

## 重症呼吸不全・ARDS の管理

Management of severe respiratory failure and acute respiratory distress syndrome

小谷 透

Toru KOTANI

### はじめに

急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) は重篤な低酸素血症を主症状とするが、ARDS の死因は低酸素症による呼吸死ではなく多臓器不全が大半を占め、その死亡率は依然として高い。ARDS を含む急性呼吸不全の治療で注意すべきは、救命のために導入された人工呼吸が肺への新たな侵襲になり、さらに多臓器不全の原因となりうるという点である (人工呼吸器関連肺損傷, ventilator-associated lung injury : VALI)。VALI の回避は ARDS の予後を改善させることがわかっている<sup>1)</sup>。

本来、健常肺は硬い胸郭に囲まれ、 $-2\text{ cmH}_2\text{O}$  の陰圧を維持した胸腔内に存在する。自発吸気運動は  $4\text{ cmH}_2\text{O}$  程度の圧変化により  $500\text{ mL}$  の換気が行われるきわめて効率の良いシステムである。しかし、ARDS では肺水腫による呼吸器メカニクスの変化が呼吸運動を困難とし、急激に呼吸仕事量を増加させる。発熱などの代謝亢進はさらに酸素需要と  $\text{CO}_2$  産生の増加を招く。しかし、酸素化維持や  $\text{CO}_2$  排出のために過剰な換気を行うと、前述の健常肺における静かな呼吸環境が壊され、VALI 発症リスクが増す (後述)。重症呼吸不全症例では肺保護を優先し、 $\text{CO}_2$  蓄積による呼吸性アシドーシスのある程度容認したり<sup>2)</sup>、積極的な鎮静や解熱を行うことも検討しなければならない。このように、急性呼吸不全治療では病状や病期に応じて管理の方針を的確に変更していく必要がある。

### ARDS と VALI の基礎知識

ARDS 肺は、何らかの侵襲により毛細血管の透過性が亢

進し肺水腫を生じた状態にある。侵襲の原因はさまざまであるが、ARDS 発症まで1週間以内のものとして定められている<sup>3)</sup>。その治療では、血管透過性を特異的に正常化させる薬物はなく、背景病態の治療を行い炎症反応の沈静化に努める。

また、動物研究を中心に人工呼吸が ARDS と同様の病態を引き起こすことが明らかになった。前述の通り、本来は低圧の環境にある肺に人工呼吸という物理的刺激が「過剰に」「繰り返し」加えられると、肺胞隔壁に過剰なストレスやストレインが発生しその結果、炎症性サイトカインが産生され局所の炎症反応が惹起される。さらに、過剰な換気は肺内に局在していた炎症反応を全身化させ、遠隔臓器の機能不全をもたらす<sup>1)</sup>。ここでストレスとは、負荷がかかった局所において外部からの力に対抗するために発生する反対向きの力をいう。ストレインとは、外的力による構造的な変形をいい、大きさや形の変化と定義される<sup>4)</sup>。肺胞隔壁へのストレスやストレインの原因として、過伸展 (overdistension) と、虚脱した肺胞を吸気のために開通させては呼気で再度虚脱させる虚脱再開通 (collapse and reopening あるいは tidal recruitment) がある。過伸展を引き起こす要因には、大きな1回換気量や高いプラトー圧がある。過剰な換気が肺胞内外圧格差 (transpulmonary pressure ; 経肺圧) を増加させることがストレスやストレインの原因となるため、経肺圧の管理が重要である。また、含気を失い虚脱した肺胞が隣り合うと、両肺胞の隔壁 (1層の上皮細胞から成る) には拡がろうとする力とつぶれようとする力の互いに逆向きの力 (ずり応力) が発生する。Mead らのシミュレーションによれば、 $30\text{ cmH}_2\text{O}$  の経肺圧が発生している開通肺胞に虚脱肺胞が隣接する場合、両者の間に発生しうるずり応力は  $140\text{ cmH}_2\text{O}$  にも達する<sup>5)</sup>。

VALI を回避するための人工呼吸設定は肺保護換気戦略

という概念でまとめられている。第一の要素は肺胞の過伸展防止であり、1回換気量を理想体重(身長と性別から換算される体重)当たり6~8 mL/kgに制限する。経肺圧の直接測定は困難であるため、吸気終末に回路内ガスが完全に停止する期間(end-inspiratory pause)を設けてプラトー圧を測定し肺胞内圧の代用とし、食道内圧を胸腔内圧の代用として両者の差により推定している。また、プラトー圧 $\geq 25 \sim 30$  cmH<sub>2</sub>Oでは死亡率とプラトー圧が正の相関を示す<sup>6)</sup>。第二の要素は肺胞の虚脱再開通回避であり、まず虚脱肺胞を再開通(リクルートメント)し、その後の再虚脱を防止するために十分なPEEPを設定する。第一の要素は比較的容易に実行できるため、どのような臨床現場でも導入しやすい具体的な換気設定の一つとして提唱され(低容量換気)、大規模臨床研究においてVALI防止効果が確認された(ARMA study)<sup>7)</sup>。

ARMA studyの換気設定は難しい理論もモニタも必要なく、臨床現場に受け入れやすいものとして大々的にキャンペーンが行われ普及した。しかし、死亡率改善はさほどでもなく、問題も提起されている。例えば、Terragniらの臨床研究<sup>8)</sup>では、ARDS network推奨の換気設定によっても肺局所の過伸展が防止できず、その結果、気道内炎症性サイトカイン濃度の有意な増加が確認されている。不均一なARDS肺に対する陽圧換気では、1回換気量が肺内に均一に分配されるとは限らない。不均一換気が発生すれば、1回換気量を制限しても過伸展される肺胞が発生する。実臨床ではderecruitment-induced overinflationというべき状態の存在を十分に認識する必要がある。

VALIを回避するための戦略として、過剰な換気設定を行わないことは動物研究でも確認されており疑いの余地はない。臨床研究でもその効果は確認済みである。しかし、虚脱再開通への対策と虚脱や不均一換気によって生じる過伸展への対策については十分確立されていない。VALI回避では過伸展と虚脱の2要素は常に同時に解決すべき問題であり、虚脱についての対策はさらに検討しなければならない。

### ARDS治療の今後—症例に合わせた換気設定

腹臥位療法は、虚脱肺をリクルートし酸素化改善をもたらすとして過去に多数のRCTが行われたが、死亡率改善は示されなかった。2013年に発表されたPROSEVA studyでは発症早期から積極的に腹臥位療法を取り入れ、28日死亡率16%という驚異的な結果を報告している<sup>9)</sup>。この研究プ

ロコルの特徴は、VALI回避に重点をおいたことにあり、荷重側無気肺による不均一換気を防止するためにP/F<150 mmHgとなった時点で可及的速やかに腹臥位療法を導入したこと(過去の研究では48時間の猶予があった)、1日16時間の腹臥位療法を施行したこと、腹臥位療法と同時に低容量換気を行ったことの3点である。PROSEVA study後に発表されたメタ解析では、腹臥位療法と低容量換気の併用は死亡率改善に寄与していた<sup>10)</sup>。これらは今後のARDS治療への一つの選択肢となるだろう。

最近注目されているのは肺局所換気モニタリング(regional ventilation monitoring)と呼ばれる、生体インピーダンス法を測定原理としたelectrical impedance tomographyを用いる方法で<sup>11)</sup>、不均一換気の原因をモニタリングできると期待されている。この方法により換気設定を調整したところ、ARDSモデル動物研究でVALIが防止できた<sup>12)</sup>。また、食道内圧により胸腔内圧を近似し経肺圧をモニタリングしたうえでPEEP設定を行う方法も良好な結果が得られている<sup>13)</sup>。これらの方法の共通点は、ARDS肺への換気設定の根拠を示し、症例の病態や状態に合わせてカスタマイズできる、という点である。

### AKI合併・血液浄化施行症例におけるARDSの呼吸管理戦略について

急性腎不全(acute kidney injury: AKI)はICUにおいて日常的に目にする病態であり重症呼吸不全患者に合併する頻度も高い。重症敗血症患者では39~51%、敗血症性ショック患者では81%<sup>14)</sup>、ARDS患者では約30%<sup>15)</sup>がAKIを合併したとの報告がある。

AKIに対する治療については本稿では割愛する。人工呼吸は重症患者におけるAKI発症のリスク因子といわれ、最近のメタ解析でもオッズ比3.16(95%CI; 2.32~4.28, p<0.001)と強い関与が報告されている<sup>16)</sup>。Imaiら<sup>17)</sup>は高1回換気量・低PEEPの換気により血清中炎症性サイトカインが増加し、これを用いて培養した腎細胞ではアポトーシスが生じたと報告しており、換気戦略との関連が示唆されている。

AKI合併がARDSの予後に与える影響は十分に調査されていない。死亡率を28%から59%に増加させたとの調査結果<sup>18)</sup>もあるが、過去のARDSに関する大規模研究の患者背景を調査すると、AKI合併の比率はせいぜい1割程度であり、母集団として不十分な可能性がある。しかし、ARDSでは肺以外の臓器障害が増えるごとに死亡率が増加する<sup>19)</sup>

ことから、AKI 合併はリスクを上昇させると認識されている。

ARDS 患者における腎保護対策も明らかではない<sup>20)</sup>。自発呼吸の温存が腎血流の維持に有効との臨床研究<sup>21)</sup>もあるが、使用されている換気設定は特殊であり評価が難しい。酸素化能低下に対する標準的な治療のなかでの輸液管理について、ARDS network が行った大規模臨床研究 (FACTT study)<sup>22)</sup>では、輸液制限と利尿薬使用による保守的輸液管理群と積極的輸液管理群が比較された。その結果、主要評価項目である死亡率には有意差を認めなかった。二次評価項目では、人工呼吸フリー日数(14.6±0.5日, 12.1±0.5日,  $p < 0.001$ )は改善されたが、臓器障害フリー日数には差がなかった。ICU フリー日数(13.4±0.4日, 11.2±0.4日,  $p < 0.001$ )において有意差を認めた。これらの結果から、現在の ARDS 管理では輸液制限が推奨されている。しかし、副次的評価項目によってのみこの治療戦略が支持されている点は大いに疑問が残る。FACTT study に参加し生存した患者 406 例を対象にした電話でのヒアリングによる 5 年後の認知機能調査では<sup>23)</sup>、認知機能検査ができた 75 例のうち 41 例(55%)に機能障害が認められた。輸液制限群と認知機能障害の間には有意な関連があり、臨床研究中の動脈血酸素分圧の低下と認知機能障害、ならびに精神医学的障害にも有意な関連を認めた。これらの結果から、患者選択の問題や機序が明確でないことから今後の検討が必要としながらも、制限的輸液管理は認知機能障害への重要なリスク因子と結論された。この研究結果は ARDS に対する輸液戦略について再考を促す流れにもなりつつある。透析療法の有無が ARDS における AKI 治療の判断基準としてよいか、検討する必要がある。

## おわりに

ARDS を中心に重症呼吸不全治療における呼吸管理と AKI への対応についてまとめた。この分野はまだ研究途上にあり、RCT の結果の拡大解釈により早急な結論を導くべきではないというのが筆者の意見である。わが国の医療制度では、透析依存となるとすべての医療費が医療保険制度でカバーされる仕組みになっている。また、ICU 滞在中の医療費は包括化され、入室に伴う加算は最長 14 日(熱傷を除く)しか算定されない。欧米のように ICU 滞在日数の延長は必ずしも医療費の増加にはつながらない。ICU におけるきめ細かい治療を継続することで透析依存を回避できるのであれば、わが国独自のゴール設定に基づき評価する必

要があるだろう。

集中治療のゴールは、いまや生存率や各臓器の機能回復だけでなく社会復帰におかれている。腎臓内科医が集中治療分野に積極的に関与することでこの分野の研究が加速していくことを願っている。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2126-2136.
2. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990; 16(6): 372-377.
3. Ranieri VM, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2011; 307(23): 2526-2533.
4. Chiumello D, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(4): 346-355.
5. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970; 28(5): 596-608.
6. Hager DN, et al. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(10): 1241-1245.
7. Defraigne JO, et al. Cytokine release and neutrophil activation are not prevented by heparin-coated circuits and aprotinin administration. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(4): 1084-1091.
8. Terragni PP, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 00: 00-00.
9. Guerin C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368(23): 2159-2168.
10. Beitler JR, et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2014; 40(3): 332-341.
11. 小谷 透. Electrical impedance tomography. *呼吸* 2010; 29(5): 500-505.
12. Wolf GK, et al. Mechanical ventilation guided by electrical impedance tomography in experimental acute lung injury. *Crit Care Med* 2013; 41(5): 1296-1304.
13. Talmor D, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008; 359(20): 2095-2104.
14. Uchino S, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney(B. E. S. T. kidney)investigators. *Intensive Care Med* 2007; 33(9): 1563-1570.
15. Liu KD, Matthay MA. Advances in critical care for the nephrolo-

- gist : acute lung injury/ARDS. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 (2) : 578-586.
16. van den Akker JP, Egal M, Groeneveld AJ. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill : a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2013 ; 17 (3) : R98.
  17. Imai Y, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. JAMA 2003 ; 289 (16) : 2104-2112.
  18. Tillyard A, Keays R, Soni N. The diagnosis of acute renal failure in intensive care : mongrel or pedigree? Anaesthesia 2005 ; 60 (9) : 903-914.
  19. Ferring M, Vincent JL. Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? Eur Respir J 1997 ; 10(6) : 1297-1300.
  20. Brochard L, et al. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement : Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient : an international consensus conference in intensive care medicine. Am J Respir Crit Care Med 2010 ; 181 (10) : 1128-1155.
  21. Hering R, et al. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on respiratory work and muscle blood flow in experimental lung injury. Chest 2005 ; 128(4) : 2991-2998.
  22. Wiedemann HP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med 2006 ; 354(24) : 2564-2575.
  23. Mikkelsen ME, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study : long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2012 ; 185(12) : 1307-1315.