

□委員会報告□

# 本邦における急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) の予備的実態調査

多治見 公 高\*<sup>1</sup> 武 澤 純\*<sup>1</sup> 松 川 周\*<sup>1</sup>  
 磨 田 裕\*<sup>1</sup> 妙 中 信 之\*<sup>1</sup> 氏 家 良 人\*<sup>1</sup>  
 天 羽 敬 祐\*<sup>1</sup> 今 泉 均\*<sup>2</sup> 岡 元 和 文\*<sup>2</sup>

## はじめに

最近、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) の生命予後が改善してきたことが報告されている。Milbergらは自施設で1983年から1993年に発症したARDSの生命予後を遡及的に調査し、1990年代に入って死亡率が暫時低下してきたことを示した<sup>1)</sup>。また、Morrisらは、体外循環による呼吸補助の有効性を検討した臨床研究で、対照群と治療群には生命予後に有意な差は認めなかったが、いずれの群の死亡率も過去の報告よりも低いことを示した<sup>2)</sup>。さらに、Hicklingらは permissive hypercapniaによりARDSの生命予後が改善したことをAPACHE II scoring systemのデータベースと比較し推測している<sup>3)</sup>。このように、過去の治療成績と比較して得られる結論は、治療法を決断する場合の根拠とはなり得ないが、治療成績の推移を知るうえでの重要な知見である。

一方、本邦においてはARDSに関する疫学的調査や大規模な臨床研究の報告は皆無で、過去の治療成績がまったく保存されていない。したがって、治療成績の変遷を知ることは不可能である。このような状況の背景には、第一に、本邦においては疾患の疫学的調査の重要性が認識されていないことと、それゆえに調査を行うための基盤が整っていないことが挙げられる。第二には、新しい治療法や薬剤が導入された場合にも、その有効性は一施設内の少数の症例を対象に、動脈血酸素分圧などの生理学的数値を指標とし、その短時間

の変化の検討が主に行われてきたことがある。もちろん、これらの研究にも意義はあるが、ARDSの生命予後に関する情報が蓄積されていないことは残念ながら事実である。

新しい治療法が承認されるには、無作為二重盲検比較臨床試験により科学的に有効性を示す証拠が必要であることはいうまでもないが、その臨床試験の企画には疫学調査の情報が不可欠である。日本呼吸療法医学会・急性呼吸不全実態調査委員会は、集中治療室での人工呼吸症例の疫学的調査を行うことを目的として設置された。今回は、人工呼吸管理に関する大規模なデータベース作成の企画にあたって、予備的に行われた調査からARDSの実態を報告し、今後の本邦におけるARDSに関する臨床試験のあり方を提言する。

## 対象と方法

調査は1995年1月1日から同年6月30日までの6カ月間に、日本呼吸療法医学会・急性呼吸不全実態調査委員会の委員の施設と協力施設である、札幌医科大学救急集中治療部、東北大学集中治療部、東京医科歯科大学集中治療部、帝京大学救命救急センター、横浜市立大学集中治療部、名古屋大学集中治療部、大阪大学集中治療部、宮崎医科大学集中治療部、熊本大学救急部・集中治療部の集中治療室で行われた。調査対象は、機械換気を施行された、一歳未満を除外した全症例とした。ただし、今回の検討は、調査対象からacute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II scoring system<sup>4)</sup>では生命予後評価ができない16歳未満の症例を除外して行った。

方法は、医師記録、集中治療室記録、胸部X線

\*<sup>1</sup> 日本呼吸療法医学会・急性呼吸不全実態調査委員会

\*<sup>2</sup> 研究協力者

写真などの資料から委員会で作成した調査表（前回の報告：人工呼吸第14巻56頁表1）に従い週及的に情報を収集し、下記の事項に関して検討した。

### 1) 重症度と生命予後評価

個々の症例の重症度として、APACHE II scoring system を用いて、集中治療室入室後24時間でのAPACHE II score と予測死亡率を求めた。治療成績は、病院での実際の死亡率（実死亡率）を平均予測死亡率で除して求めた標準化死亡率（standardized mortality ratio: SMR）により評価した。

なお、平均予測死亡率は、個々の症例の予測死亡率の平均値として求めた。また、実死亡率の算出には病院退院時の転帰を用いた。

### 2) ARDS の定義

ARDS の定義には、American-European consensus conference on ARDS の基準を用いた<sup>5)</sup>。これに従い、「集中治療室入室期間中の最も悪いP/F ratio」が200以下で、かつ、その時の胸部単純X線写真の所見が両側びまん性浸潤影を示した症例から、診断名と手術名の情報により心疾患を除外しARDSとした。なお、胸部単純X線写真の所見はMurrayのLung Injury Score<sup>6)</sup>のX線スコアに従い情報を収集した。その中で「alveolar consolidation in all 4 quadrant」を選択したものを、両側びまん性浸潤影とみなした。

### 3) ARDS の頻度と生命予後

全対象症例に対するARDSの頻度および、その重症度と生命予後を調査した。また、ARDS症例における診断名、性別、年齢についても調査した。

### 4) ARDS 症例の集中治療室入室経路と生命予後

ARDS症例において入室経路の違いによる生命予後を検討した。入室経路は、「一般病棟」、「救急外来」、「他院から転送」、「手術室」に分けて調査した。

### 5) ARDS 症例の入室前と退室後の呼吸管理

ARDS症例において入室前と退室時の呼吸管理についても検討した。呼吸管理の方法を、「機械換気」、「酸素投与のみ」、「なし」、に分けて重

症度と生命予後を調査した。

### 6) ARDS に対する治療と生命予後

ARDSに対する薬物治療と体外循環による呼吸補助が生命予後に与える影響に関して、それらの治療法を施行した群と非施行群とを比較検討した。薬物療法の薬剤として、「蛋白分解酵素阻害剤」、「ステロイド」、「その他の薬剤」に関して、使用の有無を調査した。また、補助的治療としては、「NO吸入」、「ECLA」、「ECMO」の施行と「サーファクタント投与」の有無を調査した。

### 7) 統計的検討

今回は、予備的調査で症例数が少ないために統計学的検討は行わなかった。

## 結 果

### 1) ARDS の頻度と生命予後

全症例963例中16歳以上の症例は886例で、その内、転帰に関する情報収集で、集中治療室転帰が得られたのは884例あった。この884症例のAPACHE II scoreは16.7で、実死亡率は16.8%であった。

ARDSの基準を満たした症例は72例(8.1%)で、平均APACHE II scoreは25.6で、実死亡率は69.4%(50/72)であった。ただし、集中治療室退室時転帰が生存で病院退院時転帰の情報が得られなかった7例を生存とみなした。平均予測死亡率は50.6%で、SMRは1.25であった。なお、集中治療室での実死亡率は55.6%(40/72)であった。

### 2) ARDS 症例の背景

ARDS全症例の平均年齢は62±12歳であった。死亡例は61±13歳、生存例は64±9歳であった。性別は男性49例、女性23例であった。

### 3) ARDS の集中治療室入室経路と生命予後

「救急外来」から入室となった症例は9例で、実死亡率77.8%(7/9)、平均予測死亡率71.2%、SMR1.09であった。「一般病棟」から入室となった症例は35例で、実死亡率74.1%(26/35)、平均予測死亡率52.9%、SMR1.40であった。「他院から転送」された症例は9例で、実死

注1) 「」内は、情報収集時に用いた設問あるいは選択肢を示す。

亡率66.7% (6/9), 平均予測死亡率40.7%, SMR 1.64であった。「手術室」から入室となった症例は19例で, 実死亡率57.9% (11/19), 平均予測死亡率41.6%, SMR 1.39であった。重症度としての平均予測死亡率を比較すると, 救急外来から入室した群がもっとも重症であったが, 治療成績をSMRで比較すると, 他の入室経路の群よりも良好であった。一方, 入室経路が「他院から転送」と「一般病棟」であった群のSMRが高かった。

#### 4) 入室前と退室後の呼吸管理

集中治療室入室前に, すでに機械換気が施行されていた症例は46例 (64%) で, 実死亡率67% (31/46), 平均予測死亡率49.3%, SMR 1.36であった。機械換気が施行されていなかった26症例では実死亡率73% (19/26), 平均予測死亡率は53.1%, SMR 1.37であった。

集中治療室退室時転帰が生存であった症例数は32例で, この中で退室時に機械換気が継続されていた症例数は15例 (47%) で, 平均予測死亡率は52.8%であった。これに対し退室時の呼吸管理が酸素投与のみであった15例では29.0%であった。

退室時に機械換気が継続されていた15例のうち6例が病院内で死亡した。なお, 生存した9例には病院での転帰の情報が得られなかった3例が含まれている。

#### 5) ARDSに対する薬物治療および補助的治療と生命予後

呼吸不全に対する薬物療法が「なし」の症例数は36例で, その実死亡率は69%, 平均予測死亡率は51%であった。「蛋白分解酵素阻害剤」は19% (14/72) に, 「ステロイド」は24% (17/72) に使われていた。蛋白分解酵素阻害剤使用例の死亡率は71%, 平均予測死亡率は54%であった。ステロイド使用例では, 実死亡率71%, 平均予測死亡率56%であった。薬物療法を施行しなかった群と, 蛋白分解酵素阻害剤使用群, ステロイド使用群のSMRは, おおの1.37, 1.32, 1.38であった。

「NO吸入」は2例, ただし内1例はECLAと併用, 「ECMO」は3例, 「ECLA」は2例に施

行されていた。これらの治療法を施行された6例の実死亡率は100%で, その平均予測死亡率は47.9%であった。「サーファクタント」を使用した症例はなかった。

## 考 察

最近ARDSとその誘因となる敗血症に対する新しい治療法が, 欧米を中心に次つぎに開発され, その有効性の評価を目的とし, 無作為化比較臨床試験が盛んに行われている。本邦では, これらの治療法が紹介されるが, 無秩序に臨床的検討が行われているのが現状である。また, 本邦においては, 世界的には承認されていない多くの薬剤が臨床使用されており, それら薬剤の許認可が科学的な情報に基づいていないとの指摘がある。一方では, 各国において独自に行われてきた薬剤の臨床試験の結果を, 世界的に共有し得るものとするための統一基準の作成が進んでいる。いずれにしても, 本邦においても国際的評価に耐えうる無作為化比較臨床試験の実施が必要であり, それを目標とした基盤の整備が望まれる。

#### 1) ARDSに関する臨床試験企画上の問題点

本邦でARDSに関する無作為化比較臨床試験の企画とその実施を困難にしている理由を考えてみる。第一には, ARDSは, 種々の疾患や病態から二次的に発症し, また病期の上からも終末期に発症することも少なくない。したがって呼吸不全の程度が等しくても, その生命予後を一律には予測できない。この問題点の解決を目的とし発達してきたのがAPACHE scoring systemをはじめとするprognostic scoring system (PSS)であるが, そのPSSに関する理解が深まっていない。第二に, 集中治療医学が未成熟なために, ARDSの誘因となった原疾患の治療を担当している臨床各科の主治医が, 一般病棟において機械換気を施行している施設も多く, 呼吸管理の専門家が系統的にその実態を把握することが難しい。第三に, 学術団体での医師の活動は, いわゆる医局を単位とし, その単位を越えての大規模な調査や臨床試験を遂行するための努力を怠ってきた。その他にも, 大規模な調査や臨床試験を行うために必要となる人的資源に対する経費や, その育成

に必要な経済的援助が得られにくいことなどが挙げられる。このような困難な状況において、日本呼吸療法医学会に急性呼吸不全実態調査委員会が平成7年に設置され活動を開始したことには大きな意義がある。

臨床試験を企画するにあたってもっとも重要なことは、対象となる疾患あるいは病態の罹患率などの実態を知ることであろう。前述したように、本邦においてはARDSの年間発症数などの基本的な疫学的情報は集積されてこなかった。そこで、本調査では人工呼吸管理症例に対するARDSの頻度を求めた。しかし、この頻度は調査対象とした集中治療室の運営形態に依存するもので、必ずしも本邦での人工呼吸症例に対するARDSの頻度を正確に反映したものとはいえない。今後、本邦でのARDSの正確な発症頻度を把握するには、集中治療室に入室せずに一般病棟で呼吸管理を受けている症例もあること、医療制度として規模は異なるが同じ機能を持つと考えられる病院が多く存在することを考慮し、病院あるいは地域全体を対象とした調査が必要であろう。

## 2) ARDS症例の生命予後

次に生命予後に関して考察する。ARDSの死亡率は報告により異なるが、それはARDSの定義があいまいであったことと、敗血症、重症外傷、肺炎、ショックなどさまざまな疾患あるいは病態が原因となって発症するために、その生命予後の評価が難しいことに起因していると考えられる。本調査では、上記の問題点を解決すべく開催されたAmerican and European Consensus Conference on ARDSが提唱した定義を用いた。また、異なる基礎疾患が混在する群の生命予後評価として、APACHE II scoring systemにより個々の症例の予測死亡率を求め生命予後評価に用いることで、過去の報告と比較可能な形式での情報収集に努めた。今回の調査結果を過去の報告と比較してみると、72例の平均予測死亡率は50.6%で、Hickling KGらがpermissive hypercapniaの研究<sup>3)</sup>で対象としたARDSの53.5%とほぼ同じ重症度と推測しうる。そこで、両者の実死亡率を直接比較すると、Hicklingらの26.4%に対し、今回の結果では69.4%とかなり高い値

を示した。これをSMRで比較するとHicklingらの0.4に対し1.37であった。また、Milberg JAらの報告<sup>2)</sup>では、1993年のARDSのAPACHE II scoreは22で、今回の72例の25.6とほぼ同じ重症度であるが、死亡率は36%で、今回の結果と比較してかなり低値である。以上より、本邦におけるARDSの生命予後が欧米と比較し悪いことが推測される。

Knausらは、17,440症例のAPACHE IIIデータベースから423例の急性呼吸不全を抽出し、ARDSの生命予後を規定する因子を検討した<sup>7)</sup>。その結果、ARDSの生命予後には集中治療入室前に、その症例が治療を受けた部署の違いが影響することを示し、ARDSの生命予後評価を行う場合にはそれを考慮すべきであると結論している。今回の調査においても、搬入経路の違いが生命予後に大きく影響し、一般病棟から入室した症例の予後が不良であった。このことは、ARDSの予後に、原疾患と呼吸不全に対する集中治療の開始時期が影響する可能性を示している。そこで、人工呼吸管理が集中治療室内で開始されたか否かを検討すると、入室時に機械換気が施行されていた割合は64%で、術中管理の継続として機械換気が施行されて入室となった手術室からの症例を除外しても51%であった。今回は、集中治療室入室前にいた部署にどのくらいの時間滞在したかは調査していない。したがって、人工呼吸管理開始前に入室することが可能であったかどうか、そうすることで生命予後が影響を受けるかどうかは不明である。また、退室時の呼吸管理は集中治療室を生存退室した症例の47%が機械換気が施行された状態で退室し、さらにその40%が退室後に病院内で死亡していた。これは、生命予後を指標として含めた臨床試験の企画にあたっては、集中治療室退室後の追跡と、入室経路の影響を考慮する必要があると思われる。さらに、集中治療に関わる入室基準等の運営上の問題点や集中治療医の存在が、生命予後に与える影響を詳しく検討することも必要であると考えられる。また、その結果があつて初めて集中治療室での医療の役割を議論することが可能となる。

### 3) ARDS の治療

最後に ARDS に対する治療について考察する。最近、ARDS に対して新しい治療薬が登場し臨床使用されているが、いまだに無作為比較臨床試験が行われていないものもある。今回の調査では、薬物治療としてステロイドと、本邦でのみ臨床使用されている蛋白分解酵素阻害剤についてまた、補助的な治療として、NO 吸入、extracorporeal membran oxygenation (ECMO), extracorporeal lung assist (ELCA), サーフアクタント吸入に関して使用頻度と生命予後を調査した。その結果、これらの薬剤と治療法はかなりの頻度で使われているが、ARDS に対する有効性は見出せなかった。今後、これら有効性の示されていない治療法の無秩序な臨床使用は控え、無作為化比較臨床試験を企画し、その有効性を厳密に再検討する必要があると思われる。

### 4) おわりに

以上、日本呼吸療法医学会・急性呼吸不全実態調査委員会が行った人工呼吸症例の予備的疫学調査の中から、ARDS の実態について検討した結果を報告した。今回の調査から明らかのように ARDS は一施設では多くの症例を集めることが困難であり、臨床試験には多施設での協力が必要となる。本邦では、製薬会社主導のいわゆる治験が多施設で行われることはあるものの、学術的な調査や研究を、いわゆる関連病院の枠を外れて行う努力はされてこなかった。そこで、医学の学術団体は、医学の発展に寄与し社会に貢献するために存在する専門家による集団であることを自覚し、許認可の問題とは別な観点から、疫学調査や臨床試験に積極的に関与すべきことを提言する。

### 参考文献

- 1) Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, et al : Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) : 1983-1993. JAMA 273 : 306-309, 1995
- 2) Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al : Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome [see comments]. Am J Respir Crit Care Med 149 : 295-305, 1994
- 3) Hickling KG, Walsh J, Henderson S, et al : Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia : a prospective study. Crit Care Med 22 : 1568-1578, 1994
- 4) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al : APACHE II : a severity of disease classification system. Crit Care Med 13 : 818-829, 1985
- 5) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al : The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 149 : 818-24, 1994
- 6) Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al : An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 138 : 720-723, 1988
- 7) Knaus WA, Sun X, Hakim RB, et al : Evaluation of definitions for adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 150 : 311-7, 1994