人工呼吸　Jpn J Respir Care 2014；31：167-71

特集
急性期 NPPV 療法

急性呼吸促迫症候群に対する NPPV 療法

徳平夏子・橋本　悟

キーワード：急性呼吸促迫症候群，NPPV，ベルリン定義

Ⅰ．急性呼吸促迫症候群の定義

2012 年に急性呼吸促迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）の新しい定義「ベルリン定義」が提唱された[1)]。本定義によれば ARDS は、①基礎疾患発症から 1 週間以内に急速に増悪する呼吸不全で、②胸部 X 線上、胸水・虚脱・結節影では説明がつかない両側の浸潤影を呈し、③心不全・循環血液量過多では説明のつかない肺水腫とされた。そして PEEP 5cmH_2O 以上の状態における酸素化の程度により、軽症・中等症・重症の ARDS に分類された（**表 1・2**）。本定義が報告されるまでは 1994 年に報告されたいわゆる American European Consensus Conference（AECC）定義が使われてきたが、ベルリン定義はこの AECC 定義と高い互換性を保ちつつ、それまでの矛盾を是正したものとして受け入れられていくと考えられる。**表 3** にこの 2 つの定義についてまとめた。

Ⅱ．ARDS の呼吸管理・非侵襲的陽圧換気と ARDS

ARDS の呼吸管理は、2000 年に発表された低容量換気量に代表される肺保護換気[2)] が主流となってい

表 1　ARDS の一般的な危険因子[1)]

- 肺炎
- 非肺炎性敗血症
- 胃内容誤嚥
- 外傷
- 肺挫傷
- 膵炎
- 吸入による障害
- 重症熱傷
- 非心原性ショック
- 薬剤過量投与
- 大量輸血・輸血関連急性肺障害
- 肺血管炎
- 溺水

ARDS：acute respiratory distress syndrome

表 2　ベルリン定義[1)]

時期		既知の臨床的侵襲および、新規または増悪する呼吸症状から 1 週間
胸部レントゲン写真		両側肺浸潤影（胸水または肺虚脱または結節のみで説明できないもの）
浮腫の原因		心不全、輸液過多のみで説明のつかない呼吸不全。危険因子がない場合は静水圧性肺水腫を否定するために心エコー等の客観的評価が必要
酸素化	Mild　軽症	200mmHg＜PaO_2/FIO_2≦300mmHg PEEP または CPAP≧5cmH_2O
	Moderate　中等度	100mmHg＜PaO_2/FIO_2≦200mmHg PEEP または CPAP≧5cmH_2O
	Severe　重症	PaO_2/FIO_2≦100mmHg PEEP または CPAP≧5cmH_2O

CPAP：continuous positive airway pressure

京都府立医科大学附属病院　集中治療部

表3　定義とその問題点（文献1から改変）

	AECC定義とその限界	ベルリン定義での扱い
時期	急性期 ：時期の具体的定義がない	急性期を特定 ：1週間
ALI分類	PaO_2/FIO_2<＝300をみたす全患者 ：PEEP，FIO_2で変動	ALIを除外してARDSのみとした ARDSを重症度により3段階に分類
胸部レントゲン写真	両側浸潤影 ：評価者によって変わる	レントゲン所見の分類を作成
肺動脈楔入圧	測定時PAWP≦18mmHg，左房圧上昇所見が臨床上認められない ：高PAWPとARDSは共存しうる。またPAWPと臨床的な左房圧上昇は信頼性が乏しい。そしてPAWP圧測定の頻度が減っている	PAWPは除外 臨床的に溢水による肺水腫を除外しうる
危険因子	なし	溢水による肺水腫が客観的に診断されることを含めた

AECC：American European Consensus conference，ALI：acute lung injury，ARDS：acute respiratory distress syndrome，PAWP：pulmonary artery wedge pressure

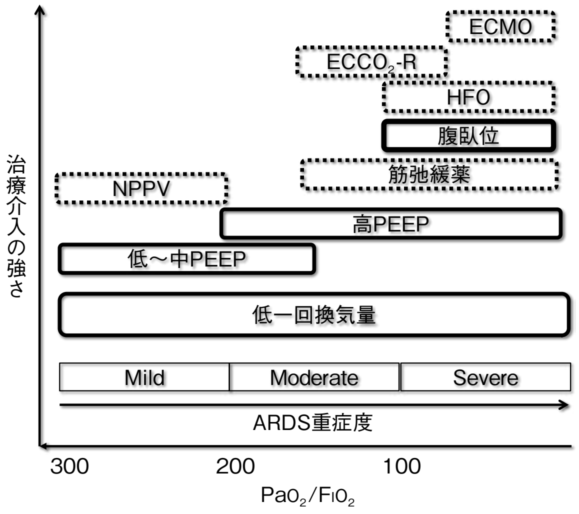

図1　重症度と治療法（文献5を改変）
点線で囲まれたものはエビデンスが確立していない
ARDS：acute respiratory distress syndrome，NPPV：noninvasive positive pressure ventilation，HFO：high frequency oscillation，$ECCO_2$-R：extracorporeal CO_2 removal，ECMO：extracorporeal membrane oxygenation

る（**図1**）。これは、ベルリン定義報告以降も変わることはない。2014年に出されたARDS症例における介入効果を全般的に評価したレビュー[3]でも、ARDSにおいて死亡率を改善しうる呼吸器管理法は低換気療法のみ（および重症ARDSにおける腹臥位）と報告されている。この報告は159の無作為化試験と29のメタ解析を対象にしているが、評価された研究のうち非侵襲的陽圧換気（noninvasive positive pressure ventilation：NPPV）に関するものはわずか1研究（メタ解析）[4]であった。このようにNPPVはARDSにおいてエビデンスが確立しているとは言いがたく、前掲したARDSの重症度と呼吸管理法の図（**図1**）[5]に示される通り、軽症ARDSでの有用性が示唆されるにとどまっている。

Ⅲ．ARDSにおけるNPPVの可能性

ベルリン定義ではARDSの診断においてP/F比の測定の際にPEEPが必須であるが、NPPVを用いれば気管挿管することなくこの判定を行うことができる。NPPVをARDSに使用する場合、NPPVの有用性としては、①自発呼吸を温存できる、②挿管気管期間を短くすることができる、③合併症を減らせる、の3つの可能性があげられよう。以下にそれぞれの可能性について考察する。

Ⅳ．自発呼吸の温存

NPPVでは挿管が回避でき、かつ自発呼吸が温存されることが最大の特徴となる。ARDS患者に対する挿管人工呼吸管理においても自発呼吸の温存が有用であることはPutensenらが報告している[6]。彼らは、ARDSを発症するリスクが高いと考えられる多発外傷患者を対象にして、気道圧解放換気（airway pressure release ventilation：APRV）を行った群（自発呼吸温存）と筋弛緩薬を併用した群（自発呼吸非温存）の2群での比較研究を行った。この結果、自発呼吸を温存したAPRVが人工呼吸器管理期間とICU在室期間を短縮させた。これは、呼吸筋収縮により陰圧

方向への変化が胸腔内に加わることで、経肺圧（＝気道内圧－胸膜圧）が高くなり肺胞が広がりやすくなると同時に、換気分布が適正化し換気・血流比が改善するためと推測されている。ただし、肺が障害されているARDSでは肺の障害程度により、肺胞の広がりやすさは異なると考えられるので、自発呼吸温存が有効である症例の選択が重要となろう。NPPVにおいても同様に自発呼吸温存の効果が期待できると考えられる。さらにNPPVの場合は挿管回避によって声帯機能も保たれるので、人工呼吸器関連肺炎（ventilator associated pneumonia：VAP）の危険性も減ると考えられる[7]。とはいえ、現状においてはARDS患者に対するNPPVにおいて、これらの有用性は十分に証明されていない。すなわち後にも述べるがARDSが急激に悪化した場合に、いつ挿管人工呼吸管理に移行するかという問題もあり、その意味でもNPPVの適用は慎重に行うべきと考えられている。

Ⅴ．NPPVを活用することにより挿管期間を短くする可能性について

2014年に報告されたCochraneレビュー[8]では、NPPVを人工呼吸器からのウイニングに用いることで、さまざまな有利な点が報告されている。これはARDSに限定した研究ではないが、ARDSにおいてもNPPVが有用である可能性を示唆している。

Ⅵ．挿管を回避できる可能性、および気管挿管陽圧管理の代替としての可能性

ARDSにおいて病変は不均一に分布しており、特に背側無気肺の虚脱が強い。これら虚脱した肺を開くため（リクルートメント）に重要なのがPEEPである。NPPVではPEEPを負荷できるため、単純なマスク換気などに比べて挿管を回避できる可能性が高いと考えられる。

これまでに挿管を回避する可能性については、いくつかの研究がされている。これらの研究では、気管挿管適応が現在と異なる場合があるので注意が必要である[9]。さらにこれまでの研究で、NPPVのモードは持続気道陽圧（continuous positive airway pressure：CPAP）・バイレベル気道陽圧（bilevel positive airway pressure：BiPAP）が混在し、モードに関しての吟味はされていない[10]。これに加えマスクの種類も多岐にわたる。すなわち患者のマスクの受容が重要なポイントになるNPPVにおいてこれまでの報告を一様に評価することには注意が必要である。

2007年にAntonelliらが行った多施設共同研究[11]は、ARDSに対してNPPVを第一の呼吸補助手段として選択する研究である。AECC基準でARDSと診断された479例のうち研究に登録された時点で332例がすでに挿管されており、残りの挿管されていない147例が対象となった。この研究では最終的に54％の症例で挿管が回避できた。挿管を回避した症例と挿管を必要とした症例ではNPPV開始1時間後の酸素化の改善度ですでに違いが観察されており、適応早期に挿管人工呼吸管理に切り替えるべきかをこの時点で見極めることが重要とも考えられる。

2012年にZhanらが行った多施設無作為研究[12]では、nonARDS-急性肺障害（acute lung injury：ALI）（ベルリン定義では軽症ARDS）に対して早期のNPPVと酸素療法（コントロール）の比較を行っている。実際に気管挿管となった症例はNPPV群で4.8％、コントロール群で26.3％（$p=0.04$）、院内死亡率は4.8％、26.3％（$p=0.09$）であった。軽症ARDSにおいてNPPVは有用であることが示された。

2010年にAgarwalらが行ったメタ解析[13]は、13研究（540例）を対象としている。各研究における挿管率および死亡率は30％から86％、15％から71％、またプールしたデータの挿管率は48％（95％CI 39-58％）、35％（95％CI 26-45％）と異質性（heterogeneity）は大きく解析としての信頼性は乏しい。この解析ではNPPVを使用したうち約半数が挿管を必要としNPPV不成功となったため、NPPVはARDS症例では慎重に使用されなければならないと結論している。

NPPVを用いる際に最も重要なのは、必要時に遅れることなく挿管人工呼吸管理に移行することである。タイミングを逸した治療介入は、呼吸だけでなく全身状態の悪化をもたらすことは日常しばしば経験されることである。2010年のAgarwalらの報告[10]では、ARDSにおいてNPPVの試行期間に明確な推奨時間はないが、彼らの考えでは1～4時間が妥当と考えられ、そして、密な観察が必要であるとしている（**表4**）。

2008年のYoshidaらの報告[13]では、NPPVを施行されたALI患者を対象に、気管挿管を必要とした14例とNPPVのみで管理できた33例を後ろ向きに比較

表 4　ALI/ARDS 症例での NPPV 管理のアプローチ（文献 13 から抜粋，改変）

- 気管挿管と人工呼吸が準備されている ICU でのみ、慎重に使用する
- NPPV は ARDS 発症から可能な限り早期に使用する、しかし適応は以下の患者で慎重に行うこと
  - 発症時重篤な低酸素を認めない
  - 主要臓器不全を認めない（例：透析を必要とする急性腎不全）
  - 低血圧または不整脈がない
  - SAPS Ⅱが 34 以下である
- 体位：45 度頭高位
- プロトコール
  - 開始　IPAP/EPAP 8/4 cmH$_2$O
  - 呼気換気量を 6 mL/kg 確保し呼吸回数が 30 回 / 分以下になるよう IPAP を 2 ～ 3 cmH$_2$O ずつ 16 ～ 18 cmH$_2$O まで増量する
  - SpO$_2$ 92％以上になる最小圧で、EPAP は 1 ～ 2 cmH$_2$O ずつ増量し、最大 8 cmH$_2$O までとする
- BiPAP は密な観察のもとで 1 ～ 4 時間行う
  - 呼吸回数、pH、PaO$_2$/FIO$_2$ をモニターする
  - 開始 1 時間後に PaO$_2$/FIO$_2$＜175mmHg であると失敗率が高い
  - たとえ早期に改善を示しても、その後の NPPV の失敗が起こらないか注意する
- ウイニング
  - 初回導入時は、NPPV は継続的に使用する。そして酸素化と臨床症状が改善するまで NPPV を主に使う
  - 臨床症状が改善すれば、段階的に NPPV 使用時間を減らしていく
  - 一旦 EPAP が 4 cmH$_2$O となれば、酸素療法のみで 15 分評価する
  - FIO$_2$ 0.3 の酸素療法のみで、呼吸補助筋の使用がなく、呼吸回数＜30 回 / 分かつ PaO$_2$＞60mmHg であれば、BiPAP を離脱する

NPPV：noninvasive positive pressure ventilation, ARDS：acute respiratory distress syndrome, SAPS：simplified acute physiology score, IPAP：inspiratory positive airway pressure, EPAP：expiratory positive airway pressure, BiPAP：bilevel positive airway pressure, CPAP：continuous positive airway pressure

を行っている。ICU 死亡、院内死亡ともに、気管挿管を必要とした症例で有意に高かった（NPPV のみ vs 挿管：ICU 死亡 0% vs 64% p＜0.001，院内死亡 9% vs 71% p＜0.001）。この研究では APACH Ⅱ（OR＝1.409，95％ CI 1.050-1.889；p＝0.022）と NPPV 開始 1 時間後の呼吸回数（OR＝1.322，95％ CI 1.038-1.685；p＝0.024）が気管挿管にいたる独立した因子であり、カットオフ値は APACH Ⅱ＞17 および NPPV 開始 1 時間後の呼吸回数＞25 回 / 分であった。なお、この研究では酸素化の改善は気管挿管の有意な因子ではなかった。NPPV は症例を選んで使用することが重要であり、慎重な観察のもとで早期に NPPV による改善が認められる症例で試みられるべきとしている。

表 4 に Agarwal らが提示したプロトコール[10] を示す。これまで述べたように、非重症例で、早期に NPPV 継続の判断（気管挿管の遅延を避ける）をすることは一致しているが、現在 ARDS における NPPV に関して具体的な適応および管理法などコンセンサスを得られたものはない。

Ⅶ. お わ り に

以上、ARDS における NPPV の可能性について述べた。挿管人工呼吸器の合併症を考えたときに、軽症 ARDS 患者に対する早期の NPPV が有用な手段となりうる可能性は高い。しかしながら現時点において ARDS における NPPV の有用性は確立されておらず、適応となる状態も不明な点が多い。適応する場合は、密な観察と評価を行える集中治療室に限定すべきであり、必要時は遅滞なく気管挿管および人工呼吸管理を行える体制を整えた上で実施することが肝要であろう。

本稿の全ての著者には規定された COI はない。

参 考 文 献

1）ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al：Acute respiratory distress syndrome：the Berlin Definition. JAMA. 2012；307：2526-33.

2）Ventilation with lower tidal volume as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000；342：1301-8.

3）Tonelli AR, Zein J, Adams J, et al：Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome：an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses. Intensive Care Med. 2014；40：769-87.

4）Agarwal R, Reddy C, Aggarwal AN, et al：Is there a role for noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. Respir Med. 2006；100：2235–8.

5) 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.

6) Putensen C, Zech S, Wrigge H, et al：Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2001；164：43-9.

7) Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al：Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. JAMA. 2000；284：2361-7.

8) Burns KE, Meade MO, Premji A, et al：Noninvasive positive-pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure. Cochrane Database Syst Rev. 2013；Dec 9;12.

9) Nava S, Schreiber A, Domenighetti G：Noninvasive ventilation for patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. Respir Care. 2011；56：1583-8.

10) Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D：Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome：a proportion meta-analysis. Respir Care. 2010；55：1653–60.

11) Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al：A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2007；35：18-25.

12) Zhan Q, Sun B, Liang L, et al：Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury：a multicenter randomized controlled trial. Crit Care Med. 2012；40：455–60.

13) Yoshida Y, Takeda S, Akada S, et al：Factors predicting successful noninvasive ventilation in acute lung injury. J Anesth. 2008；22：201-6.