stress distribution in lungs : a model of pulmonary elasticity. J Appl Physiol. 1970 ; 28 : 596-608.
- 21) Cressoni M, Chiumello D, Algieri I, et al : Opening pressures and atelectrauma in acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 2017 ; 43 : 603-11.
- 22) Güldner A, Braune A, Ball L, et al : Comparative effects of volutrauma and atelectrauma on lung inflammation in experimental acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2016 ; 44 : e854-65.
- 23) Bellani G, Messa C, Guerra L, et al : Lungs of patients with acute respiratory distress syndrome show diffuse inflammation in normally aerated regions : a [18F] -fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT study. Crit Care Med. 2009 ; 37 : 2216-22.
- 24) Collino F, Rapetti F, Vasques F, et al : Positive end-expiratory pressure and mechanical power. Anesthesiology. 2019 ; 130 : 119-30.