

□呼吸管理の工夫□

Permissive hypercapniaによる呼吸管理

多治見公高* 広沢邦浩* 池上之浩*
小林国男* 松本昭憲** 佐久間隆***

はじめに

機械的人工換気で発生する高い気道内圧が肺を傷害することは、多くの基礎的研究により明らかにされている¹⁾。筆者らは、急性肺炎に起因する急性肺損傷 (acute lung injury: ALI) を高い気道内圧で人工換気したため、人工換気に起因する肺損傷 (ventilation-induced lung injury) と考えられる多数の小さな囊胞性病変を生じた一例を経験し (図1, 図2), 高い気道内圧は ALI に新たな傷害を起こし adult respiratory distress syndrome (ARDS) へと進行させる危険因子であると考えるに至った。

この ventilation-induced lung injury の発生を避けるために、気道内圧を低く保つさまざまな工夫がなされ、airway pressure release ventilation (APRV)²⁾ や intermittent flow expiratory ventilation (IFEV)³⁾ などの新しい換気様式が報告してきた。また、人工肺を併用することで人工呼吸器が行う換気量を減らし肺を安静に保つ呼吸管理法も推奨され、体外循環による extracorporeal CO₂ removal with low frequency positive pressure ventilation (ECCO₂R-LFPPV)⁴⁾ や extracorporeal lung assist (ECLA)⁵⁾ などが実際に臨床で使われ、さらに静脈内留置式人工肺 intravenous oxygenator (IVOX)⁶⁾ の臨床研究も開始されている。また、炭酸ガス産生量を減少させる目的で、低体温法を呼吸管理に導入し人工呼吸器の換気量を軽減させる試みも報告されている。

る。
手術？ 呼吸？

しかし、これらの呼吸管理法は Paco₂ を正常値に保つことを目標としていたため、気道内圧の上昇を抑えることが十分できず、また手技による侵襲が大きいなどの問題点が残された。これに対し、発想を転換し Paco₂ の目標値を 40 mmHg としないことで気道内圧を低下させ ventilation-induced lung injury の発生を防止する呼吸管理法が注目されている。

1. 現在までの報告

Paco₂ の正常化を目標としない人工呼吸管理法は、1984年にDarioliら⁷⁾が25例の喘息重積発作を対象として機械的調節低換気 (controlled mechanical hypoventilation) を施行し barotrauma の発生頻度と死亡率を有意に低下させたと報告したことに始まる。その後1990年にHicklingら⁸⁾は50例のARDSを対象として、low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia (permissive hypercapnia) を施行し、死亡率を acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II scoring system から予測される値より低下させることができたと報告した。1993年にはReynoldsら⁹⁾が小児の熱傷に起因するARDSをpressure controlled ventilation (PCV) による permissive hypercapnia で救命したことを報告した。一方、本邦では1993年に佐久間ら¹⁰⁾が機械的調節低換気で重症カリニ肺炎による呼吸不全症例を救命したことを報告している。また1994年には、筆者¹¹⁾がPCVでpermissive hypercapniaを施行し、Hicklingらと同様にAPACHE II scoreing systemにより検討し permissive hypercapnia の有効性を示唆した。

* 帝京大学救命救急センター (〒173 東京都板橋区加賀2-11-1)

** 松村総合病院救急医療センター (C.M. みどりや)

*** 福島県立医科大学麻酔科

表 1 当施設での重症呼吸不全に対する呼吸管理のプロトコール

換 気：換気モードは PIP を 35(40)cmH₂O に制限した，pressure controlled ventilation。

その結果，換気量が減少し高炭酸ガス血症を生じても容認する。

呼吸数が毎分 30 回を超えたときには，筋弛緩剤の投与を考慮する。

酸素化：PEEP で調節し FI_{O_2} を 0.6 以下に保つ。

PEEP は 15(20)cmH₂O 以下とする。

2. ALI における換気と PIP

機械的人工換気で最高気道内圧 (peak inspiratory pressure : PIP) を規定するのは，人工呼吸器で設定する一回換気量と患者の肺コンプライアンスと気道抵抗である。一回換気量は患者が必要とする分時換気量と換気回数により決まる。そこで，分時換気量は患者の炭酸ガス産生量と Paco_2 の目標値により決定される。通常の人工換気では，一回換気量を 10~15 ml/kg に設定し Paco_2 が 35~40 mmHg となるように換気回数が設定される。しかし，敗血症や重症外傷などを誘因とした全身性炎症反応症候群¹²⁾の一部として起こる ALI では，代謝亢進による炭酸ガス産生量が増加するために， Paco_2 の目標値を 40 mmHg とすると通常より多くの換気量が必要となる。これに加えて，肺コンプライアンスの低下が起こるために ALI では PIP が上昇し ventilation-induced lung injury が発生しやすくなる。

そこで，ALI における ventilation-induced lung injury の発症を予防しうる PIP 値はいかが問題となる。しかし，基礎研究はあるものの臨床例で ventilation-induced lung injury を起こす PIP の危険値を明確に示した報告はない。最近の Society of Critical Care Medicine と American College of Chest Physician の機械的人工換気にに関するコンセンサスカンファレンスのガイドラインでは動物での基礎研究に基づいた値として 35 cmH₂O を示しているが¹³⁾，筆者らは 40 cmH₂O の制限で重症呼吸不全症例を救命した経験がある¹⁰⁾。

3. 酸素化障害と PIP

肺における血液酸素化障害の治療は PEEP と

FI_{O_2} を上げることで行われる。酸素化障害が進行して高い PEEP を必要とした場合に，一回換気量が一定であれば PIP を上昇させることになる。したがって，permissive hypercapnia で PIP を制限すると PIP と PEEP の圧差として行われる換気は減少することとなる。そこで，換気も考慮したうえで適切な PEEP をどこに設定するかが問題となる。

重症呼吸不全に対する過剰な PEEP が酸素化能の改善に無効なことはしばしば経験される。このことは最近の集中治療画像の進歩により，び慢性と考えられていた ARDS の肺病変が，実際に荷重側に強く起こり均一な病変ではないこと¹⁴⁾（図 3, 図 4），過剰な PEEP は非荷重側の正常肺を過伸展することで換気血流不均衡を悪化させることが，形態学的に裏付けられている¹⁵⁾。そこで，筆者らは permissive hypercapnia 施行中には高い PEEP を避け 15~20 cmH₂O 以下としている。

一方，高濃度酸素が肺に酸素中毒を発生されることはよく知られた事実であり，筆者らは FI_{O_2} は 0.6 以下として厳守している。そこで，permissive hypercapnia 施行中の低酸素血症をどこまで容認するかが問題となる。現在，筆者らは動脈血酸素分圧で 55 mmHg 程度の低酸素血症は容認している (permissive hypoxemia without hypoxia?) (図 5)。それは，低酸素血症の治療目標は酸素供給量の維持であり，ヘモグロビン量を正常値上限とし心拍出量を増加させることで対処すべきと考えているからである。また，permissive hypercapnia による pH の低下は酸素解離曲線を右方移動させ，肺での酸素摂取には不利であっても，組織への酸素放出には有利になると考えられる。Permissive hypercapnia でかつ

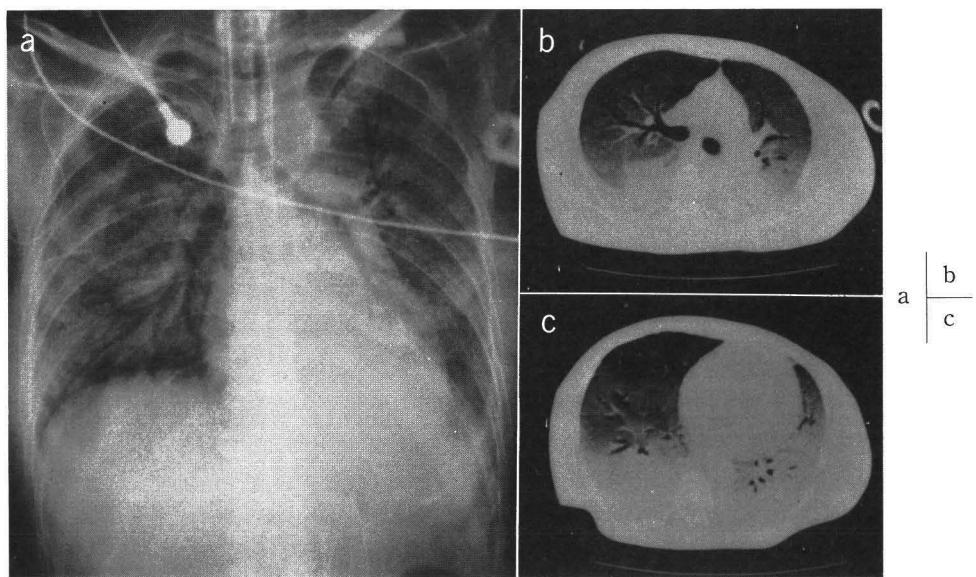


図 1 炭酸ガス分圧の正常化を目標とした機械的人工換気により barotrauma を合併した症例；65 歳。女性。急性肺炎。a : 搬入時、人工呼吸開始時の XP ; 両側肺に airbronchogram を伴うび慢性浸潤影を認める。b, c : 同上, CT ; 荷重側肺の高濃度領域を認める。

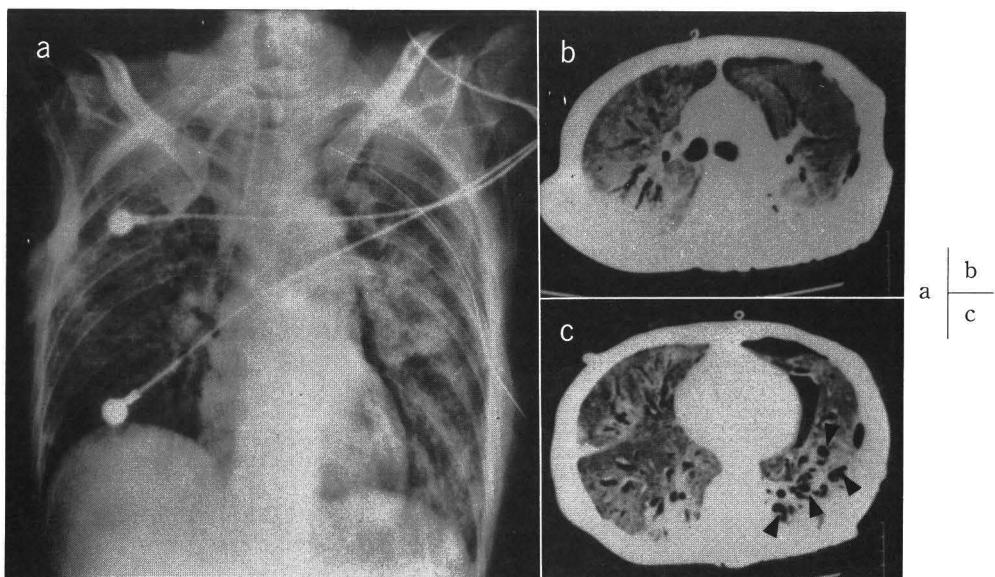


図 2 図 1 と同一症例；a : 背臥位での長期機械的人工換気後の XP ; 両肺のび慢性浸潤影は改善していない。b, c : 同上, CT ; 両側に少量の気胸を認める。肺野は全体に淡い高濃度を示している。左肺下肺に多数の小さな囊胞性病変（矢頭）が認められる。

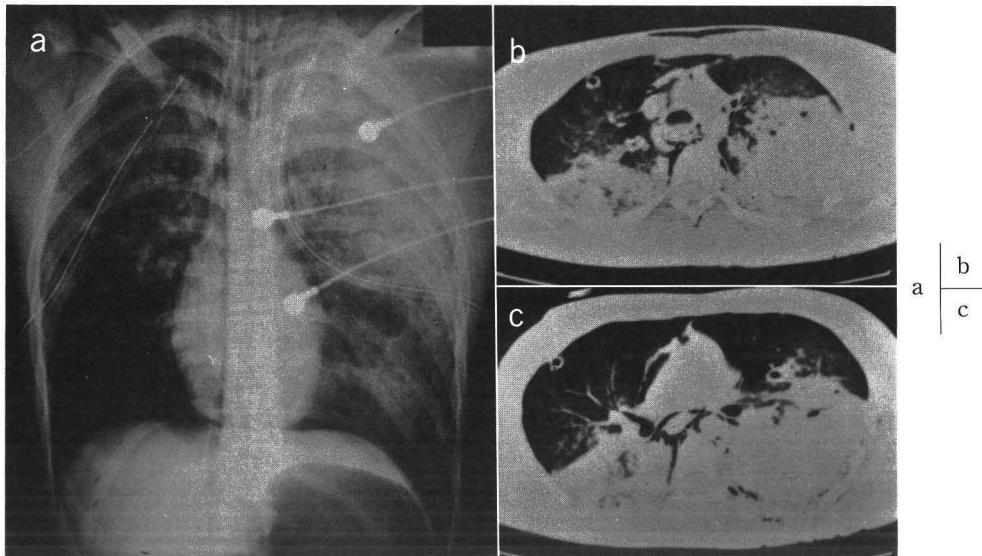


図 3 17歳、男性。両側性重症肺裂傷。a : permissive hypercapnia 導入時（受傷直後）の XP；両側の気胸、右肺挫傷、左肺破裂および血胸を認める。b, c : 同上、CT；両側の背側部を中心にはほぼ均一な高濃度領域が認められる。（池上之浩、多治見公高、廣沢邦浩ほか：空洞性病変から膿胸、気管支胸膜瘻を形成した重症肺裂傷の1例。呼吸（印刷中）、1994より引用）

permissive hypoxemia で呼吸管理を行う場合には酸素解離曲線が右方移動していることと、動脈血が酸素解離曲線の急峻な部分にあり少しの分圧の変化にたいして飽和度は大きく変わるために、酸素のモニターは分圧ではなく含量あるいは飽和度で行うべきである。?

4. 換気モード

Permissive hypercapnia 施行時の換気モードは、volume controlled ventilation (VCV) で一回換気量を制限するか、PCV で PIP の設定を低くするかの二つの方法が考えられる。現在までの報告では、Darioli ら⁷⁾は VCV で一回換気量を 8~12 ml/kg、換気回数を 6~10 回/分に設定し PIP を 50 cmH₂O に制限している。Hickling ら⁸⁾は VCV の synchronised intermittent mandatory ventilation (SIMV) を用い一回換気量と換気回数は低く設定し PIP を 30 から 40 cmH₂O に制限している。一方、筆者ら¹¹⁾は SIMV で

PCV を用い設定圧を 40 cmH₂O とすることで PIP を制限し、自発呼吸が 30 回/分を越えた場合には筋弛緩薬の投与も考慮し調節呼吸での PCV としている。

現在、permissive hypercapnia 施行中の換気モードに関しての研究報告はない。炭酸ガス蓄積を容認しても限度があり、換気および酸素化の効率よい換気モードについての検討が必要である。また、自発呼吸をどこまで温存するかの検討も重用であろう。筆者らは、調節呼吸に移行する目安を 30 回/分としているが、その理由は過剰な呼吸筋による酸素消費量の増加を抑制したいことと、呼気時間の短縮による auto-PEEP の発生を回避したいためであるが理論的根拠は乏しい。

5. 炭酸ガス蓄積をどこまで容認できるか

慢性閉塞性肺疾患では高炭酸ガス血症でも、循環動態は安定し意識障害も認めないことが多い。一方、急性の炭酸ガス蓄積では循環動態の変動が

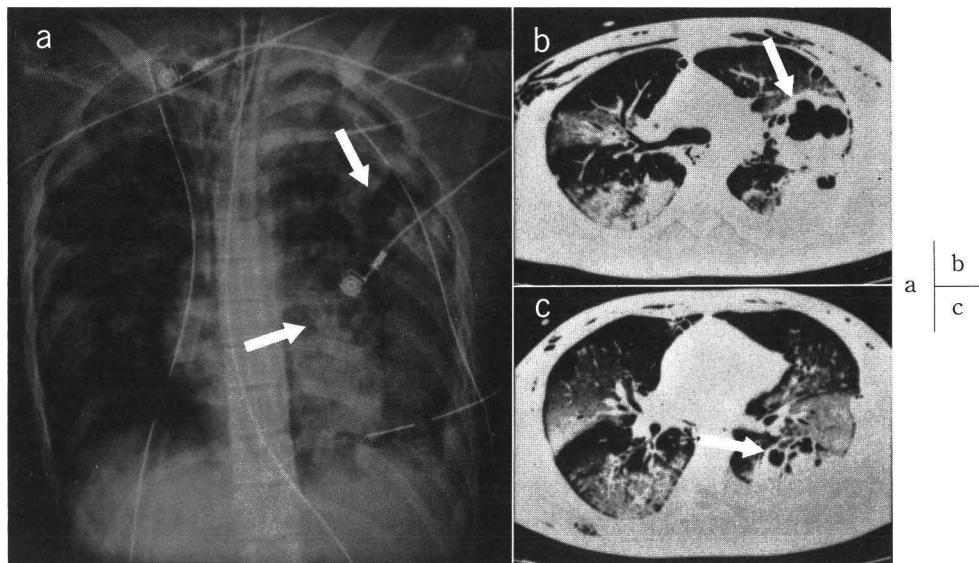


図 4 図 3 と同一の症例、a : permissive hypercapnia 終了時の XP ; 両側肺にび慢性浸潤影を認める。左肺に多発性の囊胞性病変（矢印）がある。b, c : 同上, CT ; 右肺に淡い濃度域, 左肺に多発性の空洞性病変（矢印）が認められる。（池上之浩, 多治見公高, 広沢邦浩ほか：空洞性病変から膿胸, 気管支胸膜瘻を形成した重症肺裂傷の1例。呼吸（印刷中), 1994 より引用)

起こることはよく知られている。この違いは呼吸性アシドーシスが代謝性に代償されるには数時間が必要とし pH の変化に差があるためと説明される。したがって炭酸ガス蓄積の許容限界は, Paco_2 値ではなく生体にとって安全に許容しうる pH の低下により決めるべきである。しかし, 呼吸性アシドーシスが代謝性に代償される場合に脳脊髄液 pH と血液 pH に差が生じることから, 血液 pH をモニターとして permissive hypercapnia を施行するのは危険かもしれない。

生体には pH の恒常性維持機構として緩衝系が存在し, このことからもアシドーシスが侵襲であることに間違はない。そこで呼吸性アシドーシスを重炭酸ナトリウムで補正すべきかが問題となるが, 議論はあるが報告がない。一方, 代謝性アシドーシスでは重炭酸ナトリウムによる補正の意義は否定されている。筆者らは急性循環不全による乳酸アシドーシスの場合に pH が 7.20 以上であれば重炭酸ナトリウム投与などのアシドーシス

自体に対する治療は行っていないことから, permissive hypercapnia 施行中の pH の許容範囲を 7.20 以上としているが, 経験的なもので理論的根拠は乏しい。

なお, 現在までに筆者らが permissive hypercapnia を施行した症例の中で, 最も高い Paco_2 は 177 mmHg, 最も低い pH は 7.04 でその時の HCO_3^- は 32.0 であった¹⁰⁾。

6. 臨床研究の問題点

Ventilation-induced lung injury に関する研究は, 動物を用いて組織学的および生理学的に検討され, その存在は立証されている。しかし ARDS の最終的な肺病変の成立と予後には多くの因子が関与しており, permissive hypercapnia の有効性を臨床研究で示すことは難しい。

Permissive hypercapnia に関する臨床研究での問題点を列挙する。(第一に, さまざまな病態や疾患に続発する ALI の発症機序に何らかのメ

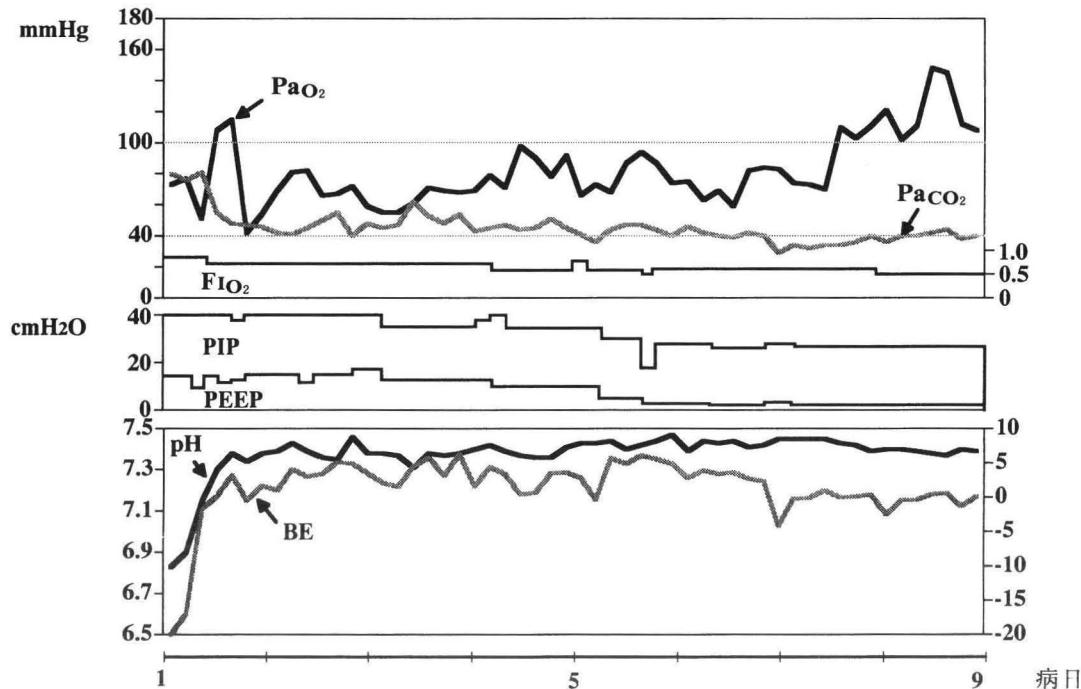


図 5 図 3, 4 と同一症例。Permissive hypercapnia, permissive hypoxemia を施行した呼吸管理の経過。PIP を 40 cmH₂O 以下, PEEP を 20 cmH₂O 以下, FIO_2 を 0.5 以下に制限した。その結果として生じた、軽度の PaCO_2 上昇と PaO_2 低下は容認している。(池上之浩, 多治見公高, 広沢邦浩ほか: 空洞性病変から膿胸, 気管支胸膜瘻を形成した重症肺裂傷の1例. 呼吸 (印刷中), 1994より引用)

ディエータが関与することはほぼ間違いない事実であるが, ALI が重症化し ARDS となる過程に関与する因子は複雑かつ多数で, 相互の関係は明確になっていない。人工呼吸に関係する因子だけでも, 院内肺炎の合併, 酸素中毒, 過大な気道内圧, 過剰な肺気量, 不動化, などがあり, ARDS の最終像を見てその成立に高い PIP がどの程度関与したかを知ることは難しい。したがって, permissive hypercapnia で PIP を制限しても, その効果を評価することは困難である。

(第二に), 従来は人工呼吸法の評価には動脈血ガス分析値が用いられてきたが, permissive hypercapnia では PaCO_2 を有効性の指標とする意義が無い。さらに, permissive hypoxemia での管理では短時間での酸素化能の変化で検討することの意義も少ない。

(第三に), 臨床研究を成立させるためには, 統計

学的検討に耐える症例数が必要である。本邦においては ARDS の発生頻度についての疫学的調査はなされていないが, 筆者の印象としては欧米と比較して低いと思われる。その理由の一つとして, ARDS の誘因の中で最も高い割合を占める敗血症の重症度が欧米と比較して低いことが考えられる¹⁶⁾。筆者の施設で permissive hypercapnia を必要とした症例数は 1 年 6 カ月で 8 例で, 同期間の人工呼吸症例の 2% 程度である¹¹⁾。このような少ない症例数では, 従来の方法を対照群とした比較検討は不可能である。

最後に, ARDS は背景となる疾患や病態がさまざままで, 呼吸不全の重症度は原疾患の予後とは必ずしも一致しない。したがって, 転帰を指標として ARDS に対する呼吸管理の有効性を検討することは難しい。Hickling ら⁸⁾と筆者¹¹⁾が用いた APACHE II scoring system では, 集中治療室

入室患者を対象とし個々の症例の予測死亡率を求めることが可能であり、異なる疾患が混在する2群の予後の差を、実際の死亡率を平均予測死亡率で除した標準化死亡率で比較することで評価できる¹⁷⁾。また、臨床経験や基礎的研究で新しい方法が従来の方法より優れていると判断される場合には、1群で予後を APACHE II scoring system のデータベースと比較し評価することもできる。しかし、現在用いているデータベースは1985年に米国で収集されたものであり、この間の医学の進歩、国による医療制度および人種の違いを考慮すると、正しい評価をするためには本邦での新しいデータベースが必要である。

現在までの permissive hypercapnia に関する報告は retrospective な研究や症例数の少ない検討であり、真に有効性を立証しているとはいがたい。現在、欧米のいくつかの施設で permissive hypercapnia の有効性についての prospective な臨床研究が始まっている。本邦でも今後、ventilation-induced lung injury の回避に permissive hypercapnia が有効であることを検討するための multi-center prospective randomized controlled study が行われることを期待する。

参考文献

- 1) 寺崎秀則：ARDS と ventilation-induced lung injury. ICU と CCU 17 : 1089-1094, 1993
- 2) 多治見公高：APRV と BIPAP. 集中治療 2 : 257-263, 1990
- 3) 西田伸一, 多治見公高, 広沢邦浩ほか：Intermittent flow expiratory ventilation を使用した外傷性急性肺障害の1例. 日救急医会誌 4 : 251-255, 1993
- 4) Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al : Low-frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. JAMA 256 : 881-886, 1986
- 5) Tajimi K, Kasai T, Nakatani, et al : Extracorporeal lung assist for patient with hypercapnia due to status asthmatics. Intensive Care Med 14 : 588-589, 1988
- 6) Mortensen JD : An intravenous caval blood gas exchange (IVCBGE) device, a preliminary report. Trans Am Soc Artif Intern Organs 33 : 570-573, 1987
- 7) Darioli R and Perret C : Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. Am Rev Respir Dis 129 : 385-387, 1984
- 8) Hickling KG, Henderson SJ and Jackson R : Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 16 : 372-377, 1990
- 9) Reynolds EM, Ryan DP and Doody DP : Permissive hypercapnia and pressure-controlled ventilation as treatment of severe adult respiratory distress syndrome in a pediatric burn patient. Crit Care Med 21 : 944-947, 1993
- 10) 佐久間隆, 多治見公高, 広沢邦浩ほか：機械的調節低換気で管理した重症カリニ肺炎の1例. 呼吸 12 : 1176-1180, 1993
- 11) 多治見公高：重症呼吸不全症に対する permissive hypercapnia の意義について；APACHE II scoring system による予後評価. 呼吸 13 : 164-169, 1994
- 12) Members of the american college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference committee. American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20 : 864, 1992
- 13) Slutsky AS : Consensus conference on mechanical ventilation—January 28~30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. Intensive Care Med 20 : 64-79
- 14) Gattinoni L and Pesenti A : ARDS ; The non-homogenous lung ; facts and hypothesis. Crit Care Dig 6 : 1-4, 1987
- 15) Gattinoni L, Pesenti A and Bombino M : Relationships between lung computedtomographic density, gas exchange and PEEP in acute respiratory failure. Anesthesiology 69 : 824-832, 1988
- 16) 窪田達也：呼吸不全とステロイドーその2.

- Scope 32(3) : 18-19, 1993
- 17) 多治見公高：APACHE の特徴と有用性. 集中治療 5 : 681-690, 1993
- 18) 池上之浩, 多治見公高, 広沢邦浩ほか：空洞性病変から膿胸, 気管支胸膜瘻を形成した重症肺裂傷の1例. 呼吸 (印刷中), 1994
-