

◎原 著◎

びまん性肺胞出血の呼吸管理 —急性呼吸不全における非侵襲的陽圧換気の役割についての考察—

後藤英介・田中麗苗・小嶋圭介・一安秀範・興梠博次

キーワード：NPPV, 急性呼吸不全, ARDS, びまん性肺胞出血

要 旨

急性呼吸不全に対する非侵襲的陽圧換気 (non-invasive positive pressure ventilation : NPPV) の有効性は、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) の増悪や心原性肺水腫などの特定の疾患ですでに確立している。しかし、acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS) などの重症疾患での適応には未だ議論の余地があるところである。今回我々は、稀な病態であるびまん性肺胞出血 (diffuse alveolar hemorrhage : DAH) による呼吸不全 10 例についてレトロスペクティブに検討し、NPPV の適応についての考察を試みた。10 症例中、気管挿管拒否の方針の 1 例を含む 7 例に NPPV が施行され、そのうち 3 例が NPPV を離脱し生存・退院した。NPPV で管理できず気管挿管を受けた 3 名を含む気管挿管人工呼吸 6 例のうち 5 例が死亡した。NPPV 成功 3 例の NPPV 開始直後の PaO₂/FIO₂ 比は他群に比べて有意に高く (222.6±31.8 vs 81.7±6.1, p<0.05)、SAPS II スコア (2nd simplified acute physiology score) が有意に低かった (24.3±3.2 vs 40.0±3.64, p<0.05)。NPPV 成功群の day2 の FIO₂ 平均値は 0.46、不成功群では 0.93 であり、不成功群では平均 5.8 日間 FIO₂>0.6 で NPPV が施行されていた。DAH の呼吸管理においては、低酸素血症が重度でかつ NPPV の短期効果が得られない症例、SAPS II スコアが高く呼吸不全以外の臓器障害を有する症例では、NPPV の適応には慎重である必要があると考えられた。

はじめに

急性呼吸不全における非侵襲的陽圧換気 (non-invasive positive pressure ventilation : NPPV) の適応は、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) の増悪、心原性肺水腫などで、すでに高いエビデンスレベルを持つ治療として確立している¹⁾。その反面、肺炎、acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS) をはじめとするその他の急性低酸素性呼吸不全に関しては、NPPV では対応不能となり気管挿管による侵襲的陽圧換気 (invasive positive pressure ventilation : IPPV) に移行する症例

が多く、気管挿管の遅れが予後を悪化させる可能性も否定できないことから慎重な適応判断が求められる²⁻⁴⁾。そのため、適応は施設間で統一されていないのが現状である。急性低酸素性呼吸不全を対象とする NPPV の臨床研究の結果は、このように様々な疾患が様々な重症度で混在することにより解析が困難となっている印象がある。

びまん性肺胞出血 (diffuse alveolar hemorrhage : DAH) は、肺の毛細血管炎あるいは液性免疫による血管バリアーの障害など種々の病態で生じ、急性あるいは亜急性の肺出血によって特徴づけられる症候群である⁵⁻⁷⁾。今回我々は、しばしば ALI/ARDS と同様の重症呼吸不全を呈する⁸⁾ この疾患を対象としてレトロスペクティブな解析を行い、NPPV の適応について考察した。

熊本大学大学院 生命科学研究部 呼吸器内科
[受付日：2011年1月27日 採択日：2011年5月18日]

I. 方 法

1. 対 象

2000年から2009年にかけて、当科入院のうえDAHと診断され、低流量酸素療法でSpO₂を90%に保てずにNPPVまたはIPPVを施行された10名の患者を対象とした。DAHの診断は、1) 両側性のすりガラス陰影または浸潤陰影を呈し、2) 連続する新鮮血の喀出、あるいは気管支肺胞洗浄にて増強する血性の気管支肺胞洗浄液が回収されること、3) 左心不全および感染症その他によるALI/ARDSが臨床的に否定されること、の3項目をすべて満たすことにより診断した⁵⁾。呼吸管理に関しては、NPPVはすべてBiPAP Vision®(Respironics, USA)、IPPVはServo i®(Maquet, Sweden)を用いた。

2. 調査項目

各症例において、臨床背景、診断、呼吸管理法と血液ガス所見、およびAPACHE II、SAPS IIの算出に必要な各種臨床検査値の推移および28日後の生命予後について、レトロスペクティブにカルテ調査を行った。

3. 統計学的手法

統計値は、平均値±標準誤差で示し、Welch検定、Cochran-Cox検定にて検定を行った。p<0.05をもって有意差ありとした。

II. 結 果

対象症例をTable 1に示した。いずれの患者も、COPD、

虚血性心疾患、および慢性心不全による治療歴は認めなかった。原疾患としては顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangitis:MPA)を含む血管炎が10例中8例を占め、治療としてすべての症例にステロイドパルス療法が施行されていた。PMX-DHP(direct hemoperfusion with polymyxin-B immobilized fiber)は、1例にのみ施行された。10例中6例が死亡し、28日死亡率は60%であった。10例中7例の患者においてNPPVが行われ、3例は呼吸不全の悪化および呼吸困難感によるNPPV不耐のためIPPVに移行、1例は気管挿管拒否のためNPPVのまま死亡、残る3例がNPPVを離脱し退院した。NPPV群(7例)と、即気管挿管を行われた群(3例)との比較では、有意差は認められないものの即気管挿管を行われた群では、腎機能不全が強くSAPS II高値、酸素化が不良である傾向が認められた(Table 2)。NPPV例におけるday1のEPAP圧(expiratory positive airway pressure)は8~12cmH₂Oであり、成功群と気管挿管移行群との間に差は認められなかった。NPPV成功群(3例)とNPPV失敗群(7例:IPPVに移行3例、即気管挿管3例およびNPPVのまま死亡1例を含む)との比較を行うと、NPPV成功群ではNPPV失敗群と比較し、陽圧換気開始直後(0.5~3時間)のPaO₂/FiO₂比が222.6±31.8 vs 81.7±6.1と有意に良好であり(p<0.05)、入院時SAPS IIが24.3±3.2 vs 40.0±3.6と有意に良好であった(p<0.05)。結果として、day2のFiO₂は0.46±0.06 vs 0.93±0.01(p<0.001)と低値であっ

Table 1 Patients characteristics

	Age	Gender	Diagnosis	mPSL	CYC	PMX-DHP	NPPV	IPPV	28day mortality
1	67y	M	pneumococcal pneumonia	+			+		
2	79y	M	microscopic polyangitis (MPA)	+			+		+
3	72y	M	microscopic polyangitis (MPA)	+	+	+	+		
4	62y	M	vasculitis (unknown origin)	+	+		+	+	+
5	67y	F	microscopic polyangitis (MPA)	+	+			+	+
6	68y	M	vasculitis (collagen vascular)	+				+	+
7	70y	F	vasculitis (unknown origin)	+	+			+	+
8	62y	M	idiopathic pulmonary hemorrhage	+			+		
9	84y	F	microscopic polyangitis (MPA)	+	+		+	+	+
10	80y	M	vasculitis (unknown origin)	+	+		+	+	

mPSL : methylpredonisolone pulse

CYC : cyclophosphamide pulse

PMX-DHP : direct hemoperfusion with polymyxin-B immobilized fiber

NPPV : non-invasive positive pressure ventilation

IPPV : invasive positive pressure ventilation

Table 2 Comparison between patients receiving NPPV-trial and immediately intubated.

	NPPV trial (n=7)	Immediate IPPV (n=3)	p-value (Welch)
Age (y.o.)	72.3±9.0	68.3±0.9	0.30
Serum creatinine (mg/dL)	1.12±0.53	3.20±3.4	0.40
PaO ₂ /F _i O ₂ ratio (before MV)*	103.6±20.1	64.9±11.5	0.16
SAPS II	31.6±3.2	44.0±7.9	0.26

* Considered 10L/min oxygen administration with reservoir mask as F_iO₂ 0.8
SAPS II : 2nd simplified acute physiology score

Table 3 Comparison between patients with successful and non-successful NPPV (including immediately intubated patients)

	Successful (n=3)	Non-successful (n=7)	p-value (Welch)
Age (y.o.)	67.0±0.9	72.9±3.0	0.40
Serum creatinine (mg/dL)	1.20±0.24	1.98±0.87	0.41
PaO ₂ /F _i O ₂ ratio (before MV)*	125.7±60.7	98.0±48.3	0.33
PaO ₂ /F _i O ₂ ratio (after MV)	222.6±31.8	81.7±6.1	<0.05
SAPS II	24.3±3.2	40.0±3.6	<0.05
Day 2 F _i O ₂	0.46±0.06	0.93±0.01	<0.001

* Considered 10L/min oxygen administration with reservoir mask as F_iO₂ 0.8

Table 4 Comparison between survivor and non-survivor

	Survivor (n=4)	Non-survivor (n=6)	p-value (Cochran-Cox)
Age (y.o.)	70.3±3.8	71.7±3.4	0.78
Serum Cr (mg/dL)	1.12±0.18	2.16±1.12	0.36
PaO ₂ /F _i O ₂ ratio (after MV)	192.2±77.8	77.8±5.8	<0.05
SAPS II	26.5±3.1	41.2±4.1	<0.05

た (Table 3)。生存群 (4例) と死亡群 (6例) との比較では、陽圧換気開始後の PaO₂/F_iO₂ 比は 192.2±77.8 vs 77.8±5.8 (p<0.05)、入院時 SAPS II は 26.5±3.1 vs 41.2±4.1 (p<0.05) と、生存群でそれぞれ良好であった (Table 4)。気管挿管移行群において、F_iO₂>0.6 の状態で NPPV を継続施行された期間は 5.8±2.1 (1~30) 日間であった。

Ⅲ. 考 察

NPPV は気管挿管の回避、早期適用による予後の改善、人工呼吸器関連肺炎の減少などのメリットを持ち、低酸素性呼吸不全においても適応が拡大する傾向にある。すでに、COPD の増悪、うっ血性心不全、免疫不全患者の呼吸管理に関して、高い有効性が確認されその価値は確立している¹⁾。一方で、肺炎、ALI/ARDS、

間質性肺炎についての推奨度は低く、気管挿管人工換気へ移行せざるを得ない症例が多いことが報告されている^{1, 2~4)}。急性呼吸不全に対する NPPV の研究には COPD やうっ血性心不全の患者が混在することにより修飾を受ける可能性が高く、ALI/ARDS に関しても、その基礎疾患の不均一性により多大な影響を受ける。そのため個々の症例での NPPV の適応判断の根拠となるデータが乏しく、客観的な判断が難しいのが現状である。

びまん性肺胞出血は、主に血管炎を原因とし、肺胞内に血液の浸出を生じ血痰、低酸素血症を来す稀な症候群である^{5~8)}。原因疾患は多岐にわたるが、今回の症例で最多の顕微鏡的多発血管炎の年間発症率は欧米では 3~8.4 人/百万人と報告されている⁹⁾。肺胞出血のみならず、急速進行性糸球体腎炎による腎不全を伴

い、肺腎症候群を呈し重症化する症例が多い予後不良の疾患である⁹⁾。今回我々は、びまん性肺胞出血という稀な病態のみを対象として解析を行うことで、単一病態の重症度によって急性低酸素性呼吸不全に対するNPPVの有効性を予見可能か否かについて考察した。

今回の症例は、すべて急性呼吸不全を呈し、低流量酸素投与では酸素化が保てなくなった症例である。その中で7割の患者においてNPPVが行われたが、NPPVにより気管挿管を回避できたのはそのうちの3例(42.8%)であった。これはAntonelliらの報告における、重症市中肺炎やARDSにおける気管挿管回避率とほぼ同等の数値である⁴⁾。全身型のDAHの死亡率は45%にも及ぶ予後不良の疾患であり⁹⁾、そのうちの重症呼吸不全例だけをエントリーした結果であると考えられる。

NPPV成功群とNPPV失敗群(気管挿管移行、即気管挿管およびNPPVのまま死亡例を含む)の比較において重要であったのは陽圧換気開始後の $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比であり、陽圧換気適応前の酸素化には有意差が認められなかった。NPPV成功例では、NPPVにより $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比が3時間以内に 125.7 ± 60.7 から 222.6 ± 31.8 と著明な上昇が認められたが、失敗例ではむしろ低下した。NPPV成功群ではday 2には FiO_2 を0.46まで低下させることができた。すなわち、NPPV禁忌でない例では、NPPVは妥当であるが、その効果判定は短時間ですべきであると考えられる。

さらに、NPPV成功群では、入院時のSAPS IIスコアが有意に良好であった。DAHの基礎疾患である血管炎症候群では、腎不全や多臓器不全の合併が重要な予後因子となる。そのような複数臓器の不全例でのNPPVは失敗例が多くなり、生命予後も不良であると考えられる。

Antonelliらは、ARDSに対するNPPVの有用性について多施設におけるサーベイランスの結果を発表している²⁾。その中で、NPPV開始1時間後の $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比 >175 、SAPS II 34以下の両者を満たす症例のNPPV失敗率は24%、両者とも満たさない症例では78%のNPPV失敗率であったと報告している。我々の症例でも、NPPV症例のうち、この2つの条件を満たした2例は成功、両者とも満たさなかった3例はすべて気管挿管人工換気に移行しており、びまん性肺胞出血による急性低酸素性呼吸不全症例においてほぼ同様の判断が行える可能性を示唆している。

本研究の問題点として、まず稀な疾患を対象とし症例数が少ないことが挙げられる。ALI/ARDSを対象とした場合、外傷、呼吸器感染症、呼吸器以外の感染症、敗血症性ショックなど、病態のみならず予後が極めて多種多様な疾患が含まれ、解釈を困難にする可能性がある。DAHのみを対象としたことで対象疾患の不均一性は減らせるものの、さらに多くの症例で検討する必要があると考えられる。もう一点は、後ろ向き研究であり、呼吸管理の方針が均一でない可能性が挙げられる。なかでも、NPPVから気管挿管人工換気に移行するための基準は主治医の裁量によるもので、統一された基準は存在しない。気管挿管が必要な症例に、NPPVを長期に適應することにより予後を悪化させる可能性があることが、抜管後呼吸不全の症例や¹⁰⁾、その他の急性呼吸不全の症例でも指摘されている¹¹⁾。Antonelliらは過去の前向き検討で、 $\text{FiO}_2 = 0.6$ で PaO_2 65torr未満の症例には気管挿管を行う基準を用いているが^{2,4)}、今回の症例のNPPV失敗例において、 $\text{FiO}_2 > 0.6$ の状態でも平均5.8日間NPPVを継続施行されていた。呼吸困難のためNPPVに耐えられなかった例を除外すると、NPPVからIPPVに移行した例は2例のみであり、早期にIPPVに移行すれば予後が改善できたかを検討するには症例数が不十分であった。さらに、即気管挿管された3例すべてが死亡している点からは、原疾患の重症度が予後を決めていた可能性も高い。しかし、2例のうち1例が生存、1例は死亡し、生存例のNPPV施行期間は4日であるのに対し、死亡例は11日とより長かった。NPPVからIPPVへの移行の見極めが予後に重要である可能性は否定できない。DAHによる低酸素性呼吸不全の呼吸管理においては、NPPVの有効性を見極めは短期間で行い、著効しない症例では直ちに気管挿管に移行する方針が適切であることが示唆される。

IV. 結 語

本研究により、びまん性肺胞出血による急性呼吸不全に対するNPPVの適應は、NPPVにより速やかに酸素化の改善が得られる症例かつ、全身状態が良好な症例であり、不応例には早期にIPPVに移行することを検討する必要があると考えられた。

参考文献

- 1) Nava S, Hill N : Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 2009 ; 374 : 250-259.
- 2) Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al : A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007 ; 35 : 18-25.
- 3) Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al : Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure : a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 ; 168 : 1438-1444.
- 4) Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al : Predictors of failure of invasive positive ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure : a multi-center study. *Intensive Care Med*. 2001 ; 27 : 1718-1728.
- 5) Specks U : Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 ; 13 : 12-17.
- 6) Lara AR, Schwarz MI : Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest*. 2010 ; 137 : 1164-1171.
- 7) Primack SL, Miller RR, Muller NL : Diffuse pulmonary hemorrhage : clinical, pathological, and imaging features. *Am J Roentgenol*. 1995 ; 164 : 295-300.
- 8) Rabe C, Apperodt B, Hoff C, et al : Severe respiratory failure due to diffuse alveolar hemorrhage : clinical characteristics and outcome of intensive care. *J Crit Care*. 2010 ; 25 : 230-235.
- 9) 日本循環器学会 : 血管炎症候群の診療ガイドライン. *Circulation Journal*. 2009 ; 1-66.
- 10) Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al : Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *New Engl J Med*. 2004 ; 350 : 2452-2460.
- 11) Demoule A, Girou E, Richard JC, et al : Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006 ; 32 : 1756-1765.

**Non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure
: lesson from respiratory care for diffuse alveolar hemorrhage**

Eisuke GOTO, Reina TANAKA, Keisuke KOJIMA, Hidenori ICHIYASU, Hirotsugu KOHROGI

Department of Respiratory Medicine, Faculty of Life Science, Kumamoto University

Corresponding author : Eisuke GOTO

Department of Respiratory Medicine, Faculty of Life Science, Kumamoto University
1-1-1 Honjo, Kumamoto, 860-8556, Japan

Key words : NPPV, acute respiratory failure, ARDS, diffuse alveolar hemorrhage

Abstract

Efficacy of non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) for acute respiratory failure has been established in cardiogenic pulmonary edema and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. However, the indications for acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS) and other diseases involving a variety of etiologic pathogenesis remain to be established. To investigate the indications for NPPV in acute respiratory failure, we retrospectively analyzed 10 mechanically ventilated patients with diffuse alveolar hemorrhage (DAH). In 7 of 10 cases, including 1 patient with a do-not-intubate order, NPPV was applied. Three of 7 NPPV patients were successfully weaned from NPPV and later discharged. There were 5 deaths among 6 intubated patients, including 3 with NPPV failure. Patients with successful NPPV showed a significantly higher PaO₂/F_IO₂ ratio (222.6 ± 31.8 vs. 81.7 ± 6.1, p < 0.001) after initiation of NPPV, as well as a lower SAPS II (2nd simplified acute physiology score) score (24.3 ± 3.2 vs. 40.0 ± 3.64, p < 0.05). On day 2, F_IO₂ levels in patients with successful and non-successful NPPV were 0.46 and 0.93, respectively. It took 5.8 days to decide to perform tracheal intubation in patients with NPPV failure. Severe hypoxemia without rapid improvement after NPPV initiation and a high SAPS II score with multiple organ failure were important signs of NPPV failure. Early tracheal intubation should be considered for these patients.