

## 急性呼吸不全における侵襲と体液・代謝管理

東京女子医科大学麻酔科学教室・中央集中治療部 小谷 透

連絡先：東京女子医科大学麻酔科学教室・中央集中治療部

〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

Tel : 03-3353-8111

Fax : 03-5269-7336

E-mail : tkotani@anes.twmu.ac.jp

### はじめに

急性呼吸不全の定義にあてはまる疾患，病態は数多くあり，その管理は一括りにできるものではない．本稿では，呼吸器を原因とする呼吸不全に限定して論じることとする．

### 急性呼吸不全治療における侵襲

急性呼吸不全における侵襲としては，低酸素血症による臓器障害を第一に考える．呼吸器症状はもとより，中枢神経症状として言語障害，意識障害，視力障害，心循環器症状として不整脈，頻脈などが出現する．酸素療法や呼吸補助による酸素化能のすみやかな改善を要する．

急性呼吸不全の最重症病態である ARDS では，全身性炎症反応症候群（SIRS）を基礎病態に有するものが大部分を占める．SIRS 病態では血管内皮細胞のバリア機能が障害され，水分だけでなく比較的大分子のタンパクも血管外に漏出する（血管透過性亢進型肺水腫）．この結果，肺泡－毛細血管間のガス交換が広範囲で障害され，拡散障害や肺内シャント量増大などから酸素療法抵抗性の著明な低酸素血症をきたし，陽圧換気の適応となる．

低酸素血症改善のため導入された人工呼吸ではあるが，過剰に行うと人工呼吸そのものが肺を含む重要臓器の機能障害をもたらすことがある．侵襲的な換気により肺泡上皮細胞の障害を招き，不可逆性の変化をもたらす（barotrauma, volutrauma）．本来，健常肺は－2cmH<sub>2</sub>O の陰圧を維持した胸腔内に存在し，自発吸気運動による

圧変化はせいぜい 4cmH<sub>2</sub>O 程度である．しかし ARDS 肺を喚起するための陽圧により肺泡内外圧格差（経肺圧）は時に 30cmH<sub>2</sub>O を超える．経肺圧は肺泡壁に発生するストレスに他ならない．ARDS 肺にはさまざまな特性の肺泡が共存しており，陽圧換気はそれらを一律に換気しようとするため，小さな肺泡（baby lung）には過剰なストレスを加えることになる．これは人工呼吸器関連肺損傷（ventilator-associated lung injury ; VALI）と呼ばれ，人工呼吸中に繰り返し生じる肺泡過伸展や肺泡虚脱再開通が原因となり，肺内で炎症反応が新たに発生／助長され，さらにその炎症反応が人工呼吸により全身化し肺以外の臓器を傷害するという連鎖が提唱されている．ARDS の死因は低酸素による呼吸死ではなく多臓器不全であり，VALI による臓器傷害がこの過程に影響している<sup>1)</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．第一の要素は肺泡の過伸展を防止することであり，baby lung を意識して 1 回換気量を理想体重あたり 6-8ml/kg に制限する．同時に，経肺圧のモニタリングは困難であるため，肺泡内圧の代用としてプラトー圧を 30cmH<sub>2</sub>O 以下に制限する．第二の要素として，肺泡の虚脱再開通を回避することであり，まず虚脱肺泡を再開通（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

容量換気戦略), 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>2)</sup>. すなわち, ARDS 治療では原因疾患の治療と同時に VALI の防止が必須であり, この治療戦略の基本は侵襲制御に他ならない.

### 急性呼吸不全における代謝管理

多くの呼吸不全には基礎疾患として感染症の存在があり, 代謝が亢進した状態である. 低酸素血症 (二酸化炭素蓄積が加わる場合もある) により呼吸運動が促進され, さらに代謝が亢進する. 呼吸器メカニクスの悪化 (コンプライアンス低下, レジスタンス増加など) があれば呼吸仕事量が著明に増加し, その結果代謝の亢進も著しい. 肺でのガス交換が障害されている状況で酸素需要が増加すると需要供給バランスの破綻から新たな臓器不全が発生する. 代謝亢進により二酸化炭素産生が増加すると換気が促進され, 呼吸仕事量の更なる増大をもたらし, 悪循環となる. 呼吸不全急性期の体温管理や呼吸運動管理は病態により重要度が増す. ARDS 急性期には深鎮静によりこれらを管理する場合がある.

### 急性呼吸不全治療における体液管理

酸素化能低下に対する標準的な治療の中で輸液管理は極めて重要である. ARDS network が行った大規模臨床研究 (FACTT study)<sup>3)</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. 2 次評価項目である人工呼吸フリー日数 ( $14.6 \pm 0.5$  日,  $12.1 \pm 0.5$  日,  $p < 0.001$ ) は改善されたが, もう一つの 2 次評価項目である臓器障害フリー日数には差がなかった. ICU フリー日数 ( $13.4 \pm 0.4$  日,  $11.2 \pm 0.4$  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.

### ARDS と AKI の関連

人工呼吸は重症患者における急性腎障害 (acute kidney injury; AKI) 発症のリスク因子と言われ

てきた. 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>4)</sup>. 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>5)</sup>, ARDS 患者では約 3 割<sup>6)</sup> が AKI を合併したとの報告がある. 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, AKI 合併が ARDS の予後に与える影響は十分に検討されていないと考えてよい. AKI 合併は ARDS 死亡率を 28% から 59% に増加させるとの調査結果もある<sup>7)</sup>. AKI の標準的治療はいまだ定まっておらず, 輸液療法や (積極的) 腎代替療法が与える影響も不明のままである.

筆者の ICU では AKI 合併 ARDS は 37% と先の研究結果と変わらなかった. 輸液療法を後向きに検討したところ, FACTT study の積極的輸液管理群と同程度で ICU 滞在期間は長い傾向にあったが, AKI 合併 26 例のうち透析依存は 1 例のみ (7.7%) と満足すべき結果であった. 死亡率は AKI 合併で 45% と海外の成績よりも良好な傾向である. 現在の ARDS に対する輸液制限の評価は副次的要素が用いられており, 疑問が残る. 仮に輸液療法が AKI の予後に影響し, その結果 ARDS の生存率に影響しているなら, ARDS の輸液療法は再考されなければならないだろう. この点について検討した研究はなく今後究明されるべき問題である.

### 保守的輸液管理の長期予後

ARDS の予後は確実に改善されており, そのことは臨床研究の主要評価項目に反映されている. 2000 年の ARMA study では 28 日死亡率であったのが, 最近では 90 日死亡率や退院後社会復帰率へと変化している. と同時に, 過去の研究結果にも影響が出始めている.

ARDS network が行った FACTT study に参加し生存した患者 406 名を対象に電話でのヒアリングにより 5 年後の認知機能について調査された<sup>8)</sup>. 認知機能検査ができた 75 名のうち 41 名 (55%) に機能障害が認められた. うつ (36%), 外傷後ストレス障害 (39%), 不安 (62%) も長期生存

患者に認められた。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、輸液療法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。

### 臨床研究のゴールはどうあるべきか？

輸液管理は呼吸不全治療において重要な役割を果たすことは前述した。大規模臨床試験の結果から、保守的輸液戦略による輸液制限が依然として優位な立場にある。その理由は、人工呼吸期間ならびにICU滞在期間の短縮という、呼吸管理に関連した受け入れやすいゴール設定によるものであった。しかし、認知機能という社会復帰に欠かせない要素に影響を与えていたとすれば話は別である。

我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。筆者の施設での「ICU滞在は長いが透析依存はほとんどない」という結果はどう解析すればいいだろうか。もちろん、単施設の小規模研究という制限はあるが、ICUにおける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、我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。臨床研究の評価項目が死亡率以外の場合、その項目の妥当性についてはまだまだ検討の余地があると考えらる。

集中治療の発展により、ARDSの治療評価は年々高いゴール設定となっており、ゴール設定の違いにより治療戦略の評価が左右される事態に直面している。急性呼吸不全治療における体液管理のゴールは定まっておらず、今後さらなる検討を要する。

### 参考文献

- 1) Slutsky, A.S. and V.M. Ranieri, *Ventilator-induced lung injury*. N Engl J Med, 2013. 369(22): p.2126-36.
- 2) *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network*. N Engl J Med, 2000. 342(18): p.1301-8.
- 3) Wiedemann, H.P., et al., *Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury*. N Engl J Med, 2006. 354(24): p.2564-75.
- 4) van den Akker, J.P., M. Egal, and A.J. Groeneveld, *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): p.R98.
- 5) 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): p.1563-70.
- 6) Liu, K.D. and M.A. Matthay, *Advances in critical care for the nephrologist: acute lung injury/ARDS*. Clin J Am Soc Nephrol, 2008. 3(2): p.578-86.
- 7) Tillyard, A., R. Keays, and N. Soni, *The diagnosis of acute renal failure in intensive care: mongrel or pedigree?* Anaesthesia, 2005. 60(9): p.903-14.
- 8) Mikkelsen, M.E., 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): p.1307-15.