IV. 最近の話題

2. 急性肺損傷の長期予後

石崎 武志¹⁾ 宮下 晃一²⁾

要 旨

ALI/ARDSの急性期救命率が改善されてきたことで、ALI/ARDS長期生存例が増えてきた。その結果生存者に様々な後遺症が見られ、QOL (quality of life) が著しく損なわれることが判明してきた。おもな後遺症としては、呼吸機能障害、神経筋障害 (critical illness polyneuropathy)、認知機能障害、精神障害 (外傷後ストレス症候群) 等が知られ、これらが総合して健康関連QOLの低下を招く。

〔日内会誌 100 : 1607~1612, 2011〕

Key words ALI/ARDS長期生存, critical illness polyneuropathy, 外傷後ストレス症候群, 健康関連QOL

はじめに

急性肺損傷の長期予後を論ずるには、まず、我が国でも臨床応用されている急性肺損傷の国際的定義について言及しなければならない。1994年のAmerican-European Consensus Conference on ARDSに関するアメリカ・ヨーロッパ合同カンファレンスはALI/ARDSの定義を定めた¹⁾。わが国もこの国際的な定義を用いているが、この定義によって、臨床治験も進み急性期の救命率は70%まで上昇してきた²⁾。しかしながら、この定義を振り返ってみると、①急激発症、②両側肺のびまん性浸潤陰影、③通常为非侵襲的酸素吸入では是正されない低酸素血症、④左房圧の上昇がない、の4つの基準を満足する炎症

性肺水腫である。すなわち、原因については問わず、共通の臨床病態を呈すればALI/ARDSと画一的に診断できる病態診断である。

1. 国際的診断基準応用後の予後

1994年から2006年のあいだに発表された72の研究結果をメタアナリシスした欧米の報告²⁾ではALI/ARDSの急性期の救命率は85%~28%とばらつきがある。これは施設間の治療成績や死亡の判定が入院後28日であったり、病院死亡を根拠としたりなどのさまざまな理由による。わが国ではALI/ARDSの急性期の救命率成績の報告自体少ないものの同様に68.4%から38.7%である^{3,4)}。しかしながら、より詳細な解析結果⁵⁾は、低P/F比の酸素化、動脈血pH7.30以下、高

¹⁾ 福井大学病院呼吸器内科・同 医学部看護学科、²⁾ 福井県済生会病院呼吸器内科

Acute lung injury/Acute respiratory distress syndrome : progress in diagnosis and treatment. Topics : IV. Recent Topics ; 2. Long term prognosis of acute lung injury.

Takeshi Ishizaki¹⁾ and Kouichi Miyasita²⁾ : ¹⁾ Division of Respiratory Medicine, University of Fukui Hospital and Department of Nursing, Faculty of Medicine, University of Fukui, Japan and ²⁾ Respiratory Medicine, Fukui Saiseikai Hospital, Japan.

トピックス

表 1. ALI/ARDS生還者の健康関連QOL ~ SF-36 を用いた評価報告

	control ‡*	Weinert et al ⁶ ‡	Davidson et al ⁷ ‡	Herridge et al ⁸ †			Orme et al ⁹ ‡	
follow-up interval		19±10 months	23 months§	3 months	6 months	12 months	12 months	
対象人数		24	77	68	76	80	HTV=29	LTV=37
身体機能 physical functioning	84±23	55.2±37.6	61±25	35 (15~58)	55 (30~75)	60 (35~85)	50.9± 33	59.2± 30.6
日常役割機能(身体) role physical	81±34	41.7±44.6	33±33	0 (0~0)	0 (0~50)	25 (0~100)	37.7± 39.9	40.5± 41.8
体の痛み bodily pain	75±24	52.8±30.7	53±25	42 (31~73)	53 (37~84)	62 (41~100)	59.7± 29.1	57.6± 32.2
全体的健康感 general health	72±20	50.6±29.9	49±21	52 (35~67)	56 (36~74)	52 (35~77)	52.6± 23.9	51.2± 28.7
活力 vitality	61±21	48.1±27.3	49±20	45 (30~55)	55 (28~63)	55 (28~63)	51.2± 21.2	49.1± 26.9
社会生活機能 social functioning	83±23	56.8±36.7	60±27	38 (19~69)	63 (38~88)	63 (38~100)	71.9± 27.7	68.9± 32.4
日常役割機能(精神) role emotional	81±33	61.1±43.6	64±41	33 (0~100)	67 (0~100)	100 (17~100)	82.8± 31.7	64.9± 42.3
心の健康 mental health	75±18	61.7±24.0	64±18	68 (54~80)	70 (54~88)	72 (52~88)	76.7± 13.5	68.2± 32.4

‡ mean±SD § median † median (interquartile range)

*Committee on Medical Aspects of Automotive Safety JAMA 220 : 717-720, 1972. Mueller et al : Am J Epidemiol 132 : 550-560, 1990.

齢者, 免疫不全者, 重度の他臓器障害の合併ALI/ARDSや, 敗血症が原因のALI/ARDSは予後が不良であることも明らかとなってきた。

2. 長期生存者のQOL

長期生存者を系統的に追跡した大規模報告はいまだにないが, QOL (quality of life) は決して病前のレベルまでスムーズに回復するわけではないことが健康関連QOL評価の手法などを用いた研究から明らかになってきた^{6~10)}。

健康関連QOLの指標であるSF-36 (Medical Outcomes Study 36-item Short-Form General Health Survey) を用いた報告 (表1) によると, ALI/ARDS生還者の健康関連QOLは8分野全体

にわたり健常人と比べて有意に低下しており, なかでも身体的理由により仕事や普段の活動が制限を受ける度合いを示す項目である身体の日常役割機能が最も大きく低下していた。また, それらを経時的に評価したHerridgeらの報告⁸⁾, Hopkins¹⁰⁾の報告においては, 身体および精神の日常役割機能や身体機能, 社会生活機能の項目では退院後半年から1年までは改善傾向が認められたが, その後は頭打ちになること, および全体的健康感の項目に関しては改善傾向が認められなかったことを示している。

また, 呼吸器疾患特異的な健康関連QOL指標であるSGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) をSF-36と併用し評価した報告⁶⁾では, SGRQにおいて咳嗽, 呼吸困難といった症状およ

表 2. ALI/ARDS生還者の呼吸機能

	%TLC	%FVC	%FEV _{1.0}	%DL _{CO}	follow-up interval	対象人数
Schelling et al ¹¹	*10	*2		*8	†60 months	50
Neff et al ¹²	‡88±15	‡86±19	‡80±19	‡94±14	‡29.5±8.7 months	16
Herridge et al ⁸	†92 (77～97)	†72 (57～86)	†75 (58～92)	†63 (54～77)	3 months	71
	†92 (83～101)	†80 (68～94)	†85 (69～98)	†70 (58～82)	6 months	77
	†95 (81～103)	†85 (71～98)	†86 (74～100)	†72 (61～86)	12 months	80
Orme et al ⁹						
HTV (high tidal volume) (mean 11 ml/kg)	‡89.9±13.4	‡86.5±19.4	‡83.1±19.1	‡68.2±16.6	12 months	29
LTV (low tidal volume) (mean 7.7 ml/kg)	‡86.9±19.7	‡87.8±18.9	‡82.9±19.5	‡63.2±17.9	12 months	37

*80以下を呈した人数

‡mean±SD †median (interquartile range)

びそれらの症状により普段の活動が制限される度合いを示す項目が対照と比べて著しく低く、SF-36における身体機能の低下との関連が示唆されている。呼吸機能検査とSF-36を併用した報告⁹⁾においても、ALI/ARDS生還者の健康関連QOLの低下と、呼吸機能障害との間に関連性を指摘している。

3. 呼吸機能障害

ARDSからの生還者にみられる呼吸機能障害の評価については、1994年のAmerican-European Consensus Conference on ARDS¹⁾によりALI/ARDSの定義がおおむね統一された以降に限定しても、多くの報告がなされている^{8,9,11,12)}(表2)。Herridgeら⁸⁾は、ARDSからの生還者109名のうち、3カ月後、6カ月後、1年後にそれぞれ呼吸機能障害を評価しえた71名、77名、80名を対象とし検討したところ、3カ月後において、平均%FVCが72%、平均%FEV_{1.0}が75%、平均%DLCOが63%と、軽度の拘束性換気障害および中程度の拡散障害を認めていたものが、6カ月後

においてそれぞれ80%、85%、70%へ、1年後においては85%、86%、72%へと改善傾向を示した。また6分間歩行試験については、平均歩行距離が3カ月後、6カ月後、1年後において、それぞれ281mから396m、422mへと延び、歩行中にSpO₂が88%以下に低下したものの割合がそれぞれ10%から8%、6%へと減少傾向を示した。しかし、年齢、性別から予測される6分間歩行距離に対しては1年後においても66%と低値であり、集中治療室在室中に全身性ステロイド投与を受けた群や肺傷害・多臓器不全からの回復が遅れた群では歩行距離が短い傾向を示したと報告している。さらに、6カ月後の時点で2名いた酸素療法者が、1年後には0名になった(1名が不要となり1名は死亡)。つまり、ALI/ARDSからの生還者にみられる呼吸機能障害は、生還後1年以内においては拡散障害を除いてほぼ回復が期待できるという。しかし、Schellingら¹¹⁾は、平均5年6カ月経過した50名のARDS生還者たちの呼吸機能障害を評価したところ、なお27名に軽度の呼吸機能障害を認めた(内訳は%TLCの低下10名、%FVCの低下2名、1

トピックス

秒率の低下 16 名, DLCO の低下 8 名) と報告しており, 生還後 1 年以内に認められる顕著な回復速度は, その後低下し, 呼吸機能障害が後遺症として慢性化する場合も少なくないことを示唆している。

また, 2000 年 ARDS Network によって, lower tidal volume による人工呼吸管理が予後を改善させるとの多施設共同研究¹³⁾ が発表されて以降, ALI/ARDS に対する人工呼吸管理法は大きく変わりつつある。人工呼吸管理法の違いによって, 生還者の呼吸機能障害に差異が生じるかという点についての関心も集まっているが, 現在までに有意差を示した報告はみない⁶⁾。

4. 神経・筋障害 (neuromuscular dysfunction)

上述の ARDS 生還者の呼吸機能障害は, すべてが肺傷害に直接起因するわけではない。近年提唱されている多臓器不全により引き起こされる末梢神経障害, critical illness polyneuropathy¹⁴⁾ による呼吸筋力の低下の関与も疑われている。この critical illness polyneuropathy は, 多臓器不全発症後 1 週間以上経過してから, 四肢遠位筋優位の筋力低下および萎縮, 深部腱反射の減弱ないし消失, 痛覚・触覚優位の末梢感覚障害を呈し, そして, 脳神経機能は比較的保持されている。重症例では横隔神経が障害されるために, 人工呼吸器からの離脱が遅れることになる。現在では, 全身性炎症反応症候群の神経症状ととらえられている。病理学的には一次性の軸索変性をきたしている。機序は不明であるが, 微小循環障害による虚血の関与が考えられている。特異的な治療法はないが, 原因となった多臓器不全が改善されれば, 末梢神経障害の予後は良好で, 2 週間から数カ月で完全に回復するとされている。呼吸機能障害を評価していく際には注意が必要である。critical illness polyneuropathy

の頻度については, 過小評価されている可能性が高く, 今後は集中治療中においても神経内科医と共同で診療にあたり, 筋電図や神経伝導速度検査を積極的に行い, 神経・筋障害を評価していく必要がある⁸⁾。

さらに, ALI/ARDS の神経・筋障害は低酸素による脊髄前角細胞壊死による脊髄障害やミトコンドリア筋症, 鎮静剤・筋弛緩剤・ステロイド剤多用による筋萎縮・廃用性萎縮等も原因と推定されている。

5. 認知機能障害 (cognitive dysfunction)

認知機能障害とは高次脳機能, 全般的な判断力, 実行機能のいずれかあるいはすべてが障害された状態をいう。重症の ARDS 患者が生還するようになり, 遷延した低酸素血症がおもな原因と考えられる認知機能障害についても注目されるようになってきた。ARDS 生還者の後遺症としての認知機能障害については, 1999 年 Hopkins らによって初めてまとまった報告がなされている¹⁵⁾。Hopkins らは, 退院時および 1 年後に高次脳機能を評価しえた ARDS 生還者 55 名を対象に検討したところ, 退院時には, 全員が何らかの認知機能障害を有していたが, それらは 1 年後においては多くが改善していた。しかし, 一般知能評価としての WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) においてなお基準より低値であったものが 30%, 記憶障害評価としての WMS-R (Wechsler Memory Scale-Revised), RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test), Rey-Osterrieth complex figure test いずれかにおいて基準を下回ったものが 78% いた。そして, それら低値と有意な相関を示したのは, 治療開始時の動脈血酸素分圧であったと報告している。低酸素血症による注意集中障害や記憶障害については, 低酸素血症の程度と海馬の萎縮度が相関するとの報告や, 閉塞性睡眠時無呼吸症候群

図. ALI/ARDS長期生存者のQOL

において低酸素血症の程度と記憶障害の程度との間に有意な相関を認めるとの報告がなされている。なお、低酸素血症以外の原因としては、ARDSの主要な原因疾患のひとつである敗血症に起因する全身性炎症反応症候群に伴い放出されるメディエーターが中枢機能に障害を及ぼす可能性や、集中治療中に使用されるさまざまな薬剤の毒性による可能性、あるいは中枢神経系へのガス塞栓による組織低酸素状態が障害をもたらし可能性なども指摘されている。

6. 外傷後ストレス症候群, depression などの精神神経障害 (psychological dysfunction)

Schellingら¹¹⁾が最初にALI/ARDSに伴う外傷後ストレス症候群が生存者の28%に認められると報告した。その後の報告でも21%~35%のALI/ARDS生還者に本症候群が認められるという。本症候群例には血中コーチゾル値が低く、糖質コルチコステロイドシグナル伝達系異常が想定さ

れている。Depressionの原因はいまだ不明であるが、退院後生存者の1年、2年の経過観察をしたHopkinsら¹⁰⁾によれば1年目で中等度以上のdepressionが16%, anxietyが24%で2年目にはそれぞれ23%, 23%と増加していた。さらに、ICU退院後48カ月まで追いかけたAdhikariら¹⁶⁾によれば41%の症例が中等度以上のdepressionに悩まされているという。つまり、これらの報告は生存年月が長くなればなるほど精神神経障害がでやすいという可能性を示唆している。いずれにしても、精神的障害の頻度は高く、QOLの回復をさまたげている理由でもある¹⁷⁾。

7. 今後の展望

以上、長期生存者のQOLが必ずしも期待どおりに維持されない理由は、呼吸機能障害の回復の遅れ (pulmonary dysfunction) よりも、むしろ、神経・筋障害 (neuromuscular dysfunction)、認知機能障害 (cognitive dysfunction)、そして、うつ病などの精神神経障害 (psychological dys-

トピックス

function) が主であると判明した (図)。今後、

①長期にわたる後遺症が生じやすいリスクを持つ患者および家族を早期に見分けること、②後遺症が生じるメカニズムの解明、そして③予防もしくは緩和を目的とした治療手段の確立が求められる。さらに、急性期の集中治療室でのリハビリテーションを含めての治療手段の相違が長期予後に影響を与えるのかなどリスクファクターの検証も求められる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Bernard GR, et al: The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 818-824, 1994.
- 2) Zamboni M, Vincent JL: Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest* 133: 1120-1127, 2008.
- 3) 多治見公高, 他: 日本呼吸療法医学会 急性呼吸不全実態調査委員会報告書. *人工呼吸* 16: 33-42, 1999.
- 4) 織田成人, 他: 千葉県における急性障害 (ALI)/急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) に関する疫学調査. *日救急医学会誌* 18: 219-228, 2007.
- 5) Brun-Buisson C, et al: Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 30: 51-61, 2004.
- 6) Weinert CR, et al: Health-related quality of life after acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1120-1128, 1997.
- 7) Davidson TA, et al: Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients. *JAMA* 281: 354-360, 1999.
- 8) Herridge MS, et al: Canadian critical care trials group. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 348: 683-693, 2003.
- 9) Orme JF Jr, et al: Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 690-694, 2003.
- 10) Hopkins RO, et al: Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 340-347, 2005.
- 11) Schelling G, et al: Pulmonary function and health-related quality of life in a sample of long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 26: 1304-1311, 2000.
- 12) Neff TA, et al: Long-term assessment of lung function in survivors of severe ARDS. *Chest* 123: 845-853, 2003.
- 13) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: 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: 1301-1308, 2000.
- 14) Bercker S, et al: Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 33: 711-715, 2005.
- 15) Hopkins RO, et al: Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 50-56, 1999.
- 16) Adhikari NKJ, et al: Self-reported symptoms of depression and memory dysfunction in survivors of ARDS. *Chest* 135: 678-687, 2009.
- 17) Davydow DS, et al: Psychiatric morbidity in survivors of the acute respiratory distress syndrome: A systematic review. *Psychosomatic Medicine* 72: 512-519, 2008.