

い場合は、膜型肺で取り入れる酸素量は減少するが、流速を増加させると減少した酸素結合量を補うことができる。逆に、酸素結合容量を増加させ、リサーキュレーションを最低限に抑え、ヘマトクリットを増加させることで、低流速で必要な酸素運搬能を得ることができる。

全身の  $PO_2$  と全身の酸素運搬能は結果的に、体外循環回路を経由した血液からの  $DO_2$  と自己心肺を経由した血液の  $DO_2$  に依存する。回路のサイズや体外循環血流量を考えるのにあたり、自己肺のガス交換が完全に消失しているもの仮定する。この仮定においては、VV バイパスでは、動脈血の  $PO_2$  と酸素飽和度は、混合静脈血 (RA あるいは PA) のそれと等しくなる。つまり VV バイパスの特性により、酸素飽和度は 95% 以上には増加せず、典型的には飽和度 80%,  $PO_2$  40 mmHg に近い値となる。結果として、VV ECLS の患者はチアノーゼで低酸素であることが多い。しかし全身の  $DO_2$  は、心拍出量の代償性増加があるかぎり十分である。肺機能の改善により動脈血の酸素化は改善し、VV バイパス中の自己肺機能は、静脈血と動脈血間の酸素化含有量の差として確認できる。

VA バイパスでは、動脈血ガスの解釈がさらに複雑である。バイパスを経由した血液は通常、 $SpO_2$  100% で  $PO_2$  500 mmHg である。肺が機能していない場合、左室が駆出する血液は右房と一致し、一般に  $SpO_2$  75%,  $PO_2$  35 mmHg である。

### 体外循環による酸素供給

膜型肺による酸素化を図 2.12 に記載している。体外循環回路による患者への酸素供給量は、流量に対する膜型肺の酸素含有量 (cc/dL) との積である。たとえば、酸素含有量の差が 5 cc/dL、流速が 4 L/min である場合、酸素は 200 cc/min 供給される (点線)。患者側の酸素必要量が 220 cc/min である場合、酸素供給は不十分となり、 $SvO_2$  が低下する。同じ流速で  $SvO_2$  が低下したとき (たとえば、流入口の酸素飽和度)、酸素含有量は増加し (たとえば、6 cc/dL まで)、酸素供給量は 4 L/min で 250 cc/min となる。 $SvO_2$  は、VA バイパスで

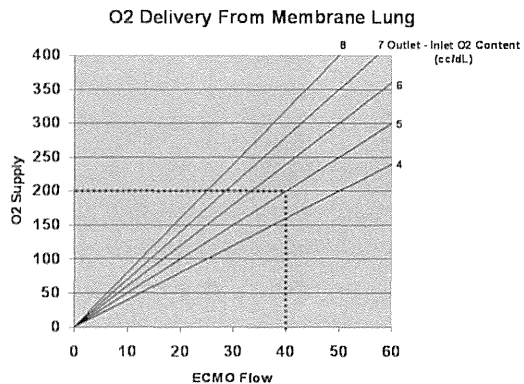


図 2.12

人工肺による酸素付加量は、人工肺流出口の酸素含有量から人工肺流入口の酸素含有量の差より計算される。これら人工肺流出口・流出口の酸素含有量の差と流量の関係は、このモノグラムで示される。

は実測でき、VV バイパスであっても、予測することができる。

### 2つの血流の混合に基づく予測 (計算)

ECMO において、体外循環回路の流量、膜型肺流入口と流出口の酸素飽和度と酸素含有量、動脈血の酸素飽和度と酸素含有量を知ることができる。酸素飽和度の異なる 2 つの血流の混合酸素含有量または酸素飽和度を測定し、一方の血流量や酸素飽和度が測定できれば、もう一方の酸素飽和度を知ること、その血流量を計算することができる。ECMO において、一部の静脈還流は膜型肺を経由し、患者へ送血される。それ以外の静脈還流は右房を通過し、右室 (VV の場合) や大動脈内 (VA の場合) にて、体外循環回路を経由した血液と混ざる。心拍出量はこれら 2 つの流速の和となる。この計算式には酸素飽和度が用いられるが、酸素含有量を用いて計算することもできる (実際は酸素含有量を用いたほうがよい)。これらの予測式 (計算式) は、図 2.13、図 2.14 のモノグラムに示す。

### CO<sub>2</sub> の除去

体外循環で排出される CO<sub>2</sub> 量は、膜型肺の形状や組成、膜面積、血中の PCO<sub>2</sub>、膜型肺のガス流量 (一般的に“スウィープ”ガス流量と呼ばれる)

Calculating cardiac output on ECMO  
(mixing blood flow A and blood flow B  
with same Hb but different O2Sat)

$$SO2_{A+B} = SO2_A \times \frac{FlowA}{FlowA+B} + SO2_B \times \frac{FlowB}{FlowA+B}$$

FlowA = ECC flow, FlowB= other venous return

Flow A + B = cardiac output

$$Y = a \frac{Q}{X} + b \frac{X-Q}{X} \quad xy = aQ + bx - bQ$$

$$x (y-b) = aQ - bQ$$

$$Cardiac\ output = ECC\ Flow \times \left[ \frac{S_{ECC} - S_{venous}}{S_{arterial} - S_{venous}} \right]$$

図 2.13

体外循環補助中の回路内の血液 (A) は、ECMO 回路 (流量 B) を介さずに戻された静脈血と混合される。総血流量 (心拍出量) は A + B である。ECMO では、体外循環の流量 A では、流出入する人工肺の酸素飽和度と酸素含有量を、また動脈血の酸素飽和度、酸素含有量を知ることができる。上記の方程式により、酸素飽和度を用いて心拍出量を計算することができる。

と、わずかに血流量の影響を受ける。スウィープガスは通常、CO<sub>2</sub> を含んでいないため、CO<sub>2</sub> 排出は、血中 PCO<sub>2</sub> と“ゼロ” (ガス流量が高い場合) の間の濃度勾配により行われる。膜型肺を通過している際に PCO<sub>2</sub> が低下し、濃度勾配は減少するため、CO<sub>2</sub> 排出は血液の流入口より流出口のほうが少なくなる。結果として、CO<sub>2</sub> 排出量は血流量と相対的に独立し、流入口の PCO<sub>2</sub> 濃度にある程度依存する、そして主な CO<sub>2</sub> 排出量の決定因子は全膜面積とスウィープガス流量である。このことは図 2.8 で説明している。異なる PCO<sub>2</sub> 値での標準的な人工肺における CO<sub>2</sub> の除去と流量の特徴に関して示した。定格流量では、CO<sub>2</sub> 排出能力は、O<sub>2</sub> 取り込み能よりもかなり大きいことは重要である (図 2.4 参照)。シリコンや微小孔性の人工肺は、人工肺が適切に機能している場合、常に CO<sub>2</sub> クリアランスのほうが酸素化より効率が良い。

体外循環回路は一般に、酸素需要量のすべてを供給するように設計されている。この理由は、人工肺が必要以上に CO<sub>2</sub> を排出しうからである。体外循環における人工肺のスウィープガス流量と全膜面積を増やすことは、選択的に CO<sub>2</sub> の排出

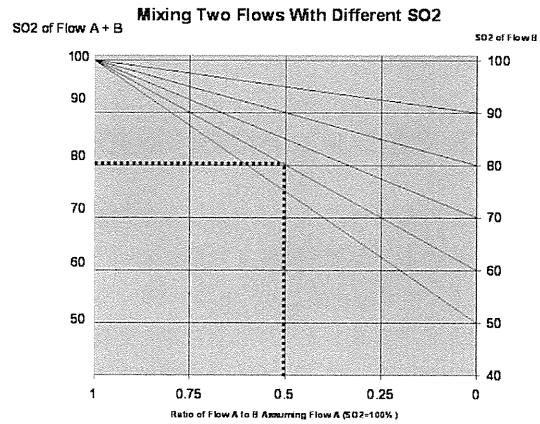


図 2.14

図 2.13 の測定値を図に示した。人工肺から出ていく血液 (送血側) の酸素飽和度 (流量 A) は 100% である。これを前提とすると、この図から体外循環の血流量 A と非酸素化静脈血 (流量 B) 間の比率を決定できる。患者側の動脈血酸素飽和度 (流量 A + B における SO<sub>2</sub>) や、静脈血酸素飽和度 (流量 B における SO<sub>2</sub>) がわかる場合、流量 A、B 間の比率を決めることができる。流量 A がわかるときは、流量 A + B であるから流量 B を計算できる。VA バイパスに戻ってくる静脈血の酸素飽和度は酸素化された流入血と同等である。VV バイパスでは、リサーキュレーションの影響を考慮しなければならない。

量を増加させるが、DO<sub>2</sub> は増加しない。

以上の酸素運搬に関する理論的根拠により、自己肺のガス交換能が失われていると仮定すると、VV バイパスでは、動脈血の PCO<sub>2</sub> は混合血の PCO<sub>2</sub> と同じになる。VA バイパスでは、動脈血の PCO<sub>2</sub> は ECMO から送られた血液と心臓から拍出された血液との混合される機能による。体外循環の CO<sub>2</sub> 排出が効率的であるために、体内の PCO<sub>2</sub> は、全身の CO<sub>2</sub> 産生能と膜型肺の膜面積およびガス流量のつり合いによって“設定”される。実際には、システム自体が CO<sub>2</sub> 排出に過剰にデザインされており、バイパスで酸素必要量を十分供給してあれば、CO<sub>2</sub> 排泄は過剰となり、重大な呼吸性アルカローシスをもたらす。スウィープガスに CO<sub>2</sub> を添加し、[訳注：血液とスウィープガスとの] CO<sub>2</sub> 較差を減少させ、CO<sub>2</sub> 排出量を減少させることによって、この状況を調整できるだろう。

自己肺がある程度酸素を取り込むことができ、体外循環の目的が主に CO<sub>2</sub> 除去であるならば、相

対的低流量の VV バイパスにて、目的は達成できる (ECCO<sub>2</sub>R)<sup>15</sup>。

## ECLS マネジメントにおける生理学

ECLS の最終目標は、体外循環の生理学と患者の原疾患の病態生理に関する知識に基づいて、全身の代謝に応じた正確な O<sub>2</sub> 供給と CO<sub>2</sub> 除去を維持することである。人工呼吸器設定と血管作動薬の使用は最低限とする。この過程では、さらなる人工呼吸器関連肺傷害 (VILI) を防ぎ、全身の血液循環を改善し、患者の肺や心臓が急性期から回復するための時間を提供する。

### 回路の計画および準備

たとえ完全補助は不要であっても、回路設計は完全補助を念頭に置いて計画しなければならない。チューブ、コネクター、およびポンプは適切な血流を出せるものとする (通常、新生児では 100 cc/kg/min, 小児では 75 cc/kg/min, 成人では 50 cc/kg/min)。

VV アクセスで呼吸補助を行う場合、適切な酸素化のためには、リサーキュレーションを考慮すると、血流は約 20% 増加させる必要がある。脱血管 (静脈側カテーテル) は、100 cmH<sub>2</sub>O の吸引圧でこの血流量を得られるように、十分な大きさでなければならない。また送血管に関しても、人工肺近位部の回路圧が 300 mmHg 未満にてこの血流量が得られるように、十分な大きさがなければならない。膜型肺は最大予測血流よりも高い定格血流を有する必要がある。多孔質材料からつくられた膜型肺は均質のシリコンの膜型肺より効率的であり、液置換が容易で、製造が容易であり、圧力損失が少ない。多孔質膜型肺の不利な点は血漿漏れが予測不能で、微細孔を通じて漏れが発生する可能性がある。この問題は、ガス透過性膜 (いわゆる“均質”中空糸と呼ばれる) の非常に薄い皮膜で中空糸を覆うことによって対処されている。これにより血漿漏れを防止できるが、血液側圧力が周囲の圧力より低い場合には空気を吸引する可能性がある。膜型肺の種類やそれらの機能は device の章で詳述する (第 8 章参照)。

回路構成が決定し、清潔に組み立てられると、プライミングの準備が完了する。回路は、気泡を形成する窒素と置換するために CO<sub>2</sub> ガスで満たされる。その後、生理食塩水を使用して CO<sub>2</sub> を置換する。プライミングのリザーバーを通じて循環中に脱泡する。最初の血液接触のときに、のちのフィブリノゲン吸着を減少させるために少量のアルブミンを加えることがある。新生児では、通常はこの透明な置換液を濃厚赤血球 1 単位と置き換え、ECLS の開始時に正常範囲内のヘマトクリット値を維持する。温度は 37°C に近づくまで、電解質および血液ガスは正常値に近くなるまで、血液がプライミングのリザーバーを通して再循環される。その後、回路は患者への接続の準備ができる。年長児および成人 (そして、実際には緊急時の状況での新生児) で ECLS は通常、晶質液およびアルブミンを用いた溶液にてプライミングされる。この溶液を均一に患者の血液と混合すると、重度の血小板、蛋白質、および赤血球の希釈が、一定の割合で生じる。赤血球輸血は正常なヘマトクリット値に戻すために必要である。置換液のカルシウムイオンが正常範囲であることを確認することが重要であり<sup>16</sup>、さもなければ、重度の心機能の低下や心停止が ECLS の開始時に起こりうる。

### カニューレーション

カニューレは完全補助を行うのに十分なサイズを選択する。十分なサイズのカニューレを挿入するほどに血管が大きくない場合、送血または脱血カニューレが 2 本必要となる可能性がある。

VV アクセスが呼吸補助目的に使用される場合、送血された血液の一部は脱血カニューレまたはダブルルーメンカテーテルにて再度脱血される。2 本のカニューレを使用した VV アクセスの場合には、大腿静脈と頸静脈にカニューレーションされる。2 本のカニューレを使用した VV アクセスでは、下大静脈脱血、右房内送血を行うことで、リサーキュレーションが最小限に抑えられる<sup>17</sup>。ダブルルーメンカニューレの欠点は、リサーキュレーションが起こりやすく、また送血ルーメンの径が小さいため高流量時に送血圧が高くなることである。一

方、その利点は1つの静脈でカニューレションが完了することである<sup>18</sup>。

大腿のVAアクセスは心補助に使用され、送血された血液は左室出口部の大動脈付近で混合される。患者に呼吸不全がある場合、左室から駆出される血流は酸素化が悪いため、つまり頭部への血流は酸素化が悪く、一方、下肢への血流は（体外循環を経由した血液のため）酸素化良好という差が生じる（Harlequin 症候群と呼ばれる）。このような状態に対する管理法については第21章に記載した。

## モニタリング

ECLS 施行中は患者のバイタルサイン、血液ガス分析、呼吸器の設定のほかに、いくつかのモニタリングが必要である。血流は流量計を用いるか、またはローラーポンプを使用している場合は1分間あたりの回転数を測定することにより、血流量を連続的にモニタリングできる。流量測定は一般的に行われているが、ローラーの閉塞性が不十分な場合、またはチューブ形状が円状でなかった場合、流量測定は正確ではない。

送血側の回路内圧は測定すべきであり、人工肺前の回路内圧も測定することが望ましい。人工肺前後の圧較差の上昇は、（人工肺の）血栓閉塞を意味する。人工肺後の回路内圧は返血側カニューレのMナンバーに基づいた流量から予測される。その圧力が予想よりも高値であった場合、送血カニューレがキンク（折れ曲がっている）、もしくは閉塞している可能性が高い。最も重要なパラメータは持続的 SvO<sub>2</sub> のモニタリングである。これは脱血チューブに取り付けた Touhy Borst アダプターを介して Oximetrix<sup>®</sup> 光ファイバーカテーテルを通じて測定するか、直接ラインから採血することで測定することができる。脱血された静脈血は上大静脈と下大静脈、冠状静脈洞の混合血であり、その SvO<sub>2</sub> は VA バイパス中の DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub> 比を正確に反映する。VA アクセスでは SvO<sub>2</sub> が 75% 前後であれば血液灌流は順調であり、全身もしくは回路からの血液ガス分析は約 12 時間に 1 回の測定でよい。体外循環装置に経皮的オキシメータ、

オンライン PCO<sub>2</sub> モニターが含まれている場合、血液サンプリングは特に必要ない。VV バイパスの場合、SvO<sub>2</sub> はリサーキュレーションで上昇する。VV バイパス患者では SvO<sub>2</sub> と経皮的酸素飽和度を照らし合わせることで、体外循環によるサポートの効果、また肺機能を同時に評価することができる。呼気終末二酸化炭素濃度 (ETCO<sub>2</sub>) 測定もまた、自己肺機能のモニタリングに役に立つ。ECLS 導入初期の ETCO<sub>2</sub> は 5 mmHg 以下の場合がある。肺の機能部位の換気再開、もしくは換気部分への肺血流の増加によって、ETCO<sub>2</sub> は増加する。ETCO<sub>2</sub> が正常値 (> 35 mmHg) のとき、ECLS の離脱を考慮する。

## ECLS 中の患者管理

血流量は O<sub>2</sub> と CO<sub>2</sub> のガス交換が十分できるように設定し、人工呼吸は最小限または肺を休ませる設定まで減らす。患者の動脈血液ガス分析値を確認し、持続モニタリングも較正する必要がある。その後、体外循環血流の増加および減少によって静脈血酸素飽和度の望ましい値を維持する。PaCO<sub>2</sub> は約 40 mmHg を保つようにスウィープガスの構成と流量を調整する。全身の血圧は循環血液量によって望ましい値を保つ。

ECLS の間は、ヘモグロビン値を 14~15 g/dL に保つ。現在、多くの集中治療医は、重度の貧血よりも輸血のリスクのほうが大きいと考えている。一方、同時に貧血における生理的または薬理的代償は輸血のリスクよりも大きいという議論も高まってきている。ECLS においてはこの議論の余地はない。体外循環では人工肺を循環する血流量が DO<sub>2</sub> を規定する。貧血の場合、十分な DO<sub>2</sub> を得るためにさらに高い流量が必要になる。流量は脱血管の抵抗によって制限されているので、流量を増加させるためには、過度な吸引による脱血か、または脱血管の追加が必要となる。ポンプを高回転で運転させると、血小板や血球の損傷が引き起こされ、また回路破裂のリスクが増大する。流量は血液量にも依存する。すなわち、より多量の循環血液量と血流量を得るために、晶質液を投与す

る傾向にあるが、それは貧血と浮腫の原因となる。これらのリスクは1つであっても輸血によるリスクより高く、人工肺を適正に使用するには正常なヘモグロビン値が要求される（14～15 g/dL）。

血小板数は7.5万/ $\mu$ L以上に、また活性化凝固時間を200秒以上に保つ。他の設定を変更しない条件で、静脈血酸素飽和度が減少する大部分は、代謝率の増加によって引き起こされ、一時的または持続的な場合がある。代謝率の持続的な増加は、血流の増加または鎮静、筋弛緩、低体温を併用することで調節できる。他の設定を変更しない条件で、静脈血酸素飽和度が増加する場合の大部分は、代謝率の減少または自己肺機能が回復し始めたことによって起こる。循環血液量の減少や、カテーテルのキック、ねじれ、気胸または心タンポナーデは、突然の脱血不良の原因になりうる。全身酸素化の緩やかな低下やPCO<sub>2</sub>の増大は、人工肺劣化の徴候の可能性がある。O<sub>2</sub>とCO<sub>2</sub>のガス交換量を測定し、流量とCO<sub>2</sub>勾配から求められた予測値と比較することによって、人工肺機能を評価する。膜型肺が劣化した場合は、新しい人工肺を使用すべきであるが、頻度は稀である。

### ECLS 施行中の自己肺

ECLSを心補助として単独施行している場合、通常自己肺のX線所見や生理機能は正常のまま維持されている。心補助では、常にVAバイパスを必要とするため、自己肺では大きな換気-血流ミスマッチを生じ、この間は自己肺機能の評価は不可能である。なぜなら、大きな換気-血流ミスマッチが生じている場合、換気量が低値であっても、正常値であっても、肺の毛細血管を通過する血流量自体が少ないため、換気量は相対的に十分となるからである。この場合、ETCO<sub>2</sub>が低値となり、一見巨大な死腔換気が生じているような所見を呈する。人工呼吸器の圧設定を極端に低くすることでVQミスマッチ（訳注：換気血流不均等）を対処しようとした場合、肺虚脱を生じる可能性がある。このような理由から、心補助としてVA ECLSを施行している間は、吸気プラトー圧は30 cmH<sub>2</sub>O未満に制限しながら、呼気終末圧を10～15 cmH<sub>2</sub>O

に維持することが適切である。この設定では、低換気量となり、加えて呼吸回数を少なくすることが可能かもしれない。しかし、たとえこのような設定が達成できたとしても、過剰にCO<sub>2</sub>が排出されてしまう可能性はある。肺機能が正常のときのVAバイパス中ではスウィープガスにCO<sub>2</sub>を加えなければならない状況がたびたび生じる。心補助のためのVAバイパス中は、抜管し、人工肺出口のPCO<sub>2</sub>濃度を40 mmHg前後に維持することで、自発呼吸を促すような管理方法が理想的である。「心補助のためのVAバイパスを行っていても、肺の形態的所見や機能が正常で維持されている」という事実は、「ECLS自体は肺の毛細血管透過性や肺機能に与える影響はない（あってもきわめて少ない）」ということを証明できる十分な証拠である。

しかしながら、通常ECLS中はさまざまな程度の肺機能異常や呼吸不全を認めることが多い。具体的には、心補助のためのECLS中に、軽度の心原生肺うっ血を認める場合から、呼吸補助のためのECLS中に、重度の肺機能低下または完全に肺機能が消失している場合まで、さまざまな程度の肺機能異常が認められる。このような状況では、今まで維持していた高い気道内圧を低下させると、高い気道内圧によって開放が維持されていた細気管支や肺胞は速やかに虚脱する。この場合、X線画像では重度の浸潤影または肺うっ血所見（このX線所見は“white out”と呼ばれている）を認め、生理学的所見では、自己肺にてほとんど（またはまったく）ガス交換能を認めない。これはVVおよびVAの両サポート下においても例外ではない。自己肺機能が失われている間は、患者の生命は体外循環に完全に依存しており、ECLS管理において不安定なときでもある。仮にECLSを中断した場合、1～2分間で低酸素血症および心停止などの深刻な事態となる。このような理由から、ECLSが一時中断するような事象に備えるため、ベンチレータをバックアップとして配置する。ECLS中断した場合の典型的な設定は酸素濃度100%、ピーク気道内圧40 cmH<sub>2</sub>O、PEEP 10 cmH<sub>2</sub>O、呼吸回数20～30回/分とする。しかし、自己肺全体に

浸潤影が広がっている場合には、気道の中に空気が入らず、そのため、肺が広がるのに時間がかかるため、生命を維持することが困難となる。よって起こりうる可能性のある合併症を防ぐために十分な注意が払わなければならない。肺全体に浸潤影が広がっていくのを最小限にするために、平均気道内圧を 10～20 cmH<sub>2</sub>O にて維持する方法がある。この方法は、はじめに Keszler<sup>19</sup> が新生児を対象として考案したものであり、肺全体に浸潤影が広がっていくのを最小限とし、ECLS 施行早期における安全性の向上や ECLS の施行期間の短縮に寄与するとされている。ECLS 施行中は腹臥位療法や体位ドレナージ、ドライウエイトの維持、十分な栄養、気管内視鏡の使用などの重症肺障害における従来の治療法は、必要があれば継続する。

肺血管抵抗は、肺の回復を予測する重要な指標である。低酸素性肺血管収縮は肺全体に浸潤影が広がった場合に最大になるにもかかわらず、実際の肺血管抵抗はわずかに上昇するだけである。当然、この評価は VV バイパス時にも重要である。なぜなら、VV バイパスでは、全心拍出量は肺循環を経由した血流量と等しく、さらに体循環への血流量と等しいからである。このような理由から、たとえ心拍出量を直接測れなくても、平均動脈圧と平均肺動脈圧とを比較することで、体血管抵抗と肺血管抵抗の関係を直接計算することができる。具体的に説明すると、体血管抵抗の正常値は 25 mmHg/L/m<sup>2</sup>、肺血管抵抗の正常値は 3 mmHg/L/m<sup>2</sup> である（平均肺動脈圧 20 mmHg、楔入圧 10 mmHg、心係数 3 L/m<sup>2</sup>/min）。肺全体に浸潤影が広がっている場合、肺動脈圧は 3～6 Wood 単位（平均肺動脈圧 30 mmHg と同じ高さ）から上昇する可能性もあるし、この値を数日間持続可能性もある。進行性に肺傷害と線維化が起こった場合、最終的にこの線維化により、肺毛細血管床は消失し、肺血管抵抗は全身レベルまで上昇する。この状態が生じた場合、右心不全となり、完全に VV バイパスを行っていても、心臓を回復させることは現実的には不可能である。これらの理由から、ECLS 施行中の肺・体平均血圧比は肺の回復を予測するきわめて重要な指標といえる。

合併症を伴わない長期 ECLS 中では、他の重要臓器の機能は正常レベルで維持される。特に腎臓、肝臓、自己免疫機能、脳、消化管など重要臓器の機能は、原疾患がこれら臓器の生理機能に影響を与えないかぎり正常である。これらの臓器機能、疾患や ECLS に関連する変更は、本書の他の章で詳述する。

## ウィーニングとカニューレ抜き

肺機能回復の指標は、人工呼吸器や ECLS 設定が同じ条件下で、PaO<sub>2</sub> 上昇・PCO<sub>2</sub> 低下、VO<sub>2</sub>・VCO<sub>2</sub> の増加、コンプライアンスの増加、胸部 X 線の肺透過性改善などである。心機能回復の指標は、VO<sub>2</sub> または他のパラメータが同じ条件下で、SvO<sub>2</sub> の上昇、パルス波形の増大、エコー検査による心収縮力の改善などである。

自己の肺機能または心機能が改善した場合、体外循環の血流量を徐々に減少させ、自己肺の働きをより促進できるようにする。ガス交換の 70～80% が自己肺を介して行われているとき（すなわち、体外流速は初期流速の 20～30% となっている場合）、適切な人工呼吸器の設定で体外循環の離脱を試みるべきである。VA バイパスでは、患者につながるチューブをクランプし、ブリッジを介して、回路内の継続的な血液循環を維持する。自己肺のガス交換能と心拍出量が十分であれば、離脱後も肺機能が維持されるかどうか評価するために、低血流量の体外循環を一定期間行う。問題なければ、カテーテルを抜き取る。VV バイパスにおける離脱テストは、体外循環の血流量は維持しながら、人工肺へのスウィープガスを止める。スウィープガスを止めている間、静脈血酸素飽和度モニターは、テスト中の全身の酸素運搬の適正度の指標として有用である。

このような管理における生理学的原理に基づいて、数週間、肺機能が欠如した状態でも体外循環を維持できる。

文献

1. Bartlett RH: "Physiology of Extracorporeal Life Support", *in* ECMO: Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care, Second edition, JB Zwischenberger et al, editors. Extracorporeal Life Support Organization, 41-66, 2000.
2. Bartlett RH. Physiology of ECLS. Chapter 2 *in* ECMO: Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care, Third edition, van Meurs K et al, editors. Extracorporeal Life Support Organization, 5-27, 2005.
3. Bartlett RH. Critical Care Physiology. University of Michigan Faculty Reprint Series. Scholarly Publications Office Ann Arbor, Mi 2010. [www.lib.umich.edu/mpublishing](http://www.lib.umich.edu/mpublishing).
4. Zwischenberger JB, Alpard SK, Conrad SA, Johnigan RH, Bidani A. Arteriovenous carbon dioxide removal: development and impact on ventilator management and survival during severe respiratory failure. *Perfusion* 14:299-310, 1999.
5. Bartlett RH and Delius RE: "Physiology and Pathophysiology of Extracorporeal Circulation", *in* 3rd Edition of Techniques in Extracorporeal Circulation, Kay (editor), Butterworths, London. 8-32, 1992.
6. Montoya JP, Merz SI, Bartlett RH. A standardized system for describing flow/pressure relationships in vascular access devices. *Trans ASAIO* 37:4-8, 1991.
7. Delius RE, Montoya JP, Merz SI, McKenzie J, Snedecor S, Bove EL, Bartlett RH: A new method for describing the performance of cardiac surgery cannulas. *Ann Thorac Surg* 53:278-81, 1992.
8. Tamari Y, Lee-Sensiba K, Leonard EF, et al: The effects of pressure and flow on hemolysis caused by Bio-Medicus centrifugal pumps and roller pumps. Guidelines for choosing a blood pump. *J Thor Cardiovasc Surg* 106:997-1007, 1993.
9. Pedersen TH, Videm V, Svenning JL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation using a centrifugal pump and a servo regulator to prevent negative inlet pressure. *Ann Thoracic Surgery* 63:1330-1338, 1997.
10. Tomiuga R, Smith WA, Massiello A, et al: Chronic non-pulsatile blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:907-12, 1994.
11. Bernstein EF, Cosentino LC, Reich S, et al: A compact low hemolysis non-thrombogenic system for nonthoracotomy prolonged left ventricular bypass. *Trans ASAIO* 20:643, 1974.
12. Golding LAR, Murakami H, Harasaki H, et al: Chronic non-pulsatile blood flow. *ASAIO J* 28:81-85, 1982.
13. Kolobow T, Rossi F, Borellin M, Foti G. Long term closed chest partial and total cardiopulmonary bypass by peripheral cannulation for severe right and/or left ventricular failure including ventricular fibrillation. *Trans ASAIO* 34:485-489, 1988.
14. Galletti PM, Richardson PD, Snider MT. A standardized method for defining the overall gas transfer performance of artificial lungs. *Trans ASAIO* 18:359, 1972.
15. Pesenti A, Gattinoni L, Kolobow T, Damia G. Extracorporeal circulation in adult respiratory failure. *Trans ASAIO* 34:43-47, 1988.
16. Melliones JN, Moler FW, Custer JR, et al: Hemodynamic instability after the initiation of extracorporeal membrane oxygenation: Role of ionized calcium. *Crit Care Med* 19:1247-1251, 1991.
17. Rich PB, Awad SS, Crotti S, Hirschl RB, Bartlett RH, Schreiner RJ: A prospective comparison of atrio-femoral and femoroatrial flow in adult venovenous extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:628-32, 1998.
18. Wang D, Zhou X, Liu X, Sidor B, Lynch J, Zwischenberger JB. Wang-Zwische double lumen cannula-toward a percutaneous and ambulatory paracorporeal artificial lung. *ASAIO J Nov-Dec; 54(6):606-11, 2008.*
19. Keszler M, Subramanian KNS, Smith YA, et al: Pulmonary management during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med.* 17:495-500, 1989.

## はじめに

心不全は、心血管系の障害により、組織へ代謝に必要な酸素や栄養を供給できないために起こる<sup>1,2</sup>。そのなかに、心機能障害に伴う臨床症状として、うっ血性心不全がある。これは、心疾患をもつ成人における、入院、医療資源および医療費投入の主要原因の一つである。うっ血性心不全には、以下の4つの原因がある。

1. 心筋の収縮機能低下（例：心筋炎・虚血性心疾患）もしくは拡張機能不全
2. 過大な容量負荷（例：左右シャントをきたす先天性心疾患）
3. 過大な圧負荷（例：重症大動脈弁狭窄症）
4. 血管抵抗増大をきたす、全身または肺血管床における血管疾患<sup>1</sup>。

心疾患による心機能低下に対して、心拍出量を維持するために、人体では多くの代償機能が働いている。この代償機能を超え、心拍出量や臓器血流が維持できなくなった場合、非代償性心不全が、心原性ショックとして臨床的に認知される。心原性ショックは、成人、小児にかかわらずICUへの一般的な入院適応疾患である。

従来之心不全に対する内科的・外科的加療で心機能を改善させることができない場合、機械的（人工）補助循環が治療の最後の選択肢となる。体外膜型肺（ECMO）は、以前より成人および小児における、治療に反応しないショック患者に対して、呼吸循環補助目的で使用されてきた。急性および慢性の心血管機能障害における基本的な生理学的メカニズムの知識は、特にECMOによる機械的循環補助を要する場合の管理において、その治療達成に不可欠なものである。この章では、心不全

の生理学、人体の代償機能、そしてECMOを要する心不全患者の管理に必要な生理学的基本原理について説明する。

## 心拍出量の決定因子

心拍出量（CO）は、心筋と血管両方の機能により決定される<sup>1,2</sup>。血圧は、心機能評価においてしばしば用いられるが、感度・特異度の低い指標である。心拍出量は以下の式で表される。

$$CO = SV \times HR$$

CO：cardiac output（心拍出量）  
SV：stroke volume（一回拍出量）  
HR：heart rate（心拍数）

一回拍出量（SV）と心拍数（HR）のどちらか、またはその両方が増加することで、COは増加する。たとえば、新生児においては、SVは比較的固定されており、HRにより、COを変化させている。SVは、心室にかかる前負荷（preload）と後負荷（afterload）、心筋の収縮能により複合的に決定する。次項より、SVを決定する要素としての、前負荷・後負荷・心筋の収縮能について概説する。より簡便に理解するために、心室を、相互に関連した右室と左室の複合体ではなく、血液が流入・流出する単体として考えることとする。

## 前負荷

前負荷とは、心室拡張終末期容積（EDV）に相当する。EDVの増加により、SVおよび心室の収縮圧も上昇する。これは、EDVが増加し、拡張期の心筋が伸展するほど、より強く心筋が収縮するからである（Frank-Starlingの法則）<sup>1-3</sup>。このとき、EDVとSVは比例関係にある。EDVのほか



に、前負荷の評価において簡易に測定できるものとして、心室拡張終末期圧 (EDP) がある。ただし、これは、EDV の増加に対して比例関係をとらず、心室のコンプライアンスによって決定する圧である。心室のコンプライアンスがしばしば低下する心筋症の場合、EDV は増加せず一定となり、EDP が増加する。EDP の漸増に対して、SV は増加しない。むしろ EDP の過剰な増加は、以下の機序により、静脈還流量低下による前負荷減少、心収縮力低下を引き起こし、SV を低下させる。

心臓への静脈還流量は、循環血液量と体静脈圧 (平均体循環充満圧) とその下流の心房圧によって以下のように決定される。

$$\text{静脈還流量} = \text{平均体静脈圧} - \text{心房圧}$$

上記式から、心房圧の上昇により、体静脈圧との圧勾配が減少し、心臓への静脈還流量が減少する。心房圧は、一般に、房室弁の閉塞がない条件下では、心室の EDP に相当する。一定の心収縮力下では、容量負荷による前負荷の増加は、平均体静脈圧の上昇により、静脈還流量を増加させ、EDV、SV を増加し、CO を増加させる。しかし、EDV の増加は、EDP も増加させる。前述のように、一定の EDV 下では、EDP は心室のコンプライアンスによって決定される。したがって、心筋症にしばしばみられるが、心筋のコンプライアンスが消失した状況下では、容量負荷は、EDP を過剰に増加させる結果となる。EDP の増加は、前述の静脈還流量の減少に加えて、冠動脈灌流圧 (arterial diastolic pressure - EDP) も減少させ、これにより、心筋虚血や心筋の収縮能低下を引き起こす。これら要因により、EDP 増加が、CO の低下、心筋の収縮能低下を引き起こすことが説明できる。正常の収縮能をもつ心臓では、前負荷、すなわち静脈還流量により SV や CO が増加する。しかし、心不全患者においては、前負荷の増加による SV や CO の増加効果は鈍く、症例によっては、危険なものとなりうる。

## 後負荷

後負荷とは、心室からの血液の駆出に抵抗する

あらゆる要素によって構成される負荷である<sup>1</sup>。例を下記に挙げる。

1. 血管抵抗と駆出圧 (大血管の弾性と小血管の抵抗によって決まる)
2. 心室にかかる壁応力 (wall stress)
3. 慣性 (心室内の血液質量)

血管抵抗と壁応力は、両方とも心室の後負荷を決める主要な要素である。Laplace の法則に基づく壁応力の概念を以下に示す。

$$\text{壁応力} = (P \times r) / 2 \times T$$

$P$ : pressure (圧)

$r$ : radius (半径)

$T$ : thickness (壁厚)

この場合の圧 ( $P$ ) とは、心室にかかる壁内外圧差 (経壁圧) のことであり、これは、下記に示すように、心腔内圧 (EDP) と心腔外圧 (心嚢圧や胸腔内圧) によって決まる。

$$TM = \text{心腔内圧} - \text{心腔外圧}$$

TM: transmural pressure (経壁圧)

吸気時は、胸腔内は陰圧となり、心腔外圧が低下し、TM が増加する。これが壁応力を上昇させ、後負荷が増大する。呼気終末持続陽圧 (PEEP) 使用時は、胸腔内への陽圧で心腔外圧は上昇し、TM が低下する。これが壁応力を低下させ、後負荷が減少する。心室内腔半径 ( $r$ ) の増加は、前述の式より、心臓への壁応力を増加させ、後負荷が増大する。この値は、EDV の増加によって増加する。壁応力の増加は、冠血流量の減少と同様に心筋の酸素需要の増加も引き起こし、心収縮力を低下させる。

後負荷が増大した場合、生体は血流を維持するために、心収縮力を増加させる必要がある。抵抗と血流の関係は以下のように示される (Ohm の法則)。

$$\text{抵抗} = \text{灌流圧} / \text{血流}$$

言い換えると、心室への後負荷が増大した場合、CO の維持のために大動脈弁を開放させる必要があり、そのために心臓は、十分な収縮圧 (灌流圧)

を生み出す必要がある。この場合、SVとCOを維持するため、心筋の収縮力を増加させる必要がある。心機能が正常な場合、後負荷の増大時は、SVやCOを維持するために、心収縮力の増加で代償する。しかし、心筋の収縮力が低下した心筋症患者の例では、後負荷の増大は、SVとCOを低下させる。したがって、体血管抵抗を増大させ、後負荷を増加させ、重要臓器（脳、腎、心臓）への血流や血液灌流量を保とうとする代償機能が働く。これは、心不全患者の低COに反応して、血管内皮細胞、圧受容器、体液物質によって調節される代償機能である。この代償機能は、生存するために重要ではあるが、血管収縮による後負荷の増大は、最終的には心機能や心臓の回復に有害となる。つまり、血管運動緊張の改善が心不全治療の重要な構成要素となる。

### 心収縮力

心臓の収縮機能は、前負荷、後負荷、心筋収縮力によって決まる。前負荷および後負荷の変化は、心筋収縮力を変化させ、COの変化を引き起こす。前負荷は、後負荷よりも、その変動がCOに影響を与える。

### 代償性および非代償性心不全

心血管系に存在する数々の代償機能は、心室機能低下に伴うCOの低下時に、COを維持するために速やかに働いている。心室機能低下時は、一定の前負荷のもとでは、SVは減少する<sup>1,2</sup>。この場合、生体は通常心拍数を増加することでCOを維持する。さらに心不全が進行するにつれて、交感神経刺激により、副腎髄質カテコールアミン、アルドステロン産生、レニン-アンジオテンシン、バソプレシンの放出が起こり、その結果として塩分や水分の保持、細動脈血管収縮が引き起こされる。塩分や水分の保持は、前負荷や静脈還流量を増加させる。血管収縮もまた、平均体静脈圧の上昇により、前負荷を増加させる。さらに血管収縮は、血流を皮膚や筋肉から、重要臓器（脳、心臓、腎）へ集中させ、末梢臓器保護を行う。しかし、血

管収縮は、心臓に対して、後負荷を増大させ、結果的にCOや心機能に悪影響を与える。さらに、塩分や水分の保持による平均体静脈圧の増加も、静脈から組織内への水分漏出による浮腫を引き起こし、これが臓器血管床内での動静脈圧較差を減少させ、臓器灌流低下による臓器虚血や機能低下を引き起こしうる。

患者の代償機能が保たれている場合、心筋肥大により、COを増加させ、心筋壁応力を低下させている。しかし、心筋への血流は増加しないため、心筋虚血と心筋収縮力の低下が結果として起こる。また、慢性的な交感神経刺激による $\beta$ 受容体のダウンレギュレーションや脱感作から、心筋のカテコールアミンへの反応が減少する。代償性心不全患者は、安静時は十分に代償されているが、運動時や病気時には代償できない。これは、酸素需要の増加に合わせたCOの増加ができないからである。

代償機能が保てなくなった場合、適切な酸素や栄養の供給ができず、非代償性心不全となり、ショックに陥る。心血管系のサポートがない状態では、代謝性アシドーシス・末梢臓器機能不全、または死の転帰をとるかもしれない。この場合、心不全およびそれに伴うショックの対応は、強心薬の使用による心収縮力の増加、過大な水分を除去するための利尿、後負荷の減少による心負荷軽減、その他の心不全増悪因子の改善を行う。ECMOや心室補助装置（VAD）といった機械的補助循環は、それ以外の方法で心血管機能を改善できない場合に必要となる。

### ECMO下での心機能

心不全患者への循環補助目的でのECMO使用は、臓器灌流維持を補助し、心筋を安静に保つことができる<sup>4</sup>。この治療を行う場合、心臓を血液が流入・流出する単体として考え、静脈脱血-動脈送血（VA）でECMOを行う。体循環からECMO装置への脱血は右房圧や中心静脈圧（CVP）を低下させる。これにより、右室から肺への拍出量が減少し、左房への肺静脈還流量が減少し、左室におけるEDV（LVEDV）とEDP（LVEDP）が減少

する。この左室への“負荷軽減”(unloading)により心筋を安静に保ち、また、LVEDPの低下は、心筋への冠血流量を増加させ、心筋を回復させる。VA-ECMOにおける大動脈への返血は、収縮期および拡張期血圧を上昇させ、末梢臓器および冠動脈の灌流を改善する。しかし、右室および左室への前負荷の減少は、EDVとEDPの低下により、両心の心収縮能を低下させ、SVを低下させる<sup>5</sup>。

動物実験において、VA-ECMO施行中の心収縮能の低下は、第一に前負荷の減少が原因であり、内因性の心筋の収縮能低下が原因ではないことが明らかとなっている<sup>6</sup>。同様に、新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)の乳児における心機能の観察で、心機能正常例(ECMO導入前)で、VA-ECMO導入後、心収縮力および左室駆出率(EF)の低下を認めたと、この原因は心筋の機能不全というよりも前負荷の減少であった<sup>5</sup>。この前負荷の変化による心収縮能の低下は一過性のものであり、通常ECMO開始後72時間以内で回復する。同様な観察研究で心不全患者を対象としたものは行われておらず、心収縮力に対するunloadingの効果ははっきりしていない。われわれは、心不全患者のECMO導入時にも、同様に心室のunloadingに伴う心収縮力の低下は起こると考え、特に心不全患者のように病的な心筋をもつ例では、収縮力の維持に通常より高い前負荷をかけており、この場合、より低いECMO流量(すなわち、より高いEDVやEDP)でも、導入に伴い心収縮力が低下すると考える。しかし、このような前負荷減少に伴う心収縮力低下の一方で、EDPとEDVの低下には、冠血流量を改善し、過大な心筋拡張を減少させ、心筋への仕事量を減少させることで、心筋の機能と収縮力の改善をもたらす効果もあり、これらの効果は、ECMOでの循環補助を要する患者では、その心不全の重症度により変化している。また、体循環からのECMO装置への脱血によるCVPの低下も、静脈圧を低下させ、動静脈圧較差の増加により、末梢臓器への血液灌流の増加をきたし、臓器機能を改善する。ECMO使用下患者の心機能を評価する際は、前負荷の変動による心収縮力の変化が大きいため、心機能評価において間違いを起こしや

すい状況である。したがって、その評価を行う際は、データが得られた時点での前付加を考慮に入れて評価すべきである。最終的に、心不全に対してECMO下管理において、動脈拍動(もしくは心収縮力)の改善は、心筋回復の徴候であり、生存の徴候である<sup>7</sup>。

心臓への後負荷は、VA-ECMO下の患者では、さまざまな要因により増加する。例として、ECMO導入前の心不全によるCO低下の代償反応として起こる交感神経刺激に伴う血管収縮や、ECMO装置からの送血に伴う平均動脈圧の上昇に伴うものがある<sup>4</sup>。ECMOの送血による平均動脈圧の上昇は、大動脈弁開口に必要な駆出圧を増加させる。このとき、患者自身の左室の生み出す収縮期圧が大動脈弁開口に不十分であった場合、さらなる心機能低下を引き起こし、動脈拍動の減少、左室内での血流がうっ滞、LVEDVやLVEDPの上昇を引き起こす。加えて、気管支循環から左房や左室への血液還流がさらにEDVやEDPを増加させる。これらが、左室拡張を引き起こし、LVEDPおよび左房圧を上昇させる。LVEDPの上昇は、冠血流量を低下させ、心筋虚血を引き起こし、心筋の回復を阻害する。また、左房圧上昇は、肺水腫、肺出血から肺でのガス交換障害を引き起こす。左房圧上昇は、外科的な方法や経カテーテル的方法などで、左心系の減圧により迅速に治療する必要がある。

Martinらは、VA-ECMO治療中のPPHNでかつ心機能正常の乳児において、心収縮力低下は、後負荷増加よりも前負荷減少が原因であると示している<sup>8</sup>。同様な論文で、VA-ECMO管理下の心不全患者において、心筋収縮力に対する後負荷の影響について示されたものはない。それゆえ、VA-ECMOでの心不全管理における後負荷の重要性については、明らかになっていない。しかしながら、VA-ECMO管理中の心不全患者で、後負荷を減少することが、LVEDP、左房圧を減少させ、ECMO導入前に代償機能として起こる血管収縮を減少させ、左室駆出を促進し、そしてこの心仕事量の軽減が、心筋の回復やECMOからの離脱を促進すると考えられている。

左心機能に重大な障害がない患者の ECMO 管理では、冠血流は主に自己の心臓における左室からの駆出による。動物実験で、VA-ECMO 下で低酸素での心拍出量（酸素分圧 25～40 mmHg）が、左室機能低下に関連することが示されている<sup>9</sup>。したがって、心室の駆出が保たれている患者では、心筋の酸素化と心機能を保つためには、自己肺を通り左心系へ流入する血液の適切な換気による酸素化が重要である。

## まとめ

非代償性心不全患者への VA-ECMO は、左室への“負荷軽減”に役立ち、冠血流量を増加、心筋拡張を減少させ、心筋の回復促進に働く。VA-ECMO 中の前負荷の減少は、一時的な心機能低下を引き起こす主要な要因である。一方で、後負荷の増大があるが、これに関しては心機能に影響を与えるとは考えられていない。しかし、後負荷を下げることは大事なことであり、それにより、ECMO 管理下の心不全患者の心仕事量を軽減し、心筋の回復や ECMO からの離脱を促進すると考えられている。前負荷軽減に伴う心収縮力の低下は、多くが一時的なものであり、ほとんどの場合、のちに心機能の回復を認めている。ECMO 管理下の患者の心収縮機能評価を目的とした研究の解釈には、それを行う際の前負荷の状態を考慮すべきである。

## 文献

1. Epstein D, Wetzel RC. Cardiovascular Physiology and Shock. In: Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, Greeley WJ, Cameron DE, Lappe DG, Wetzel RC, eds. *Critical Heart Disease in Infants and Children*. Second ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2006:17-72.
2. Guyton AC, Hall JE. Cardiac Failure. *Textbook of Medical Physiology*. Eleventh ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2006:258-265.
3. Guyton AC, Hall JE. Heart Muscle; The Heart as a Pump and Function of the Heart Valves. *Textbook of Medical Physiology*. Eleventh ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2006:103-114.
4. Fuhrman BP, Hernan LJ, Rotta AT, Heard CM, Rosenkranz ER. Pathophysiology of cardiac extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs*. 1999; 23(11):966-969.
5. Martin GR, Short BL. Doppler echocardiographic evaluation of cardiac performance in infants on prolonged extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Cardiol*. 1988; 62(13):929-934.
6. Shen I, Levy FH, Vocelka CR, O'Rourke PP, Duncan BW, Thomas R, Verrier ED. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on left ventricular function of swine. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71(3):862-867.
7. Duncan BW, Hraska V, Jonas RA, Wessel DL, Del Nido PJ, Laussen PC, Mayer JE, Lapierre RA, Wilson JM. Mechanical circulatory support in children with cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 117(3):529-542.
8. Martin GR, Chauvin L, Short BL. Effects of hydralazine on cardiac performance in infants receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr*. 1991; 118(6):944-948.
9. Shen I, Levy FH, Benak AM, Rothnie CL, O'Rourke PP, Duncan BW, Verrier ED. Left ventricular dysfunction during extracorporeal membrane oxygenation in a hypoxemic swine model. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71(3):868-871.

## はじめに

急性呼吸不全の管理は、陰圧を使用した機械的補助換気が1930年代に最初に導入されて以来、劇的に変化した。これらの機械は呼吸筋力低下または呼吸筋麻痺（ポンプ機能不全）に起因する疾患の治療に非常に効果的であったが、肺実質（肺機能不全）が関与する疾患に効果がなかった。急性呼吸器不全の治療には陽圧換気が有効であることは、ヨーロッパやスカンジナビアでポリオが流行した40年前に初めて示された。その時代には、患者は気管切開を施され、単純な麻酔回路によって供給されるガスで手動換気を受けた<sup>1</sup>。これはさらに、スカンジナビアのEngstrom社と北米のEmerson社による最初の陽圧人工呼吸器の開発につながり、集中治療医学の時代が幕を開けた。引き続き時代において、人工呼吸器はデザイン面で莫大な技術的進歩を遂げているが、肺疾患の生存率は劇的には改善しなかった。今やわれわれは、成人と小児の急性低酸素性呼吸不全（AHRF）に対する人工呼吸器や補助的治療戦略において、多彩な選択肢をもつ時代にいる。これらの治療戦略の多くは生存率の改善をもたらさなかったが、おそらく最も重要な進歩は、びまん性無気肺と低酸素血症に代表される実質性肺疾患の患者を治療するにあたって、陽圧換気（PPV）は解決策になると同様に問題点にもなりうるということを認識したことであろう。過去40年間でPPVに適応された基本的な原則の一つは、われわれは正常な生理的状态を再現すべきであるということであり、比較的最近までそれをふまえた人工呼吸器設定の選択がなされてきた。このため、必要に応じて一回換気量を増やすことで正常な二酸化炭素分圧と酸素分圧を達成

することが目的となった。この治療方針は正常肺では基本的には理にかなっており害がないが、障害肺では必ずしもそうではない。人工呼吸器関連肺傷害（VILI）に対する重要性の認識が高まるにつれて、AHRFの管理における別の呼吸管理戦略が検討されてきている。それは正常な生理的状态を再現すべきであるという金科玉条に縛られることなく、肺の病態生理に合わせて呼吸管理戦略を選択する必要があるという認識に基づいている。この新しい方策によって、呼吸生理学の古典的な教育の一部が再考され、人工呼吸器管理による二次性肺傷害がますます明らかにされてきただけでなく、この種の肺疾患の根本的な病態生理に対する理解が進んできた。

## 急性肺傷害における病態生理

この総説の目的のために、呼吸“ポンプ”機能不全という大項目に含まれるような、一般的にPaCO<sub>2</sub>の上昇を生じ、肺内シャントは最小限にとどまり、従来の人工呼吸器管理で容易に管理できる神経筋疾患や中枢神経疾患による急性呼吸不全は除外する。一般的にびまん性無気肺や血管透過性亢進による肺水腫、肺コンプライアンスの低下、肺内シャントを生じさせる急性の“肺不全”をきたす疾患について焦点を当てる。ヨーロッパ・北米のコンセンサス会議で、胸部X線での4部位に及ぶ浸潤影、心不全の否定、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比<200をもって定義された、急性呼吸促進症候群（ARDS）という用語をわれわれの理論的枠組みとして用いる<sup>2</sup>。

正常な状態では、心臓から拍出されたすべての血液は、ほとんど液体を漏出することなく肺の毛細血管を通過し、肺胞内では肺胞と接して併走し、

肺胞外では間質内を走行する。というのは、正常では毛細血管内皮細胞間の接合部は、蛋白質と溶質は通過させない一方で、液体にはごくわずかながら透過性があるのみだからである。間質腔へ漏出したごくわずかの液体はリンパ管に再吸収される。肺胞上皮層は液体と溶質の両方に不透過性である。この正常な状態は、肺胞上皮層の吸入傷害（誤嚥、煙の吸入など）や血管内皮層の構造を破壊させるような全身性疾患（敗血症、外傷、塞栓症など）によって障害をきたし、数多くの肺内の病理学的変化を引き起こす。これらの傷害はどれも好中球を活性化して肺に遊走させ、血管内皮に接着することでタイトジャンクションが開き、その結果として液体や蛋白質がまず間質、次いで肺胞へ漏出する。フィブリン含有蛋白質性物質が漏れ出る結果、肺胞内ではサーファクタント活性は阻害され、肺胞上皮細胞の列に沿って硝子膜が形成される。肺胞上皮細胞の損傷によりサーファクタントを産生する II 型肺胞上皮細胞は障害される。血小板血栓による肺微小循環障害が頻発し、トロンボキサンの放出とあいまって、肺血管抵抗の上昇と肺高血圧が生じる。ARDS のこの段階は、しばしば滲出相と呼ばれる。間質へ液体が徐々に漏出することで、肺はその弾性力のある程度失うようになり、最初の症状として機能的残気量 (FRC) が低下し、肺が硬くなるにつれて頻呼吸が出現する。初期の血液ガス異常は低酸素血症と低二酸化炭素血症を特徴とし、 $\text{PaCO}_2$  は疾病の後期になり呼吸筋疲労が生じ始めてから正常より高くなる。ARDS の第 2 相である増殖期は、間質に線維芽細胞が浸潤して線維組織が発達してくることが特徴であり、慢性肺疾患に進展する前段階となる。この段階では、気腔の広範な破壊や終末細気管支の拡張を生じ、最終的に肺の蜂巢状変化をきたす。1970 年代、病理学者たちはしばしばこれらの所見を総合して“respirator lung”と呼んだ。臨床医たちは、人工呼吸器は、基礎の疾患の所見がすべて発現する時間を稼いだのであり、それらの病変は人工呼吸器とはほとんど関係がないと反論した。人工呼吸器による明らかな傷害は、barotrauma として集合的に知られている空気漏出症候群 (air leak

syndrome) のみであった。他のどの病変も酸素毒性は原因とされなかった。現実的には、どの段階で肺の原疾患の進行が止まり、人工呼吸関連肺傷害が始まったかを、肺組織切片を顕微鏡下に眺めて病理学者たちが判断することは困難である。

## ARDS 管理における陽圧換気と PEEP の進歩

人工呼吸器による呼吸管理が行われ始めた当初から、陽圧呼吸が正常な呼吸と同様でないことが認識されてきた。もし同様であれば、正常な肺をもつ患者は、自発呼吸でみられるのと同じ一回換気量と呼吸回数で、 $\text{FiO}_2$  0.21 にて人工呼吸管理することができるだろう。1963 年に Bendixen は、全身麻酔中に、正常な肺をもつ患者を人工呼吸管理することで  $\text{PaO}_2$  の低下と  $\text{PaCO}_2$  の上昇を起こすことを報告した<sup>3</sup>。彼はこの変化の理由として、無麻酔下でのヒトの自発呼吸中に生じる間欠的な“ため息呼吸” (sighing) が欠如するために無気肺が生じると言及している。彼はこの問題を克服するために間欠的な高い一回換気量すなわち“ため息” (sigh) を使用することを提唱し、当時の人工呼吸器のデザイン上の特徴となった。その後 10 年が経過して初めて Froese と Bryan により、全身麻酔導入と筋弛緩に伴う無気肺形成の主な原因は、横隔膜の頭側移動による肺気量の減損であることが示された<sup>4</sup>。この非生理学的変化を代償するために、われわれは吸入酸素濃度を上昇させ、自発呼吸を大きく超える一回換気量で換気することに依存してきた。しかしながら、これらの病的肺においては、医学的に不可避だと思われた処置、すなわち血液ガスの正常化のために、びまん性無気肺や低コンプライアンスを伴う疾患肺をもつ患者に対して、はるかに高い一回換気量で換気しても、生存率はほとんど改善しなかった。1970 年代に入ってようやく、PEEP を維持することが酸素化を改善しようということが初めて報告された。Ashbaugh<sup>5</sup>は、ARDS 患者の報告の中で PEEP が人工呼吸患者において有効であることを示したが、一方で Gregory<sup>6</sup>は、さらに進んで硝子

膜症の新生児を同様の戦略により自発呼吸で管理し、成功を収めた。続く20年の間に、PEEPを用いた陽圧換気によりARDSと新生児呼吸促進症候群（IRDS）の両方で酸素化の改善に成功した。疑問点は、血行動態に悪影響を及ぼす可能性を考えると、どれほどのPEEPを使用すべきであるかということである。このことは、1975年にSuterとFairleyによる古典的論文で報告されている<sup>7</sup>。彼らは心拍出量、酸素運搬量および肺コンプライアンスを測定しながら、PEEPを漸増させた。心拍出量への影響が最も少なく、かつ、酸素化と肺コンプライアンスを改善させるレベルのPEEPを“best PEEP”と名づけた。これは、肺コンプライアンスの低下の程度に基づいたPEEPの強さであり、0~15 cmH<sub>2</sub>Oの範囲であった。PEEPを最適レベル以上に増加させると、コンプライアンスと酸素運搬の両方が減少する結果となった。

ARDSにおいてPEEPレベルを設定したり、その他の人工呼吸器設定を決定したりするうえで困難な問題の一つは、肺疾患の経過が均一でないことである。これは胸部CTの登場で驚くほど明らかとなった。ARDSにおいては、胸部単純X線像ではびまん性の変化のように見えるが、しばしばCT上ではほぼ正常に見える腹側肺とともに、背側肺に濃度集積を認めることが多い<sup>8,9</sup>。さらに、無気肺や液体貯留領域と推定される濃度変化は流動的であり、体位によって部位が変化する。背側肺を開くために必要な圧は、腹側肺を過伸展させることは明白である。PEEPの適用により、ARDSでの酸素化は一貫して改善されるが、人工呼吸器技術の大幅な進歩にもかかわらず、酸素化不全による死亡率は過去20年間有意な減少を認めていない。この事実が認識されたため、原疾患と人工呼吸器治療の双方によって、すでに肺が傷害されているような状況で、酸素化を改善するための別の救命治療法が模索されるようになった。これらの新しい管理法がARDSにおいて有効な選択肢になりうるかどうかを批判的に吟味するために、陽圧換気が急性肺傷害（ALI）の発生にどのように影響するか議論する必要がある。

## 人工呼吸器関連肺傷害： 実験的原因モデルと予防

barotraumaは、もともと人工呼吸器による肺損傷に対して最もよく使用される用語で、多くは空気漏出症候群の状態を指すと理解されている。ピーク圧とほぼ直線的に比例して発生率が上昇する。barotraumaという用語は単に、人工呼吸と高濃度酸素によって惹起されて、肺水腫と蛋白質漏出に至った血管内皮と肺胞上皮のより潜在的かつ同じく重篤な傷害の最終段階を表しているにすぎないため、barotraumaに代わる他の用語が必要である。これらの問題を示したのは、WebbとTierney<sup>10</sup>による古典的な文献が最初である。正常肺のラットを1時間にわたって室内気で人工呼吸器管理を行った。45/0 cmH<sub>2</sub>Oの圧で換気することで、重篤な低酸素血症をきたし、肺コンプライアンスが低下し、死亡したラットの剖検所見から、広範な肺胞と血管周囲の浮腫を認めた。30/0 cmH<sub>2</sub>Oの圧による換気ではガス交換はそこそこで、コンプライアンスの変化は認めず、すべて生存した。14/0 cmH<sub>2</sub>Oの圧ではまったく異常を認めなかった。こうして用量-反応関係が肺損傷の誘導において明確化された。それ以来、膨大な数の動物実験において、正常肺に高い気道内圧を用いてヒトでのARDSに似た肺損傷が生じるという結果が示された<sup>11-16</sup>。PIP 30 cmH<sub>2</sub>O以上の陽圧換気（PPV）により繰り返し肺が伸展することで、ARDSに類似した血管透過性浮腫および病理学的変化を生じる。それらはPEEPを使用することで、少なくともある程度は予防できる。低酸素血症を改善するためにこのタイプの肺疾患をもつ患者には胸腔内陽圧が必要であるという事実を考えれば、進行する損傷を予防する理想的な戦略はPIPを制限して肺の過伸展を避ける一方で、十分なPEEPにより肺胞虚脱を予防し肺容量を維持することであると、これらの研究からは示唆される。低一回換気量/高PEEPと高一回換気量/低PEEPの人工呼吸器管理を比較し肺損傷の程度を検討したいくつかの実験的研究があり、それらはhigh PEEPおよび

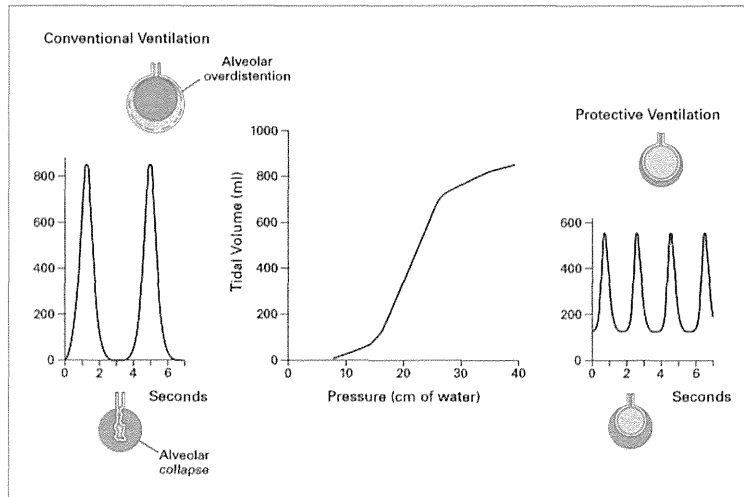


図 4.1 70 kg の成人での古典的な人工呼吸管理法と肺保護戦略における一回換気量と圧容量曲線  
 圧容量曲線での上下の変曲点 (upper inflection point: UIP と lower inflection point: LIP) は 14 cmH<sub>2</sub>O と 26 cmH<sub>2</sub>O である (中央図)。古典的な 12 mL/kg の一回換気量と PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O (左図)、圧が UIP を超えた時点で肺泡が過伸展し、呼気終末肺容量が LIP を下回った時点で肺泡は虚脱する。6 mL/kg を用いた上限圧を制限する人工呼吸器管理戦略 (右図) では、肺泡が開いた時点での過伸展は防止し、LIP より 2 cmH<sub>2</sub>O 高い PEEP により呼気終末で肺泡虚脱は防止される。〔Tobin MJ. Advances in mechanical ventilation. N Engl J Med 2001; 344:1986 より許可を得て複製〕

low PEEP 戦略研究と呼ばれている<sup>17-19</sup>。これにより、圧容量曲線での変曲点 (inflection point) という概念につながった。変曲点以下では PPV 中の呼気相において急速に肺虚脱が生じる (図 4.1)。理論的には、変曲点より上で PEEP を使用することで肺虚脱を予防できる。

肺組織の直接的な損傷とは別に、PPV によるサイトカイン放出に伴う重要な遠隔作用が存在する。肺の過伸展自体がサイトカイン放出を惹起し、多臓器障害や不全の原因であることを示唆する実験的エビデンスがある<sup>20</sup>。この動物実験では、きわめて高い気道内圧が設定されていたが、研究者は PEEP を使うことによる肺保護効果を証明した。最後に、重要な変数は気道内圧ではなくて、経肺圧であることを指摘せねばならない。経肺圧とは、肺胞腔と胸腔の圧差である (細気道での気流抵抗による圧力損失のため、口腔内圧は必ずしも肺胞内圧と等しいわけではないことを付け加えておかねばなるまい)。腹腔内圧が高かったり、胸壁が硬いような症例では、やむをえず肺に傷害を与えることなく十分な肺胞換気を得るためには、通常の

気道内圧より高い換気圧が必要になることもある。

## 肺酸素毒性

二次性肺傷害の発生においては陽圧換気にかんがりの注意が払われているが、高濃度の吸入酸素もまた重要な役割を果たす。長時間の高濃度酸素曝露によって II 型肺胞上皮細胞が増殖し、血管内皮の透過性が亢進するという結果が霊長類の動物実験で数多く示されている<sup>21-30</sup>。ヒトの疾患において、原疾患による肺傷害と高濃度酸素による肺傷害を区別することは困難である。しかし、健康なヒトでの実験で、FiO<sub>2</sub> 0.95 の酸素を 17 時間吸入した結果、肺胞洗浄液でのアルブミン濃度が上昇し透過性肺水腫が生じていることが示された<sup>31</sup>。これに照らして、ALI 患者での呼吸管理戦略での必須の要素として、肺容量を回復させて維持する方策をとりながら、酸素濃度を最低限に抑えるような方策を組み込むのが、理にかなっていると思われる。



表 4.1 小児の急性低酸素性呼吸不全における予後予測因子に関する研究

Study Design	Year	Inclusion Criteria	Patient Numbers	Nortality
Rivera <sup>25</sup>	1990	FiO <sub>2</sub> 0.9 PIP >25 cmH <sub>2</sub> O	42	55%
Timmons <sup>27</sup>	1991	FiO <sub>2</sub> 0.5 FEEP >6 cmH <sub>2</sub> O	44	75%
Tamburro <sup>26</sup>	1991	FiO <sub>2</sub> 0.6 PaO <sub>2</sub> <60 mmHg	37	46%
Davis <sup>24</sup>	1993	Lung Injury Score >2.5	60	60%
Timmons <sup>34</sup>	1995	FiO <sub>2</sub> ≥0.5 PEEP ≥6 cmH <sub>2</sub> O × 12hrs	470	43%
Fackler <sup>29</sup>	1997	FiO <sub>2</sub> ≥0.5 PEEP ≥6 cmH <sub>2</sub> O × 12hrs	161	20%
Peter <sup>31</sup>	1998	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <200	110	22%
Dahlem <sup>28</sup>	2003	P/F >300	44	27%
Trachsel <sup>30</sup>	2005	FiO <sub>2</sub> ≥0.5 PEEP ≥6 cmH <sub>2</sub> O × 12hrs	131	27%
Flori <sup>32</sup>	2005	P/F <300	328	22%

## 急性肺傷害の疫学とマーカー

「急性呼吸促進症候群」(ARDS) という用語は、1967年に初めて Ashbaugh<sup>5</sup>によって Lancet に掲載された論文で提唱された。それは 11 人の生来健康であった成人と 1 人の小児において急性発症の多呼吸、低酸素血症および肺コンプライアンス低下を認め、うち 7 人が死亡したと記載されている。剖検では、全症例にびまん性に無気肺や肺胞出血、硝子膜形成を伴う浮腫を認めていた。未熟児の硝子膜症肺に類似していることから、著者らは「成人呼吸促進症候群」と呼んだ。さまざまな治療のなかで「明らかに治療を試みる価値のあるもの」は PEEP であったと記されている。その後の約 40 年間で、膨大な量の文献が集積され、死亡率については、30%という低いものから 80%という高いものまで報告されている。ARDS というのは疾患というよりはむしろ症候群であり、死亡率は原疾患の影響を多大に受けるとされる。敗

血症や免疫不全の患者の死亡率は高い傾向にある。Gatttonini<sup>32</sup>は ARDS の原因を肺要因と肺外要因に分け、PEEP の機械的効果に対して反応がおのおの異なることを示した。成人の研究では、大規模コホート研究において全体的な死亡率は 60%であったが<sup>33-39</sup>、一方で、対照研究における対照群ではより低く、40~50%であった<sup>40-44</sup>。この差は一つには、これらの研究のいくつかで除外された多数の患者により説明することができる。生存率に影響する要因として、多臓器不全への進展、低 PEEP の使用、FiO<sub>2</sub> 増加の必要性、そして高い一回換気量の人工換気が挙げられている<sup>34-36, 40, 44</sup>。小児 ARDS における ARDS/ALI の疫学データを知ることにはより困難である。1980 年代および 1990 年代に報告された人工呼吸管理が必要な小児の研究によると、死亡率は成人 ARDS とほぼ同じであった<sup>45-48</sup>。しかしながら、近年の報告では、VILI により焦点が置かれるようになった時代を受けて、死亡率は 20~30%と示されている (表 4.1)<sup>49-57</sup>。ECMO を含む人工呼吸器管理の代替法を使用す

る患者を選択するために、生理学的なスコアリングシステム、ないしは酸素化不良の重症度評価法を用いることで、予後予測が試みられてきた。

新生児の低酸素症において、酸素化指数 (OI) はかなり信頼に足る死亡率の予測指標として証明されており、ECMO 導入の指標として広く用いられている。新生児期を過ぎた小児においては、酸素化障害はしばしば多臓器不全の一部であり、OI は新生児領域においてほど信頼できるものではないと考えられていた。肺保護換気が広く受け入れられる以前の 1990 年代に行われた 470 人の人工呼吸器患者の予後を調査した多施設後向き研究では、ECMO や高頻度振動換気 (HFOV) により管理された患者が含まれた。それによれば、OI, PIP, PEEP, 年齢,  $\text{FiO}_2$ , そして PRISM スコアを合わせることが予後を最もよく予測すると示された<sup>58</sup>。引き続き、ECMO に適応のある重篤な AHRF 患者の予後を分析したデータを用いた発表によれば、ECMO を使用することで死亡率を改善することができたことが示唆された<sup>59</sup>。これにより圧制限をかけた肺保護換気戦略と ECMO を比較した多施設での前向き無作為化比較試験 (RCT) のデザインの基盤ができた。この研究は、406 人の患者をエントリーとしたのち、ECMO 適応と考えられた患者の死亡率が、予測死亡率 40% に対して 18% でしかないと判明した時点で打ち切りとなった<sup>50</sup>。

より最近の 2 つの研究では、肺以外の臓器機能障害とともに、OI と P/F 比といった酸素化不良の重症度を用いて、人工呼吸の期間や死亡率で測定される成績との間に関連があることが確認された<sup>51, 53</sup>。成人と小児における研究の死亡率の違いは、ARDS/ALI の基準を満たす大多数の小児では、新生児での AHRF と同様に、肺単独の疾患が占めるということから説明できるかもしれない。このことは特に 2 歳未満の小児に当てはまり、これら患者を ARDS というよりは、むしろ AHRF として分類すべきではないかという問題提起がなされている<sup>53, 60</sup>。肺保護戦略の時代において、呼吸不全単独の小児における治療アルゴリズムのどこに ECMO を位置づけるかはいまだに決まって

おらず、一例一例個別にしか判断できない。

## 肺保護換気戦略の発展

### 一回換気量制限

伝統的あるいは歴史的に、人工呼吸管理は、正常  $\text{PaO}_2$ , 正常  $\text{PaCO}_2$  の達成を目標とし行われ、目標達成のためには一回換気量 10~15 mL/kg も許容されてきた。大きな一回換気量がすでに障害された肺をさらに損傷する可能性が認識されるに従って、 $\text{PaCO}_2$  を目標とするのではなく、吸気圧を制限し一回換気量を小さくする換気方法がより安全な選択肢として認識されるようになった。この革新的な手法の起源は、1984 年の Darioli と Parret<sup>61</sup> による画期的な論文 “Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus” にまで遡る。この論文では、一回換気量 8~12 mL/kg で低い吸気流速と 6~10 回/分の換気数による従量式換気で管理を受けた成人患者がまとめられている。最高 PIP は 50 cmH<sub>2</sub>O に設定された。初期設定で最高 PIP を上回った場合は、さらに一回換気量を小さくし、 $\text{PaCO}_2$  の上昇は許容した。人工呼吸管理を施行された重症な気管支喘息重積患者の死亡率が 10~20% であった時代において、この論文では全患者が生存し、人工呼吸管理日数は 3 日以内と短かった。さらに重要なことに、彼らは、喘息重積状態の患者で、正常  $\text{CO}_2$  を目指す手法は致命的までとはいえなくとも有害な可能性があり、 $\text{CO}_2$  の正常化を治療目標とすべきではないと明確に述べている。彼らは、治療目標は低酸素血症の是正であるとし、一方で 90 mmHg までの高二酸化炭素血症は許容する方針を明確に示した。

この立場を支持する次の重要な論文が 1990 年、Hickling<sup>62</sup> から報告された。彼は単純に一回換気量を小さくすることと、 $\text{CO}_2$  上昇を許容することは、VILI を予防する同等の効果があるのではないかと仮説を立てた。この革新的な概念が、ARDS 患者 (lung injury score >2.5 かつ  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比 <150) 50 人に試行された。人工呼吸戦略は、従量式換気の SIMV、達成可能であれば PIP <30 cmH<sub>2</sub>O、困難であれば一回換気量を

5 mL/kg まで低減し、常に PIP <40 cmH<sub>2</sub>O となるようにした。結果として高度の高二酸化炭素血症を多くの例に認めたが、補正は試みられなかった。酸素化の戦略は、FiO<sub>2</sub> <0.6 に下げられるよう PEEP を増加させた。患者の自発呼吸は許容された。患者重症度は APACHE II スコアを用いてデータ集積された。予測死亡率 39% と比較し、病院死亡率は 16% と優れた成績であった。この研究は後ろ向きの検討であり、RCT に基づくゴールドスタンダードとなるようなエビデンスではないという批判にもかかわらず、過去 20 年で人工呼吸管理に影響しうる研究は一つも行われなかった。前述の 2 つの研究はともに、PIP を低減する方法として一回換気量を制限した従量式換気を用いていた。傷害肺の過膨張を防ぐ代替手段が、PIP を制限した従圧式換気である。この方法は、漸減する吸気流速パターンと同様に、設定された PIP を超えないことを保証するために、より望ましい方法であると提案されてきた。このことは、新生児の AHRF を除き 30 年間も放棄されてきた従圧式換気に成人集中治療医が再び興味をもつ契機となった。実際、permissive hypercapnia 管理を確信へと進展させたのは、1985 年、新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) に対し、その管理を提唱した Wung<sup>63</sup> によるところが大きい。

高二酸化炭素血症は、本来望ましくはないものの本質的に有害ではないと容認するかがり、蓄積された動物実験データ（および限られたヒトでの経験）に基づき、上限圧に制限をかけた permissive hypercapnia 管理戦略は道理にかなっているように思われる。PaCO<sub>2</sub> 50 mmHg 程度のわずかな上昇に懸念を唱える者はほとんどいないだろうが、PaCO<sub>2</sub> >100 mmHg となると生理学的正常値を厳格に順守するようトレーニングを受けてきた世代の集中治療医は大きな不安を感じる。

とすると、そういった懸念の根底にあるのは何であろうか。そして、正常 PaCO<sub>2</sub> を維持する換気方法が害を与えている可能性に対して、そのような懸念をどう評価したらよいであろうか。急性の CO<sub>2</sub> 上昇は、急速な細胞内アシドーシスをきたす。水素イオン濃度の上昇は肺血管抵抗増大と脳

血流量増大をもたらすが、この変化は脳損傷や肺高血圧には有害となりうる。話は変わって、pH が 7.2 まで低下すると、心筋機能や組織酸素運搬に悪影響を及ぼし、一方で低二酸化炭素血症はよい効果をもたらすというエビデンスはほとんど存在しない<sup>64,65</sup>。実際は、実験的エビデンスは正反対を示している。肺の虚血再灌流傷害と敗血症の動物モデルにおいて、低二酸化炭素血症は有害であり、一方で高二酸化炭素血症とアシドーシスは傷害の軽減効果を認めた<sup>66-71</sup>。臨牀的には、腎臓が機能しているかぎり、腎性の重炭酸イオンの保持により、7.1 まで低下した pH レベルを代償可能である。上述した 2 つの permissive hypercapnia の症例集積報告では、非常に効果的な腎性代償機能を認め、いずれの報告においても呼吸性アシドーシスを補正するために重炭酸は使用されていない。Hickling の報告では、PaCO<sub>2</sub> >100 mmHg でも pH 7.1 まで許容され、重炭酸投与は行われなかった。驚異的な生存率の改善は、アシドーシスが心筋機能に与える悪影響はほとんどないことを示しているのかもしれない。また、小児において酸素化が維持されるかぎり、非常に高度の高二酸化炭素血症 (PaCO<sub>2</sub> >200 mmHg) は予後悪化とは関連しなかったというエビデンスがある<sup>72</sup>。

ARDS に対して、小さい一回換気量と permissive hypercapnia を取り入れた圧制限換気が害を及ぼしにくく、少なくとも従圧式換気と同等の効果があると認識できれば、実際に死亡率を低下させることを証明するエビデンスが得られるのだろうか。現在までに報告されている後ろ向き研究ではそれを示唆していたが、現段階で上述の手法とそれまでの通常の換気方法を前向きに比較検討した成人での研究がいくつかある。Amato<sup>40</sup> は、成人 ARDS 患者を対象にした RCT で、通常の従量式換気と、小さい一回換気量に FiO<sub>2</sub> を 0.5 未満に下げたため lower inflection point を超えるように設定した PEEP を組み合わせた換気手法を比較した。結果、肺保護換気群で ICU 生存率の改善を示した。この結果は一見したところ、一回換気量制限が ARDS 患者の死亡率を低下させることを示唆しているようだが、従来の呼吸管理群の一回換

気量は 10~15 mL/kg であり、結果として PaCO<sub>2</sub> は 35~38 mmHg であり、現在の人工呼吸管理では正常値の維持は求められていないことをふまえると、この研究結果が決定的と解釈することには慎重になるべきである。その他の 3 つの無作為化比較試験でも、ARDS 患者における一回換気量制限の優位性を示せなかったが、どれも Amato の推奨する積極的な肺リクルートメント法を用いなかった<sup>41-43</sup>。しかし、肺過膨張に伴うサイトカイン放出を証明した Tremblay<sup>20</sup>による実験的研究の知見を生かす形で、Ramieri は、成人 ARDS 患者を対象に、肺の伸展を抑えた換気量と従来の一回換気量換気法を比較した無作為化研究を行い、組織傷害性メディエーターの低減と生存率の改善傾向を示した<sup>73</sup>。

ARDS における VILI の核心に迫る知見をもたらした決定的な研究が、ARDSNet による一回換気量 6 mL/kg と 12 mL/kg を比較した無作為化試験である<sup>44</sup>。患者 800 人が無作為に割り付けられ、低一回換気量群で死亡の相対危険度が 22%減少した。これは ARDS 管理の大きな転機となった研究であるが、6 mL/kg の一回換気量を、どの患者においても普遍的に標準換気設定として採用すべきと決めつけることはできない。まず 1 つは、多くの患者が研究への登録を検討されたが除外されている。2 つ目として、12 mL/kg 群のうち無視できない数の患者が無作為割り付け後に一回換気量を上げられていると、のちに指摘されており<sup>74</sup>、そのため予後の違いをもたらした一因が、一回換気量 6 mL/kg の肺保護効果よりも高一回換気量群の肺傷害的な換気法だったのではないかという疑問が投げかけられてくる。ARDS 患者全例に標準値として一回換気量 6 mL/kg を当てはめるべきと思いつくことは明らかに軽薄といえる<sup>75</sup>。もっと正確に言えば、この研究は、大きな一回換気量は ARDS 患者死亡の一因となり、高二酸化炭素血症を伴う一回換気量の低減は安全で予後を改善させるかもしれないと解釈すべきである。ARDSNet データのさらなる解析により、ARDS 患者にプラトー圧 30~35 cmH<sub>2</sub>O は“安全”であると一般的に信じられている<sup>76</sup>。著者らはこの一般的に信じ

られている安全なプラトー圧を支持するデータは一つも見つけることはできなかった。一方で同時に、6 mL/kg よりも小さい一回換気量にすべきとも推奨することはできない。

小児の ARDS に対し一回換気量制限を行った RCT は存在しないし、そういった研究が行われそうもない。しかし、コメントに値する研究が 2 つある。Albuali<sup>55</sup>は、1988~1992 年と 2000~2004 年の異なる年代の換気手法を後ろ向きに比較検討した。前期の平均一回換気量が 10 mL/kg に対して、後期は 8 mL/kg であった。この変化は、死亡率の 39%から 21%への改善と人工呼吸離脱期間の延長と関連していた。さらに、一回換気量の増大と死亡率に相関も示すことができた。一方 Erickson<sup>56</sup>は、オーストラリアとニュージーランドの PICU で 1 年間に ALI に対して人工呼吸管理を行われた全小児を対象にした前向きを検討を行い、対照的な結果を示した。彼らの研究では、一回換気量の増大は死亡率の低下と関連していた。しかし、この患者群の ALI 死亡率は 35%、ARDS 死亡率は 44%と他の小児例の報告と比較して死亡率が大幅に高く、結果の解釈は難しい<sup>53, 54, 77</sup>。エキスパートオピニオンとしては、小児 ARDS/ALI に対する人工呼吸管理では、10 mL/kg を超える一回換気量を避けること、プラトー圧を 30 cmH<sub>2</sub>O 未満に維持することを推奨する<sup>57, 58</sup>。

### 肺リクルートメント： 高い PEEP による“Open Lung”戦略

Amato により一回換気量を制限する換気法が初めて報告された際に、生存率を改善させた一因と考えられたのが、高い PEEP による積極的な肺リクルートメント戦略であった。高い PEEP による肺リクルートメントは、図 4.1 に示すように、呼吸サイクルのなかで虚脱した肺胞が開放と虚脱を反復することで生じる二次性肺傷害を予防する。その後、この話題に関する大規模多施設 RCT が 3 つ報告された。1 つ目が、ARDSNet による high lung volume recruitment strategy と低めの PEEP を比較した研究で、生存率改善を示せず目標患者数に達する前に終了された<sup>79</sup>。残りの 2 つ