

ARDSとステロイド

ARDS : Acute Respiratory Distress Syndrome

施設名 神戸大学医学部附属病院 総合内科

作成者 : 森寛行

分野 : 呼吸器・集中治療

テーマ : 治療

症例

75歳女性

尿路感染・敗血症のため入院治療していたが、肺炎を合併。

呼吸不全を伴いICU入室・人工呼吸器管理を開始。P/F ratio 170となりARDSと診断。

抗菌薬変更でいったんは改善したが、入室6日目に酸素化・画像の再悪化を認め、ステロイド投与を行うか議論になった。

Clinical Question

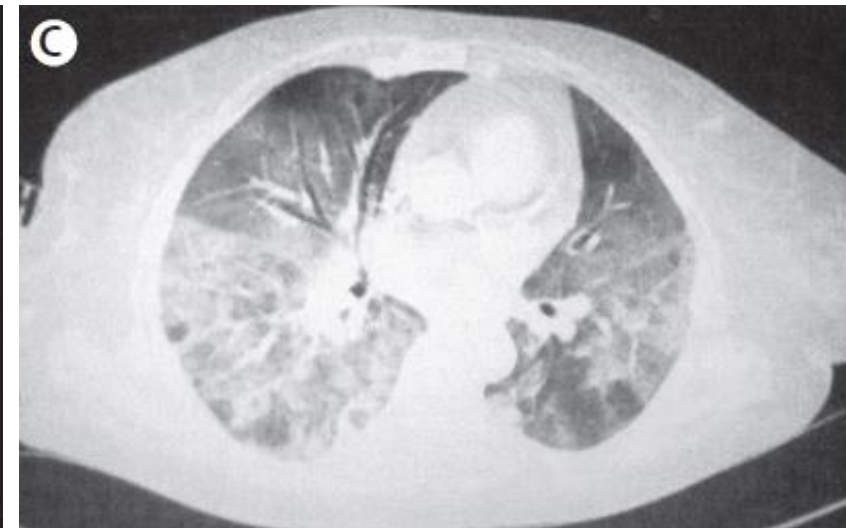
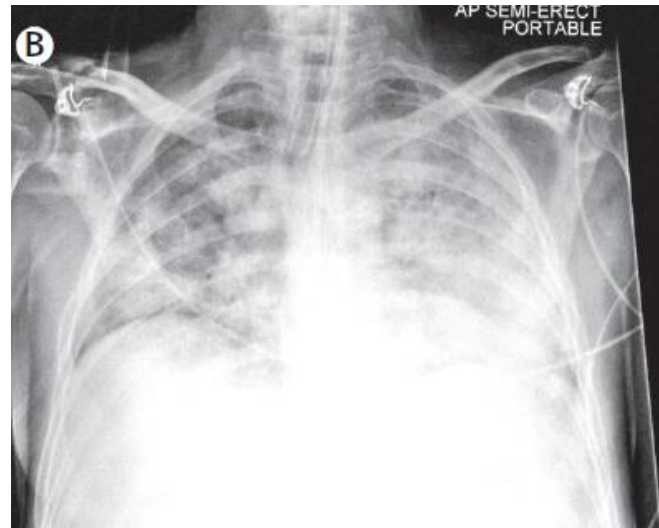
①ARDSとは？有効な治療は？

②ARDSに対してステロイドは有効？

ARDSとは？

炎症に引き続く肺胞傷害によって生じる
非心原性肺水腫の一形態（炎症は肺内でも全身性でもあり）

急性発症の低酸素血症と両側浸潤影を呈し
心原性肺水腫のみでは説明できない



定義 Berlin definition

時期	侵襲や呼吸器症状発症から1週間以内	← 急性発症
画像	胸水・無気肺・結節では説明できない両側浸潤影	← 両側陰影
肺水腫の原因	心不全や大量輸液だけでは説明できない呼吸不全 (疑わしければ心エコーなど客観的評価 → 心原性肺水腫を除外)	← 非心原性
酸素化	P/F比 (いずれもPEEP 5cmH ₂ O以上) 軽症 201~300mmHg 中等症 101~200mmHg 重症 ~100mmHg	← 酸素化の悪化

JAMA. 2012;307(23):2526-2533

1994年のAECC definitionを元に
2012年のBerlin definitionが提唱されている

ARDS 経過

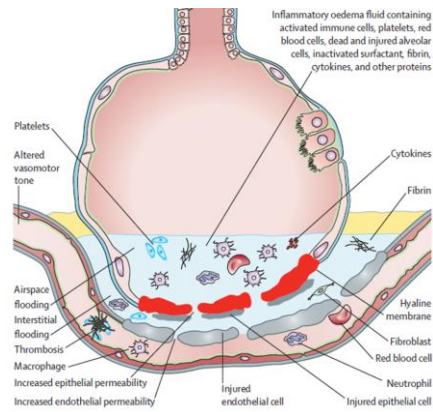
侵襲（肺外/肺内）
敗血症・肺炎など

ARDS

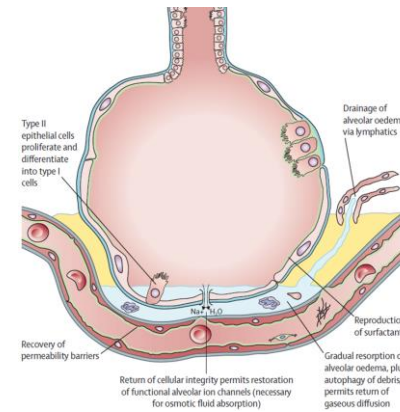
早期

後期

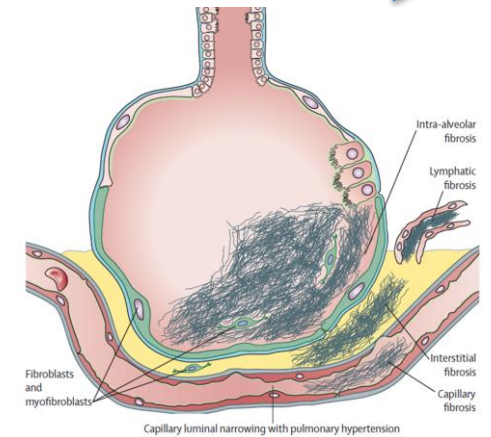
時間経過



浸出期

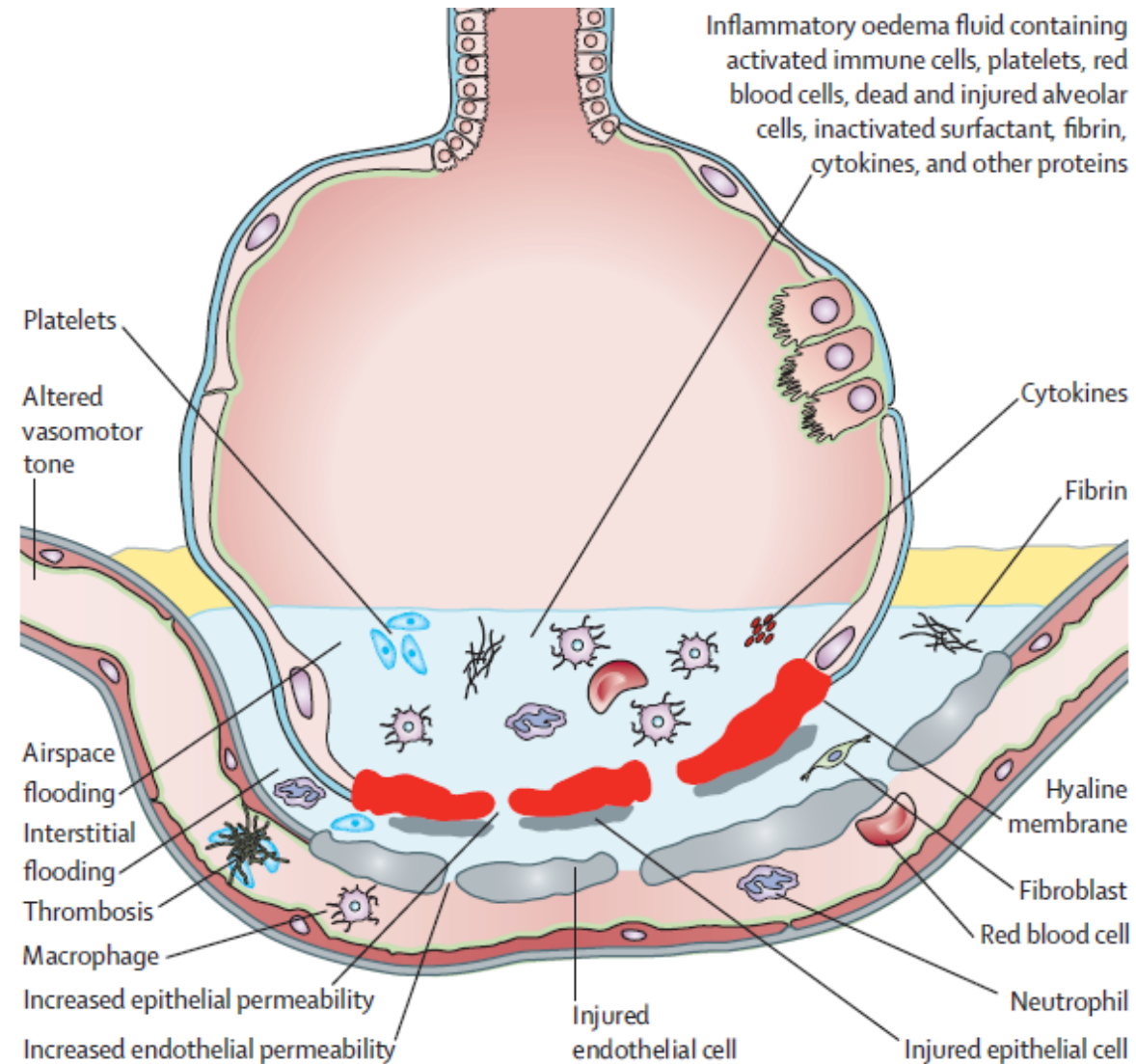


増殖期



線維化期

肺胞図はLancet 2016; 388: 2416-30より



Lancet 2016; 388: 2416-30

ARDS の早期 浸出期

侵襲から約7日間
肺毛細血管内皮・肺胞上皮が傷害
炎症性の浸出液が間質・肺胞にみちる
肺コンプライアンス低下
肺高血圧が生じる

ハリソン内科学4版

血漿中にも炎症メディエーター上昇
予後の悪さと関係している

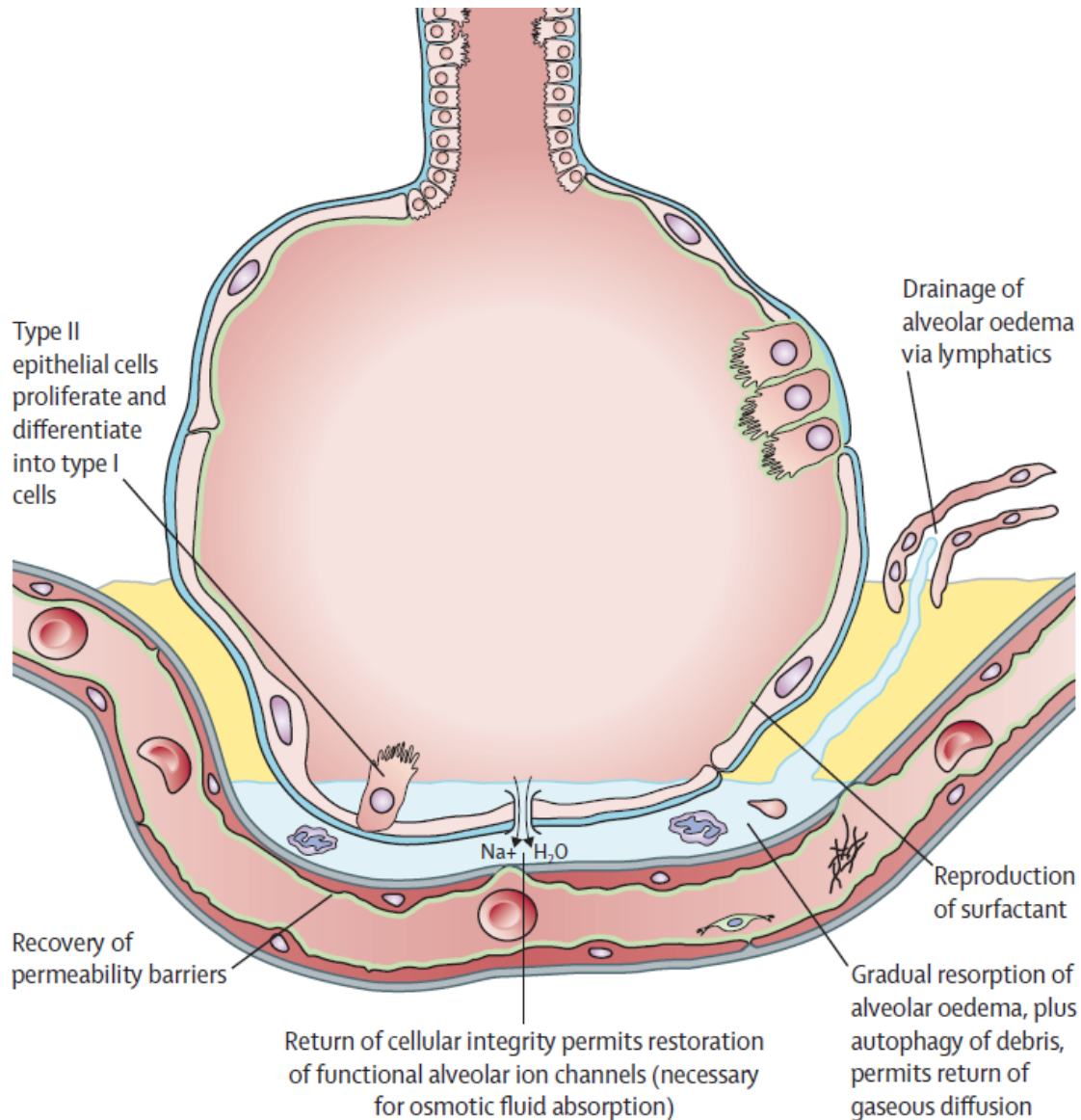
Chest 1995;107:1062-1073.

ARDS 後期 増殖期

発症7~21日頃
肺組織回復の初期・浮腫の改善傾向

II型肺胞上皮細胞の増殖
→I型への分化・
→サーファクタント合成

ハリソン内科学4版



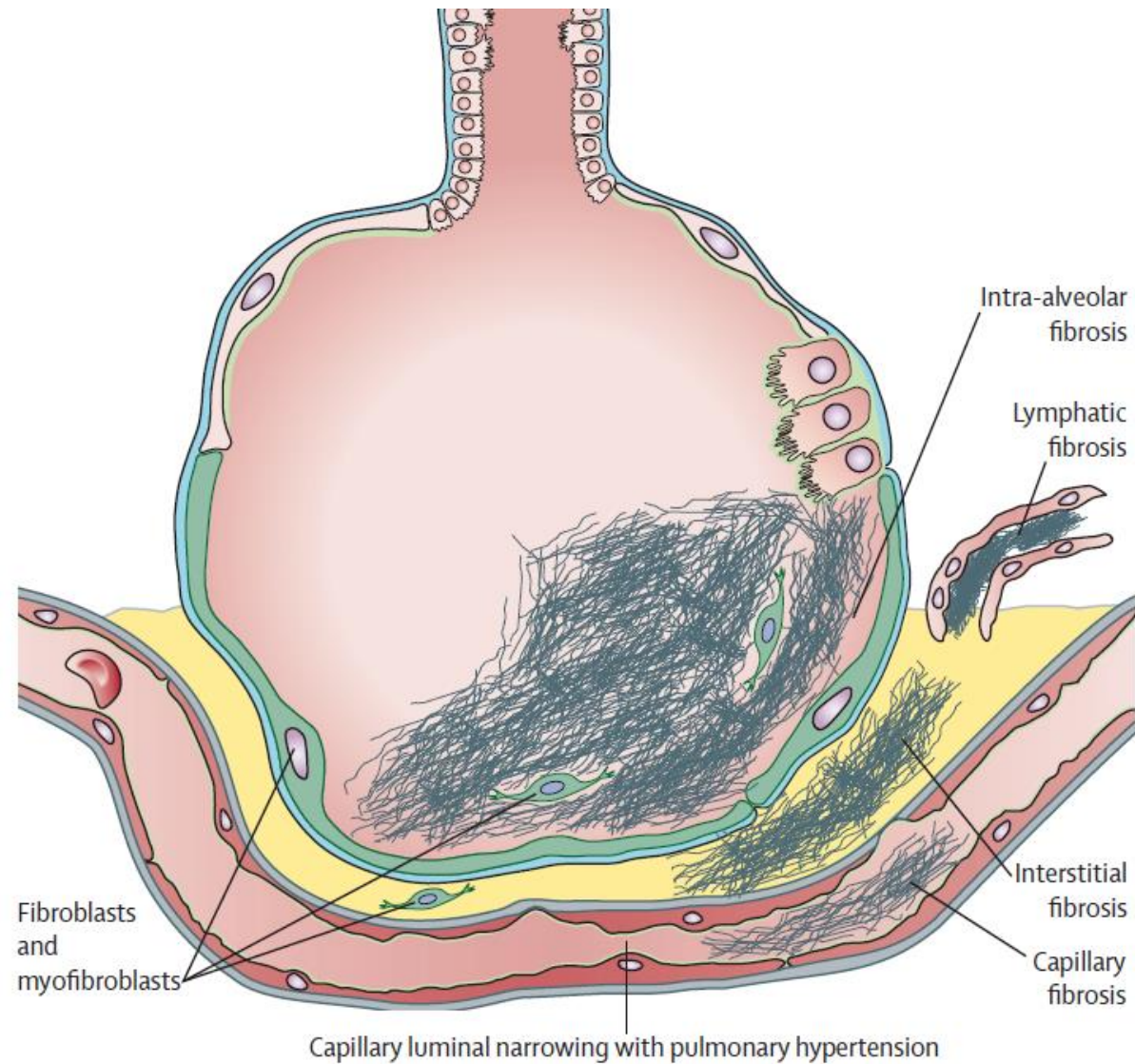
Lancet 2016; 388: 2416-30

ARDS 後期 線維化期

発症3~4週間で回復する場合と
線維化期に移行し長期の酸素療法や
呼吸器補助を要する場合がある

肺胞・間質の線維化
肺細葉構造の破壊・ブラの形成
肺末梢血管線維増殖→肺高血圧

ハリソン内科学4版



Lancet 2016; 388: 2416-30

ARDSに対して有効な治療は？

原疾患の治療

肺保護戦略に基づく換気

腹臥位

ARDSの誘引となった疾患の治療は当然行う
十分にエビデンスの確立した治療は多くはない

ARDSに対して有効な治療

肺保護戦略に基づく換気

1回換気量 4-8ml/kg
プラトー圧 < 30cmH₂O

ATS/ESICM/SCCMガイドライン2017
Strong recommendation

1回換気量 6-8mL/kg
プラトー圧 ≤ 30cmH₂O

ARDS診療ガイドライン2016（日本）
強い推奨
弱い推奨

腹臥位

重症ARDS : > 12h/dayの腹臥位

ATS/ESICM/SCCMガイドライン2017
Strong recommendation

特に中等症・重症例で腹臥位管理を提案
ARDS診療ガイドライン2016（日本）
弱い推奨

ARDSに対してステロイドは有効？

誘引となった疾患に適応があれば使用する

(例:血管炎・肺胞出血からのARDS→ステロイド使用)

炎症反応を制御することで

ARDS発症を防げないか？

ARDSの予後を改善できないか？

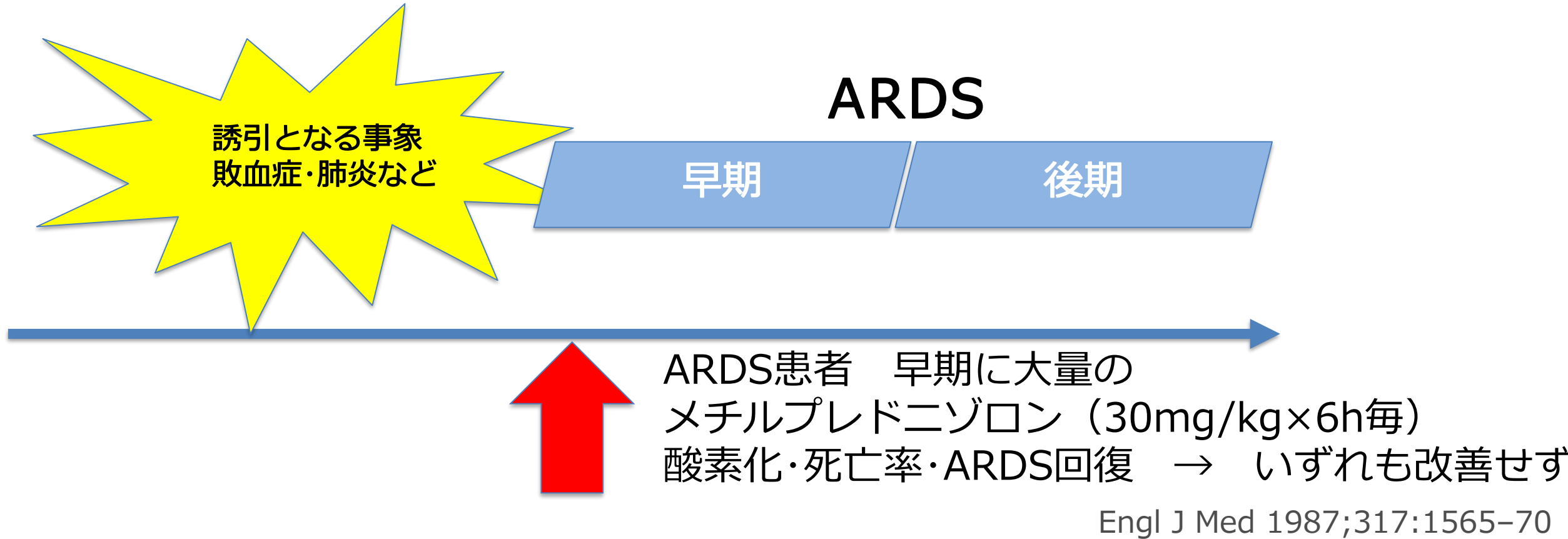
→数々の研究がなされてきた

早期大量ステロイドで ARDS発症予防できる？



早期大量ステロイド → ARDS発症予防はできなかった

早期大量ステロイドで ARDS治療できる？



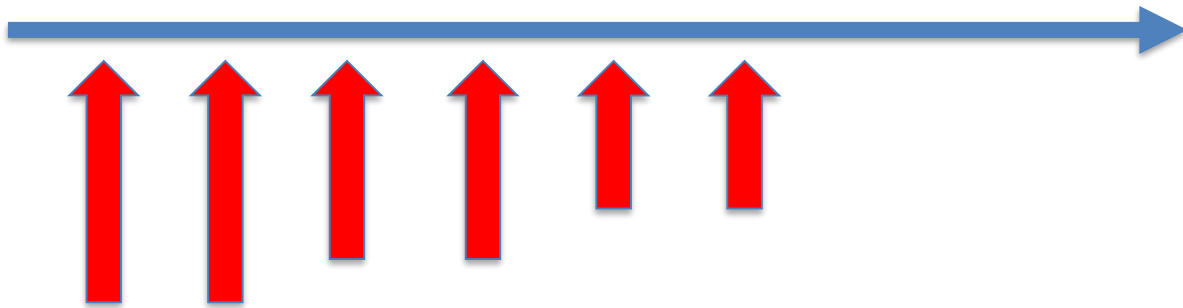
早期大量ステロイド → ARDS予後改善はできなかった

少量ステロイドで ARDS治療できる？

ARDS

早期

後期



大量ステロイド
→ ARDS予防できず
→ ARDS治療できず

少量 + 漸減投与では？

早期ARDSに少量ステロイド

Patient	発症72時間以内のARDS患者91人
Intervention	初回1mg/kgのメチルプレドニゾン その後 1mg/kg/日(持続点滴)×14日間 漸減しながら計28日間投与
Comparison	プラセボ
Outocome	7日目までの抜管またはLISの改善

1997-2002年米国の5病院
二重盲検(2:1割付) RCT

LIS : Lung Injury Score
Xp・PEEP・P/Fratio・肺コンプライアンスの4項目で
評価を行う指標

早期ARDSに少量ステロイド

	ステロイド 63人	プラセボ 28人	Relative risk 95%信頼区間	p値
抜管/LIS改善 day7	44人(69.8%)	10人(35.7%)	1.96(1.16-3.30)	p=0.002
非呼吸器使用日数 day28	16±10	8±10		p=0.001
ICU-survivors	50人(79.4%)	16人(57.4%)	1.39(0.98-1.96)	p=0.03
病院-survivors	48人(76.2%)	16人(57.1%)	1.33(0.94-1.89)	p=0.07

7日までの抜管/LIS 有意に改善

28日までの非呼吸器使用日数 有意に改善

感染症の増加なし

入院中死亡率に有意な改善は示されず

早期ARDSに少量ステロイド

7日目までの抜管

Lung Injury Score 有意に改善

非呼吸器使用日数は延長 感染症の増加なし

しかし

死亡率に有意差なし

後期ARDSに少量ステロイド

Patient	発症7~28日後のARDS患者180人
Intervention	初回2mg/kgのメチルプレドニゾン その後0.5mg/kg×6h毎 ×14日間 0.5mg/kg×12h毎× 7日間 その後数日で漸減
Comparison	プラセボ
Outocome	60日死亡率

1997-2003年 米国25病院
二重盲検 RCT

後期ARDSに少量ステロイド

	ステロイド 89人	プラセボ 91人	p値
60日死亡率	29.2%	28.6%	p=1.0
人工呼吸器free期間 day28	11±9	6±8	p<0.001
60日死亡 (発症7-13日に投与開始)	27%	36%	p=0.06
60日死亡率 (発症 14日以降に開始)	35%	8%	p=0.02

60日死亡率 有意差なし

28日までの非呼吸器使用日数 有意に改善

感染症の増加なし

発症から14日以降に投与開始グループでは
ステロイドで死亡率悪化

後期ARDSに少量ステロイド

60日死亡率に有意差なし
発症14日以後の患者では
ステロイド群で死亡率悪化(post hoc解析)

非呼吸器使用日数はステロイド群で延長
重大な感染症は有意差なし

ルーティーンには推奨しない
発症後期ARDSでは予後悪化するかも

ガイドラインでは・・・

発症後2週間以内の症例に対して
メチルプレドニゾロン1~2mg/kg/day
の使用を提案する

弱い推奨

ARDS診療ガイドライン2016（日本）

ステロイドについて Clinical Question なし

ATS/ESICM/SCCMガイドライン2017

ARDSに対するステロイドは確立された治療とはいえない

症例

75歳女性

尿路感染・敗血症のため入院治療していたが、肺炎を契機にARDS発症。

ICU入室6日目に酸素化・画像の再悪化を認め、メチルプレドニゾン(1mg/kg/日)を開始。

一旦は胸部Xp改善したが、その後再増悪。入室21日目に多臓器不全により永眠された。

Take Home Message

ARDSとステロイド

死亡率改善効果は証明されていない
酸素化や非呼吸器使用日数は改善するかも
→ルーティーンには推奨されない

投与を考慮するならば
少量（メチルプレドニゾン1mg/kg/日）
発症14日後以降の開始は避ける