

特 集

人工呼吸療法—今後の展望

陽圧機械換気の道筋とその理論背景

山田芳嗣・内田寛治

キーワード：肺保護換気，driving pressure，ストレス，ストレイン，cyclic opening and collapse，recruitment and derecruitment

I. はじめに

今号の特集は「人工呼吸療法—今後の展望」である。そこで、人工呼吸療法における換気モードの変遷と研究の展開を過去から現在まで体験してきた1人として、その道筋を個人的な観点で総括し、現在における見解と今後への展望を述べてみたい。

人工呼吸療法の40年の歴史を個人的に振り返ってみて、結局鍵を握るのは生理学であると強く思う。今年の第38回日本呼吸療法医学会学術集会に來日したBrochard教授も期せずして呼吸管理の臨床における生理学の重要性を強調していた。40年前に遡ると重症肺傷害の領域で呼気終末陽圧（positive end-expiratory pressure：PEEP）が重要なテーマであり、至適PEEPの議論が盛んであった。Suterらは、 O_2 deliveryや呼吸器コンプライアンスを最大にするPEEPが至適であるとNEJM誌に発表した¹⁾。70年代に重症呼吸不全に対して体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation：ECMO）の適用が試みられ²⁾た後、80年代は高頻度換気（high frequency ventilation：HFV）が注目を集めた。その後、呼吸筋活動と呼吸仕事量から至適呼吸器設定を決定する試み、人工呼吸器関連肺損傷（ventilator-induced lung injury：VILI）のメカニズム研究、VILIを防止する方策としての肺保護換気（lung-protective ventilation）概念の提唱、実践から現在へと至っている。

東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター

このような30～40年の歴史を思い返してみると、人工呼吸療法の改善の多くは、生理学的考察に基づいた理論の進歩だけでなく、機械の着実な進歩が寄与している部分が多い。根本原理は同じでも、人工呼吸器、体外循環機器およびモニタリングの機器が進歩したことによって安全性、有効性が格段に向上している。

II. 人工呼吸設定のパラダイムシフト

—driving pressure を基軸にした換気条件の設定—

肺保護換気を規定するベンチレータの設定パラメータは、一回換気量（tidal volume： V_T ）、プラトー圧、PEEPが基本である。急性肺損傷（acute lung injury：ALI）・急性呼吸促迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）に対する肺保護換気の有効性は多数の大規模ランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）によって確立し、理想的な設定値が世界的に検討されてきた。

その中で最も有名な研究は、2000年のNEJM誌に掲載された北米ARDS Netの臨床試験であり、ALI/ARDS患者を対象に予想体重（predicted body weight：PBW）あたり6mL/kgの低 V_T を用いた人工呼吸の有用性を示した³⁾。以後次々に大規模な多施設RCTが実施され、人工呼吸設定に関するものだけに限っても、高いPEEP設定を用いた人工呼吸の生命予後への有用性を検討した3つの研究（ALVEOLI、EXPRESS、LOVS）がある^{4～6)}。しかし対象が数百名以上の大規模臨床試験で有意な有用性を示せたのは、前述の低 V_T の死亡率の低下だけである（表1）。肺保護換気の設定値をピ

ンポイントで規定して推奨することは依然として困難である。

吸気時プラトー圧と PEEP との差であるドライビング圧 (driving pressure: ΔP) は、これまで第一義的な設定項目としては認識されていなかったが、Amato はこれを肺に加えられるストレス (圧) の指標ではなく、ストレイン (容量変化) の指標として認識し、これが生存予後に最も相関するという仮説を立てた。そして過去に発表された RCT データを 2 次利用して統計的に解析して検証した結果を 2015 年に NEJM 誌で発表した⁷⁾。

60 日生存の多変量 Cox 回帰モデルを用いた相対死亡リスクの検討とともに、マルチレベル媒介分析を統計解析手法として用いて、治療前の肺病態の重症度の影響をベースラインのエラスタンスによって調整することで取り除いた。

モデルに残った説明変数はトライアル、年齢、死亡リスク (APACHE または SAPS II)、組み入れ時の動脈血 pH、組み入れ時の $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、第 1 日の ΔP の 6 種類であった。このモデルに、ベースラインのコンプライアンス、第 1 日の V_T 、プラトー圧、PEEP を各々 1 つずつ追加したモデルを設定して、解析し直しても、追加変数の有意な寄与はなく、また ΔP の相対リスクの大きさも変わらなかった (表 2)。

約 3,000 症例のデータを 2 つの人工呼吸設定の変数に着目して、1 つの変数は平均としてマッチし、もう 1 つの変数は大きく異なる 5 つのサブグループに分割して比較したものが図 1 である。プラトー圧の増加に伴って死亡リスクが増大するのは、 ΔP の増加によってプラトー圧が上がる場合のみ (図 1A) であって、 ΔP を一定にして PEEP を増加させても死亡リスクは変わらない (図 1B)。一方 PEEP を上げて死亡リスクが減るのは、PEEP の増加と一緒に ΔP が小さくなる時だけである (図 1C)。PBW で標準化した V_T を減少させても死亡リスクは変わらない (図 1D)。対照的に呼吸系コンプライアンスで標準化した V_T (これがまさしく ΔP である) の低下に伴って死亡リスクは低下する (図 1E)。これらの結果から、死亡リスクと最も強く相関しているパラメータは ΔP であると結論づけている。

Amato の論文では、さらに興味深いデータを提供している (図 2)。データベースの中に肺保護換気設定

の条件 (プラトー圧 $30\text{cmH}_2\text{O}$ 以下、 V_T 7mL/kgPBW 以下) を満たした症例が 1,745 例あり、それらの症例を対象に ΔP 、プラトー圧、 V_T の生存率への影響を検討した。各々のパラメータを中央値で区分して 2 群に分けて比較したところ、プラトー圧、 V_T の大小は影響しなかったが、 ΔP は低い群の生存率が 10% 程度高かった。この結果は ΔP を低く保つことで、肺保護換気条件下でもさらに生存率を改善できる可能性を示唆しており、区分に用いられた ΔP の中央値 $13\text{cmH}_2\text{O}$ を考慮すると ΔP を $15\text{cmH}_2\text{O}$ 以下に設定するのが望ましいであろう。本論文は、肺保護換気の有効性を検討した数多くの RCT の大半を用いて、その個別データを統計的に解析したものであるが、医療統計の威力を発揮した重要な成果であると捉えられる。

Driving pressure は cyclic strain を表す臨床で最も簡便に使えるパラメータである。人工呼吸器での設定も容易にでき、また任意の換気モードを用いた時のモニターも容易である。本発表を契機に、人工呼吸器設定時の主要パラメータとして利用される時代に入ったと考えるべきだろう。

Ⅲ. 周術期の人工呼吸との接続

ΔP の制御を基軸とした肺保護換気は、自然に周術期の最適な人工呼吸に接続する。

肺保護換気が健常肺に陽圧人工呼吸を施す、全身麻酔下外科手術を受ける患者にもよく作用するか、すなわち術後肺合併症 (postoperative pulmonary complication: PPC) を予防する効果があるかどうかを検討されている。過去の 17 の RCT から 2,250 人のメタ解析を行った Neto らによると、driving pressure が PPC の発生率上昇と有意に関連した一方、 V_T と PEEP は関連性を見せなかった⁸⁾。

2015 年、米国で 3 施設にまたがる 7 万人規模の観察研究結果が報告された。Ladha らは、18 歳以上の非心臓手術患者 (開胸手術を除く) で術後の重大呼吸器合併症 (術後 3 日以内の再挿管、呼吸不全、肺炎、肺水腫) の発生頻度を検討した⁹⁾。患者の予後に影響すると考えられる年齢、性別、術前合併症、手術侵襲などを交絡因子とし、肺保護換気群と非肺保護換気群で傾向スコアマッチングを適用することで、換気条件以外の群間の不均一性を最小化して比較した。

その結果、肺保護換気が PPC 頻度の低下と有意に相

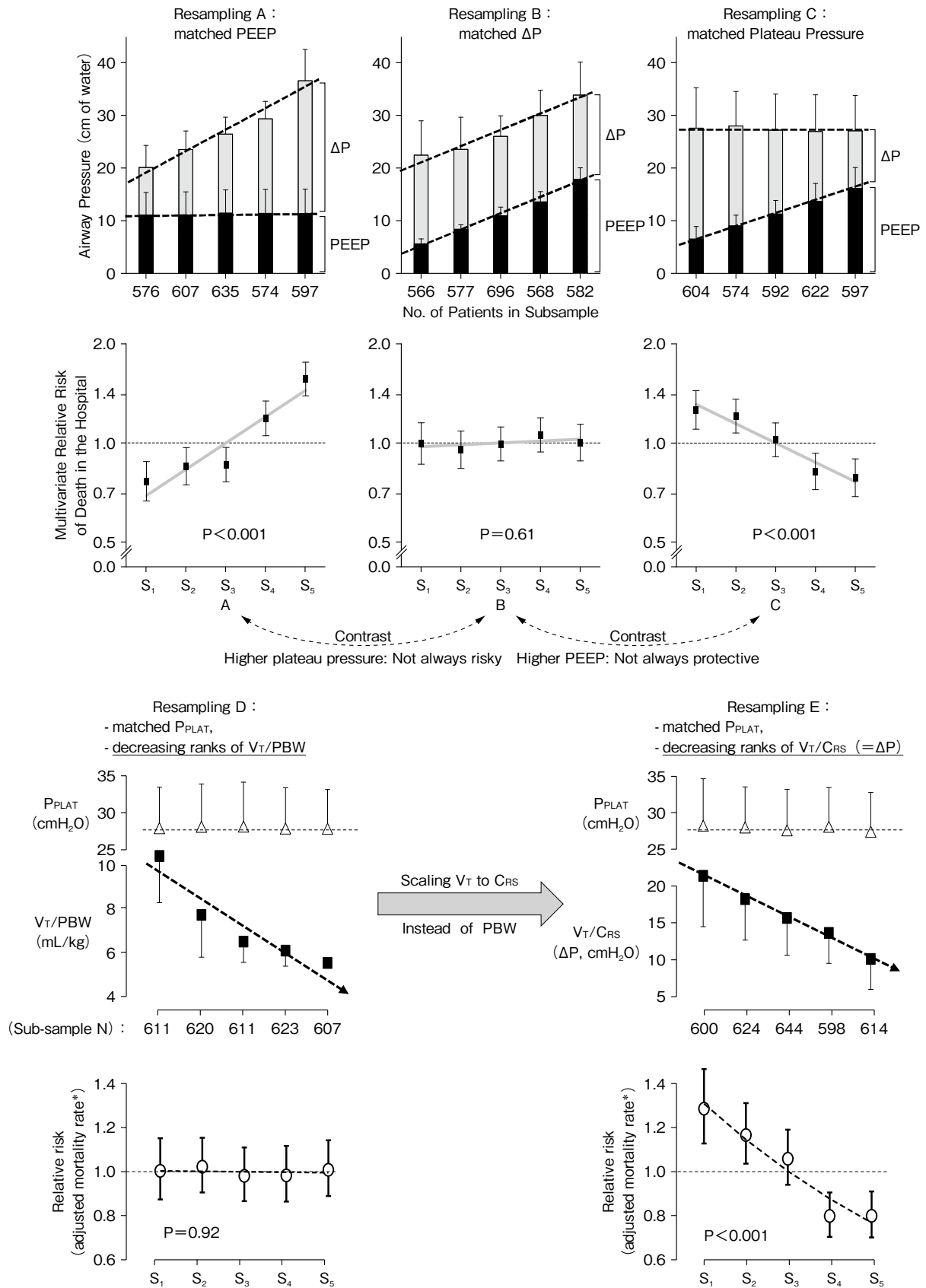
表 1 人工呼吸設定による患者予後への影響を調べた RCT の代表的なもの (文献 7 の table S1 より改変)

| | Years of recruitment | Patients (N) | Randomization Cont./Treat. | Age mean (SD) | Sepsis at Entry (%) | Pneumonia/Aspiration | MV.Days at entry | Interventions (within treatment-arm) | Outcome Treatment-arm (RR; 95% CI) |
|---|----------------------|--------------|----------------------------|---------------|---------------------|----------------------|------------------|---|--|
| Lower vs. Higher V_T-trials: | | | | | | | | | |
| Amato et al. | 1991-1995 | 53 | 24/29 | 34 (13) | 83% | 28% | 1 | V _T ≤6mL/kg; ΔP≤20cmH ₂ O P _{PLAT} ≤40cmH ₂ O | 0.38 (0.18 ↔ 0.79) |
| Stewart et al. | 1995-1996 | 118 | 59/59 | 59 (18) | 40% | 58% | 0 | V _T ≤8mL/kg; P _{PEAK} ≤30cmH ₂ O | 0.99 (0.60 ↔ 1.70) |
| Brochard et al. | 1994-1996 | 113 | 57/56 | 57 (15) | n.a. | n.a. | 2 | V _T <10mL/kg; P _{PLAT} ≤25cmH ₂ O | 1.28 (0.73 ↔ 2.25) |
| Brower et al. | 1994-1996 | 52 | 26/26 | 48 (16) | 23% | 54% | n.a. | V _T ≤8mL/kg; P _{PLAT} ≤30cmH ₂ O | 1.11 (0.48 ↔ 2.57) |
| ARDSnet _{V_T} | 1996-1999 | 861 | 429/432 | 51 (17) | 27% | 49% | 1 | V _T ≤6mL/kg; P _{PLAT} ≤30cmH ₂ O | 0.74 (0.58 ↔ 0.93) |
| Higher vs. Lower PEEP-trials: | | | | | | | | | |
| ARDSnet _{PEEP} | 1999-2002 | 545 | 271/274 | 51 (17) | 38% | 55% | 1 | Higher PEEP guided by higher PEEP/FiO ₂ table; V _T = 6.0 ± 0.9mL/kg/pbw | 1.11 (0.80 ↔ 1.54) Stopped for futility |
| EXPRESS | 2002-2005 | 767 | 382/385 | 60 (15) | 61% | 72% | 1.5 | Highest PEEP keeping P _{PLAT} <30cmH ₂ O; V _T = 6.1 ± 0.3mL/kg/pbw | 0.87 (0.69 ↔ 1.09) ↑ vent. free days stopped for futility |
| LOVS | 2000-2006 | 983 | 508/475 | 56 (17) | 47% | 64% | 2 | Higher PEEP guided by higher PEEP/FiO ₂ table; V _T = 7.0 ± 1.5mL/kg/pbw | 0.88 (0.71 ↔ 1.08) ↓ refract. hypoxemia |
| Talmor et al. | 2004-2007 | 61 | 31/30 | 53 (20) | 48% | 20% | n.a. | Higher PEEP guided by esophageal-pressure; V _T = 7.6 ± 1.5mL/kg/pbw | 0.49 (0.20 ↔ 1.24) ↑ oxygenation ↑ compliance, rs |

表 2 多変量 Cox 回帰モデルによる 60 日死亡の相対リスク (文献 7 の table S8 より改変)

| | High vs. Lower-V _T trials – Multivariate – (N = 1,020) | | High vs. Lower-PEEP trials – Multivariate – (N = 2,060) | | Combined analysis – Multivariate – (N = 3,080) | |
|---|---|---------|---|---------|--|---------|
| | RR (95% C.I.) | P-value | RR (95% C.I.) | P-value | RR (95% C.I.) | P-value |
| Model 1 : | | | | | | |
| (1) TRIAL | --- | <0.001 | --- | 0.83 | --- | <0.001 |
| (2) Age | 1.51 (1.36 ~ 1.69) | <0.001 | 1.64 (1.50 ~ 1.79) | <0.001 | 1.59 (1.48 ~ 1.70) | <0.001 |
| (3) Risk of Death | 1.34 (1.20 ~ 1.49) | <0.001 | 1.41 (1.29 ~ 1.54) | <0.001 | 1.38 (1.29 ~ 1.48) | <0.001 |
| (4) Arterial pH at entry | 0.69 (0.63 ~ 0.77) | <0.001 | 0.68 (0.63 ~ 0.74) | <0.001 | 0.68 (0.64 ~ 0.72) | <0.001 |
| (5) PaO ₂ /FiO ₂ at entry | 0.85 (0.77 ~ 0.95) | 0.004 | 0.88 (0.80 ~ 0.96) | 0.005 | 0.87 (0.81 ~ 0.93) | <0.001 |
| ΔP - 1 st day | 1.35 (1.24 ~ 1.48) | <0.001 | 1.50 (1.35 ~ 1.68) | <0.001 | 1.41 (1.31 ~ 1.51) | <0.001 |
| Model 2 (including variables 1-5 as above) : | | | | | | |
| ΔP - 1 st day | 1.41 (1.26 ~ 1.59) | <0.001 | 1.48 (1.28 ~ 1.71) | <0.001 | 1.41 (1.30 ~ 1.53) | <0.001 |
| Compliance,RS | 1.18 (0.96 ~ 1.44) | 0.12 | 0.98 (0.88 ~ 1.10) | 0.75 | 1.01 (0.92 ~ 1.10) | 0.90 |
| Model 3 (including variables 1-5 as above) : | | | | | | |
| ΔP - 1 st day | 1.32 (1.19 ~ 1.47) | <0.001 | 1.51 (1.35 ~ 1.68) | <0.001 | 1.40 (1.30 ~ 1.51) | <0.001 |
| Tidal Volume - 1 st day | 1.04 (0.95 ~ 1.14) | 0.42 | 1.05 (0.90 ~ 1.23) | 0.52 | 1.02 (0.95 ~ 1.10) | 0.58 |
| Model 4 (including variables 1-5 as above) : | | | | | | |
| ΔP - 1 st day | 1.44 (1.10 ~ 1.88) | 0.008 | 1.51 (1.31 ~ 1.75) | <0.001 | 1.37 (1.22 ~ 1.53) | <0.001 |
| Plateau Press. - 1 st day | 0.94 (0.72 ~ 1.23) | 0.65 | 0.99 (0.87 ~ 1.13) | 0.90 | 1.04 (0.93 ~ 1.15) | 0.53 |
| Model 5 (including variables 1-5 as above) : | | | | | | |
| ΔP - 1 st day | 1.36 (1.24 ~ 1.49) | <0.001 | 1.50 (1.34 ~ 1.68) | <0.001 | 1.41 (1.32 ~ 1.52) | <0.001 |
| PEEP - 1 st day | 0.97 (0.80 ~ 1.18) | 0.78 | 0.99 (0.91 ~ 1.09) | 0.90 | 1.03 (0.95 ~ 1.11) | 0.51 |

モデルに残った説明変数はトライアル、年齢、死亡リスク (APACHE または SAPS II)、組み入れ時の動脈血 pH、組み入れ時の PaO₂/FiO₂、第 1 日の ΔP の 6 種類であった (モデル 1)。このモデルに、ベースラインのコンプライアンス (モデル 2)、第 1 日の V_T (モデル 3)、プラトー圧 (モデル 4)、PEEP (モデル 5) を各々 1 つずつ追加し解析し直しても、追加変数の有意な寄与はなく、また ΔP の相対リスクの大きさも変わらなかった。



*: mortality rate adjusted for age, APACHE/SAPS risk, arterial-pH, P/F ratio, and Trial (Cox Proportional Hazard Regression)

図1 人工呼吸設定 RCT をまとめて多変量調整したのちに、PEEP、 ΔP 、プラトー圧、 V_T 、による死亡リスクを検討したサブグループ解析 (文献7の Fig 1、Fig S5 より改変)

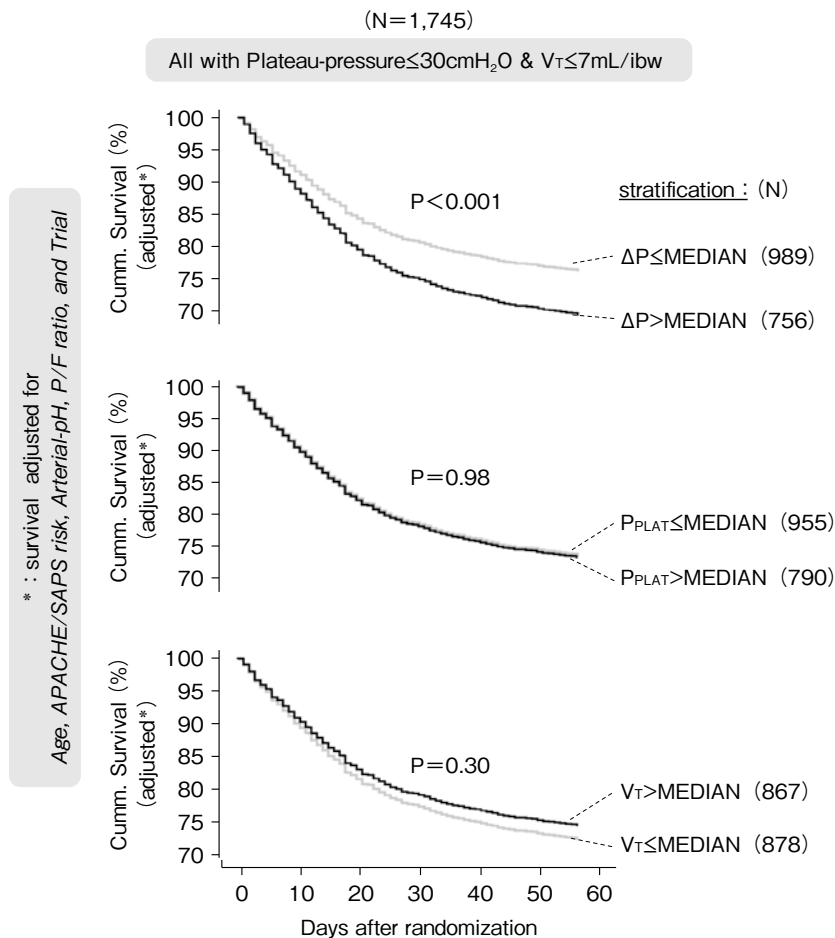


図2 肺保護換気設定を満たす患者の生存曲線 (文献7のFig S6より改変)

関した。さらに、プラトー圧、PEEP、 V_T を層別化して比較したところ、プラトー圧 $16\text{cmH}_2\text{O}$ 以下、PEEP $5\text{cmH}_2\text{O}$ が最も保護的である一方、 V_T は影響しなかった⁹⁾。本結果も、前述の ΔP を適切に保つという考え方と矛盾せず、全身麻酔中の人工呼吸作戦も同様に考えてよいことが示唆される。

肺保護換気の考え方が、 ΔP というパラメータを中心に、健常肺、障害肺でも同様に考えられる時代になるものと考えられる。

IV. Ventilator-induced lung injury の傷害メカニズム

人工呼吸自体が肺を傷害するという考えは、古くから臨床的にレスピレータ肺 ventilator lung などと呼ばれていたが、初めて実験的に明確にしたのは Webb and Tierney である¹⁰⁾。そして1980年代より VILI として盛んに研究され、2000年のNEJM論文により臨床的にも実証され、ALIの病態生理の基本概念として確立

した³⁾。

その傷害メカニズムは、大きく2つの機序が提唱され、overdistension (過膨張、過伸展) と、cyclic opening and collapse (換気サイクルで反復する開通と虚脱) である。さらにその傷害機転に対する生体反応として炎症反応が起こり、肺ひいては遠隔臓器を障害するいわゆる biotrauma が発生すると考えられている。

1. ストレス - ストレイン関係

陽圧人工呼吸のような力学的侵襲の傷害メカニズムを生理学的に考えるには、ストレス - ストレイン関係を想定する必要がある。

最も基本的な式は、以下のように示される。

$$\text{Stress} = K \times \text{strain}$$

ストレスは弾性体に外力が加えられた時、それに抗して構造体内部に発生する単位面積当りの力 (応力) であり、その時の構造体の変形量をストレインという。Kは構造体の弾性を表す係数である。呼吸器系の場合

は、構造体の変形は肺気量の変化量 ΔV で測られるので、特に肺については、肺の内外の圧力差 transpulmonary pressure (ΔPL) を用いて、次式のように表される¹¹⁾。

$$\Delta PL \text{ (stress)} = EL_{\text{spec}} \times (\Delta V / FRC) \text{ (strain)}$$

EL_{spec} : specific elastance; 特異的エラスタンス

FRC: functional residual capacity; 機能的残気量

過大なストレスおよびストレインが肺組織を傷害する基本要因であると考えられるので、この2つをどのように制限すればよいのかが肺保護換気の戦略になる。これまでプラトー圧は ΔPL の代替として、 V_T はストレインの代替として位置付けられているが、プラトー圧は胸壁のエラスタンス（コンプライアンスの逆数）が患者の特性（肥満度・胸郭変形・体位など）、病態（肺の直接損傷・間接損傷など）によって大きく変化するため、 ΔPL を十分に表さないし、 V_T は患者によって、FRCが大きく異なるため、ストレインを十分に表さない。

陽圧人工呼吸の力学的傷害機転は過大なストレスが肺にかかり過度のストレインが発生し、肺が傷害を受けるというものである。ここで明らかになるのは、傷害に至るのは換気量の絶対量ではなく、ストレスなしの肺気量を分母にした換気量の割合、すなわちストレインが重要であることである。ストレス・ストレインの間に線型関係が成り立つ範囲では、この関係によりストレスとストレインは同値であり、つながりを持つ。このように考えると、圧のパラメータである driving pressure が cyclic strain の臨床的指標であることは1つ納得できる。

次に問題になるのは、ストレスなしの状態での肺気量が何かである。Amato は、Gattinoni らの人工呼吸下の ARDS 患者を対象とした CT 画像解析を用いた研究¹²⁾に基づき、呼気終末における含気領域の大きさ (functional lung size) とした⁷⁾。

2. 肺の微小構造

ストレス・ストレイン関係は肺を全体1つの弾性体として捉えたものであり、細胞分子レベルの傷害機転と関係付けるには肺の微小構造を考える必要がある。

肺は20回以上分岐を繰り返す分岐構造を持つ気道系とその先に開通した数億の肺胞からなる。肺の伸び縮みを構造的に支える重要な役割を果たす結合組織は

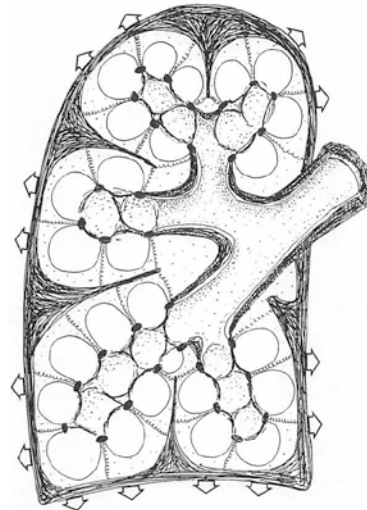


図3 肺全体の連続する線維構造（文献13より）

肺実質の結合組織はバネ状に記しており、末梢の長軸の結合組織に結合している。

2つの fiber support system からなることが知られている。肺門から気道に沿って長軸方向に伸びている線維性ネットワークと臓側胸膜に始まり小葉隔壁まで入り込んでいく線維性ネットワークによって形成されている。肺の微小構造は肺胞管 (alveolar duct) の周囲に開口する肺胞 (alveolus) である (図3)¹³⁾。

肺を拡張するのに必要な圧力には、肺胞の内面に存在する液層と気相の界面に発生する表面張力に抗して広げるために圧力が必要である。表面張力に抗する圧力は、液相のみの場合と比較して高い (図4)¹⁴⁾。またサーファクタントを喪失すると、この表面張力はさらに大きくなる。表面張力に抗する圧力 P 、容量 V 、肺胞表面積 A の関係式は以下のように示される¹³⁾。

$$P \cdot dV = \gamma \cdot dA \quad \gamma: \text{表面張力係数}$$

肺胞の形状が一定だとすると、 A は V を使って以下のように置き換えられる。

$$A = k V^{2/3} \quad k: \text{肺内のすべての曲面を包}\text{含した形状ファクター}$$

したがって P と V は以下のように関係付けられる。

$$P = \gamma \cdot dA/dV = \gamma (2/3 \cdot k V^{-1/3})$$

この結果より、表面張力に抗して肺胞が潰れないために必要な圧力は肺容量が小さくなると増大するため、肺容量の小さな肺胞は潰れやすく、大きな肺胞が過伸展することになる。

肺胞管を中心とした構造をみると、上述に力の釣りがどのような関係になるのかが理解できる。末梢

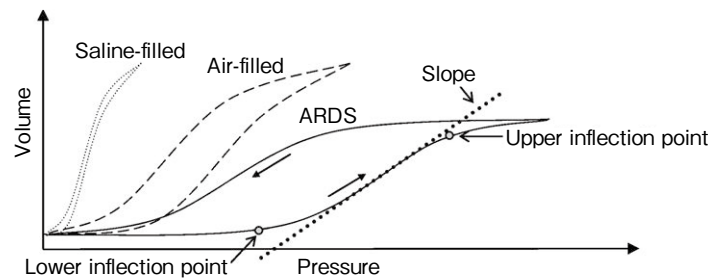


図4 圧-容量曲線のシェーマ (文献14のFig 1より)

健常肺にそれぞれ生食を入れた場合、空気を入れた場合、傷害肺に空気を入れた場合。

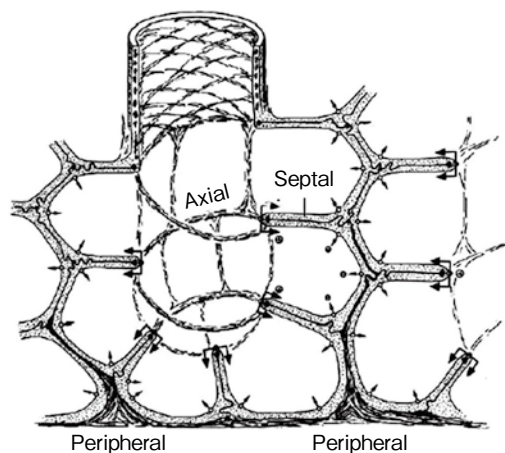


図5 肺胞と肺胞管の構造と結合組織 (文献15のFig 5より)

肺胞が一様に膨らんでいる時には、共有されている肺胞間壁が、構造の堅牢性を維持するために相互に頼っている。矢印は表面張力の膨張圧力。

性弾性ネットワークによって伝わる肺胞外側からの張力によって全体として支持され、自由肺胞壁の界面に働く表面張力と肺胞口を取り巻くよう肺胞管の弾性ネットワークの力の釣り合いによって肺胞口の開閉が規定されていることが理解できる (図5)¹⁵⁾。

拡張性の悪い肺胞領域の周囲に正常な拡張性を持つ肺胞が集中すると周囲からの line element が集中し、拡張性の悪い肺胞構造に及ぼすストレスは大幅に増幅される (図6)¹⁵⁾。周囲の肺胞腔に液体が貯留しベンチレータでかけた高い陽圧がかからず内圧が低くなると中心の正常な含気を持つ肺胞は過伸展を起こす。Tschumperlin らは in vitro の系で肺胞上皮に対する変形の回数、期間、振幅について細胞障害性を検討した¹⁶⁾。周期的な変形が起きるほうがより障害性が強かった。また、最大伸展を同一にしても緊張性の伸展に小さな反復性の伸展を上乗せしたほうが、大きな反復性の伸

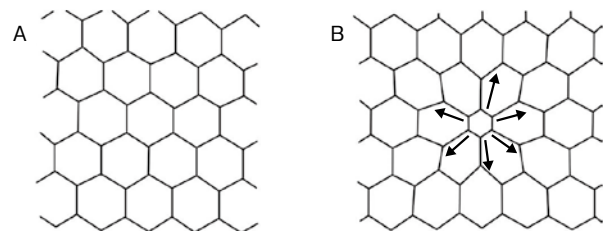


図6 肺胞壁にかかる肺胞相互の圧力 (文献15のFig 6A, 6Bより)

A. 均等に拡張した肺胞。

B. 正常な拡張性を持つ肺胞の中心に拡張性の悪い肺胞がある場合、ストレスが拡張性の悪い肺胞に集中する。

展より細胞障害性が少なかった。これら基礎的知見が、open lung approach を肯定する理論的根拠にもなっている。

3. cyclic opening and collapse 換気サイクルで反復する開通と虚脱

人工呼吸中は肺内の liquid bridge が細気道や肺胞管などの気腔の中で形成され、押し込まれ、破裂するのを繰り返す。また液体が充満した末梢気腔に吸気時に air bubble が侵入しずり応力や法線応力などの界面ストレス (interfacial stress) が動的に変化し末梢気道の内面を構成する気道上皮を障害する (図7)¹⁷⁾。この傷害性は毎回呼吸に伴う動的なエネルギーの消費で推定するのが適当であろう。この liquid bridge や air bubble の障害機転を弱めるために、適当な PEEP をかけることは重要である。

4. Recruitment and derecruitment

肺保護換気を考えるうえで、PV カーブは重要であるが、現在よくいわれている PV カーブを使った肺保護換気の解釈は誤りが多い。まず、最大吸呼気 PV カ

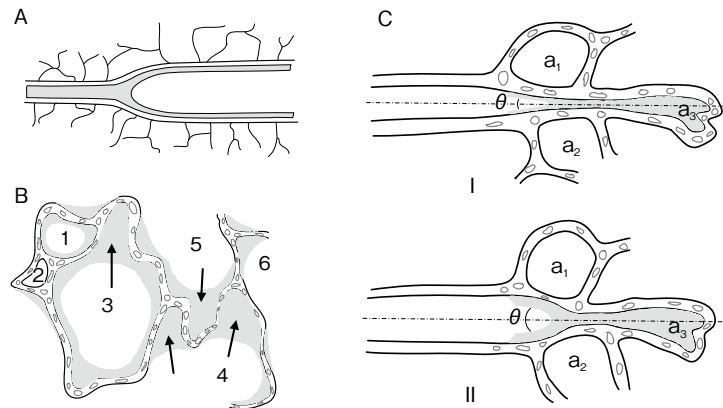


図7 Atelectrauma の可能性のある部位のシェーマ (文献 17 の Fig 1 より)

A. 虚脱した末梢気道。吸気時に送り込まれる空気が、介在する液体による上皮細胞へ機械的ストレスをかける。B. 肺胞水腫の場合、肺胞の折れ曲がりやひだ部分が押し広げられると、上昇している表面張力や肺胞表面液の粘性によって、肺胞上皮が障害される。C. 虚脱して液体が充満している肺胞 (a_3) は、空気が入るにしたがって、角度 θ が増大し、近接する空気を含む肺胞と、前進する液体表面の局面によって引き剥がされる。これらが atelectrauma を引き起こす。

ープは最大拡張と完全呼出を施行した特殊な状態のものであると認識すべきである。図8で示すように、リクルートメントは最大吸気カーブの全般にわたって起こる。吸気開始から傾きの小さい直線で始まり lower inflection point が明確に有る場合は、リクルートメントの開始の圧を意味している。また、ディリクルートメントも最大呼気カーブの広い範囲にわたって起こっている。呼気側に upper inflection point を明確に認めれば、その圧あたりからディリクルートメントが始まる。この圧まで PEEP を高く設定することは現実的でなく、PEEP によって最大拡張からのディリクルートメントを完全に防止することは不可能である。呼気側カーブに lower inflection point があれば、その点でディリクルートメントはほぼ終了である。したがって、肺胞の開存状態の最大化という観点でみて、最適 PEEP は成立しがたい。

PV カーブは肺の開存状態の取りうる最大範囲を表すもので、より少量で行われる通常人工呼吸時の拡張・収縮とは直接に関係はない。呼気終末・吸気開始のポイントが PV カーブのどこにあるかを認識しておくことが重要である。

毎回呼吸については、コンプライアンスをモニターすることが重要であり、 $V_T/\Delta P$ また弾性圧-Vカーブをモニターできれば毎回のリクルートメント/ディリクルートメントが起こっていないことを確認できる。

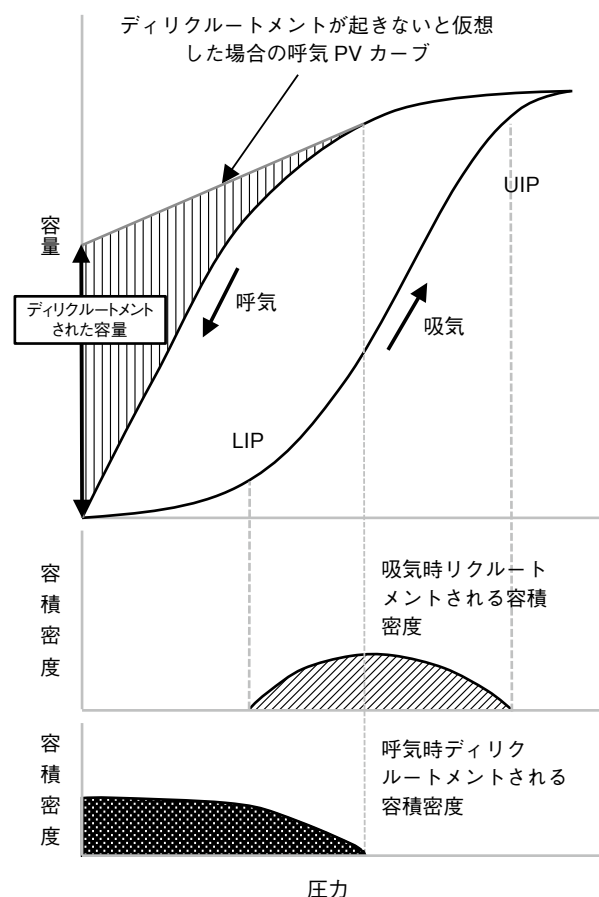


図8 PVカーブとリクルートメント、ディリクルートメントの容積密度概略図

リクルートメントはLIP(lower inflection point)からUIP(upper inflection point)まで吸気全体にわたって起こる。ディリクルートメントは呼気のカーブの変曲点からすでに開始されている。

上述のメカニズムをふまえて考えても、絶対値としての至適 PEEP はない。また V_T は単一の値に設定する対象ではなく、変動を監視すべき対象である。最も第一に制御すべき条件は driving pressure であるといえる。

このように ΔP は重要な予後決定因子であるが、 ΔP が小さければ小さいほどよいのか、カットオフ値が存在するのかは明らかになっておらず、その解明は今後の重要な課題である。 ΔP の制御を基軸とした肺保護換気の明らかな欠点は、本来肺にかかる ΔP を制御すべきであるのに、胸壁の変動が考慮されていないことである。特に胸壁のコンプライアンスの低下が想定される場合は、食道内圧の変動を測定し、正確な transpulmonary pressure としての ΔP を評価して調節することが重要になるであろう。

V. おわりに

傷害肺に対する理想的人工呼吸法の解明を目指して行われてきた多くの臨床研究の結果から、 ΔP という概念があぶり出されてきており、より人工呼吸をシンプルに捉えることが可能となってきた。しかしこれらを臨床応用するうえで、肺内で起きている生理学的、生化学的な変化が全体として弾性総体としての肺の換気状態にどのように影響しているかを意識することは常に重要である。

COI に関し、山田芳嗣と内田寛治は日本光電工業（株）から 200 万円超の研究費収入がある。

参考文献

- 1) Suter PM, Fairley B, Isenberg MD: Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med.* 1975 ; 292 : 284-9.
- 2) Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al : Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA.* 1979 ; 242 : 2193-6.
- 3) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network : Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000 ; 342 : 1301-8.
- 4) Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al : Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004 ; 351 : 327-36.
- 5) Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al : Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008 ; 299 : 646-55.
- 6) Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al : Ventilation strategy 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.
- 7) Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al : Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015 ; 372 : 747-55.
- 8) Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, et al : Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia : a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med.* 2016 ; 4 : 272-80.
- 9) Ladha K, Vidal Melo MF, McLean DJ, et al : Intraoperative protective mechanical ventilation and risk of postoperative respiratory complications : hospital based registry study. *BMJ.* 2015 ; 351 : h3646.
- 10) Webb HH, Tierney DF : Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1974 ; 110 : 556-65.
- 11) Chiumello D, Carlesso E, Cadringher P, et al : Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; 178 : 346-55.
- 12) Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, et al : Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis.* 1987 ; 136 : 730-6.
- 13) Weibel ER, Gil J : Structure-function relationships at the alveolar level. In : West JB (ed). *Bioengineering aspects of the lung.* New York, Marcel Dekker, 1977, pp1-81.
- 14) Ghadiali SN, Gaver DP : Biomechanics of liquid-epithelium interactions in pulmonary airways. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008 ; 163 : 232-43.
- 15) Nieman GF, Gatto LA, Habashi NM : Impact of mechanical ventilation on the pathophysiology of progressive acute lung injury. *J Appl Physiol.* 2015 ; 119 : 1245-61.
- 16) Tschumperlin DJ, Oswari J, Margulies SS : Deformation-induced injury of alveolar epithelial cells. Effect of frequency, duration, and amplitude. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 162 : 357-62.
- 17) Chen ZL, Song YL, Hu ZY, et al : An estimation of mechanical stress on alveolar walls during repetitive alveolar re-opening and closure. *J Appl Physiol.* 2015 ; 119 : 190-201.