

原 著

COVID-19 による ARDS 患者における 人工呼吸器関連肺損傷に関する後方視的検討

救急診療科

下 条 佳 怜 光 山 裕 美 梅 村 穰 藤 見 聡

Retrospective Study of Ventilator Induced Lung Injury in ARDS Patients with COVID-19

Shimojo Karen, Mitsuyama Yumi, Umemura Yutaka, Fujimi Satoshi

Abstract

Severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) causes acute respiratory distress syndrome (ARDS). Ventilator induced lung injury (VILI) could occur during ventilation for ARDS and potentially worsen the outcomes, however the frequency and pathophysiology of VILI in COVID-19 have not been sufficiently evaluated, since it is an emerging infectious disease. This is a single-center retrospective study including patients with ARDS induced by COVID-19 in Osaka General Medical Center between March 2020 and April 2021. VILI was defined as either pneumothorax, mediastinal emphysema, or subcutaneous emphysema during ventilation. Patients were classified into VILI group and non-VILI group. In-hospital deaths, length of mechanical ventilation, and respiratory parameters were compared between the two groups.

Of the 213 included patients, 39 (18.3%) developed VILI during ventilation. There were no significant differences between the two groups in patient background, such as age, sex, underlying medical conditions, or illness severity. Approximately half of patients in VILI group died, and in-hospital mortality were significantly higher in the VILI group (48.7% vs. 27.6% $p=0.013$). Multivariate logistic regression adjusted by age, sex, and ECMO use as covariates, showed that VILI was significantly and independently associated with an increased risk of in-hospital death (odds ratio: 2.5; 95% CI 1.1-5.7, $p=0.029$).

Key words : COVID-19, ARDS, VILI, Ventilator setting

要 旨

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) は重症化した場合、急性呼吸促進症候群 (ARDS) をきたす。ARDS に対する人工呼吸器管理では人工呼吸器関連肺損傷 (Ventilator Induced Lung Injury : VILI) が続発し、病態を増悪させる可能性があるが、新興感染症である COVID-19 における、VILI の頻度や病態に関しては十分な報告がない。本研究は 2020 年 3 月から 2021 年 4 月の間に大

阪急性期・総合医療センターで診療した COVID-19 による ARDS 患者を対象とした単施設後方指摘研究である。VILI を気胸、縦隔気腫、皮下気腫のいずれかと定義し、対象を人工呼吸器管理中に VILI を合併した群 (VILI 群) と合併しなかった群 (非 VILI 群) に分類した。両群間で院内死亡や人工呼吸器装着日数および呼吸器パラメーターを比較した。

対象とした 213 例のうち、VILI を発生したのは 39 例 (18.3%) であった。年齢、性別、基礎疾患などの患者背景、および重

症度は両群間で有意差を認めなかった。院内死亡はVILI群は非VILI群と比較して有意に高く、およそ半分が亡くなっていた(48.7% vs 27.6% $p=0.013$)。年齢、性別、ECMO使用の有無を共変量とした多変量ロジスティックを行ったところ、VILIは院内死亡のリスク上昇に独立して有意に関連していた(オッズ比: 2.5, 95%信頼区間: 1.1-5.7, $p=0.029$)。

背 景

人工呼吸器関連肺損傷 (Ventilator Induced Lung Injury: VILI) は、人工呼吸器を用いた機械換気によって、安静時自発呼吸と比べて肺胞が形態学的、病理学的に著しく変形することで起きる肺損傷である。VILIは容量負荷による Volutrauma, 圧負荷による Barotrauma, 虚脱と膨張を繰り返す負荷による Atelectrauma, サイトカインの影響による Biotrauma の4つに分類され、気胸、縦隔気腫、皮下気腫、肺水腫などの重篤な病態を引き起こす。^{1,2)}

従来、急性呼吸窮迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome: ARDS) 患者におけるVILIの発生率は10%と報告されてきた。³⁾ 一方、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) によるARDS患者 (COVID-19-associated ARDS: C-ARDS) では、10-40%がVILIを発症したという報告があり、一般的なARDS患者よりもVILIの発生率が高い可能性が示唆されている。⁴⁾ また一般的なARDSにおいてVILIの発生は生命転帰を始めとする様々な臨床転帰の増悪に有意な関連があった報告されているが、⁵⁾ 新興感染症であるCOVID-19におけるVALIと転帰との関連に関しては、その頻度や転帰への影響を評価した報告は少ない。本研究の目的は、C-ARDS患者におけるVILIの発生率を明らかにし、VILIの発生と臨床転帰、呼吸管理の関連を評価することである。

方 法

本研究は大阪急性期・総合医療センターの高度救命救急センターにおいて、2020年3月から2021年4月の間に人工呼吸器管理を行った成人のC-ARDS患者を対象とした単施設後方視的研究である。本研究には1) 入院時点で18歳以上で、2) 入院時に核酸増幅法検査 (PCR法) によって Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) の感染が証明され、3) 入院時より経口気管挿管による人工呼吸器管理を行い、4) Berlin基準による中等症から重症のARDSと診断された症例を組み入れた。⁶⁾ また入院後24時間以内の死亡した症例を除外した。

対象症例を人工呼吸器管理中にVILIを発症した群 (VILI群) と発生しなかった群 (非VILI群) に分類した。本研究におけるVILIは胸部レントゲンまたは胸部CT検査で、気胸、縦隔気腫、皮下気腫のいずれかが認められたことと定義した。主要評価項目は院内死亡、副次評価項目はICU滞在

期間、人工呼吸器装着期間、入院期間、人工呼吸器関連パラメーターとして吸気圧 (inspiratory pressure: PI)、呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure: PEEP)、最大気道内圧 (peak inspiratory pressure: PIP)、一回換気量 (tidal volume: TV) とした。

両群の患者背景、重症度はMann-Whitney U検定または χ^2 乗検定によって比較した。また、院内死亡に関しては多変量ロジスティック回帰分析を用いて患者背景や治療法との関係を検討した。本研究におけるすべての統計的推論は両側検定によって行い、有意水準が0.05未満の場合に統計的有意性があると判定した。すべての統計分析はRを使用して行った。

結 果

対象とした213例のうち、VILIを発症したのは39例(18.3%)であった。患者背景、重症度スコア、治療内容を表1に示す。年齢、性別、BMI、基礎疾患、喫煙歴、ARDSの重症度分類、SOFA score、APACHE scoreに両群間で有意差を認めなかった。また治療内容に関しては、VILI群は非VILI群と比較してECMO(extracorporeal membrane oxygenation)療法(25.6% vs 6.9% $p=0.02$)、気管切開術(59.0% vs 23.0% $p<0.01$)の施行が有意に多かった。主要評価項目、および副次評価項目に関しては表2に示す。院内死亡はVILI群は非VILI群と比較して有意に高く、およそ半分が亡くなっていた(48.7% vs 27.6% $p=0.013$)。年齢、性別、ECMO使用の有無を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析の結果、VILIは院内死亡のリスク上昇に独立して有意に関連していた(表3, (オッズ比: 2.5, 95%信頼区間: 1.1-5.7, $p=0.029$)。また、VILI群は非VILI群と比較して、有意にICU滞在期間 (median 14 vs 9, $p<0.01$)、人工呼吸器装着期間 (median 19 vs 10, $p<0.01$)、入院期間 (median 29 vs 18, $p<0.01$) が長いことがわかった。呼吸器パラメーターに関しては、VILI群は非VILI群と比較して有意に最大PEEP (median 14 vs 12, $p<0.01$)、最大PIP (median 31 vs 29, $p<0.01$) が高く、最大TV (median 970 vs 870, $p<0.01$) が多かった。

考 察

新型コロナウイルス (COVID-19) による感染症は2019年末に最初に報告されてから短期間で爆発的に世界中に拡散し、その後、長期間にわたって蔓延した。COVID-19では気管支から肺にかけて炎症が引き起こされることによって呼吸不全が引き起こされ、病態が進行した場合はC-ARDSを発症する。C-ARDSの病態を増悪させる原因としてVILIが挙げられ感染拡大初期から問題視されてきたが、その正確な頻度や病態との関連に関しては十分な報告がなかった。本研究の結果からICUで人工呼吸器管理を受けたC-ARDS患者の18.3%がVILIを発症していたことが明らかになった。ま

表1 患者背景, 重症度, 治療内容

	VILI 群 n=39	非 VILI 群 n=174	p 値
年齢 (歳)	72 (67-79)	71 (61-77)	0.218
性別 / 男性	29 (74.4%)	102 (58.6%)	0.072
BMI (kg/m ²)	24.6 (22.8-27.4)	24.9 (21.8-27.1)	0.726
基礎疾患			
高血圧	19 (48.7%)	79 (45.4%)	0.726
糖尿病	16 (41.0%)	50 (28.7%)	0.179
腎不全	5 (12.8%)	21 (12.1%)	1.000
肺気腫	6 (15.4%)	23 (13.2%)	0.796
喫煙歴			
never	8 (20.5%)	40 (23.0%)	0.810
past	12 (30.8%)	52 (29.9%)	1.000
current	2 (5.1%)	9 (5.2%)	1.000
unknown	17 (43.6%)	73 (42.9%)	
ARDS Severity			0.375
Mild	6 (15.4%)	42 (24.1%)	
Moderate	23 (59.0%)	83 (47.7%)	
Severe	10 (25.6%)	49 (28.2%)	
SOFA score	8 (6-10)	8 (5-10)	0.410
APACHE score	20.5 (10-35)	18 (5-38)	0.353
治療法			
筋弛緩療法	25 (64.1%)	103 (59.2%)	0.266
腹臥位療法	26 (66.7%)	110 (63.2%)	0.594
ECMO	10 (25.6%)	12 (6.9%)	0.002
気管切開	23 (59.0%)	40 (23.0%)	<0.001
使用薬剤			
ファビピラビル	11 (28.2%)	39 (22.4%)	0.531
レムデシビル	4 (10.3%)	16 (9.2%)	0.767
ステロイド	37 (94.9%)	164 (94.2%)	1.000

表2 主要評価項目および副次評価項目

	VILI 群 n=39	非 VILI 群 n=174	p 値
院内死亡	19 (48.7%)	48 (27.6%)	0.013
ICU 滞在期間	14 (9-28)	9 (6-13)	<0.001
呼吸器装着期間	19 (14-29)	10 (6-17)	<0.001
入院期間	29 (20-84)	18 (9-30)	<0.001
呼吸器設定			
Max PI (cmH ₂ O)	16 (14-18)	16 (14-18)	0.445
Max PEEP (cmH ₂ O)	14 (12-15)	12 (10-14)	<0.001
Max PIP (cmH ₂ O)	31 (28-36)	29 (26-32)	0.013
Max TV (mL)	970 (790-1240)	870 (690-1020)	0.012
Max TV/PBW (mL/kg)	14.64 (10.59-19.45)	12.68 (10.05-16.11)	0.039

表3 院内死亡を目的変数とした多変量ロジスティック回帰分析

	院内死亡 OR (95% CI)	p 値
VILI	2.5 (1.1-5.7)	0.029
Age	0.93 (1.0-1.1)	<0.001
Sex	1.1 (0.47-1.8)	0.84
ECMO	0.78 (0.21-2.9)	0.72

た VILI 群は非 VILI 群に比較して PEEP を始めとして高い圧力設定で呼吸器管理が行われる傾向にあり、院内死亡率は有意に高いことが示された。

先行研究より C-ARDS における VILI 発生率は 10-40% と報告されており、本研究の結果はこれを裏付けるものであった。また一般的な ARDS 患者における VILI の発症率は 10% とされているのに対して明らかに高い水準であり、C-ARDS 患者は一般的な ARDS 患者よりも VILI が発生しやすい可能性が示唆された。

VILI は前述の通り、Volutrauma, Barotrauma, Atelectrauma, Biotrauma に大別されるが、いずれもが人工呼吸器管理中の一般的な ARDS および C-ARDS に共通して起こりうる損傷メカニズムである。一方、ARDS と C-ARDS の違いの一つに、肺傷害に至る原因である病態そのものが挙げられる。一般的な ARDS の発症・重症化には生体侵襲に伴う高サイトカイン血症が大きく関与しているのに対して、C-ARDS では IL-6 を始めとした炎症性サイトカインの放出は中等度に収まるとされ、ウイルスによる II 型肺胞上皮細胞の直接的な損傷が、肺障害の主な原因とされている。^{7,8,9)} このため一般的な ARDS よりも C-ARDS では機械的な刺激によって肺胞構造に破綻をきたしやすく、VILI が発生しやすい可能性があると考えられる。

また本研究で VILI 群は高 PEEP で管理されていたことがわかった。従来、VILI を防ぐために、ARDS 患者にはある程度の高い PEEP が推奨されていたが、¹⁰⁾ 高すぎる PEEP は barotrauma の原因にもなると言われており、最適な PEEP の設定に関しては見解が一定ではない。^{1,2)} 本研究の結果からも C-ARDS 患者は一般的な ARDS 患者よりも肺傷害が強く、VILI を発生しやすい病態である可能性が示唆され、C-ARDS 患者の VILI を予防するためには適切な PEEP 設定が極めて重要であると考えられる。

本研究の Limitation として第一に患者選択バイアスが挙げられる。大阪急性期・総合医療センターは大阪府下より C-ARDS 患者の中でも最重症とされる患者を集約しており、本研究では一般的な C-ARDS 全般と比較して肺傷害が特に強い症例を対象としていた可能性がある。第 2 に両群間の転帰に関連する交絡因子を調整しきれなかった可能性がある。すなわち VILI 群では肺傷害が重度であったために VILI を発生しやすくなっていた患者が多かった可能性や、肺傷害のために高 PEEP で管理せざるを得なかった患者が多かった可能性がある。今後、さらに大規模な症例レジストリーを用いることでこうした課題を解決し、より頑健なエビデンスを創出する必要があると考える。

結 語

COVID-19 による ARDS では高頻度に VILI が発生し、生命転帰に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。COVID-19

による ARDS に対する呼吸管理は画一的に行わず、個々の症例に合わせて適正化する必要がある。

文 献

- 1) S. Slutsky, M.D., and V. Marco Ranieri, M.D. Ventilator-Induced Lung Injury. *Critical Care Medicine*. NEJM 369: 2126-2136, 2013.
- 2) N. DE PROST, D. DREYFUSS. How to prevent ventilator-induced lung injury? *Minerva Anestesiologica* 78(9) : 1054-1066, 2012 September.
- 3) Antonio Anzueto, Fernando Frutos-Vivar, Andres Esteban, Inmaculada Alía, Laurent Brochard, Thomas Stewart, Salvador Benito, Martin J Tobin, Jose Elizalde, Fernando Palizas, et al. Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 30(4) : 612-619, 2004 Apr.
- 4) Josefina Udi, Corinna N Lang, Viviane Zotzmann, Kirsten Krueger, Annabelle Fluegler, Fabian Bamberg, Christoph Bode, Daniel Duerschmied, Tobias Wengenmayer, Dawid L Staudacher. Incidence of Barotrauma in Patients With COVID-19 Pneumonia During Prolonged Invasive Mechanical Ventilation - A Case-Control Study. *Intensive Care Med* 36(4) : 477-483, 2021 Apr.
- 5) Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342(18) : 1301-1308, 2000 May 4.
- 6) The ARDS definition task force: Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition. *JAMA* 307: 2526-2533, 2012.
- 7) Daniel E Leisman, Lukas Ronner, Rachel Pinotti, Matthew D Taylor, Pratik Sinha, Carolyn S Calfee, Alexandre V Hirayama, Fiore Mastroiani, Cameron J Turtle, Michael O Harhay, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 8(12) : 1233-1244, 2020 Dec.
- 8) Xiaoqing Liu, Xuesong Liu, Yonghao Xu, Zhiheng Xu, Yongbo Huang, Sibe Chen, Shiyue Li, Dongdong Liu, Zhimin Lin, Yimin Li. Ventilatory Ratio in Hypercapnic Mechanically Ventilated Patients with COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 201(10) : 1297-1299, 2020 May 15.

- 9) James P Bridges, Eszter K Vladar, Hua Huang, Robert J Mason. Respiratory epithelial cell responses to SARS-CoV-2 in COVID-19. *Thorax* 77(2) : 203-209, 2022 Feb.
- 10) 一般社団法人日本集中治療医学会, 一般社団法人日本呼

吸器学会, 一般社団法人日本呼吸療法医学会 ARDS 診療ガイドライン作成委員会. ARDS 診療ガイドライン 2021. *日集中医誌* 29 : 295-332, 2022.