

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：片岡 惇

専攻分野：救急医学

指導教授：藤谷 茂樹

主論文の題目：

Impact of Corrected Minute Ventilation on Mortality in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter, Observational Study Using the J-RECOVER Registry Data

(COVID-19 関連急性呼吸窮迫症候群の機械的換気患者における補正分時換気量と死亡率への影響：J-RECOVER レジストリデータを用いた多施設共同観察研究)

共著者：

Masahiro Konaka, Hiroyuki Ohbe, Koichi Hayashi, Akira Endo, Takashi Tagami, Shigeki Fujitani

緒言

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) は、集中治療における重要な疾患であり、院内死亡率は依然として約 40%と高い。ARDS では肺泡毛細血管の微小循環障害により肺泡死腔が増加し、換気効率が低下することが知られている。肺泡死腔率 (dead-space gas volume/tidal volume: VD/VT) の上昇は死亡率の独立した危険因子とされるが、 VD/VT の測定には呼気終末二酸化炭素の測定を要し、臨床での汎用は困難である。このため、より簡便な指標として補正分時換気量 (Corrected Minute Ventilation: VE_{corr}) が提案され、ARDS においては死亡率との関連が示されてきた。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) においても ARDS を発症するが、その病態の一つとして ACE2 受容体を介した内皮障害や微小血栓形

成が特徴的であり、これが肺胞死腔増加や低酸素血症の増悪に寄与していると考えられる。COVID-19 による ARDS における VEcorr の臨床的意義は報告によって一致せず、その上昇要因や病態生理的背景は十分に解明されていない。本研究では、VEcorr が COVID-19 ARDS 患者の院内死亡率と独立して関連するかを検証するとともに、VEcorr 上昇に関与する病態因子を明らかにすることを目的としている。

方法・対象

本研究は日本全国 66 施設が参加した多施設共同観察研究であり、J-RECOVER (Japanese multicenter study for COVID-19 using real-world data) レジストリを用いて実施された。対象は 2020 年 1 月 1 日～9 月 30 日に入院した 18 歳以上の COVID-19 患者 335 例で、人工呼吸管理を受け、初回血液ガス分析で Berlin 定義による ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$) を満たした症例を含めた。院外挿管例は除外した。VEcorr は「分時換気量 $\times$ 実測 PaCO_2 / 理想 PaCO_2 (40mmHg)」で算出し、初回の換気設定と動脈血ガス値から求めた。主要転帰は院内死亡とした。

解析では、患者背景を生存群と死亡群で比較した後、多変量ロジスティック回帰分析を行い、VEcorr と死亡率の関連を年齢、SOFA スコア、平均気道内圧、罹病期間などの交絡因子で調整した。さらに ROC 解析により死亡予測における VEcorr の最適カットオフ値を算出し、高 VEcorr 群と低 VEcorr 群の臨床的特徴を比較した。また、凝固異常・臓器障害指標 (FDP、D-dimer、AST・ALT・血小板数・年齢の 4 項による Fibrosis-4 (FIB-4) スコアなど) と VEcorr の関連も評価した。

なお本研究は、練馬光が丘病院倫理委員会 (承認 21040802 号) の承認を得たものである。また、観察研究で、既存の臨床情報を使用しているため、インフォームドコンセントは免除されている。

結果

対象 335 例のうち、年齢中央値 68 歳、男性 77.6%、院内死亡率 27.5% (92 例) であった。非生存群は有意に高齢で SOFA スコアが高く、初回 VEcorr も有意に高値を示した〔生存群 7.7 (IQR 6.1- 9.9) vs. 非生存群 8.5 (6.9- 11.0)、 $p=0.019$ 〕。

多変量解析では、VEcorr 上昇が死亡率の独立した危険因子であり、1 単位上昇あたりのオッズ比は 1.11 (95% CI 1.01- 1.23, $p=0.039$) であった。また、年齢、SOFA スコア、平均気道内圧の上昇、症状発現から入院までの期間短縮も死亡の独立因子であった。

ROC (Receiver Operating Curve) 解析により、VEcorr による死亡予測の最適カットオフ値は 8.0 L/min であり、感度 0.615、特異度 0.751、AUC 0.733 であった。VEcorr ≥ 8.0 群は男性比率が高く、ヘマトクリット、乳酸、 PaCO_2 、平均気道内圧、LDH が有意に高値を示した。一方、炎症指標 (CRP) や D-dimer との明確な関連は認めなかった。

呼吸生理学的解析では、 $\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg、 $\text{pH} < 7.25$ 、平均気道内圧 ≥ 15 cmH₂O が高 VEcorr と有意に関連した。さらに、高 VEcorr かつ高 PaCO_2 群では死亡率が顕著に高く (37.2% vs. 15.4%, $p=0.013$)、この傾向は正常 PaCO_2 群では認められなかった。

血液凝固および臓器障害との関連では、FDP (OR 1.13, $p=0.050$) と FIB-4 スコア (OR 1.89, $p=0.009$) が高 VEcorr と独立して関連しており、肺微小血栓形成や全身性内皮障害が VEcorr 上昇の背景にあることが示唆された。

考察

本研究により、COVID-19 ARDS 患者において VEcorr の上昇が死亡率と独立して関連することが明らかとなった。VEcorr は肺泡死腔換気の簡便な代替指標であり、呼吸効率低下を反映する。本研究では、高 VEcorr 群で PaCO_2 や平均気道内圧が上昇しており、換気効率の低下に対する過剰な換気努力が示唆された。特に高 PaCO_2 下で高 VEcorr を示す群では

死亡率が高く、過剰な許容的高炭酸ガス血症 (Permissive Hypercapnia) が不利に作用する可能性があることを示した。

さらに、FDP および FIB-4 スコアとの関連から、肺および全身の微小血管障害・凝固異常が VE_{corr} 上昇の病態基盤として重要であることが示唆された。FIB-4 スコアは元来肝線維化の指標であるが、COVID-19 では内皮障害や炎症反応を反映し、全身性微小血管障害のマーカーとしての有用性が考えられる。これらの結果は、 VE_{corr} が単なる換気効率の指標にとどまらず、COVID-19 特有の血管内皮病変を反映する複合的指標である可能性を支持する。

一方で、本研究にはいくつかの限界がある。第一に、後ろ向き観察研究であり、換気設定の詳細の評価はできなかった。第二に、直接測定による VD/VT との比較は行えなかった。第三に、解析は初回換気設定と血液ガスデータに限定されている。

結論

COVID-19 関連 ARDS において、補正分時換気量 (VE_{corr}) の上昇は院内死亡率と独立して関連しており、特に高 $PaCO_2$ を伴う症例で予後不良を示した。 VE_{corr} は、肺の微小血管障害や凝固異常を反映する指標であり、呼吸管理中のリスク層別化に有用である可能性がある。