

人工呼吸器の進歩と急性呼吸不全治療の課題



医療と技術

藤野 裕士*

Progress of the respirator & Problem of the treatment
in case of acute respiratory failuresKey Words : Progress of the respirator, Acute respiratory failure,
Problem of the treatment

1. はじめに

人工呼吸の歴史は数百年前まで遡るが、機械による換気補助が登場したのは20世紀半ばになってからである。ポリオの大流行により機械的人工呼吸の重要性が認識され様々な機種が開発されるようになった。当時の人工呼吸器は患者の自発呼吸と同調する機能は装備されていなかったが呼吸筋麻痺患者が対象であったため問題とはならなかった。この頃の人工呼吸器はガスを一定時間患者の肺へ送気し、その後呼気弁を開放するという単純なものであった。しかし患者の病態が改善傾向を示したときに人工呼吸器からの離脱時期が分からないという問題をはらんでいた。人工呼吸器からの離脱可能性を換気補助を行いつつ評価するためには換気補助を部分的に減らす必要が有る。そのためには患者の自発呼吸と陽圧換気が同期していなければならない。自発呼吸を検知するために最初は気道内圧、次にガス流量を利用する方式が開発された。このメカニズムを利用して1980年代に同期式間欠的陽圧換気法や圧支持換気法といった人工呼吸様式が開発され人工呼吸器からの離脱が容易になった。しかし当時は急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) に代表される急性呼吸不全の死亡率は50%前後と高く、同調性を備えた人工呼吸器を持ってしても救命できない症例が多数あった。

2. 人工呼吸器関連肺傷害

ARDSは1967年に独立した病態として初めて報告された低酸素血症と呼吸困難を主とする症候群である¹。ARDSの本態は肺内あるいは肺外の炎症が肺全体に波及し炎症細胞の浸潤と浮腫によりガス交換が障害される²。ARDSという病態が認識された後しばらくは、ARDSでは「肺が硬くなる」と考えられており、硬い肺にガスを供給するためには通常より多い換気量で肺を開いてやらなくてはいけない、という考えで人工呼吸管理が行われていた³。しかしながら高い気道内圧で換気を行うと肺が機械的に傷害され肺胞出血、浮腫、細胞浸潤といった変化が起こることが示された⁴。ARDS患者の肺をCTスキャンで検査を行うと肺の傷害が全体に起こっているのではなく、画像上は背側に主に分布しており腹側肺では正常に近いことが示された⁵。即ちARDSの肺は硬い (stiff lung) のではなく換気に関与できる肺容量が減少した状態 (baby lung) であり、健康成人と同じ設定で換気を行うと相対的に換気量が過剰となり傷害が増悪すると考えられるようになった。

ARDS患者の肺は浮腫のため呼気時に虚脱しやすい。虚脱した肺にガスを送ると含気が回復する。呼気時の虚脱と吸気時の含気回復を周期的に繰り返すことで肺胞に組織疲労が起こり肺傷害につながることで、呼気時に気道内圧を陽圧に保つこと (PEEP) で肺傷害の進展が防止できることが示された⁶。

以上のように吸気時の肺胞過膨張と呼気時の肺胞虚脱が人工呼吸関連肺傷害につながると認識され、過膨張を防ぐため一回換気量を減らし呼気虚脱を防ぐため PEEP を負荷する人工呼吸器設定が保護的換気法と呼ばれるようになった⁷。一回換気量の目安としての最高気道内圧の安全限界が模索されてきたが、明確な上限値は不明であった。我々は肺にかか



* Yuuji FUJINO

1960年2月生
大阪大学医学部医学科 (1985年)
現在、大阪大学大学院医学系研究科
生体統御医学講座 麻酔・集中治療医学
教授 医学博士 麻酔学
TEL : 06-6879-3133
FAX : 06-6879-3139
E-mail : fujino@anes.med.osaka-u.ac.jp

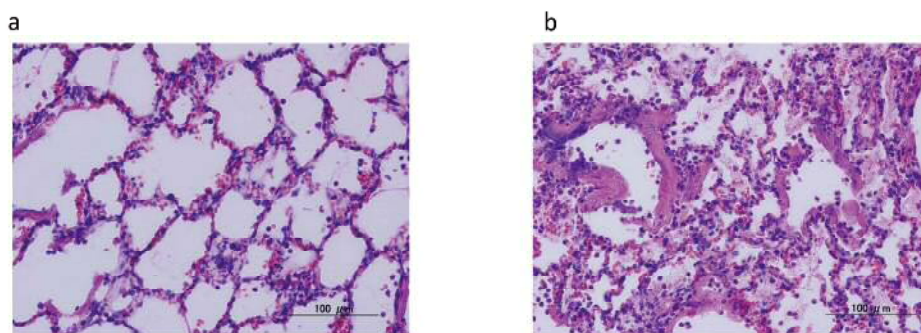


図1 動物肺傷害モデルで自発呼吸を温存し一回換気量 7-8 ml/kg で呼吸させた。Doxapram を投与することで自発呼吸努力を強くした群 (b) と投与しなかった群 (a) で肺組織を比較すると自発呼吸が強く経肺圧が上昇した群で肺傷害の増悪が見られた。(文献8より)

る圧力は気道内圧と胸膜圧の差である経肺圧であることに注目し、一回換気量が同じでも経肺圧が大きくなると肺傷害につながることを示した (図1)⁸。即ち同一の最高気道内圧でも自発呼吸のない調節呼吸と自発呼吸がある補助呼吸では経肺圧が大きく異なるため最高気道内圧が指標とならない。実際に重症ARDSでは筋弛緩薬の投与により自発呼吸を止めた方が経肺圧を制御でき、予後が改善するという臨床試験の結果も報告されている⁹。経肺圧を制御するための筋弛緩薬の使用は長期化すると呼吸筋萎縮を招く¹⁰。どの筋弛緩薬をどの程度、どのぐらいの期間まで投与してよいかに関しては不明である。経肺圧を PEEP レベルの指標とする試みもある。

Talmorらは呼気経肺圧が陽圧となる PEEP レベルを最適と仮定して ARDS 患者の管理を行い、良好な治療成績を報告した¹¹。経肺圧の計測には胸膜圧の代用として食道内圧を用いる。後述するように食道内圧にはまだ技術的問題があるため一般的な管理法とはなっていないが、今後の ARDS 患者管理に関する方向性を示すものである。

最後に吸気の際のガス流速が、肺傷害の進展に影響する可能性についても我々は動物モデルを用いて示した (図2)¹²。肺傷害のメカニズムとしては、虚脱肺胞にガス供給を行う際の傷害に関連しているが、その際に流量が多いほど傷害が強いことが分かった。臨床的には重症 ARDS 患者では強い吸気努力を伴

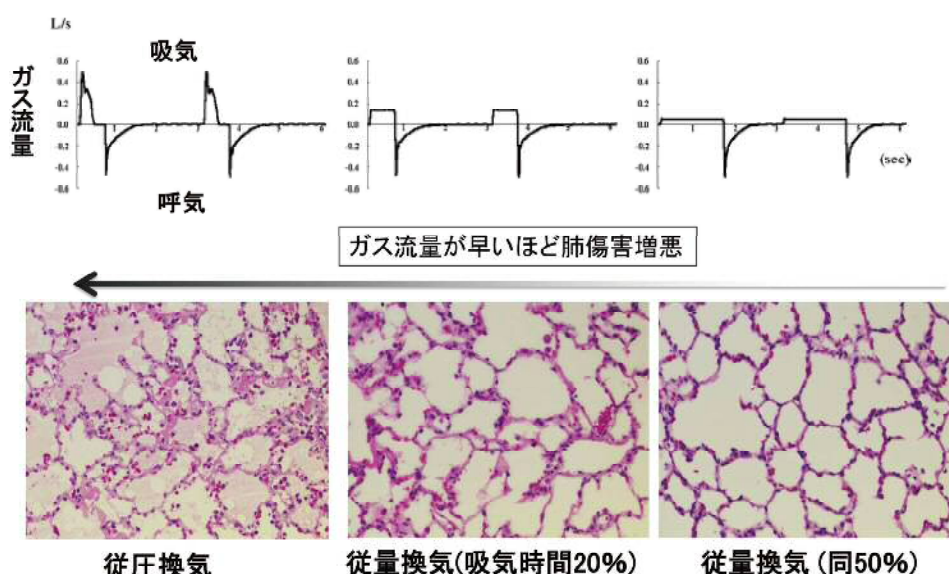


図2 動物モデルで、同一一回換気量 (30 ml/kg) で吸気時間を変えることでガス流量を変えた群を3つ作成し比較した。病理組織ではガス流量が大きくなるほど肺傷害の進展が強くなった。(文献12より)

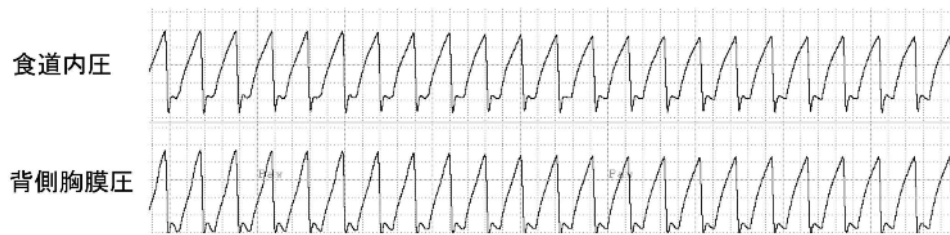


図3 動物肺傷害モデルで自発呼吸を温存し補助/調節換気を行った。食道内圧と背側胸膜圧を計測しながら筋弛緩薬を投与した。最初は背側胸膜圧の圧振幅が食道内圧より大きい、筋弛緩薬が作用するにつれ両者の圧振幅が等しくなることが観察された。

ったあえぎ呼吸となることが珍しくない。このような患者では経肺圧が過剰であるのみならず、過大な吸気流量による肺胞傷害のリスクが増すという観点からも筋弛緩を行い調節呼吸に移行する考えの根拠となっている。

3. 急性呼吸不全患者の人工呼吸と今後の課題

経肺圧を計測するためには胸膜圧を計測する必要があるが、実際の臨床では難しい。従って食道内圧を胸膜圧の代用として用いることになる。そのため近年の人工呼吸器は食道内圧をモニターする機能を備えたものが登場するようになった。しかし、食道内圧にも絶対値に関する信頼性という技術的問題がある。我々が動物モデルで胸膜圧の分布を検討したところ、自発呼吸存在時は背側の胸膜圧が食道内圧より低値を示し、筋弛緩を行うと差が消失した(図3)。この現象は食道内圧が胸膜圧の平均値であることを示唆しており、自発呼吸存在時は経肺圧を過小評価する危険性を示唆している。

これまで人工呼吸器の技術的進歩は、患者自発呼吸との同調性改善に向けられてきた。しかしARDS患者の病態が解明されるにつれて得られた知見を人工呼吸器に取り入れる動きが加速していくと思われる。その結果として現在も依然として高率なARDS患者の死亡率低下につながることを期待される。

4. 最後に

人工呼吸療法の進歩により呼吸不全患者の予後は大きく改善した。人工呼吸器の技術的進歩は治療に多大な貢献をしてきたが、今後は基礎研究結果を今まで以上に呼吸器に取り込む努力が望まれる。

参考文献

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty T, et al. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*. 1967; 290: 319-23.
2. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-49.
3. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E. *N Engl J Med* 1972; 287: 799-806.
4. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1988; 137: 1159-64.
5. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, et al. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 730-6.
6. Muscedere JG, Mullen JBM, Gan K, et al. Tidal volume at low airway pressure can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 8-13.
7. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al. effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998; 338: 347-54.
8. Yoshida T, Uchiyama A, Matuura N, et al. Spontaneous breathing during lung protective ventilation in experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit Care Med*. 2012; 40: 1578-85.

9. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1107-16.
10. Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008; 358: 1327-35.
11. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 2095-104.
12. Maeda Y, Fujino Y, Uchiyama A, et al. Effects of peak inspiratory flow on development of ventilator-induced lung injury in rabbits. *Anesthesiology*. 2004; 101: 722-28.

