

はともに、患者数700人以上の大規模 RCT で一回換気量 6 mL/kg が両群に適用され、高い PEEP と中等度の PEEP を比較した^{80,81}。生存率は改善しなかったが、人工呼吸離脱期間が延長し、高い PEEP に伴う臓器障害が増加した。最近発表された ARDS/ALI に関するシステマティックレビューでは、高い PEEP は成人 ARDS 患者においてのみ生存率を改善させると結論している。小児では同様の研究はない。

急性呼吸不全に対する肺保護換気戦略のアルゴリズム

以下は、死亡率が高いと予想される重篤な酸素化障害の患者管理における肺保護換気戦略の概要である。その定義は、 $\text{FiO}_2 \geq 0.5$ かつ PEEP ≥ 6 cmH₂O を 12 時間以上要する場合、予測死亡率は 40% であるという小児患者データに基づいている⁵⁸。小さい一回換気量と PEEP による肺過膨張を防止するとともに、適切な酸素化を維持しつつも最低限の FiO_2 に下げることが基本となる。あらゆる状況において理想の目標（低い PIP、低い FiO_2 ）と、重症な肺疾患という状況で肺損傷を悪化させないための許容範囲とのバランスをとらねばならない。このアプローチは、PIP と換気回数で決定される換気（CO₂ 排出）と、PEEP と FiO_2 で決定される酸素化に明確に分けられる。次に、このプロトコルの基本を示す。

換気

- 理想の目標：PIP ≤ 30 cmH₂O 正常 pH あるいは代償された呼吸性アシドーシス（pH > 7.2 ）
- 許容範囲：PIP ≤ 35 cmH₂O pH 7.10

酸素化

- 理想の目標： $\text{FiO}_2 \leq 0.5$ SaO₂ 90%
- 許容範囲：SaO₂ 85%

この戦略は以下によって達成できる。

1. 最高 PIP 35 cmH₂O に設定した圧制限換気
2. 高二酸化炭素血症を許容し PaCO₂ よりも pH を管理目標とする。pH > 7.2 の代償された呼吸性アシドーシスが目標だが、pH 7.10 までは許容

3. SaO₂ 90% (PaO₂ 60 mmHg) を維持しつつ、 $\text{FiO}_2 < 0.5$ まで下げられるように PEEP を上げる。

換気戦略

換気（CO₂ 排出）は PIP と呼吸数によって調整される。PIP を最大でも 35 cmH₂O 以下に制限するために、pH が適切に代償されているかぎり（pH > 7.20 ）PaCO₂ は気にしない。上限圧を制限する換気モード（従圧式あるいは圧制限従量式）で管理すべきである。初期の目標圧設定は、年齢に応じた呼吸数 20~40 回/分で 30 cmH₂O を超えないようにする。2 時間あけて 2 回連続の血液ガス分析で代償できていない呼吸性アシドーシス（pH < 7.20 ）を認めた場合は、PIP を 35 cmH₂O まで上げる。設定 PIP が 35 cmH₂O に達したら、pH と PaCO₂ を測定する。設定した PIP がそれ以下で pH > 7.20 であれば、PaCO₂ 値にかかわらず、設定 PIP を 30 cmH₂O に下げる。PIP 35 cmH₂O で pH < 7.20 であれば、呼吸数を 5 回/分ずつ増加させてもよい。以上のような対応で pH > 7.20 への回復不能であれば、重炭酸 2 mmol/kg を静脈内投与してもよい。さらに PIP 35 cmH₂O で pH < 7.20 が持続する場合は、PIP をさらに上げるよりも pH を 7.10 まで許容することを考慮する。図 4.2 を参照すること。

酸素化戦略

急性呼吸不全患者の人工呼吸管理では、 FiO_2 と PEEP が PaO₂ の主要な決定因子となる。PEEP と吸気時間によって平均気道内圧（MAP）が決定される。高濃度酸素吸入は二次性肺傷害を惹起すると認識されるようになったため、PaO₂ > 55 mmHg あるいは SaO₂ $> 90\%$ を維持できる最低の FiO_2 とすることが目標である。開始時には十分な酸素化と適切な酸素飽和度を保証するため、 FiO_2 初期設定は 0.8、PEEP は最低 6 cmH₂O とする。PaO₂ > 55 mmHg あるいは SaO₂ $> 90\%$ が維持されていれば、 $\text{FiO}_2 < 0.5$ を目標に FiO_2 を 0.05 ずつ下げて

VENTILATION ALGORITHM

OBJECTIVE: pH >7.20 PIP ≤30 cmH₂O
 TOLERANCE: pH >7.10 PIP <35 cm H₂O

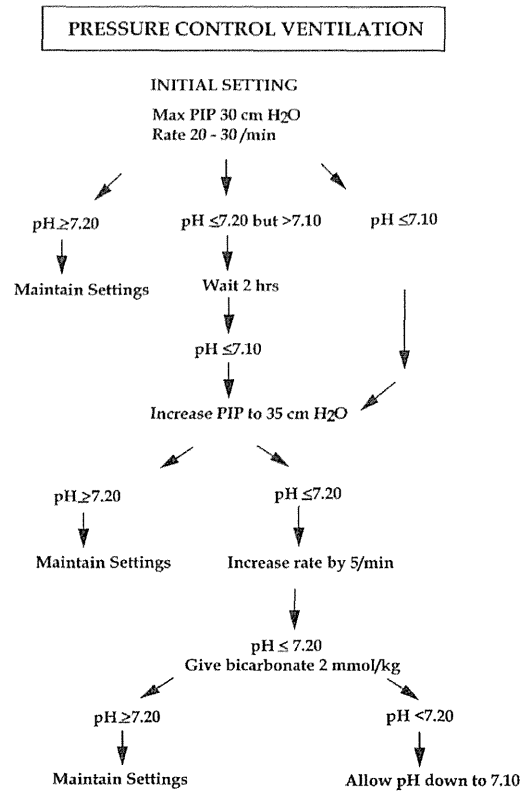


図 4.2 陽圧換気中の肺損傷を最小限とするための換気アルゴリズム

いく。PaO₂ <55 mmHg あるいは SaO₂ <90% に低下してしまうために FiO₂ が 0.5 まで下げられないときは、FiO₂ を最低限に維持しつつ PaO₂ >55 mmHg となるまで PEEP を 2 cmH₂O ずつ上げていく。FiO₂ を最高 0.5 にまで低下させながら、PEEP は 2 cmH₂O ずつ上げ続けることができる。20 cmH₂O 程度までの PEEP は用いられる。最高 20 cmH₂O の PEEP を加えても PaO₂ >55 mmHg あるいは SaO₂ >90% が維持できない場合は、目標 PaO₂, SaO₂ に達するまで FiO₂ を 0.05 ずつ上げてよい。FiO₂ >0.70 を要する場合は、SaO₂ 85~90% が許容できるかどうかを考慮すべきである。図 4.3 を参照すること。

ARDS の代替的な呼吸管理戦略

ARDS の治療のための代替的な換気戦略として、標準的な一回換気量と換気回数は変えずに吸気時間を変える (I:E 比を長くする) 方法や、死腔を換気する方法 (高頻度振動換気; high frequency oscillation) や、死腔を減らす方法 (気管内肺換気法; intratracheal pulmonary ventilation) など正常な PaCO₂ を維持したり、PaCO₂ の上昇を許容し (上限圧を制限した換気法; permissive hypercapnia), PIP と一回換気量を抑える方法が挙げられる。これらの方法に加え、マスクを通じて陽圧換気を施す方法 (noninvasive ventilation) と

OXYGENATION ALGORITHM

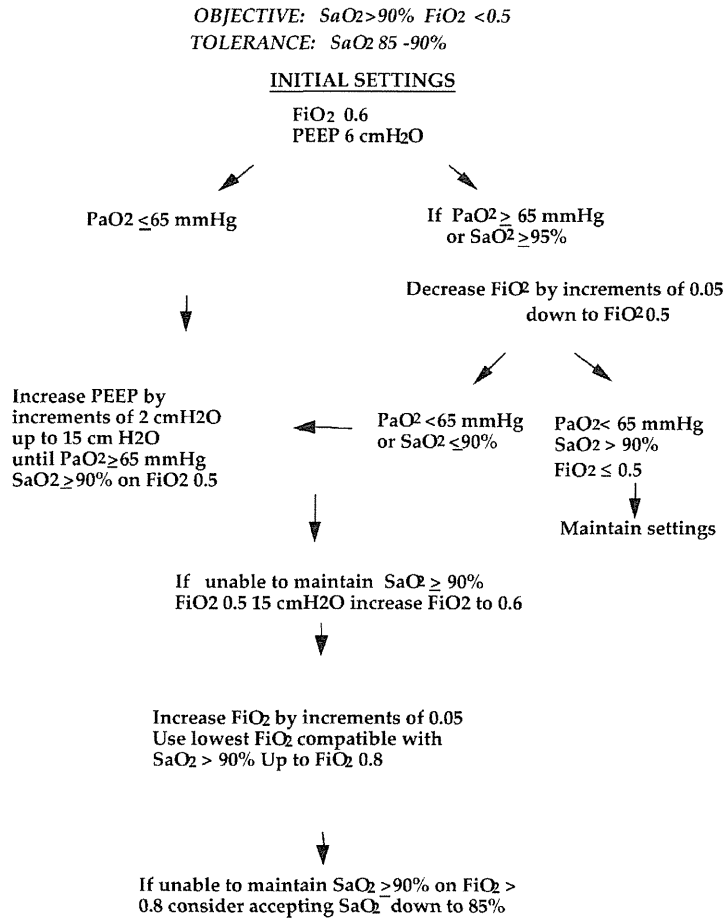


図 4.3 陽圧換気中の酸素毒性と肺損傷を最小限とするための酸素化アルゴリズム

同様に、機械的人工呼吸の補助的な治療方法（サーファクタントや一酸化窒素）がある。最終的には、ECMO を導入して人工呼吸器を外すことにより、二次性肺傷害を防ぐことができる。これらの代替的な管理戦略を表 4.2 にまとめた。比較的使用頻度の高い換気戦略について、細かく話を進めよう。

高頻度換気法

換気回数を増やすことで分時換気量を維持したまま一回換気量を抑えるという概念は、上気道への操作を含む手術をサポートする換気方法として、1970 年代に初めて持ち込まれたが、それによって術野の動きを抑えられ、手術操作が行いやすくなっ

た。これが次第に、肺の barotrauma を緩和する急性呼吸不全の換気法として設計し直された。また、この換気法は気管支胸腔瘻の患者管理に特に有効であることもわかった。現在ではさまざまな形式の高頻度換気法（HFV）が臨床現場で使用されており、その特徴は表 4.3 にまとめてある。この総説では最も一般的な 2 つの HFV である高頻度振動換気法（HFOV）と高頻度ジェット換気法（HFJV）について取り上げたい。どちらの換気方法も IRDS や ARDS 患者において、高い肺気量により酸素化を保ちながらも一回換気量を低減することで肺損傷を最小限にする目的で使用されてきた。

HFV の特徴が患者管理上で強みとなるかもしれ

表 4.2 換気様式

Ventilation Mode	Flow	Airway Pressure	Main Features	Disadvantage
• Volume Control (VC)	Variable according to rate of gas flow. Commonly rapid constant with plateau but can be decelerating at slow gas flow	Compliance & resistance dependent. Gradual rise to peak followed by plateau	Guaranteed minute volume	Not leak compensated High airway pressures in severe lung disease
• Pressure Control (PC)	Decelerating	Square wave preset pressure	More even distribution of gas flow. Leak compensated	Varying TV & MV according to compliance
• Pressure Control Inverse Ratio Ventilation (PCIRV)	Decelerating	Square wave	Lower PIP	Auto-PEEP cardiovascular compromise
• Pressure Regulated Volume Control	Decelerating	Square wave	Lowest airway pressure with guaranteed minute volume	PIP can vary below preset level
• Pressure Limited Ventilation	Decelerating	Square wave	Low tidal volume reduced secondary injury	Hypercapnia
• Intratracheal Pulmonary Ventilation (ITPV)	High constant gas flow		Reduced dead space	High gas flow can lead humidifier "blow out"
• Airway Release Ventilation (ARV)	High constant gas flow	CPAP with intermittent release	Spontaneous respiration	Useful only in mild lung injury
• High Frequency Ventilation	High constant gas flow	Sustained MAP	Very low TV reduced secondary injury	Underestimation of MAP and less than ideal humidity on HFJV

ない状況を明確に理解しないまま、従来の人工呼吸器よりも高い換気回数と低い気道内圧で作動するだけの単なる“別の呼吸器”としてHFVをとらえてしまうのは妥当ではない。いくつかの根拠がある。従来式の人工呼吸管理（CMV）よりもHFVの使用を考慮してもよい状況がいくつかある。

1. 高いPIPで周期的に肺が伸展するのを避け、同時に肺気量をリクルートすることにより、酸素化を改善させる（“open lung”戦略）。
2. PPHNのようにCO₂を排出することが特に重要である状況で、CO₂をより効率的に排出させる。
3. 低酸素を伴うびまん性肺実質障害において、二次性、つまり治療による肺損傷を最小限にする。
4. 気道内圧を抑えることにより、心血管系機能への影響を最小限にする。

5. 気道や肺に介入する特定の手術の状況をよくする。

高頻度振動換気法（HFOV）

高頻度の正弦波によりCO₂を肺から排出できる事実は、胸腔インピーダンスを測定するための筋弛緩下での動物実験中に予期せず発見された。この最初の観察に続き、同じ手法で、死腔より小さな一回換気量で優れたガス交換が可能であることが動物で証明された⁸²。高流量の酸素を気道に直接流した場合、20分にも及ぶ無呼吸にもかかわらず、動脈血酸素飽和度を維持できたことが示されたことで、酸素が濃度勾配により拡散するという

表 4.3 急性低酸素性呼吸不全に対するさまざまな高頻度換気法

Type	Rate	Expiratory Phase	Application
• High Frequency Positive Pressure Ventilation (HFPPV)	60–120/min	Passive	Surgical procedures, IRFS, ARDS
• High Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV)	60–900/min	Active	IRDS, ARDS in children
• High Frequency Jet Ventilation (HFJV)	60–300/min	Passive	IRDS, ARDS

原理が20年前に確立された。apneic oxygenationとして知られるこの技術は、喉頭手術の麻酔中に、高流量の酸素と揮発性麻酔薬を声帯下に留置したカテーテルから流す方法にも応用されている。無呼吸中に起きる PaCO₂ の避けられない上昇 (3~6 mmHg/min) のため、この技術が使える時間は制限される。しかし、ある程度の CO₂ の排出は死腔の洗い流し (ウォッシュアウト効果) によっても可能で、気管分岐部の近くに置くほど、この効果が得られることが知られた。心収縮により CO₂ の気管分岐部への拡散が促進される、cardiogenic mixing といわれる現象も示された。高頻度正弦波を気道に付加することで、きわめて効果的に肺のガスが混合し、CO₂ の拡散が促進され、高二酸化炭素血症の問題が解決された。この換気法での ΔP (ピーク圧と呼気終末圧の差) は、気道の最大値では高いが、この値は肺胞内圧を反映しておらず、肺胞レベルはもっと低い。容積流もある程度は存在するが、これだけでは肺胞換気には不十分であり、加速された拡散がガス交換の促進を担っている。これを証明するために初めて使用された振動発生器は、拡声器のデザインか、あるいはシリンダーのなかで最大 25 Hz もの高速で電気モーターによって動くピストンを備えた機械をもとにしてつくられた。当初の動物実験は 15 Hz (900/min) で、呼気弁を使用し、回路内に新鮮ガスを最大 10~15 L/min で流す方法で行われた。

これらの先駆的な機器の発展に続き、HFOV は生理学的な関心的という状態から、AHRF を有利に管理しうる代替的な換気法へと発達した。この種の肺疾患で、従来型の換気法による換気サイクルでは、肺から CO₂ を洗い出す対流をつくる

だけでなく、酸素交換を達成するために、肺胞の“opening pressure”を超える圧を肺内で生み出すことが必要であった。ALI のようにコンプライアンスが低く、無気肺のある肺では、高い PEEP を用いないと、呼吸サイクルの呼気相での気道内圧が closing pressure を下回ることになる。高圧下で末梢気道単位が開放と虚脱を繰り返すことで、すでに障害のある肺のさらなる損傷につながる。HFOV は、このような肺障害を管理するための、まったく異なる換気手法となる。第一に、CO₂ を排出するために高容量の周期的な換気を必要としない点が挙げられる。数多くの文献で HFOV による PaCO₂ の優れた管理が証明されている。新鮮ガス流量を調節し気道内圧を高くすることは、MAP を肺胞の opening pressure 以上に保ち、肺容量を維持する手法として使える。また、MAP 周囲での気道内圧の揺らぎをわずかにすることで、末梢肺が繰り返しかえし膨張と虚脱することを避け、肺障害を和らげることができる。

正期産児にレスキュー使用される^{90,91}ように、早産児においても HFOV と従来型換気法を比較した前向き RCT は多数ある⁸³⁻⁸⁹。これらの研究では、HFOV は生存率には寄与しないが、慢性肺疾患の発生率を減らし、ECMO 導入を回避する可能性のある有効な換気法であることが示された。サーファクタント補充療法の使用が広まり劇的に死亡率が改善した時代において、これは驚くべきことではないかもしれない。

肺の barotrauma を伴いより複雑化した急性呼吸不全の小児 (最大で 35 kg まで) に対するレスキュー治療としての有効性が示され⁹²、HFOV は新生児期以外においても使用されるようになった。

それに引き続いて、新生児期を過ぎた小児領域で、高い MAP でも低酸素血症が続く児やエアリークのある児において CMV と HFOV での RCT が行われた⁹³。この研究は無作為化クロスオーバーデザインで行われたが、CMV 使用時の MAP より 5 cmH₂O 高い MAP で HFOV を開始し、open lung を目指す管理戦略がとられた。しかし、CMV は肺保護戦略に沿って行われた。HFOV に割り付けられクロスオーバーしなかった人と、CMV で開始し HFOV にクロスオーバーした人をあわせて考えると、HFOV 群にておいて生存率が高かった。しかし、これは小規模な研究 ($n = 58$) であったため、この規模の研究でアウトカムの有益性を示すのは難しいかもしれない。無作為割り付けするまで長い期間 CMV が使用されており、CMV と HFOV の換気戦略を本当に比較したというよりは、レスキュー使用としての研究であると位置づけられた。対照的であるが、研究パワーが足りず有意差にまで至らなかったものの、成人の ARDS 患者で早期に HFOV に移行した RCT では、HFOV に割り付けられた患者の死亡率が明らかに低い傾向を示した⁹⁴。研究デザインのなかに、CMV 群では圧の制限や permissive hypercapnia、また HFOV 群では肺リクルートメント手技が織り込まれていた。

HFOV の使用が小児 ARDS 患者のアウトカムに影響を及ぼすという高いエビデンスがあるにもかかわらず、HFOV はレスキュー使用として適応されてきた⁹⁵。さらに、肺を広げるためには高い MAP を必要とする肺リクルートメント戦略とともに HFOV を使うべきであると認識されていたり、HFOV は酸素化を改善し FiO₂ を下げるための方法として使うべきであると考えられていたりもする。したがって、HFOV 管理戦略として、MAP の初期値は CMV 使用時より 2~5 cmH₂O 高く設定すべきであり、FiO₂ を下げても同じかそれ以上の SaO₂ を維持できるというような、肺リクルートメントの徴候がはっきりみられるまで MAP を漸増する必要がある。放射線画像で 9 本以上、背側の肋骨が数えられれば、これを確認できる。肺リクルートメントを達成するには、35 cmH₂O 以上の MAP が必要になることも多く、血行動態が

不安定とならないかぎり高い気道内圧は許容可能である。

腹臥位換気

今日では、重症患者のケアで標準的な仰臥位は、AHRF 患者においては理想的でないだろうと認識されている。Froese と Bryan は 20 年以上も前に、陽圧呼吸管理中に背側の横隔膜が頭側に移動し肺容量が減少することを、仰臥位で呼吸管理されている健常肺の人において示し⁴、Bryan は腹臥位での換気を提唱した⁹⁶。仰臥位での陽圧換気中には下側になる肺区域に優先的に血液が灌流し、ARDS 患者の CT 画像でその区域に最も出血や浮腫が目立つことが示された^{8,9}。普遍的な知見とまではいえないが、いくつかの研究では、ARDS/ALI により低酸素の患者を腹臥位にすることで、酸素化の改善と肺内シャントの減少が起こることが示されてきた⁹⁷。腹臥位療法による酸素化の機序として、機能的残気量 (FRC) の増加や局所の横隔膜運動の変化、比較的障害の軽い肺への血流の再分布、分泌物クリアランスの改善などが提唱されている。肺傷害の実験的研究で、腹臥位時により多くの血流が腹側肺に分布することはなく、浮腫は重力軸に従ってより均一に分布した。また、FRC や局所の横隔膜運動にも変化はみられなかった。腹臥位時に肺内シャントが減少するという説は、胸腔内圧の重力分布が腹臥位時にはるかに均一になることを示しているように思われる。仰臥位では重力により、dependent lung の領域で胸腔内圧が陽圧になり、背側肺は closing volume を下回ることになる。背側部では transpulmonary pressure は気道内圧を超えず、肺の虚脱につながる可能性があることをこの発見は示唆している。胸郭内の重力分布に従った胸腔内圧のばらつきは腹臥位ではるかに少なく、結果として closing volume を下回る肺が少なくなりシャントが減る。

低酸素血症を伴う ARDS 患者の呼吸管理中に、仰臥位から腹臥位に体位交換することでガス交換が改善する可能性が、臨床研究および生理学研究で示唆されているように思われる⁹⁸⁻¹⁰⁴。このガス

交換の改善をアウトカムの改善につなげるようにするのはより難しいそうである。P/F 比の低下した患者を無作為に割り付け、24 時間のうち 6 時間以上を腹臥位で管理するという成人での最大規模の研究において、一貫して再現性をもって酸素化は改善したが、アウトカムには差がなかった¹⁰⁵。しかし、サブグループ解析にて、P/F 比が 82 以下の酸素化が最も不良な患者群では死亡率の有意な減少 (20% vs. 40%) がみられた。このような最重症の低酸素血症の患者群でアウトカムが改善する可能性は、最近発表された 10 本の RCT のメタアナリシスでも確認された。この解析では、最重症の低酸素血症患者 (P/F 比 <100 mmHg) では生存率が改善すると結論づけられた¹⁰⁶。

ARDS や AHRF の小児での研究はかなり少ない。前向き症例集積では酸素化の改善という点では反応がよいことが示され¹⁰⁷⁻¹⁰⁹、Korenecki は小規模の無作為化研究で同様の効果を認めた¹¹⁰。人工呼吸管理下の小児 ALI 患者で、毎日 20 時間の腹臥位管理と仰臥位管理を比較した RCT では生存率に改善はみられなかった⁷⁷。しかし、腹臥位管理はすべての患者に有益であるとはいえないが、重度の低酸素血症患者の管理アルゴリズムに含めるべきであると臨床研究は示唆しているといえるであろう。

陽圧換気の補助

サーファクタント補充療法

未熟児の AHRF は、30 年以上前に初めてサーファクタントの欠乏が原因だと明らかになった。サーファクタントの欠乏は、肺胞レベルでの表面張力を上昇させ、この疾患でよくみられるびまん性無気肺を形成する。サーファクタントを補充することで、この表面張力が低下すると肺胞は虚脱しにくくなり、低い最高気道内圧で換気を行うことができるようになる。天然また合成サーファクタントの開発によりこれは現実的となった。IRDS におけるサーファクタント補充療法のように大規模に研究された治療法は、AHRF ではどの年齢群でもほとんど見当たらない。生直後、もしくは少しあ

とに天然または合成サーファクタントを補充する RCT の報告は、今までに 30 編以上ある。Jobe¹¹¹ はこれらをメタアナリシスし、IRDS の未熟児にサーファクタント補充療法を行うと死亡率が低下すると結論づけた。これと同様に、気胸、脳室内出血、動脈管開存症といった未熟性に伴う他の合併症も減少することが、多くの対照研究で示された。気管支肺異形成症の発生頻度の減少に関しては、不確かなままである。頻度が減るとい報告があれば、そうでないものもある。いずれにせよ AHRF の新生児治療において、サーファクタント補充療法は 20 年以上もの間、数少ない文句なしの成功物語の一つであり続けている。

新生児領域以外でのサーファクタント補充療法の立ち位置は、明確ではない。1960 年代に初めて ARDS について記述されて以来、欠乏の明確な根拠はないが、ARDS 患者の肺ではサーファクタントの異常があると考えられてきた。数多くの実験と臨床的エビデンスによると、ARDS ではおそらく肺胞内に滲出した蛋白質により二次的にサーファクタントが不活化する。成人 ARDS 患者の気管支肺泡洗浄液の検体と、ARDS で死亡した患者の肺洗浄液研究では、サーファクタント蛋白質とリン脂質の濃度が変化し表面張力が変わることが示された¹¹²。ARDS の実験モデルでは、サーファクタントを補充することで酸素化とコンプライアンスの改善が得られるが、人間の ARDS で有益性を示すのは一筋縄ではいかない。敗血症による成人 ARDS 患者で Exosurf[®] [訳注：蛋白質非含有の合成サーファクタント] を吸入させた RCT では、有益性は示されていない¹¹³。この結果は残念なものであるが、サーファクタント補充療法が有益でないと却下するのはまだ早計かもしれない。すべてのサーファクタントに同じ効き目があるわけではなく、サーファクタント蛋白質 (A, B, C) のどれもが含まれていない合成サーファクタントは、こういった場合にあまり望ましくないかもしれない。成人 ARDS 患者にウシ肺抽出サーファクタントを使用した前向き非盲検 RCT では、サーファクタントを使用した患者で、ガス交換と生存率の改善が示された¹¹⁴。しかし、遺伝子組み換え型サー

ファクタント補充療法を ARDS 患者に使用したより大規模な前向き RCT では、有益性は示されなかった¹¹⁵。

小児ではもう少し先行きが明るいようである。AHRF の患者の何人かはサーファクタント補充療法により酸素化が改善するかもしれないと症例報告や無作為化研究で示唆されている¹¹⁶⁻¹¹⁸。Wilson は、サーファクタント蛋白質 B, C をともに含有した天然サーファクタント (Calfactant[®]) の RCT において、主要エンドポイントである人工呼吸器離脱日数に有意差はなかったが、サーファクタント投与患児で死亡率の低下 (19% vs. 36%) を確認した⁵⁴。死亡率の差が最も顕著に現れたのは、12 か月未満の患者群であった。この年齢層での ARDS/ALI は疫学的に肺単独の臓器障害であることが多く、肺に特異的な治療法が最も予後に大きな影響を及ぼしうると再び強調された形となった。またニューモシチス肺炎を併発した免疫能の低下した患児において、サーファクタント補充療法は大きな効果が得られたとの報告がある^{116, 117, 119}。しかし結局のところ、はっきりとしたエビデンスが存在しないため、ARDS の小児患者に対しルーチンで使用することは推奨されない。大変高額な医療でもあり同時に、無害な治療法というわけでもない。

一酸化窒素吸入療法 (iNO)

この 20 年間、一酸化窒素吸入を臨床応用したいと強く思わせるような治療法は、集中治療領域にほとんど出てこなかった。1970 年代に初めて、NO が無傷の血管内皮で血管拡張を引き起こす重要な役割をもち、血管内皮由来の弛緩因子として作用することが確認された。それ以来、iNO が肺血管をより選択的に拡張させることが実験的研究で示されると、急速に臨床応用が進んだ。今や NO は、多くの臓器系で広範に作用する生物学的に重要な化合物とされている。NO は一酸化窒素合成酵素 (NOS) により L-アルギニンから合成される。そして NO は、血管内皮細胞から血管平滑筋へと速やかに拡散しグアニル酸シクラーゼを刺激することで、強力な血管拡張作用を有するサイクリック

グアノシンリン酸 (cGMP) を生成する。今日の臨床で使用されている全身の血管拡張作用を有する硝酸薬は、同様のメカニズムで作用するが、肺血管だけを体血管と分けて拡張させることはできない。iNO の場合には、その血管拡張性は肺循環に限定されている。とういのも、NO はヘモグロビン内のヘムに強い親和性を有するため、肺胞・毛細血管間膜を越えるとすぐにヘムに結合し不活化するのである。NO は非常に不安定な分子なので、酸素と反応してより高酸化窒素化合物 (そのなかでも最も毒性が強いのは二酸化窒素) を形成する。この反応の速度は酸素濃度と露出時間に比例し、高濃度酸素吸入を行うことで非常に速くなる。

低酸素の混合ガス吸入あるいは強い血管収縮作用を有するトロンボキサンの持続静注で肺血管を収縮させたのちに NO を投与すると、肺血管床が選択的に拡張されることが NO に関する初期の動物実験で証明された。これらの研究では、吸入濃度が 10 ppm から 80 ppm まで高くなるに従い、用量依存性に血管拡張作用は強くなった。

小児と成人両方の ARDS 患者で、人工呼吸管理の一部として iNO を使用した経験も増加傾向にある。こういった状態での肺高血圧症は、原疾患そのものによる病態生理学的異常で起こるのではなく、炎症に誘導され放出された肺血管収縮物質や、肺の微小血栓の生成、局所的な換気血流不均衡により二次的に起こる。また iNO は非対照臨床試験で、代替的な呼吸管理療法に追加したレスキュー療法として使用され報告されている。これらの研究では、肺血管抵抗が 20~30% 低下することや、換気血流比改善により酸素化が改善することで肺血管拡張効果が示されている¹²⁰⁻¹²⁶。iNO の導入により、人工呼吸器の気道内圧と FiO₂ の設定を、二次性肺傷害が起こらない程度にまで下げることは可能である。しかし、多臓器不全が合併するような症候群で、低酸素血症があまり死の機序とならないような場合に、iNO が死亡率の低下につながるかは今のところ不明である。また、敗血症性ショックでは内因性の NO の過剰産生が関与しているという事実があるので、敗血症が原因であることの多い状況で iNO を加えることの安全性に関

しては懸念が残る。NOはII型肺胞上皮細胞を傷害する過酸化亜硝酸へと変換されるため、傷ついた肺をさらに危険にさらす可能性もある¹²⁷。

成人のARDS患者に対するiNOに関しては、現在少なくとも6つのRCTの報告がある¹²⁸⁻¹³³。大多数の患者で酸素化の改善が得られた報告が多いが、これはたいがい長続きせず、生存率改善という観点ではどれも効果を示せなかった。最も新しい研究は、敗血症や多臓器不全を除外したP/F比<250の低酸素血症の患者385人を、5ppmのiNO群とプラセボガス群に無作為に割り付けた研究である¹³¹。この研究では生存率と人工呼吸器離脱期間に優位な差はなかった。AHRFの小児患者に対する無作為化試験と症例集積報告でも、同様の結論である^{120-123, 134-136}。そうはいても、ごく少数の患者では劇的に酸素化が改善するため、iNOは重症低酸素血症の治療アルゴリズムのなかに今なお組み込まれているのであろう。iNOを最も効果的に供給する方法はHFOVと組み合わせて使用することであろう。この方法で肺リクルートメントがなされ、従来の人工呼吸管理よりも効果的にiNOが肺胞レベルに供給されることが、成人と小児両方の研究で報告されている^{137, 138}。文献を要約すると、重症の低酸素血症で短時間iNOを試すことは支持されるであろうが、効果がなければやめるとするのが前提であり、高額な治療でなおかつ有害となる可能性があることは覚えておかなければならない。いずれにせよ、こうした患者群に決まりきってiNOを使用することはまったく無益である^{139, 140}。

非侵襲的人工呼吸

この10年間での人工呼吸における最も重要な革新の一つは、急性呼吸不全に対し非侵襲的人工呼吸(NIV)が広く用いられるようになったことである。1971年にGregoryが、未熟児の肺疾患管理に初めてCPAPを臨床医学に取り入れ⁶、比較的最近になって年長児や成人の急性呼吸不全の管理に再度取り入れられてきている¹⁴¹⁻¹⁴⁶。NIVの潜在的な長所は、鎮静薬や筋弛緩薬を使用する必

要がある気管挿管を避け、副鼻腔炎や敗血症、院内肺炎の頻度を減らすことである。心不全患者ではまた、NIVを使用することで左室後負荷が減少し、心機能に対するよい効果をもたらす¹⁴⁷。成人のAHRFの急性期患者に対し早期からNIVを使用した群と、フェイスマスクによる酸素投与や気管挿管、陽圧呼吸管理などの標準的治療群とを比較した無作為化試験は相当数存在する。これらの研究結果には多少議論の余地がある。NIVを使用することで多くは酸素化が改善するが、挿管の頻度、ICU滞在日数、死亡率の観点に立つと、有益だという意見とあまり変わらないという意見がある¹⁴⁸⁻¹⁵⁰。抜管に失敗した成人患者にNIVを使用した研究では、再挿管の頻度は減少しなかったと報告されている^{151, 152}。しかし、免疫不全患者や悪性疾患を合併する患者では早期介入により予後を改善すると、症例集積報告や無作為化試験で明確に論証されている^{148, 153-155}。ICU患者における多くのNIV使用経験をまとめると、多呼吸で低酸素血症をきたした患者は高二酸化炭素血症や多臓器障害が進行する以前に早期に介入することで、気管挿管を行わずにすみ予後が改善する可能性がある^{143, 146, 156}。

小児に関するNIVの経験はさらに報告が少なく、ほとんどは症例集積報告レベルである。しかし、これらの蓄積した経験から鑑みると、特定の患者に対し早期にNIVを使用することで気管挿管を免れられるかもしれない^{144, 157-161}。

ARDSに対する肺外治療

ステロイドと輸液

ARDSは肺に局限した病態ではなく多臓器不全の一部なので、当然のことながら肺以外に対する治療法も数多く存在し、これらが予後に重大な影響を与えるかもしれない。Meduriらは、ARDSの後期である増殖期にステロイドを使用した数多くの非無作為化臨床試験を報告している¹⁶²。この時期の典型的な患者は、ARDS発症後1週間を超えており、発熱や白血球数の上昇、肺生検での線維芽細胞浸潤といった炎症の徴候が特徴的である。

Meduri らは、わずか 26 人を対象とした RCT ではあるが、生存率の改善、臓器障害の合併頻度の減少を報告した¹⁶³。この研究結果は、より大きな多施設共同研究で確認されるまでは慎重に解釈せねばならず、ARDS 患者に対し決まりきってステロイドを使用することは推奨できない¹⁶⁴。

あらゆる年齢層で ARDS 患者の特徴の一つとして挙げられるのが、血管内皮細胞の透過性亢進である。これに伴い肺胸腔に蛋白質含有性の液体が滲出し、無気肺が形成される。この問題に対する標準的な治療は、水分制限と利尿薬の使用により肺を“乾かす”ことである。成人の臨床研究によると、この治療で酸素化は改善するかもしれないが、目立った生存率の改善はないようである^{165, 166}。Martin は低蛋白血症を有する患者での無作為化試験で、アルブミンとラシックス®の併用によりガス交換と水分バランスが改善することを報告した¹⁶⁷。しかしこうした治療法には、PaO₂ をよくするために肺以外の臓器を犠牲にするという潜在的な弱点がある。最終的な効果が輸液制限により心拍出量が低下し、組織への酸素供給量が減少することであるなら、結果として患者が得るものは何もない。そのうえ、過度な量の利尿薬を使用し水分制限を遂行することで、患者は腎不全をきたすかもしれない。予後に大きな影響を及ぼす可能性がある。成人 ALI 患者で輸液を控えた群と、十分に輸液を投与した群に対する大規模な RCT では、死亡率に差はみられなかったが、人工呼吸管理日数は減少した¹⁶⁸。したがって“wet lung”と“dry lung”に関しては、いまだ結論が出ていない。

急性低酸素性呼吸不全 (AHRF)——重症度評価に基づいた治療アルゴリズムと ECMO の適応

小児における AHRF の死亡率は成人の死亡率の半分程度であるが、それでもいまだに予後の悪い群が存在する。こうした群には免疫不全や敗血症疑いの患者が含まれ、多臓器障害をかかえていることも多く、低酸素血症以外の原因により死に至ることがある。しかしながら、人工呼吸管理戦略

が変化することで生存率に大きな影響が及んでおり、骨髄移植後患者では生存率が 10%から 40%以上へと著明に改善した¹⁶⁹⁻¹⁷⁷。このこともふまえ、こうした患者群の ECMO の適応について再度考慮する必要がある¹⁷⁸。きわめて予後不良な 2 番目の患者群は、百日咳に感染し肺高血圧症を合併した乳児であり、ECMO がとりわけ無効であった¹⁷⁹⁻¹⁸³。酸素化障害の重症度に応じた呼吸管理アルゴリズムは、いつ呼吸管理戦略を変更するか意思決定を行う指針とならねばならない。小児の AHRF に関する研究では、OI と P/F 比がともに予後予測因子と抜管成功の指標となることが示されている^{51, 53}。そのため OI の上昇や P/F 比の低下は、酸素化障害の重症度の追跡に使用されるべきであり、成人の ARDS に対し Ullrich が提唱しているような呼吸管理アルゴリズムにおいて、次のステップへと舵を切るために使用されるべきである¹⁸⁴。小児患者に対する同様のプロトコルでは、早期の NIV 導入、高い PEEP 下での圧制限換気、HFOV、腹臥位換気、iNO、サーファクタント補充療法を行い、それでも OI が上昇し低酸素血症が持続する場合には ECMO を考慮する。さらに、発熱している低酸素血症患者では、酸素消費量を減らすために冷却することもまた効果的な戦略となりうる¹⁸⁵。

新生児期を超えた小児の AHRF に対する管理アルゴリズムのなかで、ECMO の立ち位置を定めるのは難しい。ELSO 症例登録の統計に基づいた結果によると、全体の生存率は 40~50%程度であるのに対し、単施設での生存率は 70~80%にまで上昇する¹⁸⁶⁻¹⁸⁹。こういったデータを解釈するときの問題は、データが施設ごとに特異的で、異なる呼吸管理方法を考慮したものではないということである。ECMO で生命予後が改善するかの議論がなされていない一方で、さまざまな代替的な呼吸管理戦略を使用できる時代になったにもかかわらず酸素化不良に陥ってしまう患者がいるという難しさがある。VILI に関するデータが示唆するように、患者は時に病気よりもむしろ治療の合併症から助け出される。ECMO が最も予後を改善させるのは、患者が肺単独の臓器障害を有すると

きであり、低酸素と多臓器不全を合併している場合には最も予後は悪くなる。

まとめ

この小児の AHRF に関する総説は、人工呼吸器は肺疾患を治療するのではなく実はその反対であるという、よく見過ごされている事実を前提としている。かなり長年にわたり、正常肺の生理学に基づき血液ガスを“正常化”するために、容量や圧を増大させて人工呼吸管理が行われてきた。こうした手法はおそらく本質的に有害であり、患者の肺がおかれている病態生理に応じ人工呼吸器の戦略を調節せねばならないことを、われわれはそろそろ理解しなければならない。1970年代には呼吸管理を要する喘息重積患者の死亡率は25~50%であったが、気道内圧を制限し、ある程度の高二酸化炭素血症を許容することで死亡率は改善してきている。ARDSにおいて肺の過膨張を避ける“open lung”戦略は、その最たるものである。このことは特に HFOV に当てはまり、早期から積極的に肺気量をリクルートする戦略で MAP を下げることが、非常に効果的となりうる。

1つの疾患単位ではなく多様な原因から成り立っている症候群である以上、人工呼吸器管理の変化で予後が改善すると決定づけるのはより難しい。従来と異なる人工呼吸器管理は、肺単独の臓器不全で低酸素を呈する患者には最も効果的であるかもしれないが、免疫不全や多臓器障害を合併した患者では、その効果が最小限となるかもしれない。多様な治療法が可能となった現代では、どの治療が本当に効果的で、どの病期で導入すべきかを明確にするために、よくデザインされた小児の大規模多施設共同研究が必要である。

文献

1. Lassen HCA. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet*. 1953; 1:37-41.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. *American Jour-*

- nal of Respiratory & Critical Care Medicine. 1994; 149:818-24.
3. Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Laver MB. Impaired oxygenation in surgical patients during general anaesthesia with controlled ventilation. *N Engl J Med*. 1963; 269:991-6.
4. Froese A, Bryan AC. Effects of anaesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology*. 1974; 41:242-55.
5. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 Aug 12; 2(7511):319-23.
6. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tolley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med*. 1971; 284:1333-9.
7. Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD. Optimum end expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *New England Journal of Medicine*. 1975; 292:284.
8. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Presenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology*. 1991; 74:15-23.
9. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology*. 1988; 69:824-32.
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. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132:880-4.
12. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135:312-31.
13. Tsuno K, Prato P, Kolobow T. Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures. *J Appl Physiol*. 1990; 69:956-61.
14. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pulmonary edema: effects of high airway pressure, high tidal volume and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 137:1159-64.
15. Hernandez LA, Coker PJ, May S, Thompson AL, Parker JC. Mechanical ventilation increases microvascular permeability in oleic acid-injured lungs. *J Appl Physiol*. 1990 Dec; 69(6):2057-61.
16. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J App Physiol*. 1989; 66: 2364-8.
17. Corbridge TC, Wood LDH, Crawford GP, Chudoba

- MJ, Yanos J, Sznajder JI. Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration. *American Review of Respiratory Disease*. 1990; 142(2):311-5.
18. Sandhar BK, Niblett DJ, Argiras EP, Dunnill MS, Sykes MK. Effects of positive end expiratory pressure on hyaline membrane formation in a rabbit model of the neonatal respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1988; 14:538-46.
 19. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149(5):1327-34.
 20. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro S, Li J, Slutsky A. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *Journal of Clinical Investigation*. 1997; 99(5):944-52.
 21. Coalson JJ. Experimental models of bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate*. 1997; 71 Suppl 1:35-8.
 22. Coalson JJ, King RJ, Winter VT, Priboda TJ, Anzueto AR, Peters JI, et al. O₂-and pneumonia-induced lung injury. I. Pathological and morphometric studies. *J Appl Physiol*. 1989 Jul; 67(1):346-56.
 23. Coalson JJ, Kuehl TJ, Priboda TJ, deLemos RA. Diffuse alveolar damage in the evolution of bronchopulmonary dysplasia in the baboon. *Pediatr Res*. 1988 Sep; 24(3):357-66.
 24. Crapo JD, Hayatdavoudi G, Knapp MJ, Fracica PJ, Wolfe WG, Piantadosi CA. Progressive alveolar septal injury in primates exposed to 60% oxygen for 14 days. *Am J Physiol*. 1994 Dec; 267(6 Pt1):L797-806.
 25. de los Santos R, Coalson JJ, Holcomb JR, Johanson WG, Jr. Hyperoxia exposure in mechanically ventilated primates with and without previous lung injury. *Exp Lung Res*. 1985; 9(3-4):255-75.
 26. de los Santos R, Seidenfeld JJ, Anzueto A, Collins JF, Coalson JJ, Johanson WG, Jr., et al. One hundred percent oxygen lung injury in adult baboons. *Am Rev Respir Dis*. 1987 Sep; 136(3):657-61.
 27. Delemos RA, Coalson JJ, Gerstmann DR, Kuehl TJ, Null DM, Jr. Oxygen toxicity in the premature baboon with hyaline membrane disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136(3):677-82.
 28. Fracica PJ, Knapp MJ, Piantadosi CA, Takeda K, Fulkerson WJ, Coleman RE, et al. Responses of baboons to prolonged hyperoxia: physiology and qualitative pathology. *J Appl Physiol*. 1991 Dec; 71(6):2352-62.
 29. Sackner MA, Landa J, Hirsch J, Zapata A. Pulmonary effects of oxygen breathing. A 6-hour study in normal men. *Ann Intern Med*. 1975 Jan; 82(1):40-3.
 30. Yusa T, Crapo JD, Freeman BA. Hyperoxia enhances lung and liver nuclear superoxide generation. *Biochim Biophys Acta*. 1984 Apr 10; 798(2):167-74.
 31. Davis WB, Rennard SI, Bitterman PB, Crystal RG. Pulmonary oxygen toxicity. Early reversible changes in human alveolar structures induced by hyperoxia. *N Engl J Med*. 1983 Oct 13; 309(15):878-83.
 32. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(1):3-11.
 33. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Dec; 152(6 Pt 1):1818-24.
 34. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Saenz G, Moseinco M, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002 Nov; 30(11):2450-6.
 35. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Anzueto A, Alia I, Brower RG, et al. Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2005 Jan; 33(1):21-30.
 36. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Oct; 158(4):1076-81.
 37. Roupie E, Lepage E, Wysocki M, Fagon JY, Chastre J, Dreyfuss D, et al. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Societe de Reanimation de Langue Francaise. *Intensive Care Med*. 1999 Sep; 25(9):920-9.
 38. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, Orme JF, Jr., Weaver LK. The adult respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors. *Chest*. 1992 Apr; 101(4):1074-9.
 39. Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Apr; 157(4 Pt 1):1159-64.
 40. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino G, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998; 338(6):347-54.
 41. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Dec; 158(6):1831-8.
 42. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Jr., Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients [see comments]. *Crit Care Med*. 1999; 27(8):1492-8.
 43. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome.

- Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med.* 1998; 338(6):355-61.
44. 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 May 4; 342(18):1301-8.
 45. Davis SL, Furman DP, Costarino AT. Adult respiratory distress syndrome in children: Associated disease, clinical course, and predictors of death. *J Pediatr.* 1993; 123:35-45.
 46. Rivera RA, Butt W, Shann F. Predictors of mortality in children with respiratory failure: possible indications for ECMO. *Anaesthesia & Intensive Care.* 1990; 18:385-9.
 47. Tamburro RF, Bugnitz MC, Stidham GL. Alveolar-arterial oxygen gradient as a predictor of outcome in patients with nonneonatal pediatric respiratory failure. *Journal of Pediatrics.* 1991; 119:935-8.
 48. Timmons OD, Dean JM, Vernon DD. Mortality rates and prognostic variables in children with adult respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 1991; 119:896-9.
 49. Dahlem P, van Aalderen WM, Hamaker ME, Dijkgraaf MG, Bos AP. Incidence and short-term outcome of acute lung injury in mechanically ventilated children. *Eur Respir J.* 2003 Dec; 22(6):980-5.
 50. Fackler JC, Bohn D, Green TP, Heulitt M, Hirshl R, Klein M, et al. ECMO for ARDS; stopping a RCT. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155(A504).
 51. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 May 1; 171(9):995-1001.
 52. Peters MJ, Tasker RC, Kiff KM, Yates R, Hatch DJ. Acute hypoxemic respiratory failure in children: case mix and the utility of respiratory severity indices. *Intensive Care Med.* 1998 Jul; 24(7):699-705.
 53. Trachsel D, McCrindle BW, Nakagawa S, Bohn DJ. Oxygenation Index Predicts Outcome in Children with Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(2):206-11.
 54. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, Bauman LA, DiCarlo JV, Pon S, et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *Jama.* 2005 Jan 26; 293(4):470-6.
 55. Albuali WH, Singh RN, Fraser DD, Seabrook JA, Kavanagh BP, Parshuram CS, et al. Have changes in ventilation practice improved outcome in children with acute lung injury? *Pediatr Crit Care Med.* 2007 Jul; 8(4):324-30.
 56. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, et al. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med.* 2007 Jul; 8(4):317-23.
 57. Randolph AG. Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med.* 2009 Aug; 37(8):2448-54.
 58. Timmons OD, Havens PL, Fackler JC. Predicting death in pediatric patients with acute respiratory failure. Pediatric Critical Care Study Group. Extracorporeal Life Support Organization. *Chest.* 1995; 108(3):789-97.
 59. Green TP, Timmons OD, Fackler JC, Moler FW, Thompson AE, Sweeney MF. The impact of extracorporeal membrane oxygenation on survival in pediatric patients with acute respiratory failure. Pediatric Critical Care Study Group. *Crit Care Med.* 1996; 24(2):323-9.
 60. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1):CD002787.
 61. Darioli R, Perret C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 129(3):385-7.
 62. 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):372-7.
 63. Wung JT, James LS, Kilchevsky E, James E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. *Pediatrics.* 1985 Oct; 76(4):488-94.
 64. Laffey JG, Kavanagh BP. Carbon dioxide and the critically ill-too little of a good thing? *Lancet.* 1999 Oct 9; 354(9186):1283-6
 65. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med.* 2002 Jul 4; 347(1):43-53.
 66. Shibata K, Cregg N, Engelberts D, Takeuchi A, Fedorko L, Kavanagh BP. Hypercapnic acidosis may attenuate acute lung injury by inhibition of endogenous xanthine oxidase. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Nov; 158(5 Pt 1):1578-84.
 67. Laffey JG, Engelberts D, Duggan M, Veldhuizen R, Lewis JF, Kavanagh BP. Carbon dioxide attenuates pulmonary impairment resulting from hyperventilation. *Crit Care Med.* 2003 Nov; 31(11):2634-40.
 68. Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP. Injurious effects of hypocapnic alkalosis in the isolated lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Aug; 162(2 Pt 1):399-405.
 69. Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP. Buffering hypercapnic acidosis worsens acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jan; 161(1):141-6.
 70. Laffey JG, Jankov RP, Engelberts D, Tanswell AK, Post M, Lindsay T, et al. Effects of therapeutic hypercapnia on mesenteric ischemia-reperfusion injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Dec 1; 168(11):1383-90.
 71. Laffey JG, Tanaka M, Engelberts D, Luo X, Yuan S, Tanswell AK, et al. Therapeutic hypercapnia reduces pulmonary and systemic injury following in vivo lung reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Dec; 162(6):2287-94.
 72. Goldstein B, Shannon DC, Todres ID. Supercarbia in children: Clinical course and outcome. *Crit Care Med.* 1990; 18:166-8.
 73. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio

- R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*. 1999 Jul 7; 282(1):54-61.
74. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Dec 1; 166(11):1510-4.
 75. Parshuram CS, Kavanagh BP. Positive clinical trials: understand the control group before implementing the result. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Aug 1; 170(3):223-6.
 76. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Nov 15; 172(10):1241-5.
 77. Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, Wypij D, Shih MC, Thompson JE, et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Jul 13; 294(2):229-37.
 78. Kissoon N, Rimensberger PC, Bohn D. Ventilation strategies and adjunctive therapy in severe lung disease. *Pediatr Clin North Am*. 2008 Jun; 55(3):709-33, xii.
 79. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22; 351(4):327-36.
 80. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, 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 Feb 13; 299(6):637-45.
 81. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008 Feb 13; 299(6):646-55.
 82. Bohn DJ, Miyasaka K, Marchak BE, Thompson WK, Froese AB, Bryan AC. Ventilation by high-frequency oscillation. *J Appl Physiol*. 1980 Apr; 48(4):710-6.
 83. Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, deLemos RA. Prospective randomised comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1992; 89:5-12.
 84. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, et al. The provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1996; 98:1044-57.
 85. HiFO Study Group. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med*. 1989; 320(2):88-93.
 86. HiFO Study Group. Randomised study of high-frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1993; 122:609-19.
 87. Ogawa Y, Miyasaka K, Kawano T, Imura S, Inukai K, Okuyama K, et al. A multicenter randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Hum Dev*. 1993; 32(1):1-10.
 88. Rettwitz-Volk W, Veldman A, Roth B, Vierzig A, Kachel W, Varnholt V, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of high-frequency oscillatory ventilation compared with conventional ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome receiving surfactant. *J Pediatr*. 1998; 132(2):249-54.
 89. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr*. 1997 Jul; 131(1 Pt 1):55-62.
 90. Clark RH. High-frequency ventilation in acute pediatric respiratory failure. *Chest*. 1994; 105(3):652-3.
 91. Carter JM, Gerstmann DR, Clark RH, Snyder G, Cornish JD, Null DM, et al. High-frequency oscillatory ventilation and extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of acute neonatal respiratory failure. *Pediatrics*. 1990; 85:159-64.
 92. Arnold JH, Truog RD, Thompson JE, Fackler JC. High-frequency oscillatory ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med*. 1993 Feb; 21(2):272-8.
 93. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO, Gutierrez J, Berens RJ, Anglin DL. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure [see comments]. *Crit Care Med*. 1994; 22(10):1530-9.
 94. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Sep 15; 166(6):801-8.
 95. Arnold JH, Anas NG, Luckett P, Cheifetz IM, Reyes G, Newth CJ, et al. High-frequency oscillatory ventilation in pediatric respiratory failure: a multicenter experience. *Crit Care Med*. 2000; 28(12):3913-9.
 96. Bryan AC. Conference on the scientific basis of respiratory therapy. Pulmonary physiotherapy in the pediatric age group. Comments of a devil's advocate. *Am Rev Respir Dis*. 1974; 110:143-4.
 97. Albert RK, Leasa D, Sanderson M, Robertson HT, Hlastala MP. The prone position improves arterial oxygenation and reduces shunt in oleic-acid-induced acute lung injury. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135:628-33.
 98. Blanch L, Mancebo J, Perez M, Martinez M, Mas

- A, Betbese AJ, et al. Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1997; 23(10):1033-9.
99. Chatte G, Sab JM, Dubois JM, Sirodot M, Gausorgues P, Robert D. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155(2):473-8.
 100. Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, Sessler AD, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am Rev Respir Dis.* 1977; 115(4):559-66.
 101. Fridrich P, Krafft P, Hochleuthner H, Mauritz W. The effects of longterm prone positioning in patients with trauma-induced adult respiratory distress syndrome. *Anesth Analg.* 1996; 83(6):1206-11.
 102. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC. Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome [see comments]. *Crit Care Med.* 1998; 26(12):1977-85.
 103. Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L. The prone position in ARDS patients: a clinical study. *Chest.* 1988; 94(1):103-7.
 104. Pappert D, Rossaint R, Slama K, Gruning T, Falke KJ. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships. in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1994; 106(5):1511-6.
 105. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001 Aug 23; 345(8):568-73.
 106. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2010 Apr; 36(4):585-99.
 107. Casado-Flores J, Martinez de Azagra A, Ruiz-Lopez MJ, Ruiz M, Serrano A. Pediatric ARDS: effect of supine-prone postural changes on oxygenation. *Intensive Care Med.* 2002 Dec; 28(12):1792-6.
 108. Curley MA, Thompson JE, Arnold JH. The effects of early and repeated prone positioning in pediatric patients with acute lung injury. *Chest.* 2000 Jul; 118(1):156-63.
 109. Murdoch IA, Storman MO. Improved arterial oxygenation in children with the adult respiratory distress syndrome: the prone position. *Acta Paediatr.* 1994; 83(10):1043-6.
 110. Kornecki A, Frndova H, Coates AL, Shemie SD. A randomized trial of prolonged prone positioning in children with acute respiratory failure. *Chest.* 2001 Jan; 119(1):211-8.
 111. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med.* 1993; 328(12):861-8.
 112. Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, Whitsett JA, Reed CR, Fowler AAd, et al. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 1991; 88(6):1976-81.
 113. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Wiedemann HP, Raventos AA, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334(22):1417-21.
 114. Gregory TJ, Steinberg KP, Spragg R, Gadek JE, Hyers TM, Longmore WJ, et al. Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155(4):1309-15.
 115. Spragg RG, Lewis JF, Walrath HD, Johannigman J, Bellingan G, Laterre PF, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004 Aug 26; 351(9):884-92.
 116. Creery WD, Hashmi A, Hutchison JS, Singh RN. Surfactant therapy improves pulmonary function in infants with *Pneumocystis carinii* pneumonia and acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1997 Nov; 24(5):370-3.
 117. Herting E, Moller O, Schiffmann JH, Robertson B. Surfactant improves oxygenation in infants and children with pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 2002; 91(11):1174-8.
 118. Moller JC, Schaible T, Roll C, Schiffmann JH, Bindl L, Schrod L, et al. Treatment with bovine surfactant in severe acute respiratory distress syndrome in children: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med.* 2003 Mar; 29(3):437-46.
 119. Marriage SC, Underhill H, Nadel S. Use of natural surfactant in an HIV-infected infant with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intensive Care Med.* 1996 Jun; 22(6):611-2.
 120. Abman SH, Griebel JL, Parker DK, Schmidt JM, Swanton D, Kinsella JP. Acute effects of inhaled nitric oxide in children with severe hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr.* 1994 Jun; 124(6):881-8.
 121. Day RW, Allen EM, Witte MK. A randomised, controlled study of the 1-hour and 24-hour effects of inhaled nitric oxide therapy in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Chest.* 1997; 112(5):1324-31.
 122. Day RW, Guarin M, Lynch JM, Vernon DD, Dean JM. Inhaled nitric oxide in children with severe lung disease: results of acute and prolonged therapy with two concentrations. *Crit Care Med.* 1996; 24:215-21.
 123. Nakagawa TA, Morris A, Gomez RJ, Johnston SJ, Sharkey PT, Zaritsky AL. Dose response to inhaled nitric oxide in pediatric patients with pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 1997; 131:63-9.
 124. Goldman AP, Haworth SG, Macrae DJ. Does inhaled nitric oxide suppress endogenous nitric oxide production? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996 Aug; 112(2):541-2.
 125. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1993; 328(6):399-405.

126. Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H, et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest*. 1995; 107:1107-15.
127. Haddad IY, Gyorgy P, Hu P, Galliani C, Beckman JS, Matalon S. Quantification of nitrotyrosine levels in lung sections of patients and animals with acute lung injury. *J Clin Invest*. 1994; 94:2407-13.
128. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med*. 1998; 26(1):15-23.
129. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med*. 1999 Sep; 25(9):911-9.
130. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May; 157(5 Pt 1):1372-80.
131. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K, Jr., et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004 Apr 7; 291(13):1603-9.
132. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:1483-8.
133. Meade MO, Granton JT, Matte-Martyn A, McRae K, Weaver B, Cripps P, et al. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jun 1; 167(11):1483-9.
134. Demirakca S, Dotsch J, Knothe C, Magsaam J, Reiter HL, Bauer J, et al. Inhaled nitric oxide in neonatal and pediatric acute respiratory distress syndrome: dose response, prolonged inhalation, and weaning. *Crit Care Med*. 1996 Nov; 24(11):1913-9.
135. Goldman AP, Tasker RC, Hosiasson S, Henrichsen T, Macrae DJ. Early response to inhaled nitric oxide and its relationship to outcome in children with severe hypoxemic respiratory failure. *Chest*. 1997 Sep; 112(3):752-8.
136. Dobyns EL, Cornfield DN, Anas NG, Fortenberry JD, Tasker RC, Lynch A, et al. Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr*. 1999 Apr; 134(4):406-12.
137. Dobyns EL, Anas NG, Fortenberry JD, Deshpande J, Cornfield DN, Tasker RC, et al. Interactive effects of high-frequency oscillatory ventilation and inhaled nitric oxide in acute hypoxemic respiratory failure in pediatrics. *Crit Care Med*. 2002 Nov; 30(11):2425-9.
138. Mehta S, MacDonald R, Hallett DC, Lapinsky SE, Aubin M, Stewart TE. Acute oxygenation response to inhaled nitric oxide when combined with high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2003 Feb; 31(2):383-9.
139. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2003 Oct; 97(4):989-98.
140. Adhikari N, Granton JT. Inhaled nitric oxide for acute lung injury: no place for NO? *Jama*. 2004 Apr 7; 291(13):1629-31.
141. Abou-Shala N, Meduri U. Noninvasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1996 Apr; 24(4):705-15.
142. Antonelli M, Pennisi MA, Conti G. New advances in the use of noninvasive ventilation for acute hypoxaemic respiratory failure. *Eur Respir J Suppl*. 2003 Aug; 42:65s-71s.
143. Brochard L. Mechanical ventilation: invasive versus noninvasive. *Eur Respir J Suppl*. 2003 Nov; 47:31s-7s.
144. Fortenberry JD. Noninvasive ventilation in children with respiratory failure. *Crit Care Med*. 1998; 26(12):2095-6.
145. Teague WG. Noninvasive ventilation in the pediatric intensive care unit for children with acute respiratory failure. *Pediatr Pulmonol*. 2003 Jun; 35(6):418-26.
146. Wysocki M, Antonelli M. Noninvasive mechanical ventilation in acute hypoxaemic respiratory failure. *Eur Respir J*. 2001 Jul; 18(1):209-20.
147. Bradley TD. Continuous positive airway pressure for congestive heart failure. *Cmaj*. 2000; 162(4):535-6.
148. Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *Jama*. 2000 Jan 12; 283(2):235-41.
149. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abrogé F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *Jama*. 2000; 284(18):2352-60.
150. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Dec 15; 168(12):1438-44.
151. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*. 2004 Jun 10; 350(24):2452-60.
152. Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G. Noninvasive positive-pressure ventilation for post-extubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002 Jun 26; 287(24):3238-44.
153. Conti G, Marino P, Cogliati A, Dell'Utri D, Lappa A, Rosa G, et al. Noninvasive ventilation for the treatment of acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a pilot study. In-

- tensive Care Med. 1998; 24(12):1283-8.
154. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001 Feb 15; 344(7):481-7.
 155. Meert AP, Close L, Hardy M, Berghmans T, Markiewicz E, Sculier JP. Noninvasive ventilation: application to the cancer patient admitted in the intensive care unit. *Support Care Cancer.* 2003 Jan; 11(1):56-9.
 156. Liesching T, Kwok H, Hill NS. Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. *Chest.* 2003 Aug; 124(2):699-713.
 157. Akingbola OA, Hopkins RL. Pediatric noninvasive positive pressure ventilation. *Pediatr Crit Care Med.* 2001 Apr; 2(2):164-9.
 158. Akingbola OA, Simakajornboon N, Hadley Jr EF, Hopkins RL. Noninvasive positive-pressure ventilation in pediatric status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med.* 2002 Apr; 3(2):181-4.
 159. Cheifetz IM. Invasive and noninvasive pediatric mechanical ventilation. *Respir Care.* 2003 Apr; 48(4):442-53; discussion 53-8.
 160. Fortenberry JD, Del Toro J, Jefferson LS, Evey L, Haase D. Management of pediatric acute hypoxemic respiratory insufficiency with bilevel positive pressure (BiPAP) nasal mask ventilation. *Chest.* 1995 Oct; 108(4):1059-64.
 161. Essouri S, Chevret L, Durand P, Haas V, Fauroux B, Devictor D. Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2006 Jul; 7(4):329-34.
 162. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, Wunderink RG, Tolley E, Winer-Muram HT, et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Patterns of response and predictors of outcome. *Chest.* 1994; 105(5):1516-27.
 163. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 1998; 280:159-65.
 164. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006 Apr 20; 354(16):1671-84.
 165. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145(5):990-8.
 166. Schuster DP. The case for and against fluid restriction and occlusion pressure reduction in adult respiratory distress syndrome. *New Horiz.* 1993; 1(4):78-88.
 167. Martin GS, Mangialardi R, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2002 Oct; 30(10):2175-82.
 168. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006 Jun 15; 354(24):2564-75.
 169. Ben-Abraham R, Paret G, Cohen R, Szold O, Cividalli G, Toren A, et al. Diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic bone marrow transplantation in children. *Chest.* 2003 Aug; 124(2):660-4.
 170. Diaz de Heredia C, Moreno A, Olive T, Iglesias J, Ortega JJ. Role of the intensive care unit in children undergoing bone marrow transplantation with lifethreatening complications. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Jul; 24(2):163-8.
 171. Feickert HJ, Schepers AK, Rodeck B, Geerlings H, Hoyer PF. Incidence, impact on survival, and risk factors for multi-organ system failure in children following liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2001 Aug; 5(4):266-73.
 172. Hagen SA, Craig DM, Martin PL, Plumer DD, Gentile MA, Schulman SR, et al. Mechanically ventilated pediatric stem cell transplant recipients: effect of cord blood transplant and organ dysfunction on outcome. *Pediatr Crit Care Med.* 2003 Apr; 4(2):206-13.
 173. Hayes C, Lush RJ, Cornish JM, Foot AM, Henderson J, Jenkins I, et al. The outcome of children requiring admission to an intensive care unit following bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 1998 Aug; 102(3):666-70.
 174. Keenan HT, Bratton SL, Martin LD, Crawford SW, Weiss NS. Outcome of children who require mechanical ventilatory support after bone marrow transplantation. *Crit Care Med.* 2000 Mar; 28(3):830-5.
 175. Lamas A, Otheo E, Ros P, Vazquez JL, Maldonado MS, Munoz A, et al. Prognosis of child recipients of hematopoietic stem cell transplantation requiring intensive care. *Intensive Care Med.* 2003 Jan; 29(1):91-6.
 176. Rossi R, Shemie SD, Calderwood S. Prognosis of pediatric bone marrow transplant recipients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1999 Jun; 27(6):1181-6.
 177. Warwick AB, Mertens AC, Shu XO, Ramsay NK, Neglia JP. Outcomes following mechanical ventilation in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Oct; 22(8):787-94.
 178. Leahey AM, Bunin NJ, Schears GJ, Smith CA, Flake AW, Sullivan KE. Successful use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) during BMT for SCID. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Apr; 21(8):839-40.
 179. Halasa NB, Barr FE, Johnson JE, Edwards KM. Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: does extracorporeal membrane oxygenation have a role? *Pediatrics.* 2003 Dec; 112(6 Pt 1):1274-8.
 180. Pooboni S, Roberts N, Westrope C, Jenkins DR, Killer H, Pandya HC, et al. Extracorporeal life support in pertussis. *Pediatr Pulmonol.* 2003 Oct; 36(4):310-5.

181. Skladal D, Horak E, Fruhwirth M, Maurer H, Simma B. Successful treatment of ARDS and severe pulmonary hypertension in a child with Bordetella pertussis infection. *Wien Klin Wochenschr.* 2004 Nov 30; 116(21-22):760-2.
182. Sreenan CD, Osiovič H. Neonatal pertussis requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Surg Int.* 2001 Mar; 17(2-3):201-3.
183. Williams GD, Numa A, Sokol J, Tobias V, Duffy BJ. ECLS in pertussis: does it have a role? *Intensive Care Med.* 1998 Oct; 24(10):1089-92.
184. Ullrich R, Lorber C, Roder G, Urak G, Faryniak B, Sladen RN, et al. Controlled airway pressure therapy, nitric oxide inhalation, prone position, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as components of an integrated approach to ARDS. *Anesthesiology.* 1999 Dec; 91(6):1577-86.
185. Manthous CA, Hall JB, Olson D, Singh M, Chatila W, Pohlman A, et al. Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Jan; 151(1):10-4.
186. Moler FW, Custer JR, Bartlett RH, Palmisano JM, Akingbola O, Taylor RP, et al. Extracorporeal life support for severe pediatric respiratory failure: an updated experience 1991-1993. *J Pediatr.* 1994; 124(6):875-80.
187. Vats A, Pettignano R, Culler S, Wright J. Cost of extracorporeal life support in pediatric patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 1998 Sep; 26(9):1587-92.
188. Weber TR, Kountzman B. Extracorporeal membrane oxygenation for nonneonatal pulmonary and multiple-organ failure. *J Pediatr Surg.* 1998; 33(11):1605-9.
189. Swaniker F, Kolla S, Moler F, Custer J, Grams R, Barlett R, et al. Extracorporeal life support outcome for 128 pediatric patients with respiratory failure. *J Pediatr Surg.* 2000; 35(2):197-202.

Gail M. Annich MD MS FRCP(C), Timothy T. Cornell MD,
M. Patricia, Massicotte MD, Laurance L, Lequier MD

はじめに

現代のECLSは初期の人工心肺(CPB)をもとにして発展してきたシステムである。CPBが初めて臨床应用到成功したのは実に50年以上も前になる。体外循環を手術室からICUへと持ち込むことに関しては、多くの困難な問題をクリアしなければならなかった。すなわち、CPBは急性炎症反応を引き起こし、凝固や出血、その他の臓器不全など多くの問題をかかえていたのである。それゆえ、長期間の呼吸循環サポートに適した技術になるとは誰も考えていなかった。しかし、素材や装置、ECLSの技術面での革新的な進歩がみられ、過去50年間で現在のようなECLSが実現化されてきた。とはいえ、体外循環回路で起こる血液と生体材料との相互作用と、そのあとに続く炎症、凝固反応を完全に制御することはできず、現在でもなおECLSを使用する際には同様の問題をかかえている。

ECLSはCPBと関連した点はあるものの、開心術や心室補助装置(VAD)とは大きく異なっている。主な違いは体外循環を行う期間と単位時間あたりに非内皮細胞の表面が接する血液量の2点である。心臓手術で使用されるCPBでは全循環血液量が持続的に術創と人工生体回路の広範囲で接するが、その時間は数時間足らずである。このため凝血を防ぐためには抗凝固薬が大量に必要となり、この間に血液中のほぼすべての成分が活性化される。VADでは循環血液と人工生体材料の接する範囲は比較的狭い。はじめは術創に接する血液量は変動するが、いったんVADが留置されると、術創部の血液は循環せず、人工生体材料の表面に接する範囲は狭い。ECLSでは循環血液量

の一部が人工生体材料に広範囲で接する。しかし、最近の心臓手術歴がないかぎり、術創はなく、したがって血液の循環もない。それゆえ、体外循環回路の凝血を防ぐために抗凝固薬は必要とされるが、血液成分を活性化させる刺激が少ないため、抗凝固薬の量はCPBで使用される量よりも少ない。血液蛋白質と細胞を活性化する基本メカニズムは体外循環装置が異なっても同一であるが、これらの活性化の強さは刺激を受ける期間や、抗凝固薬の種類、患者の多様性、体外循環回路の種類により変わってくる。活性化とは、血液中の酵素前駆体を活性型の酵素へ変換すること、細胞受容体が表出すること、細胞シグナルが開始されること、血管作動性物質や細胞毒性物質を放出することを意味している。

誘因のない出血や血栓というイベントは小児や弱年成人では稀である。陰性に荷電されている血管内皮細胞膜は、血漿蛋白質と血小板との間の複雑な相互反応を通じて、血液の流動性を維持している。この正常な生理的止血が妨げられるのは、血液が非内皮細胞の表面に接触するときである。ECLS中には循環血液と体外循環回路の異物表面との間の接触が絶えず起こっている。止血のバランスが過凝固へ傾くことで、患者、体外循環回路、装置へは血栓のリスクが高まる。よって止血のバランスを回復させ、血栓を防ぐために抗血栓薬の投与が必要となる。ECLS施行中に最も一般的に使用される抗血栓治療薬が抗凝固薬の未分画ヘパリン(UFH)である。不幸にもUFHの使用によって結果的に全身での出血を起こしたり、あるいはヘパリンを使用していたにもかかわらず体外循環回路内に凝血を起こしたりすることもある。出血と血栓がECLS施行中に生じることは稀ではないが、極端な例では死亡することもあり、重大な臨床

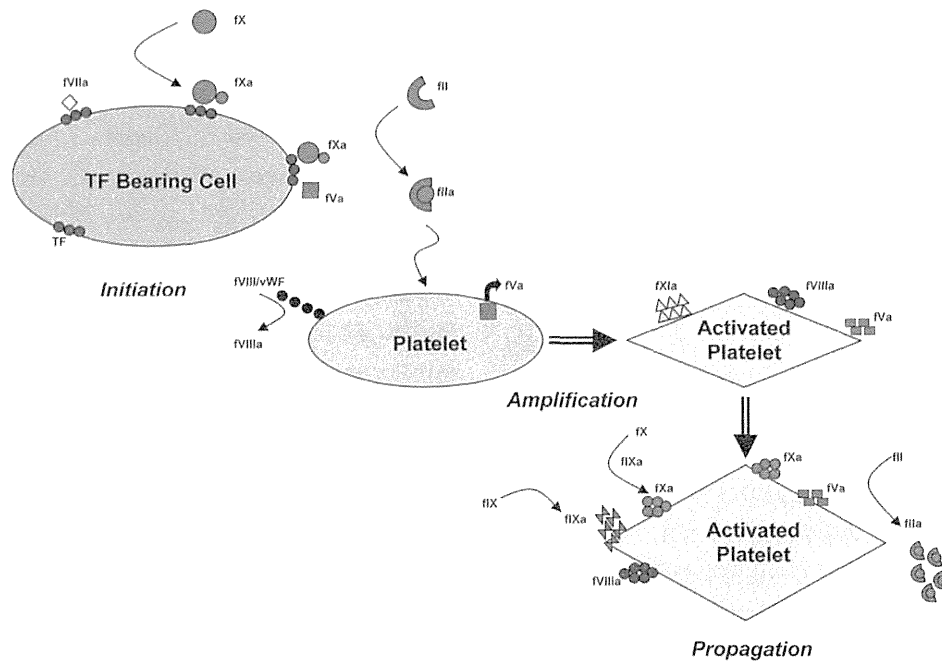


図 5.1 cell-based model における凝固
開始, 増幅, 伝搬の 3 つのオーバーラップした過程からなり, 異なる細胞表面上で起こる。

的合併症となりうる。この章では、まずは正常な止血について、次に、小児と成人の止血における生理学的な相違点（developmental hemostasis；止血の発達）について述べる。最後に、ECLS 中の血液と生体材料間の相互作用が正常な止血と炎症反応に及ぼす影響について論ずる。

正常な止血

正常な生理的止血というのは、血栓形成と出血との間の微妙なバランスによって維持されている。凝固と線溶はいずれも止血にかかわる 2 つの経路である。これらの経路は多くの蛋白質成分からなり、刺激によって活性化されると、赤血球や血小板と相互に作用し、血栓を形成したり（凝固）、あるいは血栓を分解したりする（線溶）。

凝固経路の活性化

止血の古典的な“凝固カスケード”モデルにより外因系と内因系に沿ってあらゆる因子が活性化されていく一連の反応が示された。このモデルに

よれば、外因系か内因系のどちらかの凝固経路が刺激されると、トロンビンの生成、続いて安定したフィブリン塊が形成される共通経路に導かれる。この“凝固カスケード”モデルでは凝固因子自体が止血を制御しているように説明されているが、実は多くの細胞ではリン脂質表面を細胞上に発現し、そこで凝固反応が進んでいくのである。すなわち、止血の cell-based model という考え方が、現在では古典的な“凝固カスケード”モデルに取って代わってきており、細胞が凝固を制御するのに非常に活動的な役割を担っているという説が提唱されている¹。この cell-based model における凝固は、開始 (initiation)、増幅 (amplification)、伝搬 (propagation) の 3 つの互いにオーバーラップした過程からなり、さまざまな細胞表面で起こっている (図 5.1)。

開始期は、組織因子運搬細胞 (tissue factor-bearing cell) 上または細胞の断片で起こる²。組織因子 (TF) は内皮細胞や血管平滑筋細胞、線維芽細胞を含めた多くの細胞上に発現している。TF 抗原は末梢血中にも循環しており、好中球や単球、