

## 特 集

## 肺保護療法の最適化をめざす

## 気管挿管下の人工呼吸と肺保護戦略—HFOV—

長野 修<sup>1)</sup>・芝 直基<sup>2)</sup>・平山敬浩<sup>2)</sup>

キーワード：ARDS, HFOV, 肺保護戦略, stroke volume, open lung

## はじめに

高頻度振動換気 (high-frequency oscillatory ventilation; HFOV) は究極的な肺保護換気法として期待されてきた。成人急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) の領域で 2000 年代半ばまでに行われた RCT<sup>1,2)</sup> では HFOV の有効性を明確には示せず、2010 年の meta-analysis<sup>3)</sup> で肺保護換気としての有用性が示された。しかし、対照群が肺保護戦略でない RCT が多く、通常換気 (conventional ventilation: CV)

の肺保護戦略と HFOV の優劣は不明であった。2007 年から CV の肺保護戦略を対照とした 2 つの大規模 RCT<sup>4,5)</sup> (OSCAR、OSCILLATE) が開始され、2013 年 1 月 New Engl J Med 誌上に公表された。結果は HFOV が優れるというものではなく (表 1)、現状の HFOV が否定された形となった。

しかしながら、CV に肺保護的な CV とそうでない CV があるように HFOV にも肺保護的な HFOV とそうでない HFOV が存在する可能性はある。実際に、HFOV の有効性を示したとする RCT も存在する<sup>6)</sup>。そのため

表 1 OSCAR<sup>4)</sup> と OSCILLATE<sup>5)</sup> における baseline data と予後

	OSCAR		OSCILLATE	
	HFOV (n=398)	CV (n=397)	HFOV (n=275)	CV (n=273)
<b>Baseline data</b>				
APACHE II	21.8±6.0	21.7±6.1	29±8	29±7
Probability of death	0.44±0.1	0.43±0.19	—	—
Primary ARDS	76.6%	75.9%	74.2%	76.2%
V <sub>T</sub> (mL/kg)	8.7±3.5*	8.3±3.5*	7.2±1.9 <sup>#</sup>	7.1±1.8 <sup>#</sup>
Pplat (cmH <sub>2</sub> O)	—	—	29±6	29±7
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	11.4±3.5	11.3±3.3	13±3	13±4
P/F ratio (mmHg)	113±37	113±38	121±46	114±38
Oxygenation index	—	—	19.6±11.2	19.9±9.3
<b>Outcome</b>				
28 day mortality	—	—	40.4%	28.6%
30 day mortality	41.7%	41.1%	—	—
ICU mortality	42.1%	44.1%	44.7%	30.8%
Hospital mortality	50.1%	48.4%	46.9%	35.2%

\*: ideal body weight   #: predicted body weight   mean±SD

1) 高知大学医学部災害・救急医療学講座

2) 岡山大学医歯薬学総合研究科 救急医学分野

表2 OSCAR<sup>4)</sup> の換気条件など

	Day 1 HFOV (n=370)	CV (n=392)	Day 3 HFOV (n=240)	CV (n=348)
SV (mL) or VT (mL/kg)*	213±72	8.3±2.9	240±75	8.3±3.0
Frequency (Hz)	7.8±1.8	—	7.2±1.8	—
MAP (cmH <sub>2</sub> O)	26.9±6.2	—	25.1±5.4	—
Pplat (cmH <sub>2</sub> O)	—	30.9±11.0	—	28.5±11.2
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	—	11.4±3.6	—	10.5±3.7
P/F ratio (mmHg)	192±77	154±61	217±69	166±63
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	55±17	50±19	56±17	48±13

\* : ideal body weight mean±SD

め、換気条件の異なる HFOV を一括して扱うことは無理があると考えられ、得られたエビデンスをもとに換気条件等を詳細に検討して新たな RCT に繋げる必要がある。

### CV の肺保護戦略と HFOV を比較した RCT

成人 ARDSにおいて CV の肺保護戦略と HFOV を比較した本格的な RCT には、2つの大規模 RCT(OSCAR、OSCILLATE)<sup>4,5)</sup>と 2012 年に Eur Respir J 誌上に発表されたギリシャの中規模 RCT<sup>6)</sup>がある。OSCAR は 2012 年 7 月に予定通り終了した英国の多施設 RCT(29 施設、n=795)で、primary outcome である 30 日死亡率に差がなかった<sup>4)</sup>。OSCILLATE はカナダ等で行われた多施設 RCT (39 施設、n=548) で、中間解析で予後悪化が示され早期に中止された<sup>5)</sup>。一方、ギリシャの RCT<sup>6)</sup>(2 施設、n=125) は気管内ガス吹送 (tracheal gas insufflation; TGI) やカフリーグを併用し、離脱トライアルを連日繰り返すという間欠的な HFOV で生存退院率の改善を示した。以下、3つの RCT について換気条件を中心に見ていく。

#### 1. OSCAR<sup>4)</sup>

日本製の R100(Metran)を用いた初めての RCT で、30 日死亡率に差はなかった (表1: 41.7% vs. 41.1%、p=0.85)。

HFOV 群の初期設定は、平均気道内圧 (mean airway pressure; MAP)=baseline MAP (MAPcv)+5 cmH<sub>2</sub>O、振動数 (frequency)=10Hz、stroke volume (SV; パネル表示値)=100mL、base flow (BF)=20L/min、FiO<sub>2</sub>=1.0、吸気呼気比 (I:E)=1:1 (R100 は I:E=1:1 の固定) とした。ただし、この設定では換気は不十分

であり、アルゴリズムに従って SV を上げ frequency を下げる必要があった (表2: Day 1 の換気条件参照)。また、Day 1 から Day 3 にかけて frequency は低下し SV は増加した (表2)。Day 1~3 の SV (mean)=213~240mL は、体重=70kg なら 3.0~3.5mL/kg、理想体重=60kg なら 3.5~4.0mL/kg 程度と考えられる。一方、MAP (mean) は Day 1: 26.9cmH<sub>2</sub>O、Day 3: 25.1cmH<sub>2</sub>O で、酸素化は CV 群に比べて改善した。

ここで、Day 1⇒Day 3 における frequency 低下 (7.8Hz⇒7.2Hz) と SV 増加 (213mL⇒240mL) について考える。Day 3 までに 370 例中 130 例が HFOV を離脱したと考えられる (死亡を含む)。個々の症例で frequency や SV が変わった可能性はあるが、換気条件が一定であったと仮定すると離脱症例の frequency = 8.9Hz (mean)、SV=163mL (mean) と計算される。そのため、Day 3 までに HFOV を離脱した症例は高めの frequency、小さめの SV で換気した患者群と推察され、換気条件と早期離脱の関連性を想起させる。しかし、生存曲線から死亡例が 30~40 例程度と読み取れるため、個々のデータを基にした再解析が必要である。今後、様々な角度からサブ解析を行うことで新たな知見が得られる可能性が示唆される。

CV 群は、一回換気量 (tidal volume: VT)=6-8mL/kg (理想体重) の pressure control ventilation (PCV) とし、2000 年に発表された ARDS network study<sup>7)</sup> の FiO<sub>2</sub>:PEEP table に従って PEEP を設定した。具体的には、FiO<sub>2</sub>:PEEP (cmH<sub>2</sub>O)=1.0:24-18、0.9:18-14、0.8:14、0.7:14-10、0.6:10、0.5:10-8、0.4:8-5、0.3:5 である。Day 1 の吸気プラトー圧 (plateau pressure: Pplat)=30.9cmH<sub>2</sub>O (mean)、PEEP=11.4cmH<sub>2</sub>O (mean)、VT=8.3mL/kg (理想体重、mean) であった (表2)。

表3 OSCILLATE<sup>5)</sup> の換気条件など

	Day 1 HFOV (n=270)	CV (n=271)	Day 3 HFOV (n=256)	CV (n=260)
ΔP (cmH <sub>2</sub> O) or V <sub>T</sub> (mL/kg) <sup>#</sup>	86.7±7.82	6.1±1.3	85.1±9.5 <sup>\$</sup>	6.6±1.8
Frequency (Hz)	5.5±1.0	—	6.8±2.0 <sup>\$</sup>	—
MAP (cmH <sub>2</sub> O)	31.0±2.6	24.0±4.0	25.9±6.8	19.6±6.4
Pplat (cmH <sub>2</sub> O)	—	32.3±5.7	—	27.2±8.1
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	—	18.0±3.2	—	13.4±4.5
FiO <sub>2</sub>	0.62±0.19	0.64±0.20	0.50±0.16	0.45±0.14
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	83.6±38.3	93.9±51.8	78.2±21.3	73.5±17.7
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	45.7±15.2	51.6±17.0	50.7±15.3	45.5±10.8

<sup>#</sup> : predicted body weight    <sup>\$</sup> : n = 202 mean ± SD

## 2. OSCILLATE<sup>5)</sup>

SensorMedics 3100B (CareFusion) を用いた大規模 RCT で、1,200 例を目標としたが中間解析で院内死亡率の悪化が示された（表1：46.9% vs. 35.2%、p=0.005、Risk Ratio = 1.33）。対象は、V<sub>T</sub>=6 mL/kg (予測体重)、PEEP≥10cmH<sub>2</sub>O の PCV で PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio (P/F ratio) ≤200mmHg の moderate-to-severe ARDS である。

HFOV 群では recruitment maneuver (RM; CPAP = 40cmH<sub>2</sub>O、40sec) 後に MAP = 30cmH<sub>2</sub>O で開始し、その後は FiO<sub>2</sub>-MAP table に従って MAP を設定した。具体的には、FiO<sub>2</sub>: MAP (cmH<sub>2</sub>O) = 1.0 : 38-34、0.9-0.7 : 34、0.6 : 34-30、0.5 : 30、0.4 : 30-20 である (MAP の範囲は 38-20cmH<sub>2</sub>O)。回路内圧振幅 (amplitude: ΔP) の目標値は 90cmH<sub>2</sub>O で、frequency は pH>7.25 を維持できる最高値とし、I:E=1:2 とした。Day 1 の MAP = 31.0cmH<sub>2</sub>O (mean) は CV 群より 7.0cmH<sub>2</sub>O 高い (表3)。しかし、CV 群に比べて酸素化は改善しなかった。この点は次項で考察する。Day 3 の MAP = 25.9cmH<sub>2</sub>O (n=256, mean) はすでに CV に移行した 54 例を含むため、HFOV 継続例 (n=202) の MAP は不明である。そこで、仮に CV へ移行した症例の MAP (mean) を CV 群と同じ 19.6cmH<sub>2</sub>O と仮定すると、HFOV 継続例の MAP = 27.6cmH<sub>2</sub>O (mean) と計算される (CV 群との差は 8.0cmH<sub>2</sub>O)。一方、frequency は Day 1 : 5.5Hz、Day 3 : 6.8Hz である (mean、表3)。この継時的变化は OSCAR と逆であるが、カフリーケ併用例の増加(開始直後: 6.7%、翌日: 18%) と高い frequency を志向するプロトコールが関与した可能性が考えられる。

CV 群 (n=273) は、RM (CPAP=40cmH<sub>2</sub>O、40sec) 後に V<sub>T</sub>=6 mL/kg (4~8 mL/kg : 予測体重)、Pplat≤

35cmH<sub>2</sub>O、PEEP=20cmH<sub>2</sub>O の PCV とした。その後の PEEP 設定は FiO<sub>2</sub>: PEEP table に従った。具体的には、FiO<sub>2</sub>: PEEP (cmH<sub>2</sub>O) = 1.0 : 24-22、0.9 : 22、0.8 : 22-20、0.7-0.6 : 20、0.5 : 20-18、0.4 : 18-10、0.3 : 10-5 で、高い PEEP と低い PEEP を比較した北米の RCT (LOVS)<sup>8)</sup> における high-PEEP 群と同じ設定である。結果的に、Day 1、Day 3 の換気条件は OSCAR の CV 群に比べて PEEP は高く V<sub>T</sub> は小さい。

## 3. ギリシャの RCT<sup>6)</sup>

早期 ARDS (PEEP≥8 cmH<sub>2</sub>O で P/F ratio<150mmHg) を対象に recruitment を主目的として間欠的な HFOV を行った Mentzelopoulos らの RCT (n=125) で、院内死亡率の改善を示した (表4: 37.7% vs. 64.1%、p=0.004)。

HFOV 群は 3100B を frequency = 4 Hz、I:E = 1:2、BF = 30~40L/min で用い、換気改善と酸素化改善を目的に TGI とカフリーケを併用した。全例で気管内圧 (tracheal pressure: Ptr) を計測し、Ptr=baseline Ptr + 3 cmH<sub>2</sub>O となるように MAP を設定した。カフリーケは MAP が 3~5 cmH<sub>2</sub>O 下がる程度とし、リーケ作成後に MAP をもとの値に再調整した。TGI のガス流量は baseline の分時換気量の半量 (6 L/min 程度) とし、TGI 併用前後で Ptr が変化しないように MAP を調整した。HFOV 群では Ptr は設定 MAP より平均 6 cmH<sub>2</sub>O 余り低く、baseline MAP = 21.7cmH<sub>2</sub>O (mean) に対し初期 MAP = 29.9cmH<sub>2</sub>O (mean) であった。HFOV 開始後は、① P/F>150mmHg が達成されれば MAP を 1~2 cmH<sub>2</sub>O/hr の速度で 6 cmH<sub>2</sub>O 下げ、② P/F>150mmHg が維持できれば CV へ移行し、③ 移行後に

表4 Mentzelopoulos らの RCT<sup>6)</sup> と MOAT<sup>1)</sup> における baseline data と予後

	Mentzelopoulos et al. <sup>6)</sup> HFOV (n=61)	CV (n=64)	MOAT <sup>1)</sup>	
			HFOV (n=75)	CV (n=73)
Baseline data				
APACHE II	—	—	22±6	22±9
SAPS II	43.5±12.3	43.6±10.9	—	—
Probability of death	0.35±0.23	0.34±0.20	—	—
Primary ARDS	82.0%	78.1%	34.7%	34.7%
V <sub>T</sub> (mL/kg)	6.5±0.6 *	6.5±0.5 *	10.5±1.9 *	10.1±2.8 *
Pplat (cmH <sub>2</sub> O)	30.9±4.2	29.9±3.0	29±6	29±7
MAP (cmH <sub>2</sub> O)	21.7±2.9	20.3±3.3	22±5	23±6
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	14.3±2.5	13.1±3.0	13±3	13±4
P/F ratio (mmHg)	96.5±31.3	106.9±27.7	114±37	111±42
Oxygenation index	26.4±13.5	21.1±8.9	24±15	27±19
Outcome				
28 day mortality	23.0%	51.6%	—	—
30 day mortality	—	—	37.3%	52.1%
60 day mortality	31.1%	60.9%	—	—
Hospital mortality	37.7%	64.1%	—	—

\*: ideal body weight   #: predicted body weight   mean±SD

酸素化が悪化すれば HFOV を再開する、という離脱トライアルを連日繰り返した。離脱成功率は 2 日目までに 30%、4 日目までに 69% である。

CV 群は V<sub>T</sub>=6 mL/kg (5.5~7.5mL/kg; 予測体重)、Pplat≤30cmH<sub>2</sub>O とし、PEEP は ARDS network study<sup>7)</sup> に類似した FiO<sub>2</sub> : PEEP table に従った。具体的には、FiO<sub>2</sub> : MAP (cmH<sub>2</sub>O) = 1.0 : 16-20, 0.9 : 16, 0.8 : 14, 0.7 : 10-14, 0.6 : 10, 0.5 : 8, 0.4 : 5-8 である。

また、両群とも RM (CPAP=45cmH<sub>2</sub>O、40sec、4~6 時間ごと) を 1 日平均 4.7 回行った。

## RCT の比較

### 1. CV 群の換気条件と予後

3 つの RCT において CV 群の換気条件と予後が異なる。換気条件では、OSCAR の V<sub>T</sub> がやや大きく、OSCILLATE だけが高い PEEP を採用した。

高い PEEP と低い PEEP を比較した Briel らの meta-analysis<sup>9)</sup> (3 つの大規模 RCT を解析) では、ARDS (P/F<200mmHg) に限定したサブ解析において high-PEEP 群 (n=951) は low-PEEP 群 (n=941) に比べて予後が改善している (院内死亡率: 34.1% vs. 39.1%, p=0.049, ICU 死亡率: 30.3% vs. 36.6%, p=0.001)。また、腹臥位管理の有効性を示した RCT (PROSEVA; n=466)<sup>10)</sup> も high-PEEP 群と同等の換気戦略を採用し、仰

臥位群の予後は 28 日死亡率 32.8%、90 日死亡率 41.0% である。

OSCAR の CV 群は換気条件が Briel らの meta-analysis<sup>9)</sup> の low-PEEP 群に近いが院内死亡率は 10% 近く高く、やや大きめの V<sub>T</sub> が災いした可能性がある。一方、OSCILLATE の CV 群は high-PEEP 群と同様の換気条件であり、死亡率も同等である。ギリシャの RCT における CV 群は low-PEEP 群と同様の換気条件であるが、院内死亡率は 64.1% と高い。成人 ARDS 26 例 (CV) で CPAP=40cmH<sub>2</sub>O、30sec の RM は炎症性サイトカインの全身循環への translocation を認めないが<sup>11)</sup>、小児 ALI 7 例 (CV) で Pplat/PEEP≤45/30cmH<sub>2</sub>O の RM (PCV) は translocation を惹起している<sup>12)</sup>。そのため、RM の圧過剰 (CPAP=45cmH<sub>2</sub>O) と頻回実施 (平均 4.7 回 / 日) が高い院内死亡率に関与した可能性がある。

以上より、OSCILLATE の CV 群だけが理想的な肺保護戦略を実施し、妥当な予後を示したと言える。このような CV 群の違いには留意が必要である。

### 2. HFOV 群の換気条件と予後

成人 ARDS に対する HFOV の最初の RCT<sup>1)</sup> (MOAT; 3100B, frequency ≈ 5 Hz, I:E = 1:2) では HFOV 群の 30 日死亡率は 37.3% である (表 4)。OSCAR (30 日死亡率 41.7%) も OSCILLATE (28 日死亡率 40.4%)

も MOAT と同等かやや高い死亡率であり、換気戦略としての進歩はない。一方、ギリシャの RCT は 28 日死亡率 23.0%、60 日死亡率 31.1% で進歩が見られる（表 4）。さらに、この 28 日死亡率は OSCILLATE の CV 群よりも低いため CV の肺保護戦略（low VT+high PEEP）に勝る可能性がある。

CV の肺保護戦略では  $V_T=6 \text{ mL/kg}$  が golden standard になっている。しかし、ポンプレスの体外循環装置（iLA、Novalung）による  $\text{CO}_2$  除去を併用した最近の報告では、 $P/F < 150 \text{ mmHg}$  のサブグループにおいて  $V_T=6 \text{ mL/kg}$  群に比べて iLA を併用して  $V_T=3 \text{ mL/kg}$  とした群で ventilator free days の改善を認めた<sup>13)</sup>。そのため、CVにおいて  $V_T$  は小さいほど肺保護効果に優れる可能性があり、HFOV でも SV の大きさは肺保護効果を左右する本質的で重要な問題と考えるべきである。

従来「HFOV は 2～3 mL/kg 程度の小さな SV を用いて」と記述されることが多かったが、これは必ずしも正しくない。前述のように OSCAR は  $SV=3.0 \sim 3.5 \text{ mL/kg}$  もしくは  $SV=3.5 \sim 4.0 \text{ mL/kg}$  であり、frequency がより低い OSCILLATE の SV は OSCAR の SV よりも大きいと考えられる ( $SV \geq 3.5 \sim 4.0 \text{ mL/kg}$ )。Sedeek らの羊の実験（3100B）では、frequency = 4 Hz, I : E = 1 : 1,  $\Delta P = 60 \text{ cmH}_2\text{O}$  で  $SV = 4.4 \text{ mL/kg}$  である<sup>14)</sup>。

一方、ギリシャの RCT は recruitment を主目的とした間欠的な HFOV であるが、カフリークと TGI を併用して換気効率を改善させ SV を最小化する戦略とした (frequency = 4 Hz)。理論的には frequency を上げることで SV をさらに小さくできた可能性があるが<sup>15)</sup>、frequency = 4 Hz のままでした。Mentzelopoulos らは、frequency = 3.5 Hz の HFOV (3100B) において TGI (ガス流量 = 6 L/min 程度) は  $\text{PaCO}_2$  を 15% 程度低下させることを示し、TGI とカフリーク (4～5 cmH<sub>2</sub>O) の併用下で  $SV \leq 200 \text{ mL}$  と推測している<sup>16)</sup>。そのため、ギリシャの RCT は  $SV \leq 3.0 \text{ mL/kg}$  程度と考えられ、OSCAR や OSCILLATE の HFOV 群に比べて低い院内死亡率に寄与した可能性がある。

このように「SV の最小化」は肺保護的な HFOV の必須条件と考えられる。もともと SV が小さいために換気効率が悪い HFOV では、換気効率の改善が SV 最小化への近道である。OSCAR の結果も、R100 を frequency  $\geq 10 \text{ Hz}$ ,  $SV \leq 160 \text{ mL}$  で用いるには補助手段が必要で

あることを示している。カフリークは換気効率を改善する簡便な手段であるが microaspiration の危惧を否定できず<sup>17)</sup>、そのためか OSCILLATE でも併用率は低い。ギリシャの RCT で用いた TGI は酸素化改善効果を併せ持つが<sup>16)</sup>、システムがやや煩雑である。カフリークと同様の機序である tracheal gas aspiration (TGA)<sup>18)</sup> はシステムが比較的単純で、microaspiration の危惧もなく検討の価値がある。換気効率を改善する呼吸回路の変更は未知数である。ポンプレスの体外循環による  $\text{CO}_2$  除去 (iLA、Novalung) の臨床使用が始まれば HFOV との併用は有望であろう<sup>17)</sup>。これらを検討したうえで、frequency  $\geq 10 \text{ Hz}$ ,  $SV \leq 2.0 \text{ mL/kg}$  の HFOV (R100) を検証することが今後の方向性であろう。

なお、R100 でパネル表示される SV (mL) はモデル肺実験で得られた値であり実際の SV は不明である。Y-piece 部分で SV を実測してモニタリングするなどの技術革新が望まれる。

### 3. HFOV における open lung と MAP 設定

OSCAR では HFOV 群の酸素化は CV 群に比べて改善したが<sup>4)</sup>、OSCILLATE では差がない<sup>5)</sup>。ギリシャの RCT では酸素化は HFOV 開始直後から改善した<sup>6)</sup>。MOAT では開始 8～16 時間では改善したが、24 時間以降は両群に差がない<sup>1)</sup>。一般に open lung の達成は酸素化を改善し、肺胞の虚脱・再開通を減少させて肺保護効果を発揮する。Briel らの meta-analysis<sup>9)</sup> では high-PEEP 群で酸素化と予後が改善したが、HFOV と CV では換気中の虚脱・再開通の程度が異なって予後への影響が異なる可能性はある。しかし、少なくとも酸素化の改善を認めない HFOV では open lung が達成されていない可能性が高い。

Open lung の達成には MAP 設定が問題となる。Casserylly ら<sup>19)</sup>は HFOV 施行中の ARDS 7 例 (6 例は肺炎) で肺容量変化を計測し、圧量曲線の呼気脚における最大屈曲点 (point of maximum curvature : PMC) を至適 MAP とする設定法と  $\text{PaO}_2$  に基づく設定法が一致することを示した。そのため、酸素化の改善は open lung を反映し、MAP 設定の指標となりうる。段階的に MAP を下げて  $\text{PaO}_2$  が悪化する時の MAP + 2～3 cmH<sub>2</sub>O を初期 MAP とした David らの case series (n=42; 3100B, 5 Hz, I : E=1 : 2) では、初期 MAP = MAPcv + 8 cmH<sub>2</sub>O であった<sup>20)</sup>。

3100B は I : E = 1 : 1-1 : 2 で設定可能であるが、I : E = 1 : 2 とした報告が多い。しかし、モデル肺実験において I : E = 1 : 2 では特に気道抵抗が高い場合に肺内圧が低下する<sup>15, 21)</sup>。ギリシャの RCT でも設定 MAP と Ptr は 6 cmH<sub>2</sub>O 余り解離し、Ptr = baseline Ptr + 3 cmH<sub>2</sub>O となるように設定した結果、David らの case series<sup>20)</sup> と同様に初期 MAP = MAPcv + 8 cmH<sub>2</sub>O 程度となった<sup>6)</sup>。このような設定 MAP と Ptr の解離に関する Mentzelopoulos ら一連の知見<sup>6, 16)</sup> は重要であり、OSCILLATE でも設定 MAP と Ptr が 6 cmH<sub>2</sub>O 解離したとすれば HFOV 群と CV 群の平均肺内圧はほぼ同等となる。そのために open lung が達成されず酸素化が改善しなかったと考えられる。MOAT では初期 MAP = MAPcv + 5 cmH<sub>2</sub>O とし、24 時間後の設定 MAP は HFOV 群 29 ± 6 cmH<sub>2</sub>O (mean ± SD)、CV 群 23 ± 7 cmH<sub>2</sub>O (同) である<sup>1)</sup>。そのため、同様の状況が推察される。

一方、R100 (I : E = 1 : 1) を用いたモデル肺実験では解離は軽度であり<sup>15)</sup>、OSCAR では初期 MAP = MAPcv + 5 cmH<sub>2</sub>O として酸素化が改善した。R100 を用いた本邦からの報告 (n = 36) も同様に設定し、酸素化は改善している<sup>22)</sup>。そのため、R100 (I : E = 1 : 1) では初期 MAP = MAPcv + 5 cmH<sub>2</sub>O で妥当と言えよう。

RM も open lung に貢献するが、OSCAR では実施せず、OSCILLATE では実施した。ギリシャの RCT で用いた RM (CPAP = 45 cmH<sub>2</sub>O) が圧過剰である可能性はすでに述べた。HFOV 群でも RM を実施しているが、RM の影響が HFOV と CV で異なる可能性は不明である。OSCAR の結果から RM をルーチンで行う必要はないと言えるが、行うならば CPAP ≤ 40 cmH<sub>2</sub>O が適当であろう。

HFOV 離脱時の MAP に関しては、OSCAR は MAP = 24 cmH<sub>2</sub>O、OSCILLATE は MAP ≤ 24 cmH<sub>2</sub>O とし、ギリシャの RCT も MAP ≈ 23-24 cmH<sub>2</sub>O (mean) と推察される。そのため、3 つの RCT で一見同等であるが、3100B (I : E = 1 : 2) における設定 MAP と Ptr との解離を想定すれば平均肺内圧は大きく異なることになる。肺内圧が低すぎれば derecruitment を生じて酸素化が悪化し、離脱過程を遷延させる可能性がある。ギリシャの RCT と異なって離脱過程で RM を実施しなかった OSCILLATE はその可能性が考えられるが、HFOV 実施期間は OSCAR と同等である (ともに中央値 3 日)<sup>4, 5)</sup>。

#### 4. その他

各 RCT で baseline の P/F ratio はほぼ同等であるが、OSCAR よりも OSCILLATE で APACHE II が高いなど重症度が異なり、予測死亡率も異なる (表 1、4)。そのため、各 RCT の結果を単純には比較できない点に注意が必要である。

ギリシャの RCT は間欠的実施である点が他と異なる。連日の HFOV 実施時間は平均約 12 時間 / 日で、通算の HFOV 実施時間は平均約 47 時間程度と推察される<sup>6)</sup>。間欠的な実施と予後の因果関係は不明と言わざるを得ないが、少なくとも早期離脱トライが管理方針の選択肢となる可能性はある。

#### おわりに

CV の肺保護戦略と HFOV を比較した 3 つの RCT について換気条件を中心に検討した。3100B や R100 を補助手段なく単独で用いる現状の HFOV では CV の肺保護戦略に勝る肺保護効果を期待できない。換気効率を改善する何らかの補助手段を併用して SV の最小化を図り、frequency ≥ 10 Hz、SV ≤ 2.0 mL/kg とした HFOV (R100) の有効性を検証する必要がある。

本稿の全ての著者には規定された COI はない。

#### 参考文献

- Derdak S, Mehta S, Stewart TE, et al : High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults. Am J Respir Crit Care Med. 2002 ; 166 : 801-8.
- Bollen CW, van Well GTJ, Sherry T, et al : High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. Crit Care. 2005 ; 9 : R430-9.
- Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al : High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS) : systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010 ; 340 : c2327.
- Young D, Lamb S, Shah S, et al : High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. New Engl J Med. 2013 ; 368 : 806-13.
- Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al : High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. New Engl J Med. 2013 ; 368 : 795-805.
- Mentzelopoulos SD, Malachias S, Zintzaras E, et al : Intermittent recruitment with high-frequency oscillation/tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome. Eur Respir J. 2012 ; 39 : 635-47.

- 7) The acute respiratory distress syndrome network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med.* 2000; 342: 1301-8.
- 8) Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al : Ventilation strategy with using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299: 637-45.
- 9) Briel M, Meade M, Mercat A, et al : Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010; 30: 865-73.
- 10) Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al : Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med.* 2013; 368: 2159-68.
- 11) Talmor D, Sarge T, Legedza A, et al : Cytokine release following recruitment maneuvers. *Chest.* 2007; 132: 1434-9.
- 12) Halbertsma FJ, aneker M, Pickkers P, et al : A single recruitment maneuver in ventilated critically ill children can translocate pulmonary cytokines into the circulation. *J Crit Care.* 2010; 25: 10-15.
- 13) Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al : Lower tidal volume strategy ( $\approx 3\text{ml/kg}$ ) combined with extracorporeal  $\text{CO}_2$  removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS. *Intensive Care Med.* 2013; 39: 847-56.
- 14) Sedeek KA, Takeuchi M, Suchodolski K, et al : Determinants of tidal volume during high-frequency oscillation. *Crit Care Med.* 2003; 31: 227-31.
- 15) 長野 修, 平山敬浩, 芝直基ほか : 成人 ARDS に対する HFOV 導入基準と初期設定. *人工呼吸.* 2012; 29: 186-92.
- 16) Mentzelopoulos SD, Malachias S, Kokkoris S, et al : Comparison of high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation versus standard high-frequency oscillation at two levels of tracheal pressure. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 810-6.
- 17) Lubnow M, Luchner A, Philipp A, et al : Combination of high frequency oscillatory ventilation and interventional lung assist in severe acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care.* 2010; 25: 436-44.
- 18) De Robertis E, Sigurdsson SE, Drefeldt B, et al : Aspiration of airway dead space. A new method to enhance  $\text{CO}_2$  elimination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 728-32.
- 19) Casserly B, McCool FD, Sethi JM, et al : A method for determining optimal mean airway pressure in high-frequency oscillatory ventilation. *Lung.* 2013; 191: 69-76.
- 20) David M, Weiler N, Heinrichs W, et al : High-frequency oscillatory ventilation in adult acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1656-65.
- 21) Pillow JJ : High-frequency oscillatory ventilation : Mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *Crit Care Med.* 2005; 33: S135-41.
- 22) Niwa T, Hasegawa R, Ryuge M, et al : Benefits and risks associated with the RI100 high frequency oscillatory ventilator for patients with severe hypoxaemic respiratory failure. *Anaesth Intensive Care.* 2011; 39: 1111-9.