

## ●総 説●

## ベルリン定義について、知るべきこと

落合亮一

キーワード：急性呼吸促進症候群，欧米コンセンサス会議，疾患定義

## 要 旨

低酸素血症を主症状とする急性呼吸不全である、急性呼吸促進症候群（acute respiratory distress syndrome : ARDS）が紹介されて 40 年以上が経過するが、過去に 2 回その定義が検討された。1994 年に検討された内容は、欧米コンセンサス会議の定義（AECC 1994）であり広く用いられてきた。しかし、より広い疾患概念として急性肺損傷（acute lung injury : ALI）を加えたことで、不要な混乱を生じたとともに、定義内容に曖昧な部分も多かった。そこで、2012 年に、ARDS の定義について再検討が加えられ、ベルリン定義と呼ばれている。

AECC 1994 では、発症のタイミングが曖昧であったため、ベルリン定義では受傷後 1 週間以内の発症とされた。また、肺動脈カテーテルの使用が激減したとともに、ARDS に循環不全を合併する可能性が高いことで、ベルリン定義では肺動脈楔入圧 18mmHg 以下という条件は省かれた。さらに、主症状である低酸素血症の重症度については、P/F 比が用いられ、200-300、100-200、そして 100 未満が、それぞれ軽症、中等症、そして重症の条件とされた。同時に、AECC 1994 では、P/F 比を求める場合の換気条件が決められていなかったが、PEEP>5 cmH<sub>2</sub>O という条件が加えられた。一方、重症 ARDS については、肺・胸郭コンプライアンスや死腔といった肺メカニクスを基にした条件を加えることも提案されたが、測定が煩雑であるにもかかわらず、その感度・特異度が十分ではないことから、ベルリン定義では省かれている。さらに、胸部 X 線所見の曖昧さが議論がされた。疾患定義の見直しに際して、過去の臨床研究の患者データを用いることでその意義を検証するというアプローチは、疾患定義についての新しい方向性を示したものである。

新たな定義を得たことで、ARDS という病態の理解や治療戦略について、今後更なる発展が期待される。AECC 1994 の見直しには 18 年以上を要したため、ベルリン定義の見直しは、より早期に行うことが必要であろう。

## はじめに

低酸素血症を主症状とする急性呼吸不全を David G. Ashbaugh が報告して 40 年以上が経過した。The Lancet に掲載された症例報告は、現在もホームページ上で閲覧可能であるが、胸部 X 線写真の画像が判別不可能なことを除けば、極めて優れた症例報告であることに異論はあるまい<sup>1)</sup>。この症例報告では、12 例の急性呼吸不全が紹介されている。多発外傷が 4 例、ガンシヨッ

トが 3 例、肺炎 4 例、そして急性膵炎が 1 例。多彩な病歴を持つにもかかわらず、多くの共通点が指摘されている。

1. 発症のタイミング：受傷後 48 時間という急性発症であること（中央値）。
2. 低酸素血症を呈すること：SaO<sub>2</sub> 78%（41～87%）（中央値）
3. 頻呼吸であること：中央値 毎分 42 回（20～48）
4. 二酸化炭素の貯留なし：中央値 PaCO<sub>2</sub> 38.5mmHg（22～63mmHg）

東邦大学医学部麻酔科学講座

さらには、画像所見にも共通点が指摘され、ガラス膜形成、びまん性浸潤陰影などが明記されている点が画期的と言える。

本症例報告では、心原性肺水腫や人工心肺後に見られる急性呼吸不全に類似した所見が確認され、新生児呼吸促進症候群 (infantile respiratory distress syndrome : IRDS) に類似の変化と考えられること。このためにサーファクタント欠乏の関与が示唆されること、サーファクタント欠乏による肺コンプライアンス低下が生じること、その結果、無気肺や低酸素血症の改善に PEEP が必要なこと、糖質ステロイドの有効性を予言していることなど、およそ半世紀前にこれほど示唆に富む症例報告のあったことに感銘を憶える。爾来、臨床研究に加えて基礎研究も精力的に行われてきたが、高い死亡率の改善は限られたものであった。

そこで、1994 年、ARDS が定義されて 27 年が経過して初めて、有識者による検討が行われた。欧米の専門医が集結して、ARDS の定義を初めて検討した点が評価されている。つまり、討議された内容は『欧米コンセンサス・カンファレンス 1994 (AECC 1994)』と

して周知の内容であるが、ARDS の重症度分類と治療方針、急性肺損傷という疾患概念の導入、予後に影響を与えるリスク因子、ARDS に関する臨床研究の方針などについて徹底的な検討が行われた<sup>2)</sup>。

1994 年の合同会議で新たに加わった定義に、急性肺損傷 (acute lung injury : ALI) がある。PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比 (P/F 比) をもとに、300mmHg 未満を ALI、200mmHg 未満を ARDS と定義した。つまり、1994 年から 2013 年のほぼ 20 年間は、「心不全を伴わない急性発症の低酸素血症性呼吸不全」というのが疾患定義であり、より重症型の ARDS を内包する ALI を定義したことが多くの混乱を生じる結果に結びついた (つまり、ALI と ARDS がオーバーラップしない、という誤解)。

Ashbaugh が、ARDS を初めて報告してから 40 年以上が経過するが、死亡率を見ると当初の 80% 前後から、現在の 35 ~ 40% へと半減した歴史がある (図 1)<sup>3)</sup>。

このように高い死亡率は、どのような特徴があるのだろうか。

本邦における ARDS の発症率は調査が行われていないため明らかではないが、例えば米国の例をとると図 2

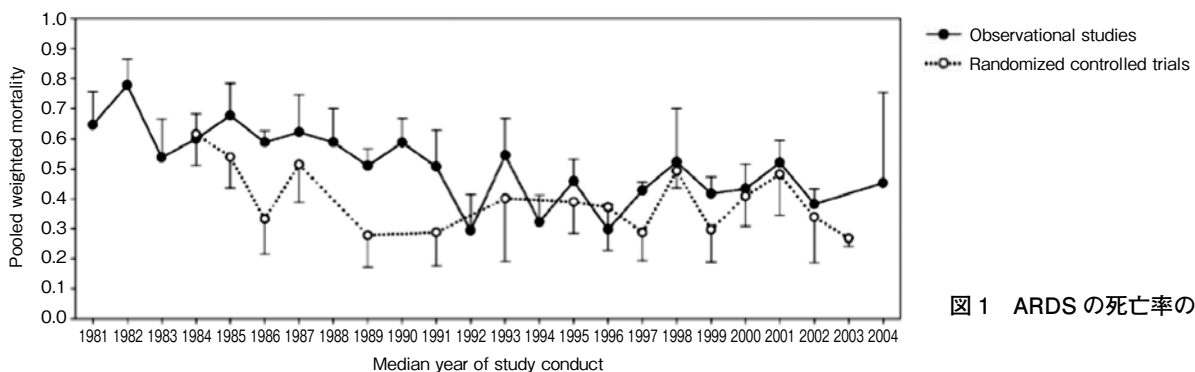


図 1 ARDS の死亡率の変遷<sup>3)</sup>

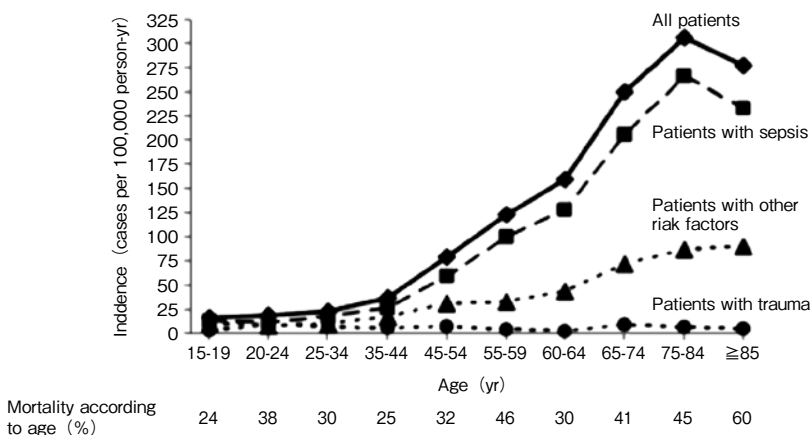


図 2 年齢別 ALI の罹患率と死亡率<sup>4)</sup>

Figure 2. Age- and Risk-Specific Incidence of and Age-Specific Mortality from Acute Lung Injury

Risk-factor categories are not mutually exclusive;  $P < 0.001$  for trend for the comparison of age-specific mortality rates.

に示したように、高齢者ほど罹患率が高いこと、高齢者ほど死亡率が高いこと、そして症例の90%以上で敗血症を合併していること、などが特徴として挙げられる<sup>4)</sup>。

そして、その高い死亡率は、呼吸不全に合併した不全臓器数に依存することが示されている。つまり、呼吸不全のみの場合の死亡率15%が、不全臓器数が1つ増えると40%に、2つ増えると70%にも増加することが示されている<sup>5)</sup>。その中で、循環不全、腎不全、凝固異常がARDSに合併する上位3臓器不全である。つまり、「不全臓器数をいかに増やさないか」がARDS治療の重要なゴールと考えられる。

そこで、2011年にAECC 1994を見直すことになり、ベルリンで会議が開かれたことから、ベルリン定義と呼ばれているが、今回の新たな定義について本稿ではその意義を紹介する。

## I. AECC 1994 の定義

表1にAECC 1994の定義を示した。

発症のタイミングとしては、「急性発症」と述べられているが、受傷後何日（あるいは何時間）という具体的なタイミングについては、明らかにされていない。

酸素化については、呼吸管理の条件、特にPEEPの設定に関係なくP/F<300mmHgをALI、P/F<200mmHgをARDSと定義している。

胸部X線写真では、両側浸潤影とだけ定義されており、その診断基準については、明らかにされていない。

最後に、心不全に伴う肺水腫を除外する目的で、肺動脈カテーテル（pulmonary artery catheter：PAC）データが示されているが、その条件は肺動脈楔入圧（pulmonary artery wedge pressure：PAWP）18mmHg未満とされる。

診療に際しては、病態生理を直接的に証明すること

は難しく、特に、肺における内皮細胞と肺胞上皮、両者への損傷を証明することは難しい。そこで、炎症反応が亢進していることを確認するために、様々なバイオマーカーが測定されている<sup>2)</sup>。

- ▶細胞性：好中球、マクロファージ、単球、リンパ球、接着因子、chemotaxis/chemokinesis
- ▶体液性：メディエータ（サイトカイン、オキシダント、プロテアーゼ、NO、NFκBなど）。

また、ARDS発症の原因（リスク因子）を以下に列挙する。

### ・直接的因子：

- 肺炎
- 胃液の誤嚥
- 毒ガス吸入
- 肺挫傷
- 肺血管炎
- 溺水

### ・間接的因子：

- 敗血症症候群（循環不全、肺外感染症、SIRS、MOFを問わず）
- 重症外傷（非胸部）
- 臍炎
- 重症熱傷
- 非心源性ショック
- 薬物中毒
- 大量輸血に伴う急性肺損傷（TRALI）

こうした膨大な臨床研究、そして基礎研究は、AECC 1994をもとに計画され、知識と経験が蓄積されてきた。この20年近く行われてきた研究成果が、必ずしも治療成績の改善に結びついていないのは、AECC 1994で示されたARDSの定義が普遍性を持たないためではないか、という議論が繰り返行われてきた。その意味で、ベルリン定義は大いに期待された変更といえる。

表1 AECC 1994 の定義

	タイミング	酸素化（PEEPを問わず）	胸部X線	PAWP
ALI	急性発症	P/F<300mmHg	両側浸潤影	<18mmHg
ARDS	急性発症	P/F<200mmHg	両側浸潤影	<18mmHg

ALI：acute lung injury, ARDS：acute respiratory distress syndrome,  
PAWP：pulmonary arterial wedge pressure

## Ⅱ. ベルリン定義で議論された項目

ベルリン定義の会議においては、上述したような AECC 1994 への批判が検討され、それをどのように新しい定義に反映させるのかが注目される。以下に、問題点をまず検証したい。

### 1. 左房圧あるいは肺動脈楔入圧の問題

AECC 1994 では、「PAWP 18mmHg 未満、あるいは臨床的に左房圧上昇を否定できること」と定義されている。そこで、ALI/ARDS と診断された症例で、どの因子が PAWP を上昇させたのか、そして PAWP の上昇は予後に影響したのか、を検討した臨床研究が紹介されている。これは、8 医療センターで行われた多施設研究で、VCV と PCV の換気様式の違いが予後に与える影響を検討した RCT のデータについて、post-hoc 分析を行ったものである<sup>6)</sup>。

その結果、120 例中、71 例 (59%) に PAC が挿入され、PAWP の平均値は 22.5mmHg (21.2-23.8mmHg; 95% CI) であった。臨床的に ARDS の診断が下ったものの診断基準である PAWP の値とは大幅に異なる結果が得られている。

つまり、ALI/ARDS の診断に際して、左心不全に伴う静水圧上昇による肺水腫の否定が条件となっているものの、この臨床研究においては PAWP>18mmHg は左心不全がなくとも ARDS で人工呼吸を受けている患者にとって、一般的な所見である可能性が高いことが示されている。特に、高い気道内圧 (PEEP 圧もプラトー圧も) が PAWP に影響する可能性が高く、本研究の結論では PAWP で症例を選択すると偏りが大きくなる可能性が高い。

同時に、PAC のデータに基づいた治療方針は、予後の改善に貢献するか、という疑問がある。

ALI の治療に際して、中心静脈カテーテル (central venous catheter : CVC) を用いた循環管理と PAC のデータに基づいた治療を比較した場合に、予後に差があるのかという臨床研究が紹介されている<sup>7)</sup>。

1,000 例の ALI 症例を対象とした臨床研究で、循環管理に PAC 情報を用いた群と CVC 情報を基にした群との 60 日生存率の比較検討である。その結果、60 日の生存率に群間の有意差は見られなかった。同時に、PAWP については、心機能が正常であっても 29% の症例で 18mmHg 以上であったため、左心不全による

肺水腫を除外するために、PAWP の値をもって診断基準にすることは難しいと結論づけられている。

以上のことから、ARDS の診断基準において、肺水腫の原因として左心不全を除外する目的で設定されていた PAWP 18mmHg 未満という PAC 情報は左心不全を代表しないことが示され、不適切とされた。同時に、PAC を用いた循環管理は CVC に基づいた治療と予後に差がないことが明らかであり、ARDS の治療に際して PAC の必要性を正当化することは難しいと判断された結果、ベルリン定義では削除されている。

### 2. 病理所見との整合性

低酸素血症を主症状とする急性呼吸不全で、心不全を除外したものが ARDS であるが、この定義では極めて広範囲な疾患を含む可能性が高い。ARDS の原疾患としての肺内病変や肺外病変については、前述の通りである。高い死亡率が改善されない ARDS の臨床研究においては、対象となる症例の選択がもっとも重要な因子となる。つまり、数多く行われている臨床研究において、ARDS 症例が共通の病理学的所見を提示するのかが注目されている。

病理学的には、ARDS は「びまん性肺胞損傷 : diffuse alveolar damage」と定義される<sup>8)</sup>。果たして、数多く行われてきた臨床研究で、ARDS と診断された症例は病理学的に同一の疾患を代表していたのであろうか。というのも、1976 年に発表された Katzenstein の報告では、細菌性肺炎、肺出血、閉塞性細気管支炎などは ARDS 様の症状を呈するが病理所見は全く異なる。つまり、AECC 1994 で導入された、“肺内リスク”と“肺外リスク”は全く異なる所見を含む可能性がある、と報告している<sup>9)</sup>。

そこで、382 件の病理解剖結果を基に、病理所見と臨床所見の相違点について検討した臨床研究がある。

AECC 1994 で ARDS と診断された症例が 127 例 (33%) であったのに対して、autopsy 所見で “diffuse alveolar damage” と診断されたのは 29% の 112 例であった。この結果から、AECC 1994 の診断基準について、病理学的に正しい診断が下されたものと判断されている。具体的には、AECC 1994 の診断基準を用いると、感度 75%、特異度 84% の高い確率で、ARDS を診断可能であることが確認された<sup>8)</sup>。

### 3. 画像診断：胸部 X 線写真による診断

一般的な胸部 X 線写真の所見から、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）など肺の機能異常を主症状とするものは診断できない。呼吸器疾患を疑って、確定診断のために多くの検査が行われてきた。スパイロメーターを用いた呼吸機能検査、動脈血採血による血液ガス分析、などが代表的な一次試験であろう。

画像診断の問題点は、読影者間の診断能力の差が明らかにされていない点にある。585 枚の胸部 X 線写真を読影させて無気肺、硬化像、肺気量減少について 2 名の読影者の一致度を検討した研究が紹介されている<sup>10)</sup>。その結果、同じ X 線写真を見ながら、診断結果には有意差が生じることが確認された。このために、画像診断のために標準的なトレーニングを導入することで、読影結果に一致が見られるとされる<sup>11)</sup>。画像診断の精度を上げるためには、標準的な教材を用いた教育環境の整備がまず必要であり、容易には解決が難しい課題といえる。

### 4. 低酸素血症の評価

ARDS は低酸素血症を主症状とする急性疾患である。当然、低酸素血症の定義は、厳密で再現性が高い必要がある。ところが、AECC 1994 では、人工呼吸器の設定に関係なく  $\text{PaO}_2$  と  $\text{FiO}_2$  の比（P/F 比）が 200mmHg 以下を ARDS に、300mmHg 以下を ALI と定義したため、多くの混乱と批判が集中した。実際、酸素化は吸入酸素濃度や PEEP に直接的に影響を受けるため、呼吸管理の条件を規定しない限りは、誤った結論が導きだされかねない。つまり、より合理的な定義が必要とされてきた。

ICU 入室時の P/F 比が 200mmHg 未満であったため、ARDS と診断された症例 41 例において、高頻度振動換気（high frequency oscillatory ventilation：HFOV）の有効性に関する臨床研究が行われた。そこで、HFOV 導入前に、30 分間だけ VCV で管理を行った（ $\text{V}_T$  7～8 mL/kg、PEEP 10cmH<sub>2</sub>O、 $\text{FiO}_2$  1.0）。その結果、60% 近い症例で P/F 比が 200 以上に改善したことが報告されている<sup>12)</sup>。つまり、たった 30 分の換気条件の変更で、過半数の症例で酸素化が改善されたため「一過性 ARDS」などの批判的表現が使われている。つまり、換気条件を規定しない限り、治療効果について誤った結論が導きだされかねない。

同様に、たった 5 cmH<sub>2</sub>O の PEEP を加えることで、P/F 比が改善し、ARDS の症例を対象とした臨床研究が ALI を対象とした研究に変わってしまったという報告も紹介されている<sup>13)</sup>。1999 年の研究で、肺保護換気や肺泡リクルートメントが紹介される前のものであり、換気条件を無視した AECC 1994 の定義について批判が集中したのも当然のことである。

こうした批判を反映した改変が必要であることは明らかであり、ベルリン定義ではどのような変更がなされたのか、非常に興味深いところである。

## Ⅲ. ベルリン定義の紹介

実際の検討は、2011 年の 5 月に開始されたことが明記されているので、非常に長時間にわたっての検討であったことが窺える<sup>14)</sup>。そこで検討課題をまとめたものが、表 2 である。

この検討結果から、新たに作られたのが、「ベルリン定義」である（表 3）。

表 2 AECC 1994 の問題点とベルリン定義での対応について

	AECC 1994	AECC の問題点	ベルリン定義の特徴
経過	急性発症	急性の定義なし	急性の定義あり
ALI カテゴリー	$\text{P/F} < 300\text{mmHg}$	$\text{P/F}$ 201-300mmHg と混乱あり	削除
酸素化	$\text{P/F} < 300\text{mmHg}$ （換気条件にかかわらず）	PEEP と $\text{FiO}_2$ に影響を受ける	最低限の PEEP を設定 $\text{FiO}_2$ の影響は最小限に
胸部 X 線写真	両側浸潤影（AP 像で）	読影者による信頼性の問題	診断基準の明確化 + 標準化
PAWP	$\text{PAWP} < 18\text{mmHg}$ または左房圧上昇を否定	ARDS では PAWP 高値は妥当？ PAWP と左房圧上昇の臨床診断が信頼性なし	PAWP 削除・臨床的診断基準の明確化
リスク因子	なし	なし	設定

表3 ベルリン定義

ベルリン定義における ARDS		
発症のタイミング	既知の傷害から1週間以内、あるいは呼吸不全の重症化	
胸部画像診断	両側透過性低下：胸水、肺葉・肺虚脱、あるいは結節性病変	
肺水腫の原因	<ul style="list-style-type: none"> <li>心不全あるいは輸液超過が原因とは考えられない呼吸不全</li> <li>リスク因子がなければ、心エコーなどの客観的検査で静水圧性肺水腫の否定</li> </ul>	
酸素化	軽症	$200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg@PEEP/CPAP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
	中等症	$100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg@PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
	重症	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg@PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

ベルリン定義の要点を簡単にまとめると以下のようになる。

- 発症のタイミング：AECC 1994 では、「急性発症」と述べられていたものの、具体的な定義はされていなかった。これは、外傷や術後症例のように発症機転が明確なものばかりではなく、肺炎をはじめとする感染性疾患の場合には明確なタイミングが分からないものも多い。そこで、既知の傷害から1週間以内、あるいは呼吸不全の重症化から1週間以内と定義している。
- 胸部 X 線画像：AECC 1994 の定義と同じく、「肺水腫と同等の透過性低下を示す両側性の画像所見」とされた。ただし、胸部 X 線写真ではなく胸部 CT 像で確認可能であることを提示している。より高度な透過性低下を重症 ARDS の条件とする提案もあったが、将来的な検討事項となっている。
- 肺水腫の原因：PAC の使用頻度が激減していることと、心機能低下や過剰輸液に伴う静水圧の上昇は ARDS に合併することが多い。つまり、PAWP の値を ARDS の診断基準に加えることに合理性はないため削除された。基本的に、呼吸不全が心不全や輸液過剰のみで説明できないのであれば、ARDS と診断しても良いという判断である。
- 酸素化：「ALI は ARDS の軽症例」という誤解を与えてきたため、AECC 1994 で新設された急性肺損傷 (ALI) というカテゴリーは省かれた。
  - ▶ P/F 比は、PEEP に強く影響を受けるため、酸素化の評価に際しては最低  $5 \text{ cmH}_2\text{O}$  の PEEP を用いることが条件となった。
  - ▶ なお、重症 ARDS の条件として  $5 \text{ cmH}_2\text{O}$  の PEEP では低すぎるので  $10 \text{ cmH}_2\text{O}$  にしては、との議論もあったが、重症度を反映する条件にならないことが検証されたため、ベルリン定義で診断

基準となる PEEP の値は  $5 \text{ cmH}_2\text{O}$  のみである。

- その他の呼吸生理学的パラメータ：肺・胸郭コンプライアンスは、肺虚脱の度を反映する。

- ▶ 一方で、死腔は ARDS 症例では増加していることが多く、死亡率と相関することが示されてきた。しかし、死腔そのものを測定することは難しいので、 $\text{PaCO}_2$   $40 \text{ mmHg}$  を維持するために必要な分時換気量 ( $V_{\text{Ecorr}} = \text{分時換気量} \times \text{PaCO}_2/40$ ) を用いることが多い。このため、ベルリン定義を検討中に重症 ARDS の定義として、肺・胸郭コンプライアンス  $< 40 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$  あるいは (と)  $V_{\text{Ecorr}} > 10 \text{ L/min}$  が検討された。
- ▶ これらは予後予測という意味で、PEEP  $10 \text{ cmH}_2\text{O}$  とともに P/F 比  $< 100 \text{ mmHg}$  よりも意義の高い結果は得られなかったため、最終案では省かれた。

#### IV. ベルリン定義の検証

ベルリン定義では重症度を3段階として、将来的に予後予測や治療方針の策定に用いることになっているが、今までに蓄積してきた臨床データを用いて検証が行われている。具体的には、4つの多施設研究で集積した患者データ（主に、死亡率や離脱率、あるいは人工呼吸期間の検証に用いた）と3つの単施設研究で集積した生理学的情報を用いて検討を行っている<sup>15-21)</sup>。過去に集積したデータを用いて、検討された条件を検証するアプローチは極めて新しい手法であり、今後、新たな疾患概念の定義を検討する際には画期的な手法になるものと考ええる。

多施設研究で集積された症例数は4,188名にのぼり、十分な解析が可能と考えられた。ただし、518例で PEEP の設定が不明のため除外された結果、3,670例での検証となった。

この3,670例を対象として、新旧の ARDS 定義を当

表 4 新旧の ARDS 定義を当てはめた場合の予後予測の意義について

	AECC 1994		ベルリン定義		
	ALI Non-ARDS	ARDS	Mild	Moderate	Severe
患者分布 (%) [95% CI]	24 [23-25]	76 [75-77]	22 [21-24]	50 [48-51]	28 [27-30]
1 週間で mild から悪化		34% [31-37]		29% [26-32]	4% [3-6]
1 週間で moderate から悪化					13% [11-14]
死亡率 (%) [95% CI]	26 [23-29]	37 [35-38]	27 [24-30]	32 [29-34]	45 [42-48]
Ventilator-free days、中央値 (IQR)	20 (2-25)	12 (0-22)	27 (24-30)	32 (29-34)	45 (42-48)
生存者の人工呼吸期間、中央値 (IQR)	5 (2-10)	7 (4-14)	5 (2-11)	7 (4-14)	9 (5-17)

表 5 生理学的指標に基づいた重症度と新旧の ARDS 定義の検証

	AECC 1994		ベルリン定義		
	ALI Non-ARDS	ARDS	Mild	Moderate	Severe
症例内訳 (%) [95% CI]	25 (19-30)	75 [70-80]	25 [20-30]	59 [54-66]	16 [11-21]
死亡率 (%) [95% CI]	20 [11-31]	43 [36-50]	20 [11-31]	41 [33-49]	52 [36-68]
Ventilator-free days、中央値 (IQR)	8.5 (0-23.5)	0 (0-16)	8.5 (0-23.5)	0 (0-16.5)	0 (0-6.5)
生存者の人工呼吸期間、中央値 (IQR)	6.0 (3.3-20/8)	13.0 (5.0-25.5)	6.0 (3.3-20.8)	12.0 (5.0-19.3)	19.0 (9.0-48.0)
肺重量 (mg: 平均値 (SD))	1371 (360.4)	1602 (508.1)	1371 (360.4)	1556 (469.7)	1828 (630.2)
シャント率、平均値 (SD)	21 (21)	32 (13)	21 (12)	29 (11)	40 (16)

てはめた場合の、予後予測の意義について表 4 にまとめた。

死亡率あるいは離脱率について、疾患の重症度を適切に反映したものと判断された。つまり、各定義で設定された ARDS の重症度に応じて、その予後は有意に重症度を反映していると統計学的に確認された ( $p < 0.001$ )。ちなみに、死亡率の予測という視点では、ベルリン定義のほうがより高い精度を示していることが確認された。

同様に生理学的指標を基にした検討においても、ベルリン定義は呼吸不全の重症度を生理学的指標についても (肺重量やシャント率) 十分に反映しているものと判断された (表 5)。

ベルリン定義を設定するにあたって、まず、AECC 1994 の定義が持つ矛盾点を抽出し、臨床研究のデータを基に新たな基準を設定した。その上で、過去に行われた臨床研究で蓄積された患者データをプールし、新しい基準の持つ意義を検証したことがベルリン定義が提案する新しい視点と考える。そして、その結果、ベルリン定義で新たに設定された条件は、疾患の重症度や予後を考える際に妥当であることが予め検証された点が、画期的であると考ええる。

## おわりに

こうした疾患定義をアップデートすることで、何が得られるのか。

従来は、ARDS とは、「非心原性の肺水腫であること、そして低酸素血症を主症状とする急性呼吸不全であること」という、極めて自由度の高い定義を用いて診療や研究を行ってきた。つまり、AECC 1994 以来、ARDS を非常に曖昧な定義で扱ってきた歴史がある。その結果、様々な病因、そして重症度も統一されていない臨床研究が繰り返されてきた。本来は比較のできない群間の違いを議論してきたのかもしれないし、治療効果を不適切に判定してきた可能性も高い。

例えば、肺リクルートメントの効果も、肺炎をはじめとした肺内に病因のある場合と、肺炎や腹膜炎など肺外に原因のある場合では、異なるにもかかわらず、病因を揃えた検討は行われていない。

今後は、ベルリン定義によって、重症度と治療方針を合理的に評価・検討可能になるものと考ええる。実際、今まで紹介されてきた治療法について、P/F 比を基にした作戦が提案されている<sup>22)</sup>。数年の期間において、診療実績が蓄積した段階でベルリン定義の再評価が可

能であるとともに必須のことと考える。

著者には規定された COI はない。

#### 参考文献

- 1) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al : Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 ; 290 : 319-23.
- 2) 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*. 1994 ; 149 (3 Pt 1) : 818-24.
- 3) Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al : Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 ; 179 : 220-7.
- 4) Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al : Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005 ; 353 : 1685-93.
- 5) Ferring M, Vincent JL : Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? *Eur Respir*. 1997 ; 10 : 1297-300.
- 6) Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC, et al : High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2002 ; 28 : 1073-7.
- 7) National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al : Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006 ; 354 : 2213-24.
- 8) Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, et al : Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med*. 2004 ; 141 : 440-5.
- 9) Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA : Diffuse alveolar damage—the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol*. 1976 ; 85 : 209-28.
- 10) Bloomfield FH, Teele RL, Voss M, et al : Inter- and intra-observer variability in the assessment of atelectasis and consolidation in neonatal chest radiographs. *Pediatr Radiol*. 1999 ; 29 : 459-62.
- 11) Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, et al : Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 ; 161 : 85-90.
- 12) Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, et al : Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings : influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med*. 2004 ; 30 : 1111-6.
- 13) Villar J, Pérez-Méndez L, Kacmarek RM : Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med*. 1999 ; 25 : 930-5.
- 14) ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al : Acute respiratory distress syndrome : the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 ; 307 : 2526-33.
- 15) Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al : Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005 ; 353 : 1685-93.
- 16) Bersten AD, Edibam C, Hunt T, et al. Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group : Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 ; 165 : 443-8.
- 17) Needham DM, Dennison CR, Dowdy DW, et al : Study protocol : The Improving Care of Acute Lung Injury Patients (ICAP) study. *Crit Care*. 2006 ; 10 : R9.
- 18) Britos M, Smoot E, Liu KD, et al : National Institutes of Health Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators. The value of positive end-expiratory pressure and Fio criteria in the definition of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2011 ; 39 : 2025-30.
- 19) Bellani G, Guerra L, Musch G, et al : Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 ; 183 : 1193-9.
- 20) Terragni PP, Rosboch G, ealdi 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.
- 21) Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, et al : Tidal volume lower than 6 mL/kg enhances lung protection : role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology*. 2009 ; 111 : 826-35.
- 22) 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. Epub 2012 Aug 25.



## What should we know about the Berlin definition

Ryoichi OCHIAI

TOHO University School of Medicine, Department of Anesthesiology

Corresponding author : Ryoichi OCHIAI

TOHO University School of Medicine, Department of Anesthesiology  
5-21-16, Ohmorinishi, Ohta-ku, Tokyo, 143-8540, Japan

Key words : acute respiratory distress syndrome, American-European Consensus Conference, pathophysiology

### Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) was first introduced by Dr. Ashbaugh in 1967, and such definitions were reviewed and the result was published as American-European Consensus Conference (AECC) definition. The AECC definition also had various ambiguous parameters to be criticized, and it was reviewed and evaluated in 2012, the Berlin definition.

Since valid and reliable definition is essential to implement the results of clinical trials and conduct epidemiological studies, the Berlin definition evaluated those variables such as acute time frame, ALI category, minimal level of PEEP to evaluate the oxygenation, clarified chest radiograph criteria, and PAWP requirement.

As a conclusion, timing was defined as within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms. Chest imaging was defined as bilateral opacities, not fully explained by effusion, lobar/lung collapse, or nodules. Origin of edema was defined as respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload, but objective assessment (eg, echocardiography) is needed to exclude hydrostatic edema if no risk factor present. Severity of oxygenation failure was defined as mild ( $200\text{mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$  with  $\text{PEEP or CPAP} \geq 5\text{cmH}_2\text{O}$ ), moderate ( $100\text{ mm Hg} > \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 200\text{mmHg}$  with  $\text{PEEP} \geq 5\text{cmH}_2\text{O}$ ) and severe ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$  with  $\text{PEEP} \geq 5\text{cmH}_2\text{O}$ ).

We should re-evaluate the clinical significance of the Berlin definition for better understanding of the pathophysiology of ARDS, and conducting the novel treatment strategy in near future.