

# ARDSにおける体液管理—その後

昭和大学医学部麻酔科学講座 小谷 透

キーワード：ARDS, FACTT study

連絡先：〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8

Tel：03-3784-8575

E-mail：trkotani@med.showa-u.ac.jp

ARDSの主病態は発生の契機となった疾患や侵襲からもたらされた血管透過性亢進による急性肺水腫である。血管透過性亢進により血管内水分が血管外に大量に漏れ出せば、組織の浮腫をもたらし、結果、微小循環における組織酸素動態が悪化する。浮腫軽減のために輸液を制限する戦略は合理的である。一方、透過性亢進により血管内水分が血管外に大量に漏れ出せば血管内脱水が発生する。組織血流を維持し臓器不全を回避するために積極的な輸液を行う考え方にも一理ある。このように、ARDSに対する輸液管理においては、肺水腫を軽減・改善するための輸液制限と、心拍出量・組織灌流を維持するための十分な輸液供給という、相反する戦略が存在する。この問題は長年議論の対象となってきた。術中輸液については、術後体重を増加させないzero-fluid balance療法など輸液制限の優位性が報告されている。ただし、zero-fluid balanceは輸液制限ではなく適正輸液であり、むしろ従来の輸液療法が過剰であったのだ、という主張があることを付け加えておく<sup>1)</sup>。

ARDSに対する輸液療法の議論に一石を投じたのが、ARDS networkが行ったRCT (FACTT study)<sup>2)</sup>である。この研究では肺動脈カテーテル

の有用性を否定したうえで、CVPを10-14cmH<sub>2</sub>Oに維持する積極的輸液群とCVPを4cmH<sub>2</sub>O未満になるよう利尿薬も使用する輸液制限群が比較された。結果は、60日死亡率には差がなく、28日間の人工呼吸フリー日数とICU滞在日数に関し両群間に有意差を認めた(表1)。一般に、人工呼吸期間やICU滞在期間の延長は合併症の増加や医療費の増大につながるため、輸液制限が有用であると判断された。この論文を契機に、ARDS治療における輸液バランスはゼロを目指すことが推奨され<sup>3)</sup>、追従する論文も多数見られるようになった。ただし、ショックを合併していれば、初期には必要十分な輸液療法を行い、循環が安定すれば輸液制限を行ってin-outバランスを調整していくことにより死亡率の増加を防げたことも報告されている<sup>4)</sup>。

しかし、FACTT studyの中では人工呼吸器フリー期間やICU滞在期間の延長がもたらした実際の不利益は検討されていない。いずれの期間延長もともにわずか2日の違いであり、このことが実臨床においてどれだけの差をもたらすのか、大きな疑問が残る。筆者らが自験例を調査したところ、ARDSに対する輸液戦略はFACTT study

表 1

	Mortality (%) at 60 days	Ventilator free day	ICU free day
Fluid conservative	25.5	14.6 ± 0.5	13.4 ± 0.4
Fluid liberal	28.4	12.1 ± 0.5	11.2 ± 0.4
p value	0.3	<0.001	<0.001

の輸液制限群と積極的輸液群の中間の輸液量が使用された結果、人工呼吸日数やICU滞在日数はFACTT studyの輸液制限群よりも長い傾向であった<sup>5)</sup>。輸液量が増加した理由の一つには、APRVなどの高いPEEPを使用する症例が多かったことが挙げられる。また、AKI合併症例での腎代替療法施行率は88%であったが、AKI合併ARDS症例の28日死亡率は43.5%とARDSネットワーク関連の報告<sup>6)</sup>の60%よりも低い結果が得られた。慢性透析に移行した症例は5%未満(1例)であった。1施設での後向き検討とRCTの結果は直接比較できるものではないが、これらの結果からは筆者らの戦略は人工呼吸期間を延長させ、除水のために多くの医療資源と医療費を投入しているという指摘も可能であろう。しかし、AKI合併症例については輸液制限を緩めることにより死亡率の上昇や慢性透析への移行は抑えられるかもしれないという解析もできる。すなわち、評価項目を何にするかで結論は左右される。保健医療制度を実施している我が国の状況に対して、欧米の医療経済評価を持ち込んでも馴染まないだろうと筆者は考える。我が国において人工呼吸期間やICU滞在期間の2日の違いがもたらす経済効果や感染の増加を明らかにした研究がない以上、FACTT studyの結果をもってCVPを4cmH<sub>2</sub>Oに維持する輸液制限を標準的戦略とすることには、議論の余地ありと筆者は考えていた。

2012年に発表された論文は、広く受け入れられつつあったARDSに対する輸液制限療法に対しきわめて大きなインパクトを与えた。FACTT studyに参加した102症例に対し長期予後調査を行ったこの研究<sup>7)</sup>は、ARDSの死亡率が年々減少傾向にある一方で、社会復帰率が改善しない現状を踏まえ、退院後社会復帰を遅らせる原因として筋力と認知機能について電話聞き取り調査を実施したものであった。その結果、驚くべきことに、FACTT studyで輸液制限群に振り分けられた患者の1年後の認知機能は、積極的輸液群患者と比べ有意に回復していなかった。その関連因子を調べたところ、FACTT study実施期間中の低酸素イベントと低血糖イベントの発生率が有意に高

く、輸液制限と低酸素イベントは強いリスク因子であるという結果が得られた。認知機能に影響を与える鎮静薬の使用状況が調査されておらず検討の余地は残されているが、FACTT studyに基づき導かれた輸液療法の方針に疑義を呈するに十分な内容であった。この論文が発表された後、輸液制限に関する論調は明らかに弱まった。研究のアウトカムが変わると研究そのものの評価が変わってしまう好例である。ARDSという疾患が肺にとどまらず広く重要臓器に影響をもたらすものである以上、治療戦略の臨床的優位性は他臓器機能について十分に検討したうえで評価しなければならない。近年、ARDSの治療目標は生存率の改善だけでなく、社会復帰の質と量にシフトしつつある。治療のゴールが28日生存率であった時代は遠い昔となった。輸液を制限するか、積極的に行うかという議論では、概念として制限する方向性ではあるが、制限の具体的目標値については引き続き検討されるにちがいない。

ARDSだけでなく輸液療法では量だけでなく質の問題もしばしば話題となる。血管透過性亢進という病態における膠質液と晶質液の違いが与える影響は、敗血症やショックを対象に古くから検討されてきた。ARDS患者に対する両製剤の効果に関するシステマチックレビュー<sup>8)</sup>では、主要評価項目に呼吸機能、肺の炎症、入院死亡率を、副次評価項目に腎機能、腎代替療法実施頻度、血行動態、ICU滞在期間を設定し行われた。4130の研究が検討対象となったが、最終的にメタ解析が行われたのは3つのRCTのみとなった。質の高いRCTが足りないということを踏まえたうえで解析は行われ、アルブミン使用群の死亡率34%に対し、晶質液使用群では38.5%、95%信頼区間は0.62 - 1.28, p値0.539と有意差を認めなかった。

最後に追加しなければならないことは、至適輸液量を定めるためのモニタや指標が明らかになっていないという点である。近年では、CVPのような静的指標に代わり、stroke volume variationによる輸液反応性の評価のような動的指標の有用性が報告されている。しかし、ARDSに対する指標としてどう扱うかは明らかでない。Pulse dye

densitometryはICGのような色素を静注し、その希釈率から循環血液量や心拍出量を求める方法で、かつては臨床使用されていた。敗血症でも使用できるとの報告もあるが現在はあまり使用されていない。ARDS治療における至適輸液量という重要ではあるが長年解決できない難題を解き明かすためには、これら指標を確立することも欠かせない課題である。

## 参考文献

- 1) Brandstrup B, 飯島毅彦. 過剰輸液投与の問題とこれからの輸液療法. 体液・代謝管理. 2015 ; 31 : 51-7.
- 2) 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 ; 354(24) : 2564-75.
- 3) Roch A, Guervilly C, Papazian L. Fluid management in acute lung injury and ards. *Ann Intensive Care*. 2011 ; 1(1) : 16.
- 4) Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest*. 2009 ; 136(1) : 102-9.
- 5) 福田聡史, 方山真朱, 太期ふたば, 宮崎裕也, 大杉浩一, 佐藤庸子, 酒井基広, 尾崎眞, 小谷透. ARDSにおける輸液量と死亡率の関連と急性腎傷害合併の影響. 日本集中治療医学会雑誌. 2013 ; 20(supple) : 294.
- 6) Liu KD, Matthay MA. Advances in critical care for the nephrologist: acute lung injury/ARDS. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008 ; 3 (2) : 578-86.
- 7) Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Bilester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 ; 185(12) : 1307-15.
- 8) Uhlig C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, de Abreu MG. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014 ; 1 (1) : R10.