

講演 急性呼吸窮迫症候群（ARDS）と肺保護換気戦略

昭和大学医学部集中治療医学講座

小 谷 透

第366回昭和大学学会例会（医学部会主催）研究紹介講演

2020年7月4日 14:15～14:40 昭和大学2号館第5講義室

○司会 それでは次席に移ります。昭和大学医学部集中治療医学講座教授 小谷透先生から、「急性呼吸窮迫症候群（ARDS）と肺保護換気戦略」につきまして、講演していただきます。座長は昭和大学学生会運営委員 小林一女先生、お願いいたします。

○座長（小林一女）耳鼻咽喉科の小林です。よろしくお願いいたします。小谷先生の研究紹介講演の前に、先生のご略歴を紹介させていただきます。

小谷先生は1985年に慶応義塾大学を卒業され、麻酔科の研修医になられました。89年には一般集中治療室のスタッフになられ、2001年に米国デューク大学メディカルセンター呼吸器内科の研究者として留学されていらっしゃいます。2003年帰国後、東京女子医大東医療センター麻酔科の講師となられ、2006年には東京女子医科大学麻酔科学教室の准教授になられました。

昭和大学には、2016年麻酔科学講座の准教授として赴任されていらっしゃいます。2017年にICU・HCUの室長になられ、2018年には集中治療科の診療課長、2019年に集中治療医学講座教授になられました。昨今は、この新型コロナウイルス感染の対応で、大変ご多忙な日々と思われまます。

本日は、先生のメインテーマであります肺保護換気戦略ということで、「ARDSと肺保護換気戦略」というタイトルでご講演いただきます。是非、先生、よろしくお願いいたします。

○小谷 こんにちは。集中治療科の小谷です。小林先生、どうも、ご丁寧なご紹介ありがとうございます。ご紹介いただきましたように、昨年8月にできたホヤホヤの講座であります。本日は私のライフワークのお話をさせていただければと思います。

ARDSはみなさんよくご存じだと思います。肺

が白くなる病気です。低酸素になって、亡くなってしまう。元々ベトナム戦争の頃に報告されたものでありまして1980年代ぐらいから、研究が盛んになりました。1985年に私は大学を卒業し麻酔科に入りましたが、麻酔科が集中治療室を管理しているということでARDSを診るようになりました。1986年にCTで有名なGattinoniというイタリアの医師が報告したあたりから、実は人工呼吸のやり方が大事なんじゃないかという話が出てきました。

1994年に全体会議がアメリカ、ヨーロッパで行われて定義（診断基準）が統一され、世界的に研究を推進していこうという機運が高まってきたところで、ちょうど、私自身の学位論文の仕事が終わって次の研究テーマを探していましたので、ARDSをターゲットにすることにしました。私が医者になった頃のARDSの死亡率は5割から7割と、ARDSになったらもう勝負あったみたいな感じのところがあり、術後患者にもARDSは多数発症しましたので、自分としても医師人生を掛けるだけの価値あるものだなということで、始めた訳であります。

人工呼吸は急性呼吸不全に対する救命の手段ではあるのですが、やり方を間違えば肺に悪いということがわかったところで、ARDSネットワークの加盟施設であるデューク大学の呼吸器内科に留学してさらにARDSの動物研究をしてきました。2001年は留学が始まった年ですけれども、この年にARMA studyという、人工呼吸をきちんとやるとARDSの死亡率が改善するというRCTの成果が出まして、ここから一気に仕事が加速しました。

ARDSの治療薬・治療法について本当にたくさん研究されました。ARDSネットワークのRCTの一部を示しますが、要するに、特効薬は見つかって

いないという結果です。つまりいまだに対症療法で助けるしかないというのが、ARDS治療の本態です。2001年のARMA studyの後は長期予後調査が行われています。今もまだ、当時のプーリングデータを事後解析して、研究が続けられています。

対症療法というのは、ARDSになった元々の病気を地道に治しましょう、肺の中で起きている、あるいは全身性で起こっている炎症の沈静化をしましょう、最後に、ARDS患者は低酸素ではなく多臓器不全で亡くなるので、肺の障害も防ぐと共に、他の臓器不全を作らないように臓器保護をしましょうということなのです。この臓器保護というところが、集中治療での腕の見せ所で、臨床の現場で私どもが一所懸命やっているところであります。

中でも、不可逆的な肺障害を作らないというのが非常に大事です。こちらは1970年代に行われた実験をDreyfussというフランスの医師が再現したスライドですが、過剰な陽圧換気をするのとたった20分でラットの肺はARDSと同じ病理組織像になってしまいます。衝撃的な写真です。これが、健常肺をARDS肺にしてしまうモデルであります。健常な肺を使ったモデル実験はあまり行われていなかったため、ARDSと同じ病理像にならないような人工呼吸法を調べるということを自身の最初の研究テーマにしました。

不可逆的な肺障害が起こるメカニズムは、いろいろわかっています。最初は人工呼吸という物理的な刺激が肺に影響するのだらうと思われていました。低圧系の臓器ですので、そこに高い圧、強い力を加えると、線維化して傷むという、物理的な機序が主として考えられていたのです。しかし、80年代から本格的に研究が始まると、それだけではなく、メインは肺の中での炎症反応、つまり化学反応でした。人工呼吸自体が肺の局所で炎症反応を起こして、全身性にさまざまな反応をもたらす、最終的には、multiple organ failureを起こして死ぬということがわかってきました。

ARDSの患者さんは低酸素のために人工呼吸をしなければ助かりませんので、人工呼吸をするわけですが、その人工呼吸そのものが患者さんの命を縮めているということで、人工呼吸をいかに患者さんに対して安全に行うかというところをクリアできないと、そもそもの対症療法をやっても助からない。こ

れが集中治療医としての最大の命題になった訳です。

ARMA studyは2001年に発表された、ARDSネットワークの数少ない成功事例であります。どんな施設でもできるシンプルな方法ということで、換気量と換気圧を制限したところ、生存率が改善したことがわかって、これで一気に世の中湧いた訳です。

ところが、よくよく考えると、あまりうれしい話ではありません。当初、生存率を下げたと発表されたのですが、実は、それまでは過剰な人工呼吸をしていたので死亡率が上がっていた。過剰な人工呼吸をしなくなったら、元に戻ったというだけです。振り出しに帰るのに20年掛かったという結果だったので。

しかし、これは極めて重大な要素でありました。というのは、ARMA studyを行う前に動物研究が山のように行われていて、みな換気量と圧の制限をすれば、生存率が良くなるという結果を示していました。要するに、換気制限をすればVILI（人工呼吸器関連肺傷害）は起きないのですが、それが臨床現場で厳重に行われていないと言うことを示したからです。先ほどお見せした薬物療法の治験にしても、必ず人工呼吸中の患者さんに実施している訳ですから、一方で過剰な人工呼吸でVILIを作っておいて、他方治療薬を投与して、結果的に薬の効果がなかったという結論を出していた可能性があるということです。ですから、昔の有望な薬剤の評価をもう1回やり直したほうがいいのではないかとどこかに突破口があるのではないかとこのように個人的には思っています。

実際、われわれがよくやっている腹臥位療法というものがありますが、患者さんを人工呼吸をしたまま1日24時間の内の16時間をずっとうつ伏せ寝で管理する方法ですが、ARDSの生存率を改善することがわかっています。PaO₂をFiO₂で割った値P/Fは通常500ですけど、それが150、3割ぐらいの酸素化になった患者さんは全員腹臥位にすると死亡率24%であったのです。標準的治療のみだと40%でした。非常に素晴らしい結果です。ARMA studyを上回るような生存率の結果が出たということです。

実はこのClaude Guerin先生というフランスの先生は、同じ研究を5年前にやって、その時は失敗しているんです。今回はプロトコルを工夫し、前のプ

ロトコルでは腹臥位開始まで48時間待っていたのですが、今回はP/F < 150を切ったらすぐに腹臥位にしました。16時間継続し、さらに大事なのですが、肺保護換気戦略を徹底的に実施した結果、生存率が上がったのでした。今ICUではコロナ肺炎患者を治療中ですが、人工呼吸患者の4割ぐらいは腹臥位をして全例生存しています。

コロナの患者さんに対して、効果が期待されているのが、Dexamethasoneというステロイド薬です。ステロイド薬は、呼吸器内科の先生はよく使用されるお薬で、たいして高くもないですし、非常に良いお薬です。しかし、ご存じの通り、免疫を抑制しすぎると、逆に感染症を増やすということで、両刃の刃になってしまうお薬でもあります。これを、今回ARDSに使ってみたらどうなったかということで、最初の5日間で20 mg、次の5日間で10 mg、人工呼吸から離脱するまで最大10日間やりましょうというプロトコルで、加えてVILIを防ぐための肺保護換気が行われた研究でした。肺炎中心、敗血症中心の症例で、Dexamethasone投与群で28日中12.3日人工呼吸をしました。つまり人工呼吸をしなかった日数(VFD)は15.7日で済みました。一方、標準的治療群である対照群は20.5日人工呼吸が必要でした。つまり人工呼吸期間が半分ぐらいで済んだという、印象的なデータでした。

全死亡原因の死亡率も、21%に対して36%と、かなり強烈なデータでした。しかも、多臓器不全による死亡が減ったということで、この結果はARMAのstudyと比べても見劣りしない、VILIを抑えたデータと同じ形で、結局、ARDSを治したという結果が出ました。

腹臥位療法のProsevaスタディも、このDexamethasoneのスタディも、薬なり治療法をやっている横で、肺にダイレクトに影響する人工呼吸を、肺に優しく行っていないと成果が出ないということが明らかになっているんだなというふうに思っています。つまり、ARDSの治療ではベースに肺保護は絶対にやらないといけない。過去の治験の結果を覆すほどのインパクトがあるというふうに考えています。

私のこれまでの研究ですが、これは95、6年に行ったウサギ健常肺を使った最初の実験です。健常肺モデルのデータは当時全く無かったので、健常肺

でできるだけ普通の換気をして何が起こるかを見てみました。1回換気量8 cc/kgぐらいの普通の人工呼吸でも好中球の肺への遊走が起きていて、薬で好中球を殺してしまうと、VILIの反応が全くなくなることがわかりました。つまり、陽圧換気によるほんの少しの刺激でも、おそらく、肺にはよろしくないのだろうということがわかってきたので、健常肺モデルを使いさまざまなバイオマーカーを測定してみました。

こちらはVILIの機序にToll-like receptor 4が関与していることを示した研究です。肺が侵襲の存在を細胞内で伝達し合う時、感染で使うのと同じ細胞内メカニズムを使うようです。入り口はToll-like receptor 4だったということがわかりました。実は、過去の研究で、Toll-like receptor 4を介した細胞内伝達過程はDexamethasoneで完全にブロックできることが報告されています。なので、DexamethasoneがVILIを止めたり、ARDSを止めたりするのは、動物実験の結果を踏まえれば非常にリーズナブルです。それから、当時まだあまり研究されていなかったHMGB-1の研究もしました。抗体を使ってHMGB-1をブロックすると、VILIが抑制できました。

バイオマーカーを測定する研究は論文に繋がりやすく面白かったのですが、とにかくお金が掛かるので、この研究を最後にやめました。KL-6も同じように、気管支肺胞洗浄液中でも血中でも発現していることがわかり、VILIのバイオマーカーとして使えるってということがわかったのですが、バイオマーカーがわかったからといって、それを抑制するだけのお薬を使っても、なかなかうまくいかないというのも事実だったので、切りをつけました。

その代わりもっとトランスレーショナルな実験としてVILIの発生機序を探ろうと思い、これはデュークにいた時の実験ですが、1回換気量を10倍にして人工呼吸をしたらどうなるか調べた実験でした。f15というのは、普通の人工呼吸の1/3ぐらいのゆっくりしたガスのスピードです。肺を非常にゆっくりと膨らみますのですが、10倍の換気量でもサイトカイン発現や血管透過性の亢進も無く、Lung injury scoreや病理組織像も悪化せず、好中球の浸潤も無く、hyaline membrane formationもないということがわかりました。当然、酸素化も落

ちないことから、1回換気量は肺保護のための決定的要素ではないことがわかりました。要するに、肺の換気の仕方が大事で、換気がその時の肺の状態にとって優しければ、1回換気量が大きくても全く困らないことがわかりました。この写真が実験終了後の肺ですけれども、ゆっくり換気すればほぼ正常です。しかし強烈なガスで押し込むと肺が真っ赤になり、断面を入れると血が出てくるような肺になっています。

では、どういう換気が肺に優しいのかをCTを使い調べた研究があります。この研究では、ARMA studyの肺保護換気設定を使ったのですが、肺保護がうまくいくグループとうまくいかないグループが出ました。うまくいかないグループでは、予想通り、気管支肺泡洗浄液中のサイトカイン濃度が上がり、VILIのような反応が起きていたことがわかりました。うまくいかない肺では、過伸展されている肺の領域が非常に大きいことがわかります。

こちらは吸気終末と呼気終末のCT画像です。うまくいっているグループは、吸気でも呼気でもCT値は変わらず換気の分布は変わっていないのですが、うまくいかないグループでは、換気の分布が非常に偏って肺にストレスがかかっていました。言い換えれば、換気の分布をモニタリングすれば、肺に優しい換気をしているか、その肺に合った人工呼吸かどうかわかるのではないかと考えられます。

Airway pressure release ventilation (APRV) という換気モードをご存じの方がいらっしゃるかもしれませんが。実は私が日本で広めた張本人です。非常にユニークなモードで、30 cmH₂O ぐらいの高い圧を使って肺を長い時間膨らませます。静脈還流が減ると循環が破綻し兼ねないので時々ガスを抜く (release) のです。このような特殊な人工呼吸を使った研究で面白い結果が得られました。ARDS肺でも正常肺とほぼ同じような換気の分布になっていたのです。白く抜けた所が肺胞管で、換気ごとに膨らんだり縮んだりしています。実は肺胞のサイズはあまり変わらずに、肺胞管が膨らんだり閉じたりして、1回換気量を受け止めているってことらしいのです。肺の障害を作ってみると、同じAPRVという換気モードでも、設定が違うと、均一な換気になったり、肺障害を誘発したりと異なる結果になることがわかります。

この図は病理組織像ですが、同じようなことがもし肺の外からリアルタイムで見えれば役に立つんじゃないかということで、留学から戻り3年ぐらい経った2006年頃、本格的にVILIを臨床研究で調べてやろうということで今の研究を始めました。

Electrical Impedance Tomography (EIT) を用いたRegional Ventilation Monitoringが現在進行中の研究です。体の外から肺を見る方法です。ベッドサイドで換気のされ方がリアルタイムでわかれば、すぐ換気設定を変更し肺保護設定に合わせられます。その患者さんの肺がどんなふうに換気されているか、血液検査データだけではわからないのですが、換気したデータをその場でみればわかるだろうということです。

これは2006年からドレーゲルというメーカーからプロトタイプモデルを借してもらい、臨床データを集め解析ソフトの向上を共同で行いました。測定原理は、タニタの脂肪測定器と同じです。微弱電流を流し電圧の変化を測ってインピーダンス値を計算します。Tomographyなので、電流を流す所を順に変えていって、胸郭を一周させ、電圧測定を行うと、こういうインピーダンス地図ができます。このイメージを13の電極ペアで作成し、最後にこれらを重ね合わせます。そうすると、1つの像ができます。この作業を1秒間に30回ぐらいやると、換気される様子が動画として見えます。その動画を使って、換気の分布がどれくらい空間的不均一になっているかということを見るのと、そのImpedanceデータを別のパソコン上で解析して、時間的にも空間的不均一性をさまざまな指標を用いて解析する方法です。できるだけ換気が全体的に均一になるような換気設定を探すことで、肺保護につながるだろうというのが、今やっている研究です。また、EITでは吸気や呼気終末の肺全体のImpedance値も測れます。これは機能的残気量FRCの代用として使えます。

健常な方で測定すると、EITの動画ではどの場所も同時に同じ色に変わってきて、同じように色が消えていくのがわかります。しかし、ARDSの患者さんでみると、例えばこの患者さんは、右の背側が全然換気がされていないのが、腹臥位にするときれいにガスが入ってきて、9時間も経つと、もうほぼ左右変わらないような換気の分布に変わっている

のがわかると思います。この動画をデジタル化して評価しやすくした数値指標がいくつかあります。COV (center of ventilation) は換気分布を腹側から背側にヒストグラムで表示し換気を中心に調べることで表現します。GI (global inhomogeneity) は換気の不均一性を示すパラメーターです。この2つはデータを取り出して解析ソフトで処理すると計算できます。TIV (tidal impedance variation) は、ベッドサイドで目で見えてすぐに使える指標です。EELIは肺気量を表す指標です。ITVは、肺のそれぞれの部位が換気される時間の違いを見る指標です。この部分が、後から遅れて膨らんでくるのがわかります。この時間遅れの部分は、PEEPが足りないために息を吐ききると潰れてしまい、呼吸のたびに潰れたり広がったりを繰り返しています。この現象はVILIの原因になるものですから、この部分の時間遅れがなくなるPEEPに変えればVILIを回避できます。これらさまざまな指標を組み合わせると換気の均一化を得るために、人工呼吸器設定を少しずつ変えていき、最もいい換気設定を探すということを、今やっています。

麻酔科前教授の安本和正先生もこの装置を買われたので、今、昭和大学に2台あります。これは、先日ヨーロッパの学会で発表したもので現在投稿中の研究になりますが、心臓外科の術後症例を対象に、EITを使って換気設定すると、抜管した後の低酸素イベントが減り、特殊な酸素療法やNPPVを使わなくても済むようになったという結果です。換気設定は通常、経験的に設定し、P/Fだけを見て修正しているわけですが、EITを使いきちと解析して設定すれば、人工呼吸が終わった後も、肺の合併症、低酸素血症が起きずに済むことを証明しました。

こちらは、腹臥位療法がなぜARDSに効果的なのかを調べた研究です。結局、肺の換気の均一化されるという結果が出ていて、ARDS治療で何をターゲットに換気設定するかといえば、換気の均一性を狙うのがいいのではないかとということが、少しずつ証明されつつあります。

コロナ肺炎の患者さんでも、調査しました。ICUで治療を始めた当初、努力呼吸でもものすごく促進な呼吸をしていた時は、EITで見ると背側がどんどん潰れていって腹側だけの換気になっていました。しかし、EITを参考にPEEP、陽圧をしっかり増や

して管理することで、背側に換気に戻ってきた。呼吸不全の患者は、こんな風に呼吸しているのですが、呼吸パターンは完全に破綻していて、その異常な呼吸が、さらに自分の肺を壊す原因になっているので、そこをきちと管理してあげれば救命することが可能になります。

これはECMOを回した症例です。ひどい自発呼吸パターンで人工呼吸器とも同調せず、このままでは肺が壊れそうだったので、1日16時間の腹臥位を12日間連続でやり、しかも、26日間連続で筋弛緩薬を持続投与し呼吸運動を止めていました。この肺で自力で息を吸うと、肺は胸膜によって引っ張られますがガスは全く入ってこないのです。VILIと同じ化学反応が起きてしまうのです。自発呼吸を止めてあげることで肺が保護されて助かるということは、理論的には正しいと自分たちのイメージにはあったのですが、日本でも2、3例しか確認されていませんでした。今回救命できたことで、この後第二波が来たら、おそらくこの管理をやるつもりでいます。入院当初は胸部レントゲンは真っ白で、全然ガスが入っていないのですが、肺を保護して炎症を沈静化させると、時間はかかりますがこのように自然に空気が入ってきて、救命することができるのです。

今後の豊富は、EITの評価を使って、肺にあった正しい換気を行いその成果を出していくということが1つ目。それから、これはもっとみんなに理解していただいて、臨床現場でも恐れずに、換気分布評価をしながら、思い切った手を打っていきたいということが2つ目。それから、先ほど申し上げたように、過去に否定された治療薬で、ひょっとすると、人工呼吸が足を引っ張ったばかりに否定された薬剤があるのではないかと思うので、国内のメーカーと相談して、再評価できないかということを考えています。それとは別に、ARDSの新しい治療法を共同開発しているメーカーが2つありまして、まだ情報公開できないのですが、有望なものがございます。

最後に、今、ARDSはだいたい30%ぐらいの死亡率なのですが、半分の15%まで下げたいというのが、自分の目標であります。もしよろしければ、一緒に研究をさせていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。本日はご清聴ありがとうございました。

○座長 小谷先生，ありがとうございます。フロアの先生方，いかがでしょうか。じゃあ，先生，どうぞ。

○質問者 呼吸器外科の武井です。大変有用な発表をありがとうございました。呼吸器外科が一番関わるのが，間質性肺炎合併の患者さんの術後の急性増悪が一番致命的になりやすくて。先生にも去年お世話になりましたけれども。疾患ごとで考えた時に，間質性肺炎の時に，特徴的な何か変化が，その時の工夫っていうのは，何かございますでしょうか。

○小谷 基本的には今お話しした内容と同じになります。病期にもよりますが，間質性肺炎の急性増悪が1回目なら，免疫抑制療法は結構効くのでまずやります。それで不十分な場合や，強烈な自発呼吸努力があって肺が傷むのであれば，今お話ししたような治療をやってみようと思っています。ただ，難しいのは，間質性肺炎に対する有効な治療法が少ない

ことでありまして，現状を乗り越えるためには，もう1つ，何かお薬が必要だなと思っています。

このあいだ，リウマチ内科で来られた間質性肺炎の方は，1回のエンドキサンパルスと2回のステロイドパルスで今，進行は止まっています。この方にも肺保護戦略を行いました。なので，そんなふうにして，人工呼吸もうまくやりながら，薬物療法をやっていけば，おそらく，もう少し助けられるのではないかなと思っています。

○質問者 ありがとうございます。

○座長 他にいかがでしょうか。よろしいでしょうか。先生，今日はARDSからCOVIDまで，いろいろ興味深いお話をどうもありがとうございました。では，これを閉じたいと思います。ありがとうございました。

○司会 ありがとうございます。それでは座長から小谷先生へ記念の楯を贈呈いたします。