

特 集

肺保護療法の最適化をめざす

気管挿管下人工呼吸と肺保護戦略：LTVの先にあるものは？

小谷 透

キーワード：肺保護換気戦略, LTV, PEEP, recruitment, airway pressure release ventilation

1. 人工呼吸器関連肺損傷と肺保護換気戦略

急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) は様々な原因により血管透過性 (非心原性) 肺水腫が急性発症し重症低酸素血症をもたらす疾患群である。ARDSに対する治療で気管挿管下人工呼吸療法は欠かせない治療法であるが、数多くの動物研究の結果から、不適切な人工呼吸により人工呼吸器関連肺損傷 (ventilator-associated lung injury : VALI) という ARDS と同様の病態を生じることが証明された。

VALI の発生機序は、肺胞の過伸展と虚脱再開通が人工呼吸により繰り返し行われることである。VALI を回避するには、肺胞の過伸展や虚脱を起こしにくい換気設定が重要であり、肺保護換気戦略という概念が提唱されている。米国 ARDS ネットワークが提案した一回換気量とプラトー圧の制限による低容量換気 (lower tidal ventilation : LTV) は肺保護換気戦略の 1 つであり、LTV により VALI が回避され ARDS の生命予後を改善した¹⁾ ことは記憶に新しい。

その後、ARDS だけでなく、人工呼吸を行う患者への肺保護換気戦略の必要性が検討されている。例えば、常に肺保護を行うべきという意見²⁾、予定手術では不要という意見³⁾、侵襲の大きな手術に限り肺保護を念頭に置くべき⁴⁾、という 3 つに分かれ統一された見解は得られていない。しかし、医療者は人工呼吸療法が「両刃の剣」となりうることをよく理解しなければならない。

ヨーロッパ集中治療医学会 (European Society of Intensive Care Medicine : ESICM) は 2011 年に ARDS の新たな定義を発表⁵⁾ するとともに、呼吸不全の重症度により治療強度を変えることを提唱した⁶⁾。この中で、LTV は ARDS 全般に適応する基本戦略と位置づけられている。

2. 虚脱領域を再開通させる理由

ARDS 肺の特徴は、横隔膜近傍の背側領域を中心とした不均一な障害像や虚脱である。この部位は解剖学的に肺血管が多く重力により血流が集中する領域であることから、換気の低下は血流と換気のミスマッチにつながり低酸素血症の原因となる。周辺臓器である心臓・腹部内臓器からの圧迫や肺水腫により増加した肺自身の重量により虚脱しやすく、虚脱すれば肺内シャント率が増加し吸入酸素濃度上昇では対応できない重症低酸素血症をもたらす。虚脱再開通性 VALI も発生しやすい。荷重側虚脱領域の再開通は低酸素血症と VALI をともに回避する観点から欠かせない。

また、過伸展を防止するための一回換気量制限は、理論的には (換気できない) 虚脱領域を除いた肺容量にあわせ行うべきだが、理想体重により一律に行われる (6 ~ 8 mL/kg)。この結果、虚脱領域が広範な症例では既開通領域の受け持つ換気量を十分に減少させることができず肺局所の過伸展につながる可能性がある⁷⁾。無気肺ではもとの肺容量の 1/4 に減少するといわれ⁸⁾、広範囲の虚脱により残された (正常) 肺領域がすでに代償性に過伸展している可能性もある。つまり、虚脱

表 1 低容量換気戦略

1. 一回換気量 ; 6 ~ 8 mL/kg (理想体重)

理想体重の計算

男性 ; $50.0 + 0.91 \times (\text{身長 cm} - 152.4)$

女性 ; $45.5 + 0.91 \times (\text{身長 cm} - 152.4)$

2. プラトー圧 $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$

3. FiO_2 に応じた PEEP 設定表

Conservative approach

FiO_2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
PEEP (cmH ₂ O)	5	5 ~ 8	8 ~ 10	10	10 ~ 14	14	14 ~ 18	18 ~ 24

Aggressive approach

FiO_2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
PEEP (cmH ₂ O)	12 ~ 14	14 ~ 16	16 ~ 18	18 ~ 20	20	20 ~ 22	22	22 ~ 24

領域の再開通は、虚脱再開通性 VALI だけでなく、既開通領域の過伸展による VALI 回避の点からも重要である。

しかし、現在の肺保護換気戦略では虚脱防止策について有効性の認められた方法は確立されていない。

3. LTV の問題点と限界

一般に低酸素血症に対し陽圧換気を用いて介入する場合、 FiO_2 か換気圧設定のうちいずれかあるいは両方を上昇させることしかない。このうち、 FiO_2 は 0.6 以下が肺保護のための条件とされる。重症例では $\text{FiO}_2 > 0.6$ であることが多く、他の換気設定により肺保護を試みるしかない。換気圧設定については、現時点で LTV 戰略の有用性が示されている（表 1）。PEEP は 2 つのうちどちらを選択してもよい。しかし、この表に示された数値はいわゆる expert opinion であり、動物研究や臨床試験により実証されたものではない。

ARDS の死亡率とプラトー圧（=肺胞内圧）には正の相関が認められる。ただし、プラトー圧が 25 から 30cmH₂O の区間では死亡率は大きく変動しなかった⁹⁾。PEEP は表 1 のとおり最大 24cmH₂O まで設定可能であるが、Assist/Control など強制換気モードを使用する場合は、15cmH₂O を超える PEEP は臨床現場で使用されていない¹⁰⁾。その理由は、プラトー圧に上限がある以上、PEEP 上昇により PEEP に上乗せする換気圧（=最大吸気圧 - PEEP）が小さくなり、一回換気量が維持できなくなるからである。いいかえれば、LTV では、プラトー圧 30cmH₂O、PEEP 15cmH₂O の範囲内で $\text{PaO}_2 \geq 55\text{mmHg}$ を達成できなければ、別の手段

を選択せざるをえない、ということになる。

LTV は肺保護換気戦略という概念を臨床現場で遂行する具体的な方法として登場した。しかし、前述したとおり、虚脱再開通性肺傷害への十分な対策とはなっておらず、肺保護戦略の一部に対応するだけの不十分な方法である。その問題点と限界を再認識する時期に来ている。

4. 虚脱領域の再開通のためには？

虚脱肺の再開通には、理論的には、肺保護換気戦略に反する高圧（30 ~ 50cmH₂O）が必要となる。また、虚脱肺の再開通には時間の要素も重要である。簡易的な再開通手法として知られるリクルートメント手技(recruitment maneuver) では、気道内圧 30cmH₂O を 30 秒 (30/30 法) や 40cmH₂O で 40 秒 (40/40 法) といった高圧と長時間の組み合わせが用いられている。循環動態や鎮静状態に注意しながらリクルートメント手技を行うのは 1 案である。再開通が得られた後に不十分な PEEP により再虚脱を起こすこともあり設定に留意する。ARDS におけるリクルートメント手技の臨床的有効性は確認されていないが、腹部大手術での肺保護換気戦略の有用性を示した研究⁴⁾ では、30/30 法が 30 分ごとに使用されており、肺保護戦略の有用性に寄与したと考えられる。

リクルートメント手技が無効であった場合、代替の換気モードで虚脱領域の再開通を試みる場合にも同様の工夫が必要となる。再開通のための高い換気圧と長い換気時間、再虚脱防止のための高い PEEP 設定である。このような特殊な換気を行うには、人工呼吸器に

あらかじめ備えられたさまざまな設定制限をクリアしなければならず、しばしば特別な人工呼吸器が必要となる。たとえば、2秒の吸気時間を設定しようとした場合、通常換気モードでは逆比設定（吸気時間>呼気時間）ができないので、呼気時間も2秒以上必要となり換気回数が15回／分以下に制限される。

再開通ができない場合には、肺保護のためのプラト一圧などの制限を超えて換気するか、代替の換気モードを使用するか、人工呼吸そのものを断念し体外循環（ECMO）に移行するか、を選択することになる。虚脱肺を再開通できれば、再びA/CによるLTV戦略が使用できる。

5. LTVの先にあるものは？

Assist/Control（A/C）など通常の強制換気モードによるLTVに固執すれば、より侵襲性の高い換気設定（高いプラト一圧）を行うしかない。2009年のインフルエンザA-H1N1の大流行時には、換気モードを変えず最大圧を上昇させた結果気胸を合併し、陽圧換気が継続できない状況に追い込まれた症例が多数発生した。米国胸部学会（American Thoracic Society: ATS）は急遽緊急避難的療法（salvage therapy）として複数の換気モードを提唱した（後述）。インフルエンザ肺炎に限らず重症例に対し肺保護戦略を行うためにはA/C以外のモードが必要となる可能性を示唆している。

一般に、酸素化と平均気道内圧は正の相関を示す。平均気道内圧には、最大吸気圧、PEEP、吸気時間、呼気時間、吸気／呼気比、換気回数が影響する。低酸素の著しい重症例に新たな換気モードを用いるうえで、より低い換気圧で高い平均気道内圧が得られれば効果的で肺保護的な設定と評価できる。APRV（airway pressure release ventilation）、2相性気道内陽圧（biphasic positive airway pressure: BIPAP）や逆比換気（inverse ratio ventilation: IRV）は、吸気（高圧）時間の自由度が高いことからより低い圧で平均気道内圧の上昇が期待できる点で共通している。例えば、プラト一圧30cmH₂O、PEEP 15cmH₂OのPC-A/Cで得られる平均気道内圧は18～19cmH₂Oであるが、同じ圧設定でI/E比が2:1のIRVにすれば22～24cmH₂Oの平均気道内圧が得られる。Phighが30cmH₂OのAPRVでは平均気道内圧は28～29cmH₂Oとなる。逆にいえば、これらの換気モードにより最大圧を下げることが可能となる。BIPAP

はtrigger windowやpressure supportなどの換気補助の適応基準など細かい点がメーカーにより異なり解説が複雑となるため本稿では割愛する。

APRVの詳細については本誌に掲載された特集（25巻2号）をご覧いただきたい。APRVはATSがsalvage therapyとして推奨した換気モードの一つであった。IRVについては1980年代後半に重症呼吸不全患者を対象にしたコホート研究で、換気圧が低下でき循環器系に影響の少ない酸素化改善の手段として報告された^{11, 12)}。臨床では多数使用されたようであるが、大規模研究¹¹⁾やレビュー^{13, 14)}は少なく、特に2000年に肺保護換気戦略が発表されて以降はその侵襲的な数値設定のためかほとんど見られなくなった。APRV/IRVが盛んに研究された1980～90年代と現在とを比較すると人工呼吸器の性能は飛躍的に進歩したため、異なる結果が得られる可能性がある。ECMOという究極の治療手段が見直される中、A/CによるLTVとの間をつなぐ手段として、これらの換気モードの重要性を今一度見直す時期に来ていると考える。

6. APRV/IRV使用上の注意点

今回紹介した2つの特殊な換気モードは危機的な状態にある低酸素血症患者を対象に行うsalvage therapyであり、生存率改善を示す臨床研究はない。慣れないモードであるので、重症例でいきなり使用しても安全に使いこなせないだろう。使用する場合は以下の点に注意すべきである。

- 1) これらのモードを使用する前に、通常換気モードに抵抗性であることを確認する¹⁵⁾。
- 2) 吸気（高圧）時間、呼気（低圧）時間を確実に設定する（トリガにより変更されないこと）。
- 3) IRVは気胸など合併症回避の観点からpressure control（PC）を推奨する。
- 4) 再開通を達成し、高圧管理を維持する必要がなくなければ、特にIRVでは、直ちに安全域に向け設定を変更する。APRVは、A/CやSIMVに変更することなく、CPAPに移行し離脱が可能である¹⁶⁾。
- 5) 開始当初は麻薬を中心とした鎮静を十分に行う（Richmond Agitation-Sedation Scaleで-3程度）。ただし、（PC-IRVであれば）筋弛緩薬は必ずしも必要としない。APRVは自発呼吸を温存することでさらなる酸素化改善が期待できる。

- 6) 内因性 PEEP が発生するため循環動態の変化に注意する。末梢気道閉塞が疑われる症例では適応につき十分に検討する。

筆者の施設の経験では、IRV 開始後 2、3 日のうちに酸素化改善が得られ肺保護換気戦略の圧設定範囲内に変更できる症例は救命率が高い。人工呼吸により肺傷害が改善することはなく、前述のとおりプラトー圧上昇と死亡率には正の相関があることから、ECMO の適応を検討しつつ、原疾患の治療に努めることが基本戦略となる。

7. 最 後 に

ベルリン定義の普及により重症例が臨床現場で明確に区別されるようになれば、salvage therapy の有効性に目標をおいた質の高い臨床研究が行われ、その適応や限界が明らかにされるであろう。APRV も IRV もともに大規模臨床研究による再評価が必要である。その結果、重症度に応じた治療強度の選択が可能となり、生命予後の改善につながるのではないかと期待できる。

著者には規定された COI はない。

参考文献

- Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1301-8.
- Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al: Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 922-6.
- Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, et al: The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg.* 2004; 98: 775-81, table of contents.
- Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al: A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med.* 2013; 369: 428-37.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2011; 307: 2526-33.
- Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al: The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 1573-82.
- Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al: Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 160-6.
- Hedenstierna G: Atelectasis during anesthesia: Can it be prevented? *J Anesth.* 1997; 11: 219-24.
- Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al: Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 1241-5.
- Checkley W, Brower R, Korpak A, et al: Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 1215-22.
- Andersen JB: Ventilatory strategy in catastrophic lung disease. Inversed ratio ventilation (IRV) and combined high frequency ventilation (CHFV). *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989; 90 Suppl: 145-8.
- Abraham E, Yoshihara G: Cardiorespiratory effects of pressure controlled inverse ratio ventilation in severe respiratory failure. *Chest.* 1989; 96: 1356-9.
- Marcy TW, Marini JJ: Inverse ratio ventilation in ARDS. Rationale and implementation. *Chest.* 1991; 100: 494-504.
- Shanholtz C, Brower R: Should inverse ratio ventilation be used in adult respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149: 1354-8.
- Chan K, Abraham E: Effects of inverse ratio ventilation on cardiorespiratory parameters in severe respiratory failure. *Chest.* 1992; 102: 1556-61.
- Habashi NM: Other approaches to open-lung ventilation: airway pressure release ventilation. *Crit Care Med.* 2005; 33: S228-40.