



2013年1月30日放送

「ARDSと呼吸器感染」

産業医科大学 呼吸器内科学教授
迎 寛

はじめに

ARDS、急性呼吸促迫症候群とは先行する基礎疾患を持ち、急性に発症した低酸素血症で、非心原性の肺水腫を呈しているものとまとめることができます。集中治療管理の技術向上も目覚ましいものがありますが、いまだに死亡率の高い疾病です。

概念と定義

ARDS と呼吸器感染症に関して話を進めて行く前に、まずはARDS の概念に関して確認しておこうと思います (図1)。

ARDS の診断については最近、欧米から新たな診断基準が提唱されていますが、酸素化の悪化を主な判断材料とした分かりやすい構成であり、従来のが国のガイドラインと大きくは変わっていません。心不全や水分・体液の過剰がない病態で、

1週間以内の急性な経過で両側性の浸潤影がみられ、動脈血酸素分圧と吸入気酸素分圧の比、すなわちP/F比が300mmHg以下でARDSと定義することになっています。従来のALI、すなわち急性肺障害と定義されていた概念は今回削られています。また、P/F比の値により重症度が分類されています。その本態は非特異的な炎症による透過性亢進型の肺水腫であり広範な肺損傷が特徴です。また、ARDSは直接損傷と間接損傷とに分

図1

ARDSの本態

肺胞領域における非特異的炎症による透過性亢進型肺水腫。
広範な肺損傷がその特徴。

ARDSの診断基準

- 経過： 1週間以内
- 画像： 両側性陰影
- 除外： 心不全・水分過剰 (肺動脈楔入圧の項目は削除)
- 酸素化： 5cm H₂O以上のPEEPiにおいてPaO₂/FiO₂ 300mmHg以下 (PaO₂/FiO₂ 300以下：軽症, 200以下：中等症, 100以下：重症と分類)

The ARDS Definition Task Force JAMA. 2012;307(23):2526-2533 より引用

けられていますが（図2）、ARDSの病態は腸管穿孔などに伴う敗血症性ARDSといった間接損傷によるARDSにおいて、より理解しやすいように思います。つまり、間接損傷ARDSでは、ARDSがおこっている肺は元々の炎症の場から離れています。つまり、炎症部位によって過剰産生された種々のサイトカインが肺において非特異的な炎症を引き起こすことで、透過性亢進型の肺水腫を生じるといえることです。一方、直接損傷ARDSは肺炎がその原因となる頻度が高いと考えられていますが、肺炎そのものの炎症と、それに引き続く非特異的な炎症に伴う透過性亢進型の肺水腫との境界を見極める事は困難です。ましてや慢性呼吸器疾患などがあつた場合、軽度の肺炎であっても高度の呼吸不全を呈することもあります。つまり、高度の呼吸不全を伴う肺炎の全てがARDSを合併しているとは言えないということになるわけであり、肺炎のみの病態であるのか、ARDSを伴った肺炎であるのかは鑑別が極めて難しいということとなります。しかし、肺炎は重篤化すれば全身性炎症反応症候群、すなわちSIRSの基準を満たす場合がほとんどであり、厳密に重症肺炎と肺炎に伴うARDSとを分けることに臨床的な意義は少なく、むしろ、治療において過剰な免疫応答を調整することも重要になる場合があることを忘れてはならないと思います。

図2

主なARDSの原因となる基礎疾患	
直接損傷	間接損傷
頻度の多いもの 肺炎 胃内容物の吸引（誤嚥）	頻度の多いもの 敗血症 外傷、高度の熱傷
頻度の少ないもの 脂肪塞栓症 吸入傷害（有毒ガスなど） 再灌流性肺水腫（肺移植後など） 溺水 放射線肺障害 肺挫傷	頻度の少ないもの 心肺バイパス術 薬物中毒（パラコート中毒など） 急性肺炎 自己免疫疾患 輸血関連急性肺障害

ALI/ARDS診療のためのガイドライン 第2版 日本呼吸器学会ARDSガイドライン作成委員会編 より引用、一部改変

ARDSの病理

ARDSの死亡率は近年次第に改善傾向にあります。重症例においてはまだ40～50%程度と高い状態にあります。直接の死因は呼吸不全よりも敗血症や多臓器不全であることが多いですが、肺に生じている病態は病理学的にびまん性肺胞傷害、つまりDADで

図3

DADの病理像		
滲出期 (3-7日以内)	増殖期(器質化期) (7-21日)	線維化期 (21-28日以降)
間質性・肺胞性浮腫 硝子膜形成	間質・気腔内の筋線維芽細胞増殖 硝子膜の器質化	膠原線維の沈着
I型肺胞上皮細胞壊死	II型肺胞上皮細胞の過形成 軽度の慢性炎症	II型肺胞上皮細胞の過形成 ときに顕微鏡的蜂巢肺様変化
白血球凝集 血管内非細胞壊死 微小血栓	肺動脈内の早期器質化 血栓	肺動脈内器質化血栓 血管壁の中膜肥厚

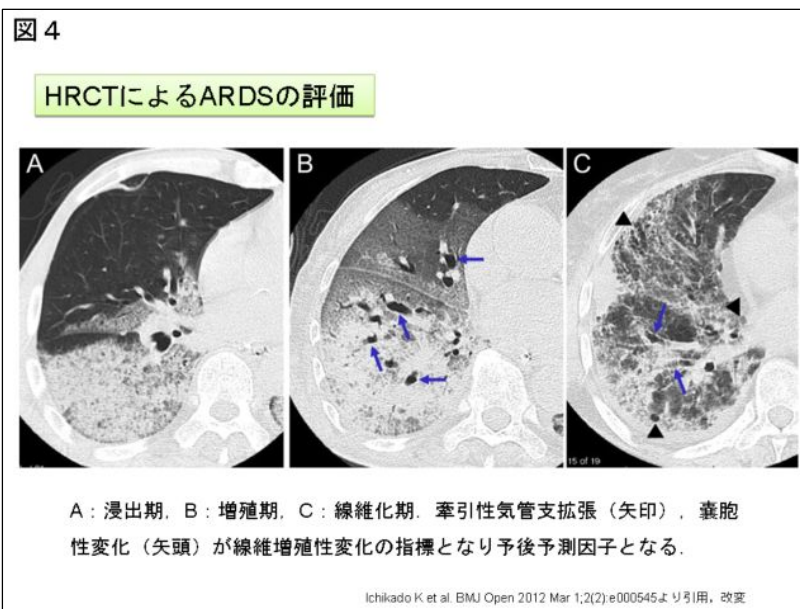
ALI/ARDS診療のためのガイドライン 第2版 日本呼吸器学会ARDSガイドライン作成委員会編 より引用、一部改変

ありますので、未だ根本的な治療薬はありません。

ところで、DAD は時間経過により滲出期、増殖期そして基質化期へと進展します（図3）。各々の時期における代表的な病理学的特徴は浸出期における硝子膜形成や、増殖期における筋線維芽細胞の増殖、そして線維化期における膠原線維の沈着が挙げられます。呼吸器感染症も含めて、重篤な感染症ではDICの併発もよくみられますが、肺内の毛細血管においても血栓形成や好中球の凝集が著明にみられることも分かっています。これらの点は後にも触れますが、ARDS に対する治療戦略において考慮すべき病態だと考えます。また、いずれの病期であっても肺傷害の程度が軽く治療が奏効すれば回復の可能性のある反面、どの時期においても肺傷害が高度であれば予後は悪くなると考えられます。

ARDS の画像

ARDS の予後を予測するマーカーとして確立されたものではありませんが、ARDS の病理像はDAD であるわけですから、ARDS は線維増殖性の病態であるとも認識できます。HRCT を用いた線維増殖性変化の評価が予後予測因子となることが報告されています（図4）。HRCT において正常部分、すりガラス状陰影部分、浸潤影部



分、牽引性気管支拡張を伴うすりガラス状陰影部分、牽引性気管支拡張を伴う浸潤影部分や蜂巣肺部分の占める割合をもとに、それぞれの所見に重み付けをしたスコアをつけていくと、線維増殖性変化が強い群において予後が不良であったことが確認されています。ARDS を呈する重篤な呼吸不全の状態では気管支鏡検査を行うことは困難であり、非侵襲的な画像情報をより有意義に活用することは大変重要であると考えます。

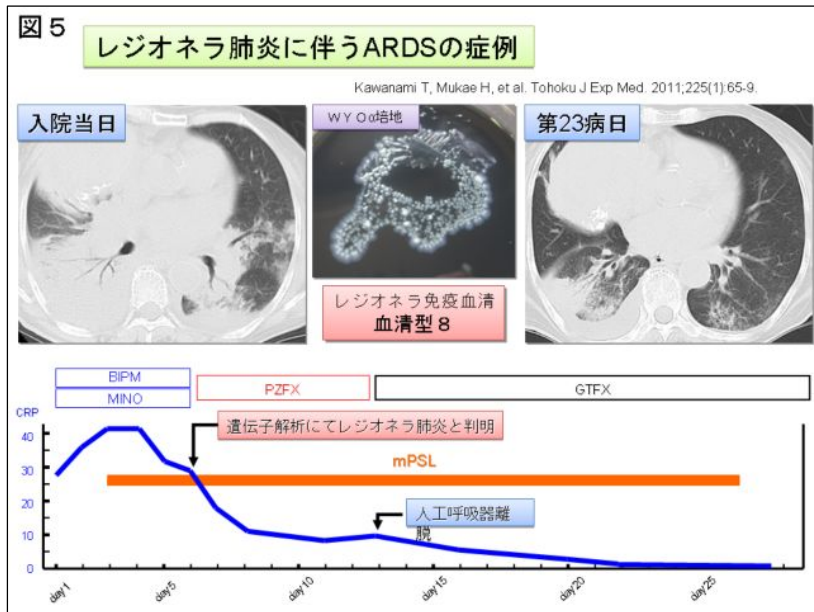
ARDS の治療

さて、ここからは、呼吸器感染症による ARDS に対する治療について話を進めます。

ARDS の治療の大原則は原因疾患に対する治療が優先されるということです。つまり呼吸器感染症が ARDS の原因であれば、呼吸器感染症に対する治療がやはり重要である

ということです。

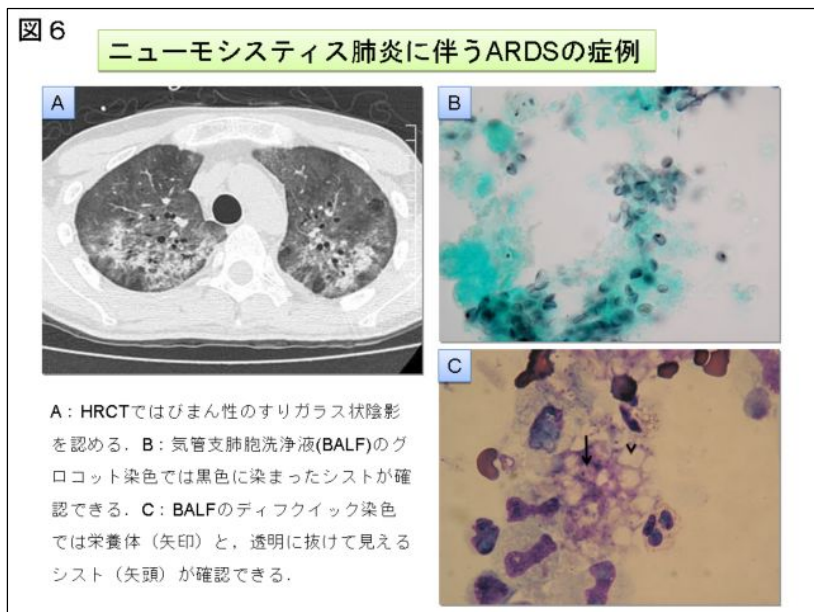
ここで症例を提示しようと思います。症例は発熱と呼吸困難を主訴に来院された69歳の女性です(図5)。両側肺に浸潤影を認め、高度の低酸素血症があり、ICUに入室後すぐに気管内挿管と人工呼吸管理が必要となりました。インフルエンザ抗原は陰性、尿中肺炎球菌およびレジオネラの抗原も陰性



でした。気管支鏡検査で気管支洗浄を行いました。グラム染色でも菌体は確認できませんでした。ビアペネムとミノマイシンの投与を開始しましたが改善がみられず、その後気管支洗浄液を用いた細菌の遺伝子解析でレジオネラが検出され、培養なども含めてレジオネラ症であることが判明しました。診断後抗菌薬をパズフロキサシンに変更し、その後人工呼吸器からも離脱できて軽快しています。なお、本症例から検出されたレジオネラの血清型は8型であり、そのために尿中抗原検査が陰性であったわけですが、細菌の遺伝子検索により原因菌が特定できたことで適切な抗菌薬に変更、救命できたという症例です。

次の症例は、1ヶ月以上持続する咳嗽と徐々に悪化する呼吸困難を主訴に前医に入院

した31歳男性の患者さんです(図6)。抗菌薬が無効で当院へ転院となりました。胸部CTではびまん性のすりガラス状陰影を認めます。血中のβDグルカンが増加しており、気管支肺胞洗浄液のグロコット染色にてニューモシスティスの嚢子を確認することができました。その後ARDSであることが



判明しましたが、原因菌が特定できたことで適切な治療を行う事ができました。

呼吸器感染症による ARDS の治療では何よりも ARDS の原因となっている感染症の治療が最優先となるわけですが、ARDS 自体に対する治療も重要です。呼吸不全がメインの病態でありますので、適切な呼吸管理を行う事は言うまでもありません。人工呼吸管理においては圧および用量損傷を回避するために、肺保護戦略として低用量換気を行うことが大切です。また体外式膜型人工肺すなわち ECMO が有効である可能性も高いのですが、今後熟練したチームを要する ECMO センターの整備が必要だと思えます。

最後に提示するのは、インフルエンザウイルス感染後の重症肺炎により ARDS を呈したものの、集学的治療により救命できた 56 歳男性の症例です。本症例の経過においては PMX 療法、つまり、エンドトキシン吸着カラムを用いた血液浄化療法が病状改善の転機になったと考えています。敗血症性ショックを伴う腹腔内感染症での酸素化能の改善に PMX 療法が有用であるということは明らかとされていますが、呼吸器感染症に伴う ARDS での有効性に関しては今後の検討が待たれる状況です。

ステロイド療法の有効性に関しては様々な見解がありますが、ステロイドが奏効する症例があることは確かである反面、悪影響を及ぼす場合も多く、個々の症例ごとに慎重に適応を検討すべきかと思えます。また、その他の薬物療法として、好中球エラスターゼ阻害薬の有効性も示されており、また最近、遺伝子組み換え型トロンボモジュリンの有効性にも大きな期待がよせられています。これは ARDS の病態において、毛細血管で微小血栓の形成がみられ、DIC の併発もしばしばみられるということに加えて、抗炎症作用を兼ね備えていると考えられているからです。

まとめ

以上、呼吸器感染症に伴う ARDS の病態および治療についての話をしてきましたが、まずは適切な感染症治療により早期に過剰な炎症反応を終息させ、ARDS への進展を抑制することが大切です。原因菌を推定する努力を尽くしつつ、重症である場合には早めの集学的治療を導入することも大切であると考えます。