救急・集中治療 アドバンス

急性呼吸不全

専門編集●藤野裕士 大阪大学

編集委員●藤野裕士 大阪大学 松田直之 名古屋大学 森松博史 岡山大学



人工呼吸の歴史は比較的浅く、1950年代にポリオが大流行した際に陽圧人工呼吸が死亡率を大幅に低下させることが知られ、人工呼吸器、気管チューブ等の器具などを中心に大きく発達してきた。人工呼吸器の技術的発達はまず自発呼吸との同調性改善に向けられ、ガス供給の精密化とセンサー技術の発展によるフィードバックシステムの改良が行われた。また陽圧人工呼吸の副作用が認識されるようになり、人工呼吸器関連肺傷害という概念が現れた。急性呼吸不全の代表的な病態である急性呼吸窮迫症候群に対する適切な人工呼吸を考える際には、それまでの主要評価項目であった血液ガスや自発呼吸との同調性に代わって、人工呼吸器関連肺傷害をいかに減らすかということが主目的となった。適切な人工呼吸を行うためには人工呼吸器を理解するだけでは十分でなく、呼吸不全の病態を深く理解することが必須となった。

呼吸管理に関する知識と技術は日進月歩であるため多数の解説書がすでに存在する.しかしながら、それらの多くは呼吸管理の初学者向けであり、用語の解説やQ&A集なのが実態である.これは、わが国における呼吸管理の主体が看護師や臨床工学技師であるということと無関係ではないと考えている.ここで本書を世に問う目的として、①できる限り最新の知識を解説すること、②各項目の内容を生理学的基礎や歴史的経緯を含めて記述し現在の立ち位置を理解できるようにすること、③現時点で判明していることと不明なことを明らかにすること、④将来の展望を記載すること、とした.人工呼吸器に新しい換気モードが搭載されたような場合に、過去に解決済みである問題が蒸し返された経験から、単に流行のトピックを追うだけでは混乱を生じる危険性があるとの反省によるものである.

編集にあたって、それぞれの項目の執筆者には上記の方針にのっとり追記や修正をお願いすることとなったが、快く応じていただき大変感謝している。用語に関しても項目ごとの齟齬がないように統一するように勉めたが、適当な日本語の用語が存在していないものもあり奇異な印象を受けられた場合はご容赦願いたい。項目間の矛盾はできるだけないように配慮したつもりであるが、執筆者の主張を尊重する観点から相反する部分がまったくないわけではない。しかし、どちらかが誤っているわけではなく、論争中の領域であるとご理解いただければ幸いである。

本書にも頁数の制約がありすべての領域を網羅することはできなかったが、急性期呼吸管理に関する主要部は解説されており、本書を通読することで呼吸管理に関して専門家に相応しい知識を得ることができると自負している。本書が、呼吸管理のさらなる質の向上と、臨床家の実践に少しでも役立てられればと祈念している。

2016年3月

Contents

1章 急性呼吸不全の病態

1-1	急性呼吸窮迫症候群	2
	1 ARDSの病態 2/2 ARDSの定義 5/3 病態と定義の乖離 7/4 今後の課題 9 Column アルコール依存症患者とARDS 2	
1-2	慢性閉塞性肺疾患の増悪と気管支喘息発作 ········· 蝶名林直彦, 仁多寅彦, 西村直樹	11
	1 COPDの増悪と治療上の注意点 11 / 2 気管支喘息発作と治療上の注意点 20Column 内因性PEEPとは 17	
1-3	間質性肺炎の急性増悪	25
	1 急性増悪の病態と診断基準 25/2 治療 28/3 予後 31 Column 急性間質性肺炎(AIP) 26	
1-4	術後呼吸不全 下薗崇宏,讃井將満	34
	11 定義 34 / 22 原因,機序 34 / 33 リスク因子 36 / 44 予防 37 / 51 治療 41	
1-5	胸部外傷による急性呼吸不全 ································ 中原貴志,鶴田良介	45
	1 胸部外傷の初期評価で行う検査 45 / 2 急性呼吸不全をきたす胸部外傷 46	
1-6	人工呼吸器関連肺傷害	52
	1 stressとは 52/2 stressの肺内分布 54/3 人工呼吸器関連肺傷害(VALI)の構成要素 56	
1-7	人工呼吸器関連肺炎	61
	1 定義と疫学 61 / 2 診断 61 / 3 VAP発症の予後への影響 62 / 4 新しいサーベイランス指標 62 / 5 病態生理 64 / 6 予防法とエビデンス 65 / 7 治療 67	
1-8	人工呼吸の循環への影響	70
	1 静脈還流量と心拍出量 70/2 自発呼吸が循環に及ぼす影響 73/3 陽圧換気が循環に及ぼす影響 73/4 左心不全症例の自発呼吸の影響 74/5 左心不全症例への陽圧換気 75/6 肺傷害が循環に及ぼす影響:陽圧換気と右心機能 77	

2章 換気様式とパラメータ

2-1	アシストコントロール換気 星 邦彦	80
	1 アシストコントロール換気の概念 81 / 2 量制御, 圧制御: どちらを選ぶ? 81 / 3 アシストコントロール換気の欠点を補う換気モード 85	
2-2	間欠的強制換気	86
	1 間欠的強制換気 (IMV) とは 86 / 2 同期式間欠的強制換気 (SIMV) 89 / 3 臨床応用とその注意点 90 / 4 設定の実際 91	
2-3	圧支持換気	94
	1 圧支持換気 (PSV) とは 94 / 2 PSVの作動 94 / 3 PSVの利点 95 / 4 PSVの立ち上がり時間の調整 96 / 5 PSVを使用しない患者 96 / 6 PSVによって呼吸仕事量が軽減しているかどうかを評価する方法 97 / 7 吸気トリガー (圧トリガー, 流量トリガー) 97 / 8 呼気トリガー (termination criterion) 98 / 9 PSVを用いたウィーニング 99	
2-4	呼気終末陽圧	100
	1 静的圧容量曲線と肺容量 100 / 2 高いPEEPと低いPEEP 102 / 3 最良のPEEPの選択方法 103	
2-5	逆比換気	106
	1 逆比換気 (IRV) の定義 106 / 2 IRV における酸素化改善のメカニズム 107 / 3 IRV の換気設定における考え方 108 / 4 IRV の換気設定の実際 109 / 5 IRV を使用してもガス交換能が改善しない理由 109 / 6 IRV の考えられうる副作用 109 / 7 動物および臨床データによる IRV のエビデンス 109	
2-6	人工呼吸器との同調性	112
	 1 不同調の診断法 112 / 2 不同調の分類 112 / 3 吸気トリガー相の不同調 113 / 4 換気モードと不同調 117 / 5 吸気相の不同調 117 / 6 吸気から呼気への転換相 (吸気サイクルオフ相)の不同調 119 / 7 不同調の影響 121 Column proportional assist ventilation (PAV) と NAVA 122 	
2-7	非侵襲的陽圧換気	124
	1 NPPVのメカニズム 124 / 2 NPPVで用いる換気モード 126 / 3 NPPVの適応と禁忌, 管理上の注意点 129 / 4 NPPVが有効な疾患 130 Advice NPPVを成功させるためのコツ 130	

3章 特殊な人工呼吸様式

3-1 high frequency oscillatory ventilation (HFOV)中根正樹	136
■ high frequency oscillatory ventilation (HFOV) とは 136 / ② HFOVの原理 136 / ③ 成人でHFOVが可能な人工呼吸器 138 / ④ 成人ARDSに対するHFOVの有用性 139 / ⑤ ARDS以外の患者へのHFOVの適応 143 Advice HFOVの禁忌 138	
3-2 airway pressure release ventilation (APRV) ————— 小谷 透	144
■ APRVの「定義」と換気メカニズム 144 / ② APRVの設定方法 145 / ③ APRVはなぜ必要か? 146 / ④ APRVの適応と世界での使用状況 147 / ⑤ APRV使用上の注意点と問題点 148	
3-3 proportional assist ventilation (PAV)	152
 PAV開発の経緯 152 / 2 換気メカニズムと動作原理 153 / 3 使用上の注意 155 / PAVモードの活用 156 Column PAV™+の %support (サポート率) の設定方法 155 	
3-4 neurally adjusted ventilatory assist (NAVA)小寺厚志	159
1 NAVAの原理および換気メカニズム 160 / 2 臨床データ 162 / 3 適応と使用上の注意 点 163Column NAVAモードの問題点と今後の展望 163	
3-5 tracheal gas insufflation (TGI) ————————————————————————————————————	165
1 メカニズム 165 ∕2 方法 165 ∕3 臨床データ 167 ∕4 注意点 167 ∕5 TGI中の モニタリング 169	
4章 人工呼吸中の管理	
4-1 人工呼吸の適応	172
1 人工呼吸管理の適応となる各病態について 172 / 2 人工呼吸開始の判断 174 /3 NPPVか, 気管挿管か 175	
4-2 肺保護的換気法	179
1 肺保護的換気法とは 179 ∕2 肺保護的換気法を補助する治療 185	

Topics どの呼吸器パラメータが無作為比較試験の結果に最も影響を与えたのか 183

4-3	ウィーニングと抜管基準	191
	1 離脱開始の基準 191 / 2 自発呼吸トライアル (SBT) 192 / 3 抜管 193 / 4 人工呼吸からの離脱を促進する方法はあるのか? 194	
4-4	鎮静, 鎮痛	197
	1 人工呼吸中の鎮静, 鎮痛の目的 197/2 疼痛の管理 197/3 不穏の管理 201/4 せん妄の管理 204/5 気管挿管下人工呼吸での鎮静法 205/6 非侵襲的陽圧換気 (NPPV)での鎮静法 205	
4-5	筋弛緩	207
	1 急性呼吸不全と筋弛緩薬の歴史 207 / 2 自発呼吸努力を温存した人工呼吸の利点 208 /3 筋弛緩の利点 209 / 4 筋弛緩施行時の注意点など 212	
4-6	腹臥位療法	214
	1 腹臥位の生理学的利点 214 / 2 人工呼吸器関連肺傷害 (VALI) の予防 217 / 3 腹臥位療法のエビデンス的意義 217 / 4 腹臥位療法の適応とその条件 218 / 5 腹臥位療法実施における合併症と注意点 219 Advice 腹臥位では腹部にかかる圧をできるだけ解放する 216	
	Column 前傾側臥位療法はマンパワー不足の解決策となりうるか? 220	
4-7	Column 前傾側臥位療法はマンパワー不足の解決策となりうるか? 220 分離肺換気 岡原修司, 森松博史	223
4-7		
	分離肺換気 岡原修司,森松博史 1 分離肺換気とは 223/2 適応 223/3 分離肺換気の実際 223/4 疾患別の留意点 227/5 分離肺換気の合併症 229	
	分離肺換気 岡原修司,森松博史 1 分離肺換気とは 223/2 適応 223/3 分離肺換気の実際 223/4 疾患別の留意点 227/5 分離肺換気の合併症 229 Topics 一側肺換気(OLV)と術中肺保護換気 225	231
4-8	分離肺換気 岡原修司,森松博史 1 分離肺換気とは 223 / 2 適応 223 / 3 分離肺換気の実際 223 / 4 疾患別の留意点 227 5 分離肺換気の合併症 229	231
4-8	分離肺換気	231
4-8 4-9	分離肺換気	231

4-1	1 麻酔中の人工呼吸	······ 森松博史	257
	1 麻酔中および術後呼吸器合併症 257 / 2 麻酔による肺容量と呼吸の変化中の無気肺の予防と肺血流 258 / 4 集中治療室での肺保護的換気 258 / 5 護的換気のエビデンス 260		
4-1	2 人工呼吸患者の搬送	····· 中村利秋	263
	1 患者搬送の問題点 263 / 2 病院間搬送における有害事象と対策 263 / 3 ける有害事象と対策 266 / 4 用手換気と機械換気の違い 268 / 5 搬送用人工		
5 i	extracorporeal membrane oxygenation ((ECMO)	
5-1	ECMOの概要 ······	市埕恶车	27/
	1 定義 274 / 2 ECMOに関連する用語 274 / 3 ECMOの歴史 275 / 4 績およびエビデンス 278 / 5 ECMOの種類 279 / 6 ECMOの今後 281		211
5-2	VV-ECMOの適応と今後の展望	中,竹田晋浩	283
	1 急性重症呼吸不全に対するVV-ECM○の適応 283 / 2 VV-ECM○の今後	の展望 286	
6 1	章 急性呼吸不全の薬物療法		
	章 急性呼吸不全の薬物療法 ステロイド療法	····· 松田直之	290
6-1	ステロイド療法	コイド療法 290	
6-1	ステロイド療法	コイド療法 290	
6-1	ステロイド療法	コイド療法 290	295
6-1	ステロイド療法 1 グルココルチコイド受容体の抗炎症作用 290 / 2 急性呼吸不全に対するステロイド療法 293 Column グルココルチコイド受容体の抗炎症作用機序 291 特殊医療ガス付加療法 1 一酸化窒素 295 / 2 ヘリウム 297 / 3 他のガス 298	コイド療法 290 藤野裕士 橋本 悟 302 / 4 スタ	295
6-1	ステロイド療法	コイド療法 290 藤野裕士 橋本 悟 302 / 4 スタ る治療 303 / 又, 富田敏司	295
6-1 6-2 6-3	ステロイド療法 ① グルココルチコイド受容体の抗炎症作用 290 / ② 急性呼吸不全に対するステロ / ③ 敗血症性ショックにおけるステロイド療法 293	コイド療法 290 藤野裕士 橋本 悟 302 / 4 スタ る治療 303 / 又, 富田敏司	295

1-1 急性呼吸窮迫症候群

はじめに

- 急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) は、原 因疾患に罹患した後、急性に発症する非心原性肺水腫である¹⁾。病理学的に はびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD) を呈することが典型 である²⁾。
- ●臨床診断基準として2012年にBerlin 定義とよばれる定義が発表された。しかしながら、この定義は原因疾患や病理学的病態を必ずしも反映しておらず、ARDSは多種多様な病態・病因的背景をもつ疾患群として認識することが重要であると考えられる。

1 ARDSの病態

ARDSは、原因となる疾患に引き続いて発症する肺胞隔壁(血管内皮、肺胞上皮)の透過性亢進によって起こる非心原性肺水腫である¹⁾. 臨床的にはさまざまな傷害を契機に6~72時間以内に急速に発症することが多い. 血液ガス分析では肺胞気動脈血酸素分圧較差が開大し、低酸素血症のため高濃度酸素投与や人工呼吸管理が必要となる.

a-原因、リスクファクター

- ARDSの原因は従来、肺の直接傷害と間接傷害に分けて考えられていた (表1)¹¹. このなかでも敗血症は最も多い原因とされ、間接的に肺傷害をきたす. 敗血症ではさまざまな炎症性サイトカインが過剰に誘導されていることから、サイトカイン刺激や各種メディエータにより主に好中球が肺に集積することによって ARDS が惹起されると考えられている. 直接傷害としては、重症肺炎と誤嚥性肺炎の頻度が高いとされている.
- ●また、直接傷害と間接傷害とにリスクファクターを分けることの意義につい

Column アルコール依存症患者とARDS

興味深いことに敗血症の中でもアルコール多飲者が、敗血症からARDSの発症のハイリスク患者であるという報告³⁾がある。220例のARDS患者における前向きコホートスタディ⁴⁾では、慢性アルコール依存症患者では70%が敗血症からARDSを発症したのに対し、非依存者では30%であった。メカニズムとして、アルコールが内皮細胞への不適切な白血球接着を増強する可能性が示唆されている。

ここがポイント 🕕

ARDS は急性に発症する非 心原性肺水腫であり、典型 的には DAD を呈する

表1 臨床上のARDS原因疾患

直接肺傷害	間接肺傷害
頻度が高いもの ● 肺炎 ● 胃内容の誤嚥	頻度が高いもの ・敗血症 ・ショック,大量輸血を伴う 重症外傷
頻度が低いもの ・肺挫傷 ・脂肪塞栓 ・溺水 ・吸入傷害 ・再灌流性肺水腫(肺移植もしくは肺塞栓摘出術後)	頻度が低いもの ・人工心肺 ・薬物大量摂取 ・急性膵炎 ・輸血

(Ware LB, et al. N Engl J Med 2000; 342: 1334-49¹⁾ より)

表2 Berlin 定義における ARDS のリス クファクター

- 肺炎
- 肺以外が原因の敗血症
- 胃内容の誤嚥
- 大きな外傷
- 肺挫傷
- 膵炎
- 吸入傷害
- 重症熱傷
- 非心原性ショック
- 薬物大量摂取
- 輸血 輸血関連急性肺障害(TRALI)
- 肺血管炎
- 溺水

(Ferguson ND, et al. Intensive Care Med 2012; 38:1573-82.5) より)

ても議論がある^{★1}. 直接的または間接的な性質に関係なく,むしろ,個々 の患者でARDSに関連するリスクファクターの識別が、ARDSにつながっ ている基礎疾患の治療を導くのに役立つという考えから、後述するBerlin定 義ではARDSのリスクファクターとして直接傷害・間接傷害の区別なく提 示されている (表2)⁵⁾.

h—病態

- 病因によって引き起こされた炎症性刺激によって、上皮細胞傷害、内皮細胞 傷害が惹起され血管透過性が亢進することにより、肺胞内は高タンパクの滲 出性肺水腫が生じ、肺のガス交換能の悪化、肺コンプライアンスの低下、肺 高血圧が引き起こされる6).
- ARDSでは種々の機序によりガス交換能が低下する. 肺水腫により肺胞が虚 脱するが、血流はまだ保たれるためシャントが増加する、肺重量増加や、換 気に有効な肺容積の減少、サーファクタント機能不全により肺コンプライア ンスが低下する.
- ●また、低酸素性肺血管収縮、呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure: PEEP) による気道圧排, 肺実質組織破壊や気道閉塞, 高二酸化炭素 血症や血管収縮薬の使用などが関与して肺高血圧が生じると考えられてい る⁶⁾. 上皮細胞傷害. 血管透過性亢進については好中球が中心的な役割を果 たすとされるが、さまざまなサイトカインが肺内の炎症に関与していると考 えられる1).
- ●近年.血管透過性亢進に対してレニン-アンギオテンシン系が重要な役割を 果たす可能性が指摘されている 7 . IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α などさまざ まなサイトカインが発症に寄与している可能性が考えられるが、いまだ明確 な発症メカニズム、ならびに特異的なバイオマーカーについても現時点では 有用なものはなく、さまざまな検討がなされている⁸⁾、

現時点では,原因臓器が肺 以外の敗血症によって発症 したARDSは、肺に限っ てみれば肺保護的換気など の適切な支持療法が主体に なり. 肺に直接効果を発揮 する治療で有効性の確立し たものはない、一方、肺に 原因があるARDSにおい て、ARDSに対する支持療 法とともに肺の原疾患に対 する治療が奏効すれば回復 できる可能性が高まると考 えられる.

ここに 注意 🚺



さまざまなサイトカインが 肺内の炎症に関与している

▶IL: interleukin

▶TNF ·

tumor necrosis factor

- 患者は頻呼吸、呼吸苦、低酸素血症を呈し、大多数で人工呼吸管理が必要となる。ARDS肺は一様に傷害されるのではなく、不均一に傷害されている⁹⁾。
 人工呼吸管理の際には重力の影響を受け、仰臥位では肺水腫による重量の増加により背側の含気が減少するが、腹側の含気は保たれる傾向がある。
- 人工呼吸器による陽圧換気の際に、このような不均一に傷害された肺においては、一部では肺胞が過伸展され、一部では無気肺が残存する。過膨張した腹側肺は容量傷害による肺組織傷害が起こり、さらに病態を悪化させる。一方、背側肺では無気肺の虚脱・再開通の繰り返しによって局所の上皮傷害や内皮傷害が惹起され、サイトカイン産生が増加し、全身性臓器障害が惹起される(biotrauma)可能性が示唆されている。背側・腹側ともに人工呼吸器関連肺傷害(VALI)を引き起こし、肺傷害が増悪する可能性がある¹⁰⁾.

C一病理学的所見

 病理学的には、びまん性肺胞傷害 (DAD) を呈することが典型である。DAD の組織学的所見はリスクファクターによる差はほとんどなく、傷害期間に相 関するとされる。ただし、原因疾患の違いにより、筋線維芽細胞増生など組 織学的所見の相違が認められる²⁾、DADの病理像について以下に示す(表3)。

● 滲出期の DAD

- CT像として両側性不均一な浸潤影が認められるが、重力の影響で下側肺領域の肺浸潤影が主に認められることが多い⁹. 呼吸不全発症から3~7日以内であり、この期間での死亡例の肺所見は重量の増加である².
- ●組織学的には、きわめて早期の所見は肺毛細血管のうっ血、間質ならびに肺 胞腔内浮腫であり、最も特徴的な所見は肺胞道を主体とする硝子膜^{★2}形成 である²⁾、加えてI型肺胞上皮細胞の傷害、剥離、消失を認める²⁾.

器質化(増殖)期のDAD

肺を満たしていた液体が肺から再吸収され、修復機転が働き肺の間質、気腔の線維芽細胞反応が進行し、組織化が進行していく段階となる⁵⁾、呼吸不全発症から1~3週間後には炎症と器質化が混在し、間葉系細胞をはじめとした細胞増殖が生ずる²⁾、Ⅱ型肺胞上皮細胞の増殖は、早い場合にはARDS発

▶VALI:

ventilator-associated lung injuries

★2

この硝子膜の構成成分は、細胞崩壊物質、表面活性物質のほか、フィブリノゲン、免疫グロブリン、補体などの血漿成分であり、表面にはフィブロネクチンなどが認められる²⁾.

表3 びまん性肺胞傷害 (DAD) の病理像

滲出期 (3~7日以内)	器質化 (増殖) 期 (7~21 日)	線維化期 (21~28日以降)			
間質性・肺胞性浮腫硝子膜形成	間質・気腔内の筋線維芽細胞増殖硝子膜の器質化	膠原線維の沈着			
●Ⅰ型肺胞上皮細胞壊死	■型肺胞上皮細胞の過形成軽度の慢性炎症	■型肺胞上皮細胞の過形成時に顕微鏡的蜂巣状肺様変化			
白血球凝集血管内皮細胞壊死微小血栓	• 肺動脈内の早期器質化血栓	肺動脈内器質化血栓血管壁の中膜肥厚			

(日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会,編. ALI/ARDS 診療のためのガイドライン. 第2版. 学研メディカル秀潤社; 2010. p.22-6 2 より)

症から3日後に、また筋線維芽細胞増殖は7日以降に認められる2)

- ●肺の重量はさらに重く、硬くなる、肺の全体的なX線撮影およびCT密度は減少し、肺構造が広範囲に変化していくことが観察される⁹.
- ・組織学的には、肺胞腔内の硝子膜形成部位に一致して筋線維芽細胞の増生、 膠原線維などの細胞外基質の沈着が認められる 2 . また病態と関連して、免 疫組織学的には $TNF-\alpha$ や $IL-1\beta$ がII型肺胞上皮細胞や肺胞マクロファージ に証明される 2).

線維化期のDAD

ARDS発症から3~4週間以降で、膠原線維の増生などによってリモデリングが進行する²⁾. 肺胞腔内および壁には膠原線維が沈着し、空気血液関門間の肥厚が顕著になる²⁾.

d—死亡原因

• ARDSの死亡原因は、呼吸不全よりも多臓器不全が多いことが報告されている¹¹⁾. この報告によれば、ARDS患者217例において126例(58%)が院内死亡した. 最も多い原因は多臓器不全で69%(88例)であった. 次いで敗血症が66%(84例)、治療抵抗性低酸素血症15%(19例)、その他が15%(19例)であった. そして死亡した患者の56%には複数の死因が認められ、治療抵抗性低酸素血症で死亡した患者の89%(17/19例)には多臓器不全もしくは敗血症が併存していた.

2 ARDSの定義

a—American-European Consensus Conference (AFCC) 定義¹²⁾

- 1994年の American-European Consensus Conference (AECC) によって発表された定義が、近年まで20年近くにわたり使用されてきた。その定義は、①急性に発症し、②胸部X線において両側浸潤影を呈し、③肺動脈楔入圧 (PAWP) が18 mmHg未満もしくは左房圧の上昇所見がない患者において、④ PaO₂/FiO₂比が300 mmHg以下を急性肺傷害 (ALI)、200 mmHg以下をARDSとするというものであった。
- この定義は長年使用され続けていたが、疾患に対するさまざまな知見が得られるにつれ、問題点の指摘も増加してきた、指摘された問題点^{5,13)}としては下記があげられる
 - 急性の定義があいまいであること.
 - ・酸素化能により ARDS/ALIが診断されるが、酸素化能に影響を及ぼすと考えられる人工呼吸器設定やPEEP、 FrO_2 について記載がないことから、たとえば本来 ARDS と診断されるべきでない患者が、不適切な人工呼吸管理などで ARDS と診断されることがあること、そして P/F 比が必ずしも予後と相関しないこと。

▶PAWP:

pulmonary artery wedge pressure

▶PaO₂:

arterial oxygen tension (動脈血酸素分圧)

▶F₁O₂:

fraction of inspiratory oxygen (吸入酸素濃度)

►ALI:

acute lung injury

- ALIという疾患概念が臨床的に適切に理解されていない可能性があること.
- ●画像診断として胸部X線があげられているが、胸部X線の解釈には読影者によるばらつきが大きいことが考えられ、特異性に欠け、より詳細な画像検査を用いるべきではないかということ。
- ARDS患者においては治療過程による輸液投与によって静水圧の上昇や、 高いPAWPが併存することがあり、また、PAWP高値が必ずしも左房圧 の亢進を示さないこともあることに加え、近年、肺動脈カテーテルの使用 頻度が少なくなってきたことから診断基準にPAWPを用いるべきか検討 する必要があること。
- これらの問題点から改訂・改善の必要性が指摘されるようになり、2012年 に Berlin 定義¹³ が発表された.

h—Berlin 定義 (表4) 13)

- Berlin 定義における AECC 定義からの主な変更点として以下の点があげられる.
 - ①明確には定義されていなかった急性に発症するという点を「原因となる侵襲または新しい/悪化した呼吸器症状から1週間以内に発症 | と定義した.
 - ② ALIという定義を廃止し、酸素化能により軽症 (mild)、中等症 (moderate)、 重症 (severe) の 3段階の ARDS とした。
 - ③酸素化能はPEEPなどによって変化するにもかかわらず、PEEPの値によらずに PaO_2/FrO_2 比が300 mmHg以下を診断基準としていた点を、少なくとも $5 \, \text{cmH}_2$ の以上のPEEPもしくはCPAPが使用された状況とした。
 - ④胸部X線による両側浸潤影の診断については、診断精度の向上を目的として「両側浸潤影——胸水、無気肺、結節影のみで説明できない」という定義を作成した。また、胸部単純X線だけでなくCT scanによる画像診断も可能であることについて言及した $^{\star 3}$.
 - ⑤心不全の否定に用いられる PAWP 18 mmHg未満という診断基準について

表4 ARDSのBerlin 定義

急	魚性発症	原因となる侵襲または新しい/悪化した呼吸器症状から1週間以内に 発症
脂	可部画像 ^{*1}	両側浸潤影――胸水,無気肺,結節影のみで説明できない
月ī	お水腫の原因	心不全もしくは過剰輸液のみでは説明できない肺水腫 リスクのない場合,客観的評価(心エコーなど)が必要
酉	g素化 ^{*2} 軽症 (mild)	$200 < PaO_2/FiO_2 \le 300 \text{ mmHg}$ PEEP or $CPAP \ge 5 \text{ cmH}_2O^{*3}$
	中等症 (moderate)	$100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg} \qquad PEEP \geq 5 \text{ cmH}_2O$
	重症 (severe)	PaO ₂ /FiO ₂ ≤100 mmHg PEEP≥5 cmH ₂ 0

*1:胸部X線もしくはCT.

*²:標高1,000 m以上の場合,以下の式を用いて補正する. [PaO₂/FiO₂×気圧/760]

*3:軽症の場合,非侵襲的換気が用いられることもある.

(ARDS Definition Task Force, et al. JAMA 2012; 307: 2526-33¹³⁾ より)

▶CPAP:

continuous positive airway pressure (持続性気道 内陽圧)

★3

CTによる診断は、Berlin 定義における診断基準においては、安全性、コストの問題があり、また撮影可能でない地域が多く想定されるため(日本の病院では多くの施設でCT撮影が可能であるが)、"core part"ではないとされている¹¹⁾.

肺保護的換気法

はじめに

- 急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS * 1) が初 めて報告されたのは1967年のことで、死亡率が45%と非常に高く、また ICUでよく遭遇する症候群として紹介された¹⁾、次第に、臨床だけでなく基 礎研究でも集中治療分野における最優先課題へと発展していくのだが、当 時、臨床・基礎研究を阻む大きな問題点は、ARDSの定義が定まっていな かったことにあった.
- ●1994年にAmerican-European Consensus criteriaによって、ARDSは①急 性発症,②X線上,両側肺浸潤影,③低酸素血症,④左心不全の否定,を 満たすものとして定義された2)。診断基準ができたことで、肺保護的換気法 (lung-protective ventilation) に関するさまざまな臨床・基礎研究が精力的に 行われるようになった。また、ARDS定義の変遷は別項を参照いただきたい。
- ARDSは病理組織学的にはdiffuse alveolar damageを呈し、肺全体に(浮腫 のため) 肺胞密度が上昇するが、不均一な胸膜圧/経肺圧分布のため腹側肺 から背側肺にかけて不均一な肺含気分布を呈する3). 仰臥位では、腹側肺領 域は過膨張しやすく、背側肺領域は無気肺を形成する結果、正常肺はそのあ いだの限られた領域に存在することになる (babv-lung concept) 4).
- ●こうしたARDSの不均一な肺内含気分布の理解や人工呼吸器関連肺傷害 (ventilator-associated lung injury: VALI) の理解が深まるにつれて. ARDSに対する人工呼吸管理の概念に大きな変化をもたらすことになる。つ まり、人工呼吸管理の目的が、呼吸仕事量を最小限にしつつガス交換を最適 化することから、VALIを最小限にしつつ生命を維持するために最低限のガ ス交換を保つことに変化したのである⁵⁾. これがARDSに対する肺保護的換 気法の始まりである.
- VALIを最小限にするために低1回換気量による肺保護的換気を行えば、高 二酸化炭素血症になりやすく、たとえば頭蓋内圧亢進の危険性が増加するか もしれない。 逆にガス交換を最適化させようと大きな1回換気量で換気すれ ば、VALIの危険性が増加するだろう。つまり何かを優先したければ別の何 かを犠牲にする必要がある。以前は、間違いなく大きな1回換気量でガス交 換の最適化を行っていたが、肺保護的換気法という概念の登場により、現在 は低1回換気量を用いたVALIからの肺保護に、より大きな関心が移った5).

肺保護的換気法とは

●今までにVALIを最小限にするためにさまざまな換気戦略が行われてきた。

ただし当時はacuteではな くadultであった.

▶ARDS 定義の変遷につい ては1章[1-1 急性呼吸 窮迫症候群」(p.2)参照

ここがポイント 🕕



ガス交換の最適化より、低 1回換気量を用いたVALI からの肺保護がより重要

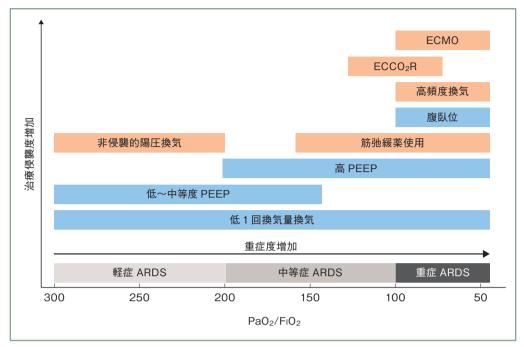


図1 Berlin 定義による ARDS 重症度に応じた治療選択肢

ARDS重症度に応じた肺保護的換気戦略を示している. 低1回換気量, PEEPを基本に, より重症なARDSに対しては, 筋弛緩薬併用, 腹臥位療法併用, さらにはECMOを選択してよい.

 $ECCO_2R$: extracorporeal CO_2 removal, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation (体外式膜型人工肺).

(Ferguson ND, et al. Intensive Care Med 2012; 38: 1573-82¹¹⁾ より)

すなわち、高いstress (経肺圧)とstrain (肺安静位から換気量が加わった結果、肺がどれだけ変形したかを示す)に関連するbarotraumaとvolutraumaを防ぐための低1回換気量、低プラトー圧、低駆動圧 (= プラトー圧 – PEEP、後述)、呼吸ごとに繰り返される肺胞の開通と虚脱 (tidal recruitment)に関連するatelectraumaを防ぐための高い呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure: PEEP) 付加がその根幹である⁶⁻⁸⁾.

・低1回換気量法,低駆動圧とPEEP付加は,ARDSの重症度にかかわらず必須の肺保護的換気である。より重症 ARDSの場合,肺保護的換気戦略を補助するものとして,重症 ARDSに対する筋弛緩薬併用,腹臥位療法併用などがあげられる 9,10 . Berlin定義により ARDSの重症度分類がなされた結果,このように重症度別に ARDSに対する肺保護的換気戦略を行うことが可能となった($\mathbf{Z}\mathbf{1}$) 11).

a一低1回換気量

上述のとおり、ARDSは不均一な胸膜圧/経肺圧分布のため腹側肺から背側肺にかけて不均一な肺含気分布を呈する結果、成人であっても換気に適した正常な肺容量が5歳前後の男子程度と非常に減少する(baby-lung concept).

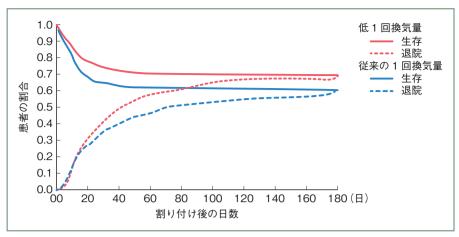


図2 低1回換気量 $(6\,\text{mL/kg})$ と従来の1回換気量 $(12\,\text{mL/kg})$ の生存曲線低1回換気量 $(6\,\text{mL/kg})$ と低プラトー圧 $(\le 30\,\text{cmH}_2\text{O})$ を用いた肺保護的換気戦略が,2000年 ARDS Network による大規模無作為比較試験によっても確認された $(1\,\text{回換気量}:6\,\text{mL/kg})$ vs $(12\,\text{mL/kg})$ 死亡率: $(12\,\text{mL/kg})$ 死亡率: $(12\,\text{mL/kg})$ が $(12\,\text{mL/$

(ARDS Network. N Engl J Med 2000; 342: 1301-8⁷⁾ より)

すなわち、低1回換気量を用いることで比較的小さな正常肺領域の過膨張を 防ごうという意味が込められている.

- ・低1回換気量 (6 mL/kg) と低プラトー圧 ($\leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$) を用いた肺保護的換気戦略が、VALIを最小限にすることでARDS患者の生命予後を改善させることが1998年ブラジルのAmatoらによって初めて報告され 6)、その後2000年にARDS Networkによる大規模無作為比較試験 (RCT) によっても確認された (1回換気量:6 mL/kg vs 12 mL/kg, 死亡率:31% vs 39.8%, p=0.007) (\mathbf{Z}^2) これにより初めて、VALIの臨床における重要性 (ARDSの患者予後に影響を与えているのかどうか) が確認された. 表1と表2にARDSガイドラインやARDS Networkによる大規模RCTから推奨されるARDSに対する人工呼吸器設定をまとめた $^{7.9.10,12}$).
- ARDS に対して表1のような肺保護的換気法を行ったとき、われわれを悩ます状況がしばしば発生する. すなわち、(1回換気量を制限したために)pH <7.2を伴う呼吸性(混合性)アシドーシスが起こる場合と、(1回換気量を制限したが)プラトー圧が30cmH₂Oを超えてしまう場合とである.
 - pH<7.2を伴うアシドーシスに対しては、①人工鼻から加温加湿器に変更するなど死腔を減らす努力をする、②呼吸回数を上限の35回/分、1回換気量を上限の8mL/kgにする、③重炭酸ナトリウムの投与を行う.
 - プラトー圧が $30 \text{cmH}_2\text{O}$ を超えてしまう場合には、①1回換気量を4 mL/kgまで減量する、 $②PEEPを2 \text{cmH}_2\text{O}$ ずつ減量する.
 - このようなプロトコールがARDS患者を対象にした大規模RCTで使用されているので参考にしていただきたい^{7,9,10)}.
- さらに2000年ARDS Network 臨床試験⁷⁾の結果で強調しておきたい点は、生 存率と酸素化能(PaO₂/FiO₂) は相関していないという結果である。1日目

▶PaO₂: arterial oxygen tension (動脈血酸素分圧) ▶FiO₂:

fraction of inspiratory oxygen (吸入酸素濃度)

夷 1	ARDSに対する人	工呼吸器設定 —	- ARDS Net	workによる推奨

呼吸器設定	目標	注意事項					
1回換気量	6~8mL/kg以下	 実体重でなく、予想体重で計算することに注意 予想体重 (男性) =50+0.91×(身長cm-152.4) 予想体重 (女性) =45.5+0.91×(身長cm-152.4) 					
プラトー圧	30cmH₂0以下	• 0.5~1 秒吸気ホールドしたときの吸気圧					
呼吸回数	6~35回/分	● pH 7.2~7.45 になるように調節する					
吸気:呼気時間比	1:1~1:2						
酸素化の目標	$PaO_2: 55\sim 80 \text{ mmHg}$ ($SpO_2: 88\sim 95\%$)						
PEEP/F ₁ O ₂	PEEP/F _I O ₂ 表に準じる	表2を参照					

PaO₂:動脈血酸素分圧, SpO₂:経皮的酸素飽和度, PEEP:呼気終末陽圧, FiO₂:吸入酸素濃度.

表2 PEEP/FiO。表

PEEP (cmH ₂ O)	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18~24	
F ₁ O ₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0	

PEEP/FiO₂の組み合わせを示している、PEEP決定の際にARDS Networkで用いられている表である。

PEEP:呼気終末陽圧, FiO2:吸入酸素濃度.

 PaO_2/FiO_2 : 158 ± 73 vs 176 ± 76 (1 回換気量 6 mL/kg vs 12 mL/kg, p<0.05), 3 日目 PaO_2/FiO_2 : 160 ± 68 vs 177 ± 81 (1 回換気量 6 mL/kg vs 12 mL/kg, p<0.05) というように、死亡率の低かった低1回換気量群のほうが酸素化能は低かった。結果的には、7 日目になると12 mL/kg群はより高いPEEPを必要とし、 PaO_2/FiO_2 : 165 ± 71 vs 164 ± 88 (1 回換気量6 mL/kg vs 12 mL/kg, ns) と酸素化能に差がなくなってしまう.

- ●短期的な酸素化能の改善のために大きな1回換気量を患者に与えたり \star^2 , また不用意に FiO_2 を上昇させたりすることは、決して患者の長期予後にはつながらない。ARDS Networkでは、 PaO_2 の目標は $55\sim80\,\mathrm{mmHg}$ (酸素飽和度 $88\sim95\%$)であり、 FiO_2 は可及的すみやかに高濃度酸素障害を防ぐために60%以下にするべきであるとしている。
- ・また低1回換気量群が予後を改善した理由は、低1回換気量 (6mL/kg) によるものなのか、低プラトー圧 ($\leq 30 \, cmH_2O$) によるものなのかという議論があった。たとえば、プラトー圧 $30 \, cmH_2O$ 以下に制限すれば1回換気量制限は必要ないという議論である 13 。しかし、プラトー圧が $30 \, cmH_2O$ 以下に制限できていたとしても1回換気量を制限することでさらに死亡率を減少させていたこと、またプラトー圧の上昇と死亡率の上昇に正の相関があることから、結果的には、どのプラトー圧であったとしても1回換気量は制限するべきだという結論に達している 14 。

▶ns:

not significant

★2

多くの場合,大きな1回換 気量はtidal recruitmentを 増加させ,酸素化能は一時 的に改善する.

ここに注意

高1回換気量設定,不用意なFiO₂の上昇は患者の長期予後につながらない

b—低駆動圧 (driving pressure) ★3

- ●上述の臨床研究の登場以降、VALIを引き起こす stress や strain を制限するために、低1回換気量、低プラトー圧、高PEEPを基本とする肺保護的換気戦略がARDSに対する人工呼吸管理の標準治療となった。しかし、実際に患者をみている救急/集中治療医は、呼吸器設定時にしばしばジレンマに直面する。たとえば、PEEPを上げると同時にプラトー圧も上がってしまい、プラトー圧制限が困難になるという状況によく遭遇する。また、1回換気量、プラトー圧、PEEPがARDSの予後因子としてどれほど関与しているかは不明であった。
- ARDS 患者では実際の換気に関与する正常肺の割合は激減しており (baby-lung concept) 4 , その程度を正確に表す指標は呼吸器系コンプライアンス (compliance of respiratory system : C_{RS}) の低下である. Amatoらは ARDS の予後因子として、体格で標準化されただけの1回換気量そのものよりも、1回換気量を C_{RS} で標準化した値、つまり "機能的" な肺のサイズで標準化した値 (駆動圧: $\Delta P = 1$ 回換気量 $/ C_{RS}$) のほうが優れているという仮説を立て解析した 8 .
- Amatoらの解析結果によれば、低1回換気量、低プラトー圧、高PEEPを基本とする肺保護的換気戦略の効果は、同時に駆動圧の低下を伴う場合にのみ認められていたことがわかった(Topics参照). 駆動圧は、1回換気量を"機能的"な肺のサイズで標準化した値であるので、換気に関与する正常肺(baby-lung)に加わる肺実質の変形をより直接的に示すと考えられる。そのために1回換気量や他の呼吸器パラメータよりも優れたARDSの予後因子と

★3

駆動 圧 = プラトー圧 -PEEP, いわゆる吸気圧の こと.

ここがポイント 🕕

|- || ||

高PEEPで、かつ駆動圧が 低下する場合のみ肺保護効 果が認められた

Topics どの呼吸器パラメータが無作為比較試験の結果に 最も影響を与えたのか

Amatoらは、過去に行われた9つのRCTのARDS患者3,562例のデータを対象に、mediation analysisという統計手法を用いて、どの呼吸器パラメータ(1回換気量、プラトー圧、PEEP、駆動圧)がRCTの結果に最も影響を与えたのかを解析した。

結果、呼吸器パラメータの中で、駆動圧が最も強く生存率に関与していたことが明らかとなった。たとえ1回換気量やプラトー圧が正常上限以下に制限されていたとしても、駆動圧の増加は死亡率の増加に相関していた(相対リスク $\langle RR \rangle$: 1.36,95% CI: 1.17-1.58,p<0.001) (図3) 8)。またプラトー圧の上昇は、必ずしも死亡率の増加には関連がなく、高い駆動圧に伴う場合にのみ、死亡率の増加に相関していた。

つまり、PEEPを上げると同時にプラトー圧も上がってしまうような場合 (駆動圧は一定) は、死亡率は増加しないのである ($\mathbf{Z4}$) 8). 逆にいえば、PEEPを上げても駆動圧が一定であれば、PEEPの肺保護効果 (すなわち、死亡率の低下) は現れない.PEEPを上げて駆動圧が低下する場合にのみ、PEEPの肺保護効果が認められた ($\mathbf{Z4}$) 8).

▶RR:

relative risk

▶CI:

confidence interval

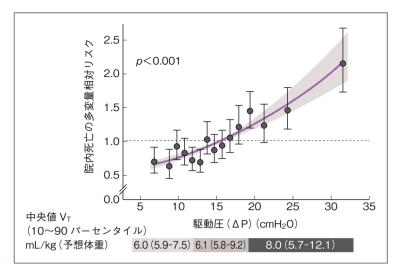


図3 院内死亡の相対リスクと駆動圧の関係

全1,249死亡事象を駆動圧の値で15の群に分けプロットしている(黒点).すべての群の死亡平均リスクを1.0とし、それに対する各群の相対リスクが示されている.

1回換気量が正常上限以下(6.0~8.0mL/kg)に制限されていたとしても、駆動圧の増加は院内死亡リスクの増加に相関している。

(Amato MB, et al. N Engl J Med 2015 ; 372 : 747–558) $\mbox{\ensuremath{\mathtt{J}}}$ $\mbox{\ensuremath{\mathtt{J}}}$)

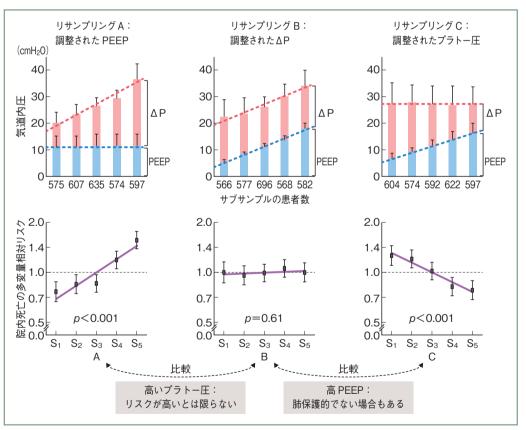


図4 多変量調節後の院内死亡の相対リスク

プラトー圧の上昇は、必ずしも死亡率の増加には関連がなく(中央の上下)、高い駆動圧に伴う場合にのみ、死亡率の増加に相関していた(左の上下)、つまり、PEEPを上げると同時にプラトー圧も上がってしまうような場合(駆動圧は一定)は、死亡率は増加しないのである(中央の上下).逆にいえば、PEEPを上げても駆動圧が一定であれば、PEEPの肺保護効果(すなわち、死亡率の低下)は現れない(中央の上下).PEEPを上げて駆動圧が低下する場合にのみ、PEEPの肺保護効果が認められた(右の上下).

(Amato MB, et al. N Engl J Med 2015 ; 372 : 747–558) $\mbox{\ensuremath{\mathtt{L}}}$ $\mbox{\ensuremath{\mathfrak{h}}}$)