

第 2 章

**呼吸管理(急性期・慢性期)**

Respiratory management

## Surfactant replacement therapy

## ● 推 奨

呼吸窮迫症候群に対する天然サーファクタントの早期投与と、その反応が不十分な場合の複数回投与は、慢性肺疾患の減少効果があるため推奨される。

根拠の確かさ A

## ● 背 景

1980年、Fujiwaraらの開発した天然サーファクタントが呼吸窮迫症候群（RDS）に著しい効果を示したことで、その後、種々の天然サーファクタントや合成サーファクタントが相次いで開発され、1980年代はそれらを使用したランダム化比較試験（randomized controlled trial；RCT）の時代になった。このRCTは当初、RDSのリスク児に第一呼吸前や出生間もなく予防投与するもの、またはRDSと診断してから生後数時間に治療投与するものと、プラセボとを比較する計画で行われた。予防投与はサーファクタントが均一に分布しやすく、肺損傷を防止し得るという理論の有益性を考慮したもので、治療投与は非RDSへの不必要な治療を避ける意図がある。この結果、いずれの投与方法でもサーファクタント補充療法の効果と安全性が確認された。

続いて、1990年代にはサーファクタント補充療法の最適化を目指して、種々のRCTが進行した。この比較は予防投与と治療投与、予防投与の時間に幅を持たせた早期投与と後期投与、繰り返し投与可能な複数回投与と単回投与、天然サーファクタントと合成サーファクタント、および種類が異なる天然サーファクタント同士について行われた。その結果、RDSに対するサーファクタント補充療法は、天然サーファクタントを用いて生後早期に行い、反

応が十分でない場合は複数回投与することが推奨された。

RDSは慢性肺疾患（CLD）の主要な危険因子であるため、サーファクタントの予防・早期投与によって肺損傷を防止・軽減すれば、RDSに続発するCLDは減少するものと期待されたが、RCTのメタ解析ではCLDが減少するという一定の結果は認められなかった。このため、サーファクタントを注入するときだけ挿管して人工換気を行い、早期に抜管して経鼻式持続性気道内陽圧（nasal-continuous positive airway pressure；n-CPAP）を装着するというRCTまで行われるようになった。

この間、羊水サーファクタントは、ヒト免疫不全ウイルスが混入するリスクがあるため、認可申請しないで製造を中止した。認可された合成サーファクタントは即効性に乏しく、RDSの重症度を改善する効果が劣っているため、ほとんど使用されなくなり、製造を中止したものもある。一方、天然サーファクタントは、サーファクタント蛋白（surfactant protein）のSP-BとSP-Cを含んでおり、これが表面張力低下作用に不可欠であることがわかると、そのアミノ酸配列に類似させたペプチドが作製された。この一つでSP-Bアナログのペプチドを含む第二世代の合成サーファクタントが開発され、そのRCTが2005年に報告された。しかし、RCTを早期に終了した理由や成分の安全性に疑問が持たれており、これはまだ認可されていない。

わが国ではFujiwaraらの報告に続いて、サーファクタントの用量を検討するRCTと、治療投与法でプラセボと比較するRCTが行われ、1987年に世界に先駆けてサーファクテン®（ウシ肺由来の調製天然サーファクタント）が認可された。

## 科学的根拠

### 科学的根拠の詳細

#### 1. サーファクタント 対 プラセボ

##### 1) 天然サーファクタント 対 プラセボ（早産児に対する予防投与）<sup>1)</sup>

8件のRCTを採用した1件のシステマティック・レビューに

より検討された。天然サーファクタント群で気胸と間質性肺気腫、新生児死亡および「生後28日での酸素投与（CLD28）あるいは死亡」の有意な減少を認めた。なお、修正36週での酸素投与（CLD36）に関しては検討していない。

## 2) 天然サーファクタント 対 プラセボ（RDS児に対する治療投与）<sup>2)</sup>

13件のRCTを採用した1件のシステマティック・レビューにより検討されている。RDSを発症した早産児への天然サーファクタントの治療投与は、プラセボ投与群と比較して、気胸、間質性肺気腫、新生児死亡、「CLD28あるいは死亡」に有意な減少を認めた。一方で、動脈管開存症（patent ductus arteriosus；PDA）、未熟（児）網膜症（retinopathy of prematurity；ROP）の発症率に有意差はなかった。CLD36に関しては検討していない。特に、このレビューで扱われている研究の中に、Fujiwaraらによる日本の多施設RCTがあり、マイクロバブルテストを用いてサーファクタント欠乏を診断することで対象となるRDS児を選定している点、サーファクタントとしてはサーファクテン®を用いている点は、日本の現状を反映しており参考になる。この結果、気胸、間質性肺気腫、「CLD28あるいは死亡」、脳室内出血（intraventricular hemorrhage；IVH）に有意な減少を認めている<sup>3)</sup>。

## 3) 合成サーファクタント 対 プラセボ（早産児に対する予防投与）<sup>4)</sup>

7件のRCTを採用した1件のシステマティック・レビューにより検討された。合成サーファクタント群で気胸と間質性肺気腫、新生児死亡の有意な減少を認めた。さらに、有意ではないが、「CLD28あるいは死亡」に減少傾向を認めている。しかし、PDAと肺出血が合成サーファクタント群で有意に増加していた。CLD36は検討していない。

### 【注 釈】

生後28日での酸素投与をCLD28、修正36週での酸素投与をCLD36とした。なお、CLD28、CLD36の定義に酸素投与以外の要素が加わった場合は\*を付けて示し、（ ）にてその要素を説明するものとする。

#### 4) 合成サーファクタント 対 プラセボ（RDS児に対する治療投与）<sup>5)</sup>

6件のRCTを採用した1件のシステマティック・レビューにより検討された。合成サーファクタント群で気胸と間質性肺気腫、PDA、IVH、新生児死亡、CLD28、「CLD28あるいは死亡」、生後1年以内の死亡の有意な減少を認めた。一方、無呼吸は合成サーファクタント群で有意に増加していた。CLD36は検討していない。

## 2. 天然サーファクタント 対 合成サーファクタント

### 1) 天然サーファクタント 対 合成サーファクタント<sup>6)</sup>

11件のRCTを採用した1件のシステマティック・レビューにより検討された。天然サーファクタント群で気胸と死亡率の有意な低下と、「CLD28あるいは死亡」の減少傾向を認めた。CLD36と「CLD36あるいは死亡」には有意差が見られなかった。このシステマティック・レビューは予防投与1件と治療投与10件を検討したもので、天然サーファクタントの予防投与1件においてIVHの増加が見られた。

### 2) 天然サーファクタント 対 蛋白含有合成サーファクタント<sup>7)</sup>

2件のRCTを採用した1件のシステマティック・レビューにより検討された。これらの試験で一次アウトカムとしたCLD36と修正36週の死亡、および「CLD36あるいは死亡」に有意差を認めなかった。しかし、ペプチド含有サーファクタント群で壊死性腸炎（necrotizing enterocolitis；NEC）が有意に少なかった。これは均質性の検定でリスク比の異質性が認められ、統合するデータが一定でないことを表している。

## 3. 投与方法

### 1) 高用量投与（120mg/kg） 対 低用量投与（60mg/kg）<sup>8)</sup>

日本の1件の多施設共同RCTにおいて検討された。これは治療投与を行ったもので、高用量群はa/APO<sub>2</sub>が有意に高値で持続し、また、IVH、CLD（Northwayらのステージ3以上の胸部X線所見を有するもの）、生後30日の酸素30%以上投与、および生後

30日での人工呼吸管理が有意に少なかった。

## 2) 予防投与 対 選択投与<sup>9)</sup>

8件のRCTを採用した1件のシステマティック・レビューにより検討された。予防投与群は気胸と間質性肺気腫、新生児死亡および「CLD28あるいは死亡」が有意に少なかった。CLD36は検討していない。また、IVH、重症IVHに関しても、有意ではないが、予防投与で少ない傾向があった。

このレビューは、選択投与群で投与対象（軽症～重症RDS）や投与時間にばらつきが多い。投与時間は予防投与が生後10分以内であるのに比べて、選択投与が生後3～24時間となっており、その意味では、「早期投与 対 後期投与」の比較になっている点に注意が必要である。特に、日本のような、出生後すぐにマイクロバブルテストを行って、RDSの高リスク群に投与するというような選択投与は検討されていないことは踏まえておくべきである。

## 3) 早期投与（生後2時間以内） 対 後期投与（生後2時間以降）<sup>10)</sup>

4件のRCTを採用した1件のシステマティック・レビューにより検討された。早期投与群で気胸と間質性肺気腫、新生児死亡、CLD36、「CLD36あるいは死亡」の有意な減少と、「CLD28あるいは死亡」の減少傾向を認めた。

このほか、日本の1件の多施設共同RCTにおいて、生後30分以内の投与（早期）と生後4時間の投与（後期）が検討されている。この検討では、早期投与群でRDS重症度の有意な改善と、CLD28、CLD36の有意な減少、および酸素投与日数の有意な短縮を認めた。一方、出血性肺浮腫が早期投与群で有意に多かった<sup>11)</sup>。

## 4) 複数回投与 対 単回投与<sup>12)</sup>

3件のRCTを採用した1件のシステマティック・レビューにより検討された。複数回投与群では気胸とNECが有意に少なく、死亡率が有意に低かった。「CLD28あるいは死亡」に関しては減少傾向を示し、CLD28単独では有意差を認めなかった。CLD36は検討していない。

これとは別に、日本で行われた1件の多施設共同RCTにおいて、治療投与を行ったものについて検討されている。それによる

と、複数回投与群ではRDS重症度の有意な改善とCLD28の有意な減少が認められた<sup>13)</sup>。

#### 4. 早期投与後の短期人工換気 対 選択投与後の人工換気継続<sup>14)</sup>

6件のRCTを採用した1件のシステマティック・レビューにより検討された。これは酸素フードまたはn-CPAPで管理中のRDSを対象としたもので、挿管して早期投与後の短期人工換気群（サーファクタント投与後1時間以内に抜管してn-CPAP装着）は、後期選択投与後の持続人工換気群と比較して、人工換気の頻度とエアリーク、およびCLD28が有意に少なかった。しかし、短期人工換気群はサーファクタント投与対象数と、1人当たりの投与回数が有意に多かった。割付時の吸入酸素濃度（ $F_{I}O_2$ ）で層別化した解析では、 $F_{I}O_2 \leq 0.45$ の群でエアリークとCLD28が有意に少なく、 $F_{I}O_2 > 0.45$ の群では治療が必要なPDAが有意に多かった。

この研究は、サーファクタントの早期投与と選択投与、n-CPAP管理と従来型人工換気（conventional mechanical ventilation；CMV）管理という2つの比較が混在していることもあるが、症例が集まらずに中止したRCTも検討対象に含まれている点で問題がある。

#### 科学的根拠のまとめ

上記の科学的根拠から、サーファクタントの投与は、予防投与でも治療投与でも、非投与あるいはプラセボ投与に比べて、エアリーク（気胸、間質性肺気腫）、新生児死亡、および「CLD28あるいは死亡」の減少に有効であることが実証された。呼吸器以外の合併症に関しては、天然サーファクタントあるいは合成サーファクタントの治療投与で、IVHの減少を認めている点、合成サーファクタントの予防投与でPDAの増加を認めている一方で、合成サーファクタントの治療投与でPDAの減少を認めている点など、結果が一定しておらず、サーファクタントの種類や使用方法が、これらの呼吸器系以外の合併症の発症率に影響を与える可能

性を示唆している。

サーファクタントの種類に関しては、天然サーファクタントは合成サーファクタントよりも有意に気胸と死亡率を減少させ、「CLDあるいは死亡」も減少傾向を示した。一方、SP-Bアナログのペプチドを含む合成サーファクタントの効果については、まだ不明な点が多い。

投与方法としては、予防投与が選択投与よりも有効性が高いという科学的根拠がある。ただし、予防投与群でサーファクタントを必要としない児を少なからず治療する可能性がある。また、日本で広く行われているように、マイクロバブルテストを用いて選択投与であっても生後早期に投与できれば、予防投与と同等あるいはより有効性が高くなる可能性は残されている。マイクロバブルテストは、羊水と胃液それぞれのRDS診断の感度が80%と63%、特異度が100%と99%であり<sup>15)</sup>、非RDSの紛れ込みがほとんどなく選別に優れている。

投与時期に関しては、早期投与が後期投与よりも死亡率の改善やCLDの減少に有効であるが、日本のRCTで認められた出血性肺浮腫には注意が必要と考えられる。投与回数については、複数回投与において単回投与よりも死亡率の低下、「CLDあるいは死亡」の減少傾向を認めた。日本のRCTで、CLD28単独に関しても複数回投与での有意な減少を認めている。

## 解 説

RCTのメタ解析におけるCLD発症率の出し方について、2つの重大な問題が指摘されている<sup>16)</sup>。一つは、CLDのリスクが在胎・体重に反比例して高くなるため、サーファクタント群で死亡率が有意に低下した場合に、生存例の平均体重はサーファクタント群で低くなることが予想される。したがって、この交絡因子の補正が必要というものである。もう一つは、CLD発症率を出す分母が割付された対象数になっていて、これに死亡例が含まれるため、分母はCLD判定時の生存例に限るべきというものである。天然サーファクタントの予防投与とプラセボ、および治療投与とプラ



セボの2つのメタ解析ではCLD発症に有意差が見られていないが、これらで生存例を分母にして計算すると、有意差があるとしている。この問題はほかのメタ解析にも共通したものである。

また、今まで検討されたサーファクタントの質やRCTの計画には次のような問題がある<sup>17)</sup>。

- ①予防投与群は在胎期間で選別している（多くは30週未満）。一方、同じRCT<sup>9)</sup>の治療投与群にはサーファクタント投与の基準外のもの（非RDSと軽症RDS）が42～68%も含まれていた。したがって、予防投与群にも同率の基準外のもが含まれていた可能性が高く、サーファクタントの効果を低く見積もっている可能性がある。日本で施行されたRCTではマイクロバブルテストを行ってサーファクタント欠乏児を選別する方法を採ったため、治療投与群は非RDSを含まなかった。軽症RDSは11%に見られた。
- ②予防投与を出生時あるいは出生直後に行ったRCTでは、Apgarスコア1分値が低値であった。また、合併病態の有無を検索する時間がないため、サーファクタントの効果を正當に評価する試験計画になっていない。未熟な児では周産期仮死や感染症、IVHなどを合併しやすく、これらはサーファクタントの効果に影響を及ぼす危険因子である。わが国の試験ではサーファクタント投与を出生時ではなく、生後30分以内とした。この理由は、サーファクタント投与前にサーファクタント欠乏児を選別するとともに、児の安定化とサーファクタント投与の安全性を図り、さらに、効果判定に影響し得る種々の合併病態を投与前に評価して除外することでRDSの均質性を確保しようとしたためである。
- ③天然サーファクタントにも質的差がある。世界で用いられている天然サーファクタント製剤の表面活性と生理活性を比較した千田らの成績<sup>18)</sup>では、サーファクテン<sup>®</sup>の活性が優れていた。

以上のことから、投与時期と投与回数だけを変えてサーファクタントを投与したわが国のRCTで、早期投与および複数回投与によりCLDの減少が認められた意義は大きい。しかし、出血性肺浮腫が早期投与群で有意に多かった。この原因としてPDAが

考えられ、その早期診断と早期治療が重要と思われる。

ここしばらく古典的なCLDはほとんど見なくなったが、サーファクタントで予防できないCLDが存在することも事実である。サーファクタントの効果を最適化するような周産期管理と、視点を変えたCLDへのアプローチが重要と考えられる。

## 参考文献

- 1) Soll, R. Cochrane Database Syst. Rev. 2000 ;(2): CD000511.
- 2) Seger, N. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2009 ;(2): CD007836.
- 3) Fujiwara, T. et al. Pediatrics. 86(5), 1990, 753-64.
- 4) Soll, R. Cochrane Database Syst. Rev. 2000 ;(2): CD001079.
- 5) Soll, R. Cochrane Database Syst. Rev. 2000 ;(2): CD001149.
- 6) Soll, R. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2001 ;(2): CD000144.
- 7) Pfister, RH. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2007 ;(4): CD006069.
- 8) Konishi, M. et al. Eur. J. Pediatr. 147(1), 1988, 20-5.
- 9) Soll, R. Cochrane Database Syst. Rev. 2001 ;(2): CD000510.
- 10) Yost, CC. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2000 ;(2): CD001456.
- 11) 嶋田泉司ほか. 日本小児科学会雑誌. 106, 2002, 1251-60.
- 12) Soll, R. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2009 ;(1): CD000141.
- 13) 千田勝一ほか. 日本小児科学会雑誌. 106, 2002, 1241-50.
- 14) Stevens, TP. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2007 ;(4): CD003063.
- 15) Chida, S. Surfactant Therapy for Lung Disease. Robertson, B. et al., eds. New York, Marcel Dekker, 1995, 107-20.
- 16) Egberts, J. et al. Lancet. 344(8926), 1994, 882.
- 17) 藤原哲郎. 日本胸部疾患学会雑誌. 32, 1994, 236-49.
- 18) 千田勝一ほか. 日本未熟児新生児学会雑誌. 20, 2008, 1-7.

## 1. 酸素療法における モニタリングの種類

### ● 推 奨

慢性肺疾患を予防するため、あるいは罹患している児の酸素モニタリングとしては、動脈血酸素分圧 ( $\text{PaO}_2$ )、経皮酸素分圧 ( $\text{tcPO}_2$ )、経皮的動脈血酸素飽和度 ( $\text{SpO}_2$ ) それぞれの特徴を踏まえた上で使用することが推奨される。組織への酸素供給量を考える際は、これらに加えて、ヘモグロビン濃度や心拍出量なども加味する必要がある。

根拠の確かさ **C**

#### 【監修者・编者コメント】

$\text{SpO}_2$ や $\text{tcPO}_2$ や $\text{PaO}_2$ のモニターにより慢性肺疾患を減少させるといふ明瞭なエビデンスはないが、酸素投与や人工呼吸管理施行中の児で $\text{SpO}_2$ や $\text{tcPO}_2$ や $\text{PaO}_2$ をモニターすることは、不必要に過剰の酸素を投与することを防止し、低酸素血症を早期発見し、不毛な医療訴訟を回避するというリスクマネジメント上は望ましいと考えられる。

### ● 背 景

酸素を過剰に投与することが未熟（児）網膜症（ROP）の原因の一つといわれるようになり、動脈ラインは動脈血酸素濃度のモニタリングのために広まったが、これによる至適酸素投与に関するトライアルは行われなかった。その後、 $\text{tcPO}_2$ モニタリングや $\text{SpO}_2$ モニタリングにより、侵襲が少ない連続的測定が可能となった。

## 科学的根拠

### 科学的根拠の詳細

酸素モニターの方法の違いによる臨床的アウトカムの差を検討した質の高い研究は少ない。

### 連続的tcPO<sub>2</sub>測定 対 標準的測定群(急性期のみtcPO<sub>2</sub>測定)

連続的な酸素分圧測定の臨床的有用性を検討したランダム化比較試験 (RCT) として、Bancaraliらの行った研究<sup>1)</sup>がある。tcPO<sub>2</sub>による連続的測定群と標準的測定群(急性期のみtcPO<sub>2</sub>測定)とで、患児の死亡率や慢性肺疾患 (CLD)、ROPなどの合併症の発症率などを比較している。対象は1,300g以下の早産児296人で、両群間に死亡率、人工換気期間、酸素投与期間、ROP発症率などに有意差を認めなかった。

### 科学的根拠のまとめ

今のところ、tcPO<sub>2</sub>やSpO<sub>2</sub>などの連続的測定により、CLD、ROP、死亡率などの臨床的アウトカムが改善するという質の高い科学的根拠はない。

## 解説

正常な細胞機能を維持するためには絶え間なく酸素供給がなされなくてはならない。酸素は、主にヘモグロビン(Hb)に結合し、一部は血清に溶存して血液中に拡散している。Hbの酸素親和性は酸素解離曲線で示され、pH、CO<sub>2</sub>、2,3-DPG、体温、HbFなどによって変わることが知られている。酸素供給量(DO<sub>2</sub>)は心拍出量(CO)と酸素含量(CaO<sub>2</sub>)の積で示され、その不足は組織障害につながる。

$$DO_2 = CaO_2 \times CO$$

$$= [(1.34 \times Hb \times SaO_2) + (0.0031 \times PaO_2)] \times CO$$

つまり、組織への酸素供給量は、血中酸素濃度のみでなく、Hb値、心拍出量なども加味して考える必要がある。

酸素モニタリングとしては、 $\text{PaO}_2$ 、混合静脈血酸素飽和度 ( $\text{SvO}_2$ )、 $\text{tcPO}_2$ 、 $\text{SpO}_2$ などがある。 $\text{SvO}_2$ は新生児においては一般的とはなっていない。動脈カテーテル採血による $\text{PaO}_2$ 測定は広く普及しているが、間欠的な測定しかできず、動脈カテーテルの必要性や頻回採血といった問題がある。一方、 $\text{tcPO}_2$ 、 $\text{SpO}_2$ は連続的モニタリングが可能で、広く普及しているが、いずれにも一長一短があり、それぞれの特徴を理解して使用することが必要である。 $\text{tcPO}_2$ は体動に強く、また従来からの酸素投与の指標であった酸素分圧を示しているため理解しやすく、高酸素血症の評価も可能であるという利点がある。その一方で、加温が必要で熱傷の危険性があること、数時間ごとのキャリブレーションが必要であること、循環不全時には皮膚の循環不全から実際よりも低い値を示す傾向があることなどが欠点である。 $\text{SpO}_2$ はキャリブレーションが不要で、皮膚への影響も少ないという利点があるが、体動や自然光によるアーチファクトが多く<sup>2)</sup>、高酸素血症の判定が難しい<sup>3)</sup>などの欠点がある。米国では1997年の報告で、74%以上の施設で $\text{SpO}_2$ が持続的に測定されている<sup>4)</sup>。 $\text{SpO}_2$ による管理を行うようになり、従来推奨されていた酸素分圧値に比べ低い値で管理されている傾向にある<sup>5)</sup>。酸素モニタリングとして、 $\text{tcPO}_2$ 、 $\text{SpO}_2$ などの連続的測定を用いることが臨床的アウトカムを改善するかどうかに関しては十分な科学的根拠はない。

## 2. 酸素投与法

### ● 推 奨

出生後から数週間は経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) を 95%未満で管理することが推奨される。生後数週間以降の SpO<sub>2</sub>目標値に関しては、一定の推奨はない。

根拠の確かさ **C**

### ● 背 景

Northwayらによる気管支肺異形成 (BPD) の報告以来<sup>6)</sup>、原因としての酸素毒性についての報告が多くなされている。酸素が主要因子であることは間違いなく、その使用方法については注意が必要である。一方、酸素投与により低出生体重児においては呼吸状態が安定するとの報告があること<sup>7)</sup>、また低酸素によるさまざまな悪影響も懸念されており、至適酸素投与については現在まだ明らかにはされていないのが現状である。

### ● 科学的根拠

#### ● 科学的根拠の詳細

#### 1. 新生児蘇生時の酸素投与法 (空気 対 100%酸素)

Tanによる2005年の報告<sup>8)</sup>で検討されている。空気による蘇生の群で死亡率の有意な減少を認めているが、対象が主に正常産児であり、CLDやROPに関する検討はなされていない。

#### 2. 新生児期早期 (生後1週間以内) からの酸素投与法

(酸素制限群: restricted 対 酸素寛容群: liberal)

Askieによる2009年のシステマティック・レビュー<sup>9)</sup>の中で検

討されている。これは、1951～1969年に行われた5研究のメタ解析で、酸素制限群と酸素寛容群との比較において両群間の死亡率に差は認めなかったが、酸素寛容群において、全ROP、重症ROPともに発症率の有意な増加が報告されている。ただし、CLDや成長・発達などの長期予後に関する検討はなされていない。古い研究であり、tcPO<sub>2</sub>やSpO<sub>2</sub>の連続的モニタリングによる酸素管理が行われているわけではない。

### 3. 新生児期後期（生後3週間）以降の酸素投与方法 （低SpO<sub>2</sub>管理群 対 高SpO<sub>2</sub>管理群）

慢性期の目標SpO<sub>2</sub>に関するRCTとして、2つのRCTがある。

一つは、修正32週以降に酸素投与を必要とする在胎30週未満の児358人を対象とした多施設二重盲検化RCTで、SpO<sub>2</sub>目標値を低めにするか（SpO<sub>2</sub> 91～94%）、高めにするか（SpO<sub>2</sub> 95～98%）で予後を検討したAskieらの研究<sup>10)</sup>である。高SpO<sub>2</sub>群と比べて、低SpO<sub>2</sub>群は有意にCLD36の減少（RR 1.40 [95% CI 1.15, 1.70]）、在宅酸素療法（home oxygen therapy ; HOT）の減少（RR 1.78 [95% CI 1.20, 2.64]）、酸素投与期間の短縮（MD 17日 [95% CI 12, 23]）を認めた。ただし、人工呼吸管理期間には差を認めなかった（14日 vs. 14日）。全ROP、重症ROP、ROP手術（ablative retinal surgery）で両群間に有意差を認めなかったが、ROP手術に関しては若干低SpO<sub>2</sub>群に多い傾向を認めた（RR 0.54 [95% CI 0.27, 1.10]）。修正12ヵ月時点での成長（体重、身長、頭囲など）や発達障害（全盲、脳性麻痺、精神発達遅滞）に関して有意な差を認めなかった。

もう一つのRCTとして、少なくとも片眼が前閾値ROPと診断された早産児649人を対象としたSTOP-ROP研究<sup>11, 12)</sup>がある。低SpO<sub>2</sub>（SpO<sub>2</sub> 89～94%）管理325人と、高SpO<sub>2</sub>（SpO<sub>2</sub> 96～99%）管理324人とに分けて検討している。研究へのエントリーが修正35.4±2.5週（修正30～48週）であり、ほとんどの対象児がCLD36を有するため、アウトカムとしてCLD36に関しての検討はなされていない。その代わりに、呼吸器関連のアウトカムとして、「肺炎あるいはCLD増悪事象」の評価がなされており、有意差は

ないが、高SpO<sub>2</sub>群に多い傾向を認めている (RR 1.52 [95% CI 0.94, 2.47])。さらに修正3ヵ月時点での入院 (RR 1.86 [95% CI 1.12, 3.10])、利尿薬投与 (RR 1.47 [95% CI 1.16, 1.87])、酸素投与 (RR 1.26 [95% CI 1.05, 1.51])などは、高SpO<sub>2</sub>群に有意に多かった。閾値ROP (レーザー治療や冷凍凝固術の適応となるROP) への進展は、有意差はないが、高SpO<sub>2</sub>管理群に少ない傾向を認めた (RR 0.84 [95% CI 0.70, 1.02], NNT 14.5)。

### ● 科学的根拠のまとめ

蘇生時の酸素投与方法に関する質の高い科学的根拠としては、正期産児を主な対象にした研究しかなく、CLDに関する検討はなされていない。

出生直後から数週間の酸素投与方法、SpO<sub>2</sub>の目標値の設定に関する質の高い科学的根拠としては、1970年以前に行われた古い研究のメタ解析しかないが、両群間に死亡率の有意差を認めず、その一方で、酸素寛容群に明らかなROP発症率の増加を認めている。ただし、CLDなどの呼吸器合併症に関する検討はなく、その点に関しては質の高い科学的根拠はない。

新生児期後期以降 (生後3週間以降) の慢性期のSpO<sub>2</sub>目標値に関しては、低SpO<sub>2</sub>管理群 (95%未満) にCLD36やHOT率の減少を認め、その他の呼吸器合併症の減少傾向も認めた。ただし、眼科的には高めのSpO<sub>2</sub>目標値 (95%以上) のほうが、ROP手術や、前閾値ROPから閾値ROPへの進展を少なくする可能性が示唆された。

### ● 解 説

酸素毒性については、成人ボランティアによる純酸素の吸入で、24時間以内に胸骨下の不快感、胸膜痛、咳、呼吸困難が出現することが示された<sup>13)</sup>。早産児においては、酸素の直接的毒性効果は、毛細管内皮細胞のみならず気管支、肺胞上皮に障害を及ぼし、肺胞浮腫、好中球浸潤、肺胞細胞の増殖および繊維化が起こることが示されている<sup>14)</sup>。



早産児は、子宮内では平均酸素分圧3.2kPa, SpO<sub>2</sub> 70%くらいで成長を維持できている。いくつかの検討では出生後に呼吸障害のない児は93~100%でコントロールされていることが報告されている<sup>15, 16)</sup>。CLDの児に呼吸障害のない児と同様のSpO<sub>2</sub>を維持できるように酸素投与を行うことが本当によいことなのか、また酸素投与することで実際に成長発達などの予後が改善するかどうかは不明である。今日まで、組織に適切な酸素運搬を確保し酸素毒性を回避することのできる適切なSpO<sub>2</sub>または酸素分圧がどのくらいなのか明らかにされていない。

酸素投与の功罪、酸素投与の指標を考える際には、蘇生時、急性期～亜急性期、慢性期などの時期に分けて考える必要がある。

蘇生時の酸素投与の功罪については、近年Saugustadらのグループにより多くの研究がなされており、それも含めてTanらがシステマティック・レビューも行っている<sup>8)</sup>が、これらの検討の対象の多くが正期産仮死児であり、早産児にその結果をそのまま当てはめることはできない。また正常正期産新生児においてSpO<sub>2</sub>が90%以上になる時間は出生後5~8分とされており、早産児はさらに2分程度遅いことも報告されている<sup>17)</sup>。したがってSpO<sub>2</sub>を急激に上昇させる必要はないものと思われるが、許容される範囲がどのくらいなのかについてのデータはない。

急性期から亜急性期（出生後～数週間）のSpO<sub>2</sub>目標値に関しては、CLD予防の観点からは質の高い科学的根拠はない。いくつかの観察研究が有用な情報を与えてくれている。2001年に報告されたTinらの前方視的観察研究<sup>18)</sup>は、4つのSpO<sub>2</sub>にて異なった管理を行うNICUにおける短期予後調査である。酸素飽和度を80~90%に設定した低SpO<sub>2</sub>管理群と94~98%に設定した高SpO<sub>2</sub>管理群とその中間のSpO<sub>2</sub>で管理した2群の計4群の分析である。これによると、成長発達に有意差を認めなかった一方で、人工換気日数および酸素投与日数は、低SpO<sub>2</sub>管理群は高SpO<sub>2</sub>管理群に比べて短かった（7 vs. 21日, 30 vs. 72日）。またSunらはVermont Oxford Networkからのデータを参照し、酸素投与を受けた児において、管理方法が95%以下の施設と以上の施設とで予後の違いを比較した<sup>19)</sup>。それによると生存率には有意な差を認め

なかったが、低SpO<sub>2</sub>管理群のほうがわずかに高い傾向にあり、CLDの発症率は明らかに低SpO<sub>2</sub>管理群のほうが低値であった(27 vs. 53%)。またDeulofeutらも高SpO<sub>2</sub>管理群(100~92%)のほうが、低SpO<sub>2</sub>管理群(93~85%)と比べて、CLDの発症率(51 vs. 35%)、ステロイド使用率(16 vs. 9%)、入院日数(85.9±40.1 vs. 76.5±37.7)のいずれも多いことを報告している<sup>20)</sup>。

これらの観察研究から、CLD予防の観点からは、低SpO<sub>2</sub>管理(おおよそ95%未満)が有用である可能性が高いと考えられる。ただし、低SpO<sub>2</sub>管理は、急性期のPDAや慢性期の肺高血圧症の発症に関するリスクなどが指摘されており、さらに長期的には認知機能、適応能力、適応行動などに関して負の効果がある可能性も危惧されている。これらの疑問点を解決するべく現在、英国、豪州、米国、ニュージーランドを中心にmulticenter RCTが行われており<sup>21)</sup>、その結果で本命題は解決されるかもしれない。

慢性期(出生後数週間経過した後)のSpO<sub>2</sub>目標値に関しては、低SpO<sub>2</sub>管理群と高SpO<sub>2</sub>管理群とを比較した前述のRCT 2つがあり<sup>10~12)</sup>、CLDなどの呼吸器合併症を考えると、低SpO<sub>2</sub>での管理が望ましいと考えられるが、眼科的合併症の増加の危惧もあり、一概にSpO<sub>2</sub>の目標値を設定することはできないと考えられる。今後は、ROPのplus diseaseの有無により、SpO<sub>2</sub>管理目標を設定する戦略の有用性などの検討が必要であろう。

## 参考文献

- 1) Bancalari, E. et al. *Pediatrics*. 79(5), 1987, 663-9.
- 2) Poets, CF. et al. *Pediatric*. 93, 1994, 737-46.
- 3) Bohnhorst, B. et al. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 87, 2002, F217-9.
- 4) Vijayakumar, E. et al. *J. Perinatol.* 17, 1997, 341-5.
- 5) Quine, D. et al. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 94, 2009, F51-3.
- 6) Northway, WHJ. et al. *N. Engl. J. Med.* 276, 1967, 357-68.
- 7) Wilson, JL. et al. *Am. J. Dis. Child.* 63, 1942, 1080-5.
- 8) Tan, A. et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005;(2): CD002273.
- 9) Askie, LM. et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009;(1): CD001077.
- 10) Askie, LM. et al. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 953-61.
- 11) *Pediatrics*. 105(2), 2000, 295-310.
- 12) Lloyd, J. et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003;(2): CD003482.
- 13) Sacker, MA. et al. *Annals of internal Medicine.* 82, 1975, 40-3.
- 14) Weingerger, B. et al. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 191, 2002, 60-7.

- 15) Richard, D. et al. J. Pediatr. 123, 1993, 963-8.
- 16) Ng, A. et al. Arch. Dis. Child. 79, 1998, F64-6.
- 17) Kamlin, COF. et al. J. Pediatr. 148, 2006, 585-9.
- 18) Tin, W. et al. Arch. Dis. Child. 84, 2001, F106-10.
- 19) Sun, SC. Pediatr. Res. 51, 2002, A350.
- 20) Deulofeut, R. et al. J. Perinatol. 26, 2006, 700-5.
- 21) Tin, W. et al. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 92, 2007, F143-7.

## ③人工換気療法における一般的注意事項

### Care for babies with assisted ventilation

#### ● 推 奨

人工換気療法中の児の痛みの緩和に、麻薬系鎮痛薬を使用することは考慮される。

根拠の確かさ **A**

呼吸同調性の人工呼吸器を使用する場合、筋弛緩薬の使用や高二酸化炭素許容法は奨められない。

根拠の確かさ **C**

#### ● 背 景

児の自発呼吸をトリガーしない機械的人工換気法では、児の自発呼吸に同調できないため、しばしばファイティングを起こす。ファイティングが起これると、気胸をはじめとする空気漏出症候群の危険性が高まる。空気漏出症候群を来すと急激に静脈還流が抑制され、脳からの血液の還流も抑制されるため、脳室内出血 (IVH) の危険性が高まる。また、静脈還流の抑制は心拍出量の低下にもつながり、血圧低下、脳虚血などのさらなる合併症につながる。これらの合併症を併発すると、人工換気の期間も延長され、慢性肺疾患 (CLD) の危険性も高まり、死亡率の増加に至る。このような人工換気法の合併症を最小限に抑制するために、麻薬系鎮痛薬により痛みが、筋弛緩薬によりファイティングが抑制される。ただし、麻薬系鎮痛薬は腸管の動きを抑制するため、経腸栄養の遅れや壊死性腸炎 (NEC) の発症が危惧される。一方で、最近の人工換気法は、児の自発呼吸に同調することが可能であり、以前に比べると、ファイティングの可能性は極めて少ない。

一方、CLDの要因の一つにvolutraumaがある。すなわち、1回換気量の増加がCLDの引き金となる。高二酸化炭素血症を許容

する（permissive hypercapnia）ことで、1回換気量を減少させることができる。その結果、CLDの減少、死亡率の低下が期待される。

## 科学的根拠

### 科学的根拠の詳細

#### 1. 麻薬系鎮痛薬<sup>1)</sup>

ランダム化比較試験（RCT）13件を採用した1件のシステマティック・レビューにより検討された。対象は合計1,505人の児である。人工呼吸管理中の新生児に対する麻薬系鎮痛薬の使用において、介入群と、使用しない、偽薬、あるいは非麻薬系鎮痛薬の使用群とを比較した。PIPP（premature infant pain profile）スコアにおいて、麻薬系鎮痛薬使用群は、非使用群に比べて、有意に低い結果を認める（WMD  $-1.71$  [95% CI  $-3.18, -0.24$ ]) も、痛みをアウトカムとする解析では、有意に研究の異質性（研究間のばらつき）を認めた。人工呼吸の期間、新生児死亡率、退院時死亡率、CLD28、CLD36、NEC、IVHの発症率においては有意な差を認めなかった。経腸栄養確立までの時間に関しては、平均1.43日の差を認めるも有意差を認めなかったが、質の高い研究のみメタ解析では平均2.10日で有意差を認めた。

#### 2. 筋弛緩薬<sup>2)</sup>

6件のRCTを採用した1件のシステマティック・レビューにより検討された。人工呼吸管理中の新生児に一律に筋弛緩薬を投与することを介入とし、一律には投与しないことを比較群とした。すべての試験が呼吸窮迫症候群（RDS）のために人工呼吸管理を行っている早産児を対象としていた。

退院時死亡率、気胸発症率、CLD28、CLD36には有意な差を認めなかった。筋弛緩薬使用群に全IVHの有意な減少を認め、重症IVHに関しても減少傾向を認めた。ただし主にRDSへのルチーンのサーファクタント投与が行われていない古い研究、または呼吸器同期性の悪い患児を対象とした研究に基づいていることには

注意が必要である。長期神経発達予後の検討はなく、その他、有意な差を認めるアウトカムはなかった。

### 3. 高二酸化炭素血症許容法<sup>3)</sup>

2件のRCTで、人工呼吸管理中の合計269人の新生児が検討された。人工呼吸療法で、血中二酸化炭素濃度を通常のレベル( $\text{PaCO}_2$ が35~45mmHg)よりも高めを目標として設定するか、一定の低めレベルよりも高めを目標とする方法、あるいは人工呼吸療法で、動脈血pHが通常のレベル(pHが7.35~7.45mmHg)よりも低めを目標として設定するか、一定の高めレベルよりも低めを目標とする方法を介入として検討された。

退院時死亡率、生存児におけるCLD28、CLD36、「CLD36もしくは退院時死亡」などに有意差なく、その他のアウトカムにおいても有意な差は見つからなかった。

## 科学的根拠のまとめ

人工呼吸管理中の新生児に対する麻薬系鎮痛薬の使用は、痛みに対しての効果は部分的に見られるも、結果の解釈には注意が必要である。またその他の死亡、人工呼吸期間、CLD、経腸栄養などの予後には有意な差を認めなかった。

筋弛緩薬使用は、全IVHの有意な減少、重症IVHの減少傾向を認めたが、主にRDSへのルチーンのスーファクタント投与が行われていない古い研究、呼吸器同期性の悪い患児を対象とした研究に基づいている。また、退院時死亡率、CLD、気胸発症率などに関しては有意差を認めなかった。

人工呼吸管理中の新生児に対する高二酸化炭素血症許容法により、短期と長期の予後が改善するという積極的な根拠はなかった。

## 解説

人工呼吸管理中の新生児に対する麻薬系鎮痛薬の使用は、死亡率、人工呼吸期間、CLD、経腸栄養などの予後の改善は期待できない。しかし痛みの緩和には一定の効果があり、痛みの軽減を

図るための使用は考慮される。筋弛緩薬の使用に関しても、IVHの減少効果が示唆されてはいるが、長期予後の評価はなく、近年のRDSに対するサーファクタント使用や呼吸同調性機能を有した人工呼吸器の使用も考慮すると、一律に推奨する科学的根拠はない。また、高二酸化炭素症許容法も積極的には推奨する根拠は乏しい。

### 参考文献

- 1) Bellu, R. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2008 ;(1): CD004212.
- 2) Cools, F. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2005 ;(2): CD002773.
- 3) Woodgate, PG. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2001 ;(2): CD002061.

## Intermittent positive pressure ventilation ; IPPV

## ● 推 奨

新生児の人工換気において従量式換気法が奨められる。

根拠の確かさ B

新生児の人工換気では短い吸気時間が推奨される。

根拠の確かさ B

## ● 背 景

新生児に対する人工呼吸管理では、いかに人工呼吸器関連肺損傷 (ventilator-induced lung injury ; VILI) を防ぐかが極めて重要である。従来は高気道内圧による圧損傷 (barotrauma) が VILIの原因とされてきたが、近年では過剰な1回換気量に伴う肺の過膨脹により惹起される容量損傷 (volutrauma) や、肺胞壁の膨張と虚脱の繰り返しから生じるずり応力 (shear stress) による肺実質の損傷である無気肺損傷 (atelectrauma)、またこれらの物理的刺激に惹起された細胞から産生されたサイトカインなどの炎症性メディエータによって生じる生物学的損傷 (biotrauma) などの総合的な損傷によると考えられている。

VILIを最小限に留めるための人工呼吸管理としては、volutrauma予防ではより少ない1回換気量が、またatelectrauma予防では十分な呼気終末持続陽圧 (positive end-expiratory pressure ; PEEP) による機能的残気量 (functional residual capacity ; FRC) の維持が要求される。しかし、FRCを維持させるための適正なPEEP値や少ない1回換気量とはどの程度なのかという点に関して、十分なエビデンスは得られていない。



## 科学的根拠

### 科学的根拠の詳細

#### 1. 従量式人工換気 対 従圧式人工換気<sup>1)</sup>

4件のランダム化比較試験（RCT）を検討したシステマティック・レビュー1件により検討された。従圧式人工換気と比べて従量式人工換気は、有意にIPPV期間を短縮し、有意ではないがCLD36の減少傾向を認めた。その他の合併症では、気胸、重症脳室内出血（IVH）は従量式人工換気で有意な減少を認め、明らかな有害事象の増加は認めなかった。

#### 2. 吸気時間<sup>2)</sup>

5件のRCTを採用したシステマティック・レビュー1件により検討された。長い吸気時間は、短い吸気時間と比べて、CLD28の発症率には明らかな差がなく、CLD36に関しては検討されていなかった。その他、短い吸気時間の群で、空気漏出症候群の有意な減少を認め、退院前死亡、脳性麻痺、視力障害などに減少傾向を認めた。

#### 3. 高頻度陽圧換気（HFPPV） 対 従来型人工換気（CMV）<sup>3)</sup>

3件のRCTを採用した1つのシステマティック・レビューにて検討された。高頻度陽圧換気（high frequency positive pressure ventilation；HFPPV）群で、有意ではないが死亡率の減少傾向を認めたが、CLD28に関しては明らかな差を認めなかった。ただし、「CLD28あるいは死亡」やCLD36の検討はなされていなかった。その他の合併症では、HFPPV群で気胸、間質性肺気腫の有意な減少を認めた。

#### 【注 釈】

HFPPVは、換気回数を $\geq 60$ /分と高頻度にして、吸気時間を短くするものである。児の能動的呼吸も抑制されるため、同調式人工換気と同様の効果も期待できる。

## 4. その他

PEEPや1回換気量に関する質の高い科学的根拠は認めなかった。

### ● 科学的根拠のまとめ

従量式人工換気は、従圧式人工換気と比べて、IPPV期間の短縮、CLD36の減少傾向を認め、気胸、重症IVHの発症も有意に減少させたことから、従量式人工換気のほうが予後を改善する可能性が示唆された。吸気時間に関しては、短い吸気時間群で空気漏出症候群の減少を認めたが、CLD発症率への影響は明らかではなかった。HFPPVも、死亡率の減少を認めたが、CLD28の減少は認めなかった。その他、肺を守る呼吸器管理の観点から注目されている、高いPEEP圧や小さい1回換気量などがCLDを減少させるかどうかに関しては、質の高い研究を認めなかった。

### ● 解説

従量式人工換気は、従圧式人工換気と比較して、明らかな副作用の発生はなく、IPPV期間、重症IVH、CLD36をそれぞれ減少させる可能性が高い。ただし、研究が少なく、対象者が少ない点、長期的肺機能や神経発達予後の評価がない点に対する考慮が必要と考えられる。

また、用いる人工呼吸器の機種のスเปックとして、あまりに体重が小さい場合には設定が不可能となり得ることや、さらにカフなしチューブの使用によるリークの存在下での従量式人工換気による1回換気量の精度の問題など、現時点の人工呼吸器の技術的な限界も考慮に入れる必要があると考えられる。

一方、短い吸気時間に関しては、根拠となる採用論文が、出生前ステロイド投与、人工肺サーファクタント投与、同調式人工換気などの導入以前である1970～80年代に行われたことに対する注意が必要である。また短い吸気時間とは、多くの論文で0.33～0.5秒であった。

現時点では、過剰な1回換気量よりも少ない換気量のほうがVILI予防に有用とは考えられるものの、1回換気量に対しての

明確な値を示す根拠はなく、過剰な1回換気量をなるべく避けるための方策として従量式人工換気と短い吸気時間が推奨されるが、必ずしもこれらのみで万全なものではなく、その限界も知った上で臨床応用されるべきである。

### 参考文献

- 1) McCallion, N. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2005 ;(3): CD003666.
- 2) Kamlin, CO. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2004 ;(4): CD004503.
- 3) Greenough, A. Cochrane Database Syst. Rev. 2008 ;(1): CD000456.

## Patient triggered ventilation ; PTV

## ● 推 奨

慢性肺疾患への進行のリスクを持つ早産・低出生体重児の呼吸管理において、吸気同調式人工換気療法の一つであるACV/SIMVは、人工換気期間の短縮効果があり、慢性肺疾患（修正36週）を減少させる可能性があり、推奨される。人工換気療法からのウィーニングの際には、ACVが推奨される。

根拠の確かさ B

## ● 背 景

慢性肺疾患（CLD）予防の大きな柱は、人工呼吸による肺障害をいかに最小限に抑えるかである。その観点から、人工換気での換気圧をいかに低く抑え、エアリークなどの合併症を防ぎ、人工換気期間を短縮させるかは重要である。ACV/SIMVなどの吸気同調式人工換気（patient triggered ventilation ; PTV）は、従来型人工換気（CMV）に比して、ファイティングを減らすことで換気圧を下げエアリークなどの合併症を防ぎ、呼吸仕事量を軽減して人工換気期間を短縮させることが期待される。PTVを早産・低出生体重児の人工換気に使用する試みは1990年代半ばより行われてきた。低出生体重児に対する呼吸トリガーの困難さのため、当初は十分な検討が困難な状況であったが、徐々に高性能の人工呼吸器の出現やさまざまなPTVの方法の開発により、効果が早産・低出生体重児においても十分期待できる状況となった。しかしながら、CLDの予防効果については、十分なエビデンスが確立しているとは言い難く、かつ各種のPTVの差異による臨床的な効果に関しては、今後さらなる詳細な検討が必要である。

## 科学的根拠

### 科学的根拠の詳細

#### 1. 吸気同調式人工換気 対 従来型人工換気 (CMV)

##### ACV/SIMV (ACVあるいはSIMV) 対 調節換気<sup>1)</sup>

6件のランダム化比較試験(RCT)を採用した1件のシステムティック・レビューにより検討された。調節換気(controlled mechanical ventilation)と比べて、補助調節換気(assisted controlled ventilation; ACV)/同調式間欠的強制換気(synchronized intermittent mandatory ventilation; SIMV)群では、人工換気期間の有意な短縮を認め、CLD36\* (修正36週の酸素投与あるいは陽圧人工呼吸管理)も減少傾向を認めた。その他の合併症に関しては、両群間に明らかな差を認めなかったが、ACV/SIMV群で、やや死亡率が高い傾向を認めた。

#### 2. 吸気同調式人工換気の比較

##### 1) ACV/PRVCV 対 SIMV<sup>1)</sup>

4件のRCTを採用した1件のシステムティック・レビューにより検討された。両群間で死亡やCLD36\*に明らかな差を認めなかった。ウィーニング期間(hr)のみACV/圧制御従量式人工換気(pressure regulated volume controlled ventilation; PRVCV)群で短縮傾向(MD -42.38 [95%CI-94.35, 9.60])を認めたが、その他、ウィーニング失敗率、抜管失敗率、空気漏出症候群、重症脳室内出血(IVH)などに関しては両群間に明らかな差を認めなかった。

##### 2) SIMV+圧支持(pressure support; PS) 対 SIMV(1研究)<sup>1)</sup>

両群間に、死亡、間質性肺気腫、CLD28、CLD36\*、重症IVHに有意差を認めなかった。

### 科学的根拠のまとめ

CMVと比べて、PTVの一種であるACV/SIMVは、人工換気期間を短縮し、CLD36\*を減少させる可能性が示唆された。ただし、PTVの中で、どの換気法の有効性が高いかどうかに関する質の

高い科学的根拠は認められなかった。SIMVと比べて、ACVのほうがウィーニング期間の短縮傾向があるという点からみて、ウィーニングの際の人工換気法としてはACVが望ましいと考えられる。

## 解説

CLDへの進行のリスクを持つ早産・低出生体重児の呼吸管理において、PTV (ACV/SIMV) は、人工換気期間の短縮効果が有意に認められる。また、CLD36\*を減少させる傾向が示されており、CLDへ進展する可能性のある早産・低出生体重児の人工換気法として推奨される方向性だと思われる。さらに、PTVにはさまざまな様式が開発されてきており、その中で、より早産・低出生体重児における換気方法として有利な換気方法が今後検討されてくると思われるが、現段階では、人工換気期間の短縮効果という点で、ACVがSIMVに比して、より推奨される。今後は、他のPTVの方法との詳細な比較が待たれるところである。

また、PTVについて、これまでにエビデンスの検討が行われている分野は、早産・低出生体重児で生後早期からの使用によるCLDの予防やその他の合併症や予後に関してであり、すでに確立したCLD患児に対する治療法としてのこの換気療法の効果に関しての検討はなく、今後の検討が必要である。

## 参考文献

1) Greenough, A. et al. Cochrane Database Syst.Rev. 2008 :(1): CD000456.

## High frequency oscillatory ventilation ; HFO

## ● 推 奨

慢性肺疾患発症予防のために生後早期からルチーンでHFOを使用することが推奨される。

根拠の確かさ **A**

## ● 背 景

高頻度振動換気 (high frequency oscillatory ventilation ; HFO) は、動物実験によると、適切な肺容量を保ち、atelectraumaが少なく、死腔以下の小さな換気量で換気できるのでvolutraumaも防ぐことができ、慢性肺疾患 (CLD) 発症予防に最適な換気法と考えられる。また、肺胞の過伸展はサーファクタント機能を低下させるので、サーファクタント機能維持の面からもHFOは超低出生体重児の換気法として優れている。

## ● 科学的根拠

## ● 科学的根拠の詳細

## 1. ルチーンHFO/HFJ 対 従来型人工換気 (CMV)

1) ルチーンHFO 対 CMV<sup>1)</sup>

15件のランダム化比較試験 (RCT) を採用した1件のシステマティック・レビューにより検討された。出生後早期にHFO管理としたルチーンHFO群は、CMV群と比べて、CLD36\* (修正36週での酸素投与、あるいは加えて、陽圧換気、CLDの胸部X線所見) が有意に減少し、「CLD36\*あるいは死亡」に関する有意ではないが減少傾向を認めている。その他の合併症としては、ルチーンHFO群にグレード2以上の未熟 (児) 網膜症 (ROP)

の有意な減少を認めている一方で、空気漏出症候群の有意な増加を認めている。重症脳室内出血（IVH）に関しては両群間に明らかな差はないが、ルチーンHFO群に重症IVHの有意な増加が認められる研究もあり、全体としても若干の増加傾向を認めている点には注意が必要である。このシステマティック・レビューの問題点としては、研究間の異質性が高いことであり、この問題を解決するために、さまざまなサブグループ解析（HFOの高容量戦略の有無、通常通りのサーファクタント使用の有無、HFOのタイプ別、肺を守る戦略[CMV]の有無などに関して）を試みている。HFO高容量戦略を用いる場合や通常のコルチコステロイド投与を行っている場合、HFO管理は、CMV管理と比べ、CLD36\*、「CLD36\*あるいは死亡」、ROPを減少させ、重症IVHの危険性も高くないが、空気漏出症候群の危険性は依然高い。また、HFOのタイプとしては、ピストン式を用いることで、CLD36\*、「CLD36\*あるいは死亡」をより一層減らせるかもしれない。

## 2) ルチーンHFJ 対 CMV<sup>2)</sup>

ルチーン高頻度ジェット換気（high frequency jet ventilation；HFJ）では、CMVと比べて、CLD36\*と在宅酸素療法の有意な減少を認めた。その他の合併症には両群間で明らかな差を認めていないが、若干、重症IVH、脳室周囲白質軟化症（periventricular leukomalacia；PVL）に増加傾向を認めている点は注意が必要である。重症IVH、PVLの解析を行っている2研究のうち、HFJの低容量戦略を採用している1研究（Wiswell, 1996）では、HFJ群でPVLの有意な増加、重症IVHの増加傾向を認めていることには注意が必要である。もう一方の研究（Keszler, 1997）は、HFJの高容量戦略と低容量戦略とが混在している研究で、全体としてCLD36\*は有意に減少し、PVLは減少傾向にあり、重症IVHに関しても両群間に差はない（RR 0.97 [0.41, 2.27]）。さらに、この研究を高容量戦略と低容量戦略とで分けたpost-hoc解析では、低容量戦略で重症IVHが多い（3/34 vs. 6/27）ことが示されている。

### 【注 釈】

わが国ではHFJは新生児領域では使用されていない。



## 2. レスキュー-HFO/HFJ 対 CMV

### 1) レスキュー-HFO 対 CMV<sup>3)</sup>

1件のRCTを採用した1件のシステマティック・レビューで検討された。両群間で、新生児死亡に差を認めず、CLD28やCLD36に関しては検討されていなかった。その代わりに、生後30日での間欠的陽圧換気（IPPV）[CLD28に相当]と「生後30日でのIPPVあるいは死亡」が検討されていたが、これにも明らかな差を認めなかった。その他の合併症として、レスキュー-HFO群で、新たな空気漏出症候群の減少を認める一方で、有意な全IVHの増加を認め、重症IVHについても有意ではないが増加傾向を認めた。

### 2) レスキュー-HFJ 対 CMV<sup>4)</sup>

1件のRCTを採用した1件のシステマティック・レビューで検討された。レスキュー-HFJ群で、有意差はないがCLD28の減少傾向を認めた。「CLD28あるいは死亡」やCLD36に関する検討はなされていなかった。このもととなったRCTは、1980年代後半に行われたもので、サーファクタントを使用しておらず、対象も間質性肺気腫を合併した新生児に限定した特殊なものである。

### 科学的根拠のまとめ

呼吸障害のある早産児の初期管理としてHFO/HFJを用いること（ルチーンHFO/HFJ）は、CLD36の予防に有効である。ただし、ルチーンHFO/HFJでは、空気漏出症候群の増加を認めている点、重症IVHに関しても研究により有意な増加を認めている点には注意が必要である。特に、HFO/HFJの低容量戦略がIVHの増加と関連している可能性が示唆されている。一方、CMV管理

#### 【注 釈】ルチーン (elective) HFO/HFJと レスキュー (rescue) HFO/HFJ

ルチーン (elective) HFO/HFJは、呼吸障害のある児に対してははじめからHFO/HFJを用いるもので、レスキュー (rescue) HFO/HFJは、従来型人工換気法 (CMV) で管理されていた児が、CMVで管理困難となってからHFO/HFJに変更するものである。

が困難となっはじめてHFO/HFJとするレスキュー-HFO/HFJに関しては、CLDの予防効果は明らかではなく、それに関する研究が少ないため、その有効性に関する質の高い科学的根拠はない。HFO/HFJとCMVの有効性を比較した研究は数多くあるが、使用するHFO/HFJのタイプ、HFO/HFJの高容量戦略の有無、通常のサーファクタントの使用、肺を守るCMV管理の有無、HFO/HFJを使用するタイミングなどさまざまな因子が絡み合っており、異質性の高い研究間での比較になりやすいことには注意が必要である。

## 解説

CLD予防のためのルチーンHFOは推奨される。IVH、エアリークなどの合併症に関しては、わが国の新生児医療におけるきめ細やかな管理を行えば問題にはならないと思われる。IVH予防のためにはHFOの低容量換気を避け、高容量換気のほうが望ましい。またその上でもやはり、空気漏出症候群には注意が必要である。また、レスキュー使用では、肺損傷をさらに増悪させないためにも、従来型の人工換気法で換気不能になった場合はできるだけ早くHFOでの管理に変更することが推奨される。

## 参考文献

- 1) Henderson-Smart, DJ. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2007 ;(3): CD000104.
- 2) Bhuta, T. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2000 ;(2): CD000328.
- 3) Bhuta, T. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2001 ;(1): CD002974.
- 4) Joshi, VH. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2006 ;(1): CD000437.

## Criteria for extubation and care around it

## ● 推 奨

挿管下CPAP (ETT CPAP) 試行からの抜管を行うことは奨められない。

根拠の確かさ **B**

抜管後の呼吸状態の悪化、抜管失敗を減少させるために、n-CPAP、n-IPPVを使用することが奨められる。

根拠の確かさ **B**

CPAP圧 $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>Oが奨められる。

根拠の確かさ **C**

## ● 背 景

慢性肺疾患 (CLD) の増悪素因の一つとして、気管挿管による長期人工呼吸管理がある。気管挿管による人工呼吸から早期離脱することにより、CLDの発生、増悪を防ぐことが可能となる。しかし、抜管失敗による再挿管の繰り返しは、児の状態を悪化させるだけでなく、かえって長期呼吸管理を必要とする場合もある。早期から経鼻式持続性気道内陽圧 (n-CPAP) を使用することにより、CLDの発生率を減少させ得ることが示されている。抜管後の管理として、n-CPAP、経鼻的間欠的陽圧換気 (nasal-intermittent positive pressure ventilation ; n-IPPV) が使用されることも多い。n-CPAP、n-IPPVの使用により呼吸状態の悪化、抜管失敗を減少させることが期待されている。n-CPAP、n-IPPVの使用にあたっては、腹部膨満などの副作用も考慮する必要がある。

## 科学的根拠

### 科学的根拠の詳細

#### 1. 抜管後n-IPPV管理 対 n-CPAP管理<sup>1)</sup>

3つの研究を採用し、対象者は159人である。そのすべての研究で、n-IPPVとしては患者同調式のもの（同調式経鼻間欠的陽圧換気：synchronized nasal IPPV；SNIPPV）を使用していた。抜管後のSNIPPVは、n-CPAPと比べて、有意に抜管後の呼吸状態悪化の減少（NNT 3 [95% CI 2, 5]）、再挿管の減少を認め、CLD36に関しても、有意差はないが、減少傾向を認めた。ただし、SNIPPV群において、有意差はないが、腹部膨満による絶食が多い傾向にあることには注意が必要である。今回の3研究においては、消化管穿孔の報告はなかった。

#### 2. 抜管後すぐにn-CPAP装着 対 抜管後ヘッドボックスにて酸素投与<sup>2)</sup>

9つの研究を採用し、対象者は726人である。抜管後n-CPAPを使用した群で、有意に抜管後の呼吸状態の悪化（無呼吸、呼吸性アシドーシス、酸素増加の必要性、さらなる人工呼吸管理の必要性）が少なく、再挿管率も少ない傾向があった。サブグループ解析の検討では、メチルキサントシン製剤の使用の有無、抜管時期（生後14日より早い遅いか）、出生体重2,000g未満などでの解析では同様の傾向しか認めなかった。ただし、n-CPAP圧の高低で分けて行った解析では、CPAP圧<5 cmH<sub>2</sub>Oでは、抜管後の呼吸状態の悪化に関して両群間で有意差が消失し、CPAP圧≥5 cmH<sub>2</sub>Oでは、n-CPAP群に抜管後の呼吸状態の悪化の減少を有意に認め、CLD28に関しても減少傾向を認めている。

#### 3. 超早産児における抜管を遅らせること<sup>3)</sup>

ランダム化比較試験（RCT）を1件認めた。重症な先天奇形や酸素化係数（mean P<sub>aw</sub>×F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>/P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>）が10を超えるような、あるいは循環動態・呼吸管理に影響のある状態を除く、在胎24週から27週までの早産児を対象にした。出生後6時間でインフォー

ムドコンセントを得て、無作為に割り付けた。介入群では抜管基準を満たせばすぐに抜管し、遅延群では基準を満たしたあと、約36時間待って抜管した。

抜管基準は、 $tcPCO_2=45\sim55\text{mmHg}$ 、 $SpO_2=87\sim82\%$ を目標とするために、人工呼吸器の設定が呼吸回数30回未満、最高圧 $15\text{cmH}_2\text{O}$ 未満、酸素濃度30%未満であるときとし、再挿管基準はpHが7.1未満、もしくはpH7.2未満かつ $tcPCO_2$ が $65\text{mmHg}$ より大、あるいはバッグによる蘇生が24時間で一度は必要な重症無呼吸発作の場合とした。介入群44人、対照群は42人であった。

成功率、無呼吸発作の頻度、NICU滞在期間、ステロイド使用頻度、CLD36、修正36週以降の死亡率などに有意な差は認められなかった。ただし、修正36週以前の死亡率では、介入群1/44に対し、対照群は6/42で、 $p=0.06$ であった。在胎週数24～27週の早産児において、36時間、抜管のタイミングを遅らせることによる優位性は認めなかった。

#### 4. ETT CPAP試行からの抜管 対 低頻度の陽圧換気からの直接抜管<sup>4)</sup>

3件の研究が含まれた。そのうちRCTは2件である。3件の研究すべてのメタ解析の場合、気管チューブ（endotracheal tube；ETT）CPAP試行からの抜管と比べて、低頻度の陽圧換気からの直接抜管では、抜管後酸素投与は有意に減少したが、総再挿管率や無呼吸発作の頻度に有意差は見つからなかった。しかし、真のRCTのみの解析だと、総再挿管率や無呼吸発作の頻度ともに、直接抜管のほうが有意に低かった。なお、これらの研究で扱っているETT CPAPは6時間以上行った長時間のETT CPAPであり、数十分だけ行う短時間のETT CPAPの有効性の検討はなされていない。

#### ● 科学的根拠のまとめ

抜管後の呼吸管理において、SNIPPVは、n-CPAPと比べて、抜管後の呼吸状態の悪化を減らし、再挿管率を減少させる。CLD36に関しても減少させる可能性がある。一方で、SNIPPV

は絶食を必要とするような腹部膨満を来す傾向を認めており、以前の消化管穿孔との関連の指摘もあることから、腹部所見には注意して使用する必要がある。

早産児の間欠的陽圧換気からの抜管に際しては、ヘッドボックス内酸素投与に比べて、n-CPAPを使用したほうが、抜管後の呼吸状態悪化を減少させ、再挿管率も減少させる可能性が高い。ただし、使用するn-CPAP圧は5 cmH<sub>2</sub>O以上のほうが有効かもしれない。また、抜管後すぐにn-CPAPを使用しなくても、ヘッドボックス管理で、呼吸状態悪化時にn-CPAPを使用する方法（救護的n-CPAP）は、抜管後すぐにn-CPAPを使用する方法と比べて、有効性は同等である可能性はある。

在胎週数24～27週の早産児において、36時間、抜管のタイミングを遅らせることによる優位性は認めなかった。

長時間のETT CPAP試行からの抜管に比べて、低頻度の陽圧換気からの直接抜管は、総再挿管率や無呼吸発作の頻度が有意に低かった。

## 解説

抜管後の呼吸状態の悪化、抜管失敗を減少させるために、n-CPAP、n-IPPVを使用することが奨められる。n-CPAPの圧による有効性の差も見られるため、CPAP圧 $\geq$  5 cmH<sub>2</sub>Oが奨められる。

## 参考文献

- 1) Davis, PG. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2001 ;(3): CD003212.
- 2) Davis, PG. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2003 ;(2): CD000143.
- 3) Danan, C. et al. Pediatr. Pulmonol. 43(2), 2008, 117-24.
- 4) Davis, PG. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2001 ;(4): CD001078.

## ⑧ 経鼻式持続陽圧換気： n-CPAP/n-IPPV

nasal CPAP/nasal IPPV

### ● 推 奨

蘇生後も呼吸管理が必要な早産児においては、慢性肺疾患予防のために、挿管した上での間欠的陽圧換気よりも、n-CPAP/n-IPPVが推奨される。ただし、呼吸窮迫症候群罹患児に対しては早期にサーファクタントを投与することも重要であり、早期に挿管管理を行い、サーファクタントを投与した後に、早期に抜管してn-CPAP/n-IPPVを行うことも推奨される。

根拠の確かさ **B**

n-CPAP/n-IPPVの際には気胸の発症に注意することが推奨される。

根拠の確かさ **C**

n-IPPV管理を行う際は、腹部症状の悪化に注意することが推奨される。

根拠の確かさ **C**

### ● 背 景

歴史的に、早産・低出生体重児に対して用いられる呼吸管理方式は、救命を第一義とした黎明期から転じて、肺保護戦略としてはどうかという長期予後を見据えた観点からのアプローチが重視されるようになった。経鼻式持続性気道内陽圧（n-CPAP）は、自発呼吸を最大限生かした状況下で吸気・呼気の全相に陽圧をかける呼吸法であり、非侵襲的な補助換気法として以前から用いられてきたものである。これを気管挿管でなく経鼻的に行うメリットは以下の3点にあり、その意義は大きい。

①気道抵抗が少ないことによる呼吸仕事量の軽減。

②気管挿管手技自体の回避.

③挿管管理に伴う気道感染、気道損傷（声門下狭窄、肉芽形成、壊死性気管気管支炎およびそれに続発する気管気管支軟化症や気管気管支狭窄）の回避.

近年、単に陽圧下に自発呼吸を行わせるn-CPAPのみならず、経鼻式に陽圧換気を行う経鼻的間欠的陽圧換気（n-IPPV）が併せて有用であると評価されるようになってきていることから、ここでは経鼻式持続性気道内陽圧という用語でなく、経鼻式持続陽圧換気というより、広義の用語を使用する.

現在、n-CPAPおよびn-IPPVは、そのデバイスとして使用できるものとして種々の形状の鼻プロングや鼻カヌラ以外に、鼻マスク、鼻咽頭チューブがある。ジェネレーターとしても、特別な機器を用いずに酸素・空気混合器、加温加湿器、陽圧発生装置を組み合わせる簡便な方法から、専用機を用いる方法、さらにリーク補償が可能なより高機能な人工呼吸器で行う方法まで多様化してきている。本書では、種々のn-CPAPの中から、特にn-DPAPと称される方法を本稿から独立して扱っている。この方法をも含めて、n-CPAPといってもデバイスやジェネレーターによって特性に大きな幅があり、実際の臨床応用にあたっては、それぞれの特性について把握した上で活用されたい。

## 科学的根拠

### 科学的根拠の詳細

#### 1. 蘇生後のn-CPAP管理 対 挿管管理<sup>1)</sup>

1件の多施設共同ランダム化比較試験（RCT）で検討された。対象は25～28週台の早産児で、蘇生後も人工呼吸管理が必要な児である。蘇生後のn-CPAP管理は、挿管した上での間欠的陽圧換気（IPPV）管理と比較して、CLD28、「CLD28あるいは死亡」、<sup>1)</sup>「CLD28\*（生後28日での酸素投与あるいは人工呼吸器の使用）あるいは死亡」に有意な減少を認め、CLD36、「CLD36あるいは死亡」、<sup>1)</sup>「CLD36\*（修正36週での酸素投与あるいは人工呼吸器の使用）あるいは死亡」に有意ではないが減少傾向を認めた。新生



児死亡、修正36週までの死亡などは明らかな差を認めなかった。その他の合併症としては、n-CPAP群で気胸の有意な増加を認めただけは明らかな有害事象の増加を認めなかった。ただし、サーファクタント投与割合が有意にn-CPAP群で少なく、そのことが、n-CPAP群での気胸の増加と関連している可能性がある。

その点に関しては、別の1件のRCT<sup>2)</sup>で、全例挿管してサーファクタントを投与した後に、すぐに抜管してn-CPAP管理する群と従来型人工換気(CMV)管理を続ける群とを比較した研究がある。気胸などの空気漏出症候群の発症にも差を認めなかったが、CLD28やCLD36にも明らかな差を認めず、症例数が少ないために差が出なかった可能性がある。

## 2. 早期サーファクタント投与後の短期人工換気 対 選択的サーファクタント投与後の持続的人工換気<sup>3)</sup>

6つのRCTを採用した1つのシステマティック・レビューにより検討された。対象は呼吸窮迫症候群(RDS)のリスクの高い早産児である。早期サーファクタント投与後の短期人工換気群(サーファクタント投与後すぐに抜管してn-CPAP装着)は、選択的サーファクタント投与群と比較して、有意に人工換気依存性(サーファクタント投与1時間以降)の減少、空気漏出症候群とCLD28の発症率の減少を認めた。その一方で、早期サーファクタント投与群では、有意ではないが治療を要する動脈管閉存症(PDA)の発症頻度が高い傾向にあった。ただし、この研究は、サーファクタントの予防投与と選択的投与、n-CPAP管理とCMV管理という2つの比較が混在している点で、結果の解釈には注意が必要である。

## 3. RDS児におけるn-CPAP 対 n-IPPV<sup>4)</sup>

1件の単施設のRCT(対象84人)により検討された。RDSを発症した児の呼吸管理として、n-IPPVはn-CPAPと比べて、治療失敗により挿管となる頻度が有意に少なく、CLD36の発症率も有意に少なかった。その他、気胸、脳室内出血(IVH)、消化管穿孔などの合併症には両群間で明らかな差を認めなかった。有

意差はないが、n-IPPV群のみ壊死性腸炎（NEC）の発症（2人/43人）を認めたが、これは以前よりn-IPPVと消化管穿孔との関連が指摘されていることと併せて注意が必要である。

#### 4. RDS児への治療的CPAP 対 標準的治療（主に酸素投与）<sup>5)</sup>

3件のRCT（n-CPAPが1件、mask CPAPが2件）を採用した1件のシステマティック・レビューにて検討されている。治療的CPAP群（すでにRDSを発症している児が対象）は、死亡率に有意な減少を認めた、CLD28単独では明らかな差を認めず。その他の合併症に関しては、CPAP群で、有意ではないがやや気胸が多い結果であった（元論文ではCPAPに加えて、CNP [持続的陰圧呼吸法] も解析しているが、ここでは省略した）。

#### 5. 予防的n-CPAP 対 選択的n-CPAP/IPPV<sup>6)</sup>

2件のRCTを採用した1件のシステマティック・レビューにて検討されている。予防的n-CPAP（生後早期のRCT）と、選択的n-CPAP/IPPV（RDSを発症した児に対して選択的にCPAP、IPPVを使用）の比較では、予防的n-CPAP群で、有意ではないがCLD28に増加傾向を認めた。死亡率、CLD36には明らかな差を認めなかった。その他の合併症に関しては、有意な差はなかったが、予防的n-CPAP群で全IVH、重症IVHの増加傾向と、NECの減少傾向を認めた。

#### 6. 出生早期のsustained inflation (SI) +n-CPAP管理 対 マスクバギング+選択的IPPV<sup>7)</sup>

1件のRCTにより検討された。出生後早期の早産児の呼吸管理において、sustained inflation (SI) を用いて肺を開き、n-CPAP管理とする方法（SI群）と、マスクバギングにて肺を開き、呼吸が安定しない場合は挿管してIPPV管理とする方法（従来群）とを比較したところ、SI群のほうが、中等症から重症のCLD28を有意に減少させた。

## 科学的根拠のまとめ

RDSを発症している早産児の呼吸管理においては、挿管した上でIPPV管理と比較して、まずはn-CPAP管理とするほうが、慢性肺疾患(CLD)の発症率の減少のために有効である。また、n-CPAP管理で気胸の増加を認める点には注意が必要であるが、n-CPAP群に早期にサーファクタントを投与することで気胸を減少させることができることが示唆されている。さらに、n-CPAP管理と比べて、n-IPPV管理はCLDを減少させる可能性が高いが、消化管合併症との関連も指摘されており、注意が必要と考えられる。

早産児全例に予防的にn-CPAPを使用することは、RDSのある児のみに選択的にn-CPAPを行うよりも有効であるという科学的根拠はなく、有意ではないがIVHの増加を認めていることは注意が必要である。

## 解説

科学的根拠から、n-CPAP管理にCLDを減らす効果があることは明らかとも思われるが、有意差がない研究も見られるところから推奨としては条件を付けて中等度に留めた。またn-CPAPと関連したサーファクタント補充の減少と気胸の増加の関連が示唆されているところから、必要な症例にはサーファクタント補充を行うことに触れておく。

合併症に関しては、予防的n-CPAP群において有意に気胸のリスクの上昇が認められる、また有意ではないがIVHとPDAとを増加させているn-IPPV管理の場合、有意ではないが壊死性腸炎の発生が認められるとの報告がある。有意とされた合併症については弱い推奨として注意を喚起すべきであろう。

## 参考文献

- 1) Morley, C.J. et al. N. Engl. J. Med. 358(7), 2008, 700-8.
- 2) Tooley, J. et al. Acta. Paediatr. 92(10), 2003, 1170-4.
- 3) Stevens, T.P. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2007;(4): CD003063.
- 4) Kugelman, A. et al. J. Pediatr. 150(5), 2007, 521-6, 526.e1.

- 5) Ho, J.J. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2002 ;(2): CD002271.
- 6) Subramaniam, P. et al. 2005 [updated 2005; cited] ; Available from : <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD001243/frame.html>.
- 7) Te Pas, AB. et al. Pediatrics. 120(2), 2007, 322-9.

### ● 推 奨

低出生体重児の急性期管理において、ルチーンに従来型n-CPAPよりもn-DPAPを使用することは奨められない。

根拠の確かさ **C**

低出生体重児の抜管後管理において、従来型n-CPAPよりもn-DPAPを使用することは奨められる。

根拠の確かさ **C**

### ● 背 景

新生児の肺の虚脱を防止して、呼吸障害を軽減・治療する方法に経鼻式持続性気道内陽圧（n-CPAP）がある。n-CPAPには、患児へ装着するプロングの方式や陽圧発生装置の方式の組み合わせによりさまざまな種類があるが、そのうちの一つにInfant Flow System（IF CPAP）と呼ばれる方式があり、日本においても広く使用されている。IF CPAPは、日本においては、一般に呼気吸気変換方式経鼻式持続陽圧呼吸（n-DPAP）と呼ばれているが、これは日本独自の呼び方である。n-CPAPは気管挿管を回避できるものの、自発呼吸下での呼気抵抗の増加により呼吸仕事量が増加することが問題であったが、n-DPAPは、その特殊な構造により、呼吸仕事量の軽減が期待されている。

n-DPAPでは、吸気回路からのジェット気流によって持続陽圧が維持され、呼気時には容易にジェット気流の方向が呼気側に曲がりつつ（コアンダ効果と呼ばれる）陽圧を維持することで、呼気抵抗を軽減するため、呼気努力が極めて少なく済むのが特徴である。実際、早産児において、通常のn-CPAPと比較して、n-DPAPのほうが肺容量維持能が高く、呼吸仕事量が少ないことが示されている<sup>1, 2)</sup>。n-DPAPには、細いジェット気流を発生さ

せる装置（ジェネレーター）が必要で、鼻に装着するプロングと一体で使用される。このジェット気流の発生のために、ジェネレーターの前の吸気側回路には高い内圧（120cmH<sub>2</sub>O）が用いられており、加湿器などにより回路にかかる内圧で外れないようにする注意が必要である。

n-DPAP/n-CPAPともに、その使用方法には、weaning use<sup>3)</sup>とearly use<sup>4)</sup>の二通りがある。

Weaning useでは、気管挿管による人工換気療法からの離脱後、無気肺、無呼吸を防ぐためにn-DPAPを使用する。早期抜管の可能性が示唆される。

Early useでは、出生直後から呼吸障害を認める児に対し、発症後十分な自発呼吸が認められれば、この時点からn-DPAPを使用する方法である。

どちらの方法も鼻へのプロング装着が必要で、鼻に適合すれば、呼吸障害にかかわらず使用が可能である。n-CPAPについても同様である。

n-DPAPのベースラインレベルに2～3 cmH<sub>2</sub>O高いレベルのCPAP圧をかけた二相性陽圧と、深呼吸の持続時間、深呼吸の頻度とを加えたSIPAPがある。標準的に持続時間1秒、深呼吸回数は30回に設定される。機能的残気量を増大して、呼吸仕事量を軽減するため、早産児のガス交換の改善が得られる可能性がある。

なお、n-CPAPそのものの有用性の検討に関しては、n-CPAPの項で行われており、n-DPAPを用いた研究も、他のn-CPAP方式とまとめてそこで検討されているが、それらのn-DPAP研究に関しては、この項では省略することとする。ここでは、n-DPAPの有用性を他のn-CPAP方式と比較して検討することとする。

## 科学的根拠

### 科学的根拠の詳細

#### 1. 急性期管理におけるn-DPAP管理 対 その他の従来型n-CPAP管理

これに関しては、質の高い科学的根拠は見つからなかった。

## 2. 抜管後管理としてのn-DPAP管理 対 その他の従来型n-CPAP管理<sup>5~7)</sup>

慢性肺疾患（CLD）を含む臨床的アウトカムを検討している研究として、2件のRCTが見つかった。ともに文献5のシステマティック・レビューで採用されているRCTである。

1件<sup>6)</sup>は、1,250g未満の早産児を対象として、n-DPAP管理とMedicorpプロングを用いたn-CPAP管理とを比較した研究で、抜管後のn-DPAP管理は、Medicorpプロングを用いたn-CPAP管理と比較して、有意に抜管失敗を減少させたが、死亡率やCLD36発症率には差を認めなかった。ただし、CLD28発症率や在宅酸素療法（HOT）の割合に関しては有意ではないが減少傾向を認めた。

もう1件<sup>7)</sup>は、1,000g未満の超低出生体重児を対象として、n-DPAP管理とINCAのプロングを用いたn-CPAP管理とを比較した研究で、抜管後のn-DPAP管理は、INCAプロングによるn-CPAP管理と比較して、酸素投与期間や入院期間を有意に減少させるが、抜管成功率、死亡率、CLD36などには差を認めなかった。

### ● 科学的根拠のまとめ

早産児の急性期管理において、従来型n-CPAPと比較したn-DPAPの有用性に関しては、質の高い研究は見つからなかった。

早産児の抜管後管理において、従来型n-CPAPと比較したn-DPAPの有用性に関しては、2件のRCTで検討されているが、抜管成功率に関しての結論は一定でなく、死亡率やCLD36発症率などにも有意差を認めていない。ただし、1件のRCT<sup>6)</sup>では、有意ではないがCLD28やHOTの減少傾向を認めており、1件のRCT<sup>7)</sup>では、酸素投与期間や入院期間の有意な減少を認めている点は、n-DPAPの有意性を示唆している可能性はある。

### ● 解説

人工肺サーファクタントが普及する以前は、呼吸窮迫症候群（RDS）治療にn-CPAPが使用され、肺の虚脱を防止しながら新

生児の呼吸を補助することで救命率を向上させた。n-DPAPは持続陽圧の発生方法は異なるものの、肺に対して陽圧を維持し、肺胞の虚脱を防止する点では同様の効果を持っており、n-CPAPの一種と考えてよい。

従来型n-CPAPと比較したn-DPAPの優位性に関して、急性期管理においては質の高い研究はない。抜管後管理においては、n-DPAP使用により、死亡率やCLD発症率が改善することは示されていないが、抜管成功率、酸素投与期間、入院期間などが改善する可能性は示唆されている。また、呼吸生理学的アウトカムではあるが、n-DPAPが呼気抵抗の軽減に有効であることは示唆されていることから、特に体重が小さく、在胎期間が短い児でn-DPAPの有効性が高い可能性はあると考えられる。

根拠の確かさはCであり、コントロールスタディに関する論文に乏しいのは事実であるが、わが国ではn-DPAPによる脳室周囲白質軟化症（PVL）/CLDの発症予防に関する多施設共同研究による厚生科学研究報告書<sup>8)</sup>がある。また機器が広く使用されていることから、今後この機器に関する多施設共同試験などが行われ、成果が報告されることが期待できるものと考えられる。

## 参考文献

- 1) Courtney, SE. et al. *Pediatrics*. 107(2), 2001, 304-8.
- 2) Pandit, PB. et al. *Pediatrics*. 108(3), 2001, 682-5.
- 3) Davis, P. et al. *Paediatr. Child Health*. 35(4), 1999, 367-71.
- 4) 戸劭創. 厚生科学研究費補助金総合的プロジェクト研究分野子ども家庭総合研究事業「後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究」(主任研究者：小川雄之亮) 分担研究. 1999, 27-32.
- 5) De Paoli, AG. et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008 ;(1): CD002977.
- 6) Stefanescu, BM. et al. *Pediatrics*. 112(5), 2003, 1031-8.
- 7) Sun, SC. et al. *Pediatric Research*. 45, 1999, 322A.
- 8) 戸劭創. 平成13年度厚生科学研究費補助金総合的プロジェクト研究分野子ども家庭総合研究事業「後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究」(主任研究者：小川雄之亮) 分担研究. 2001, 59-64.



## Inhaled nitric oxide ; iNO

## ● 推 奨

34週未満の早産児の人工呼吸中の慢性肺疾患の予防策としてのNO吸入療法のルーチン使用は奨められない。

根拠の確かさ **B**

## ● 背 景

1992年にRoberts<sup>1)</sup>、Kinsella<sup>2)</sup>らが新生児遷延性肺高血圧症 (persistent pulmonary hypertension of the newborn ; PPHN) に対するNO吸入療法 (inhaled nitric oxide ; iNO) の劇的な効果をもつ *Lancet* に紹介して以来、世界中の新生児科医がその治療法に注目した。当初はNOそのものが医療用ガスとしての認可を受けておらず、また酸素と結合して極めて毒性の強いNO<sub>2</sub>となるため、世界各地で安全性や有効性に関する研究が精力的になされた。1999年12月に米国食品医薬品局 (FDA) の承認が得られ、2000年春より全米各地のNICUでその臨床使用が始まった。2001年にはEUでも使用可能となり、現在34ヵ国で臨床使用中である。わが国においても、世界中で臨床使用されているNOガスおよびNO供給システムの日本人に対する有効性と安全性に関する研究がなされ、2008年ようやく薬事承認の運びとなった。2009年末に医療機器にかかわる保険適用が承認され、2010年1月からの暫定適用が確定した (ただし暫定適用点数については厚生労働省からの通知待ちである)。

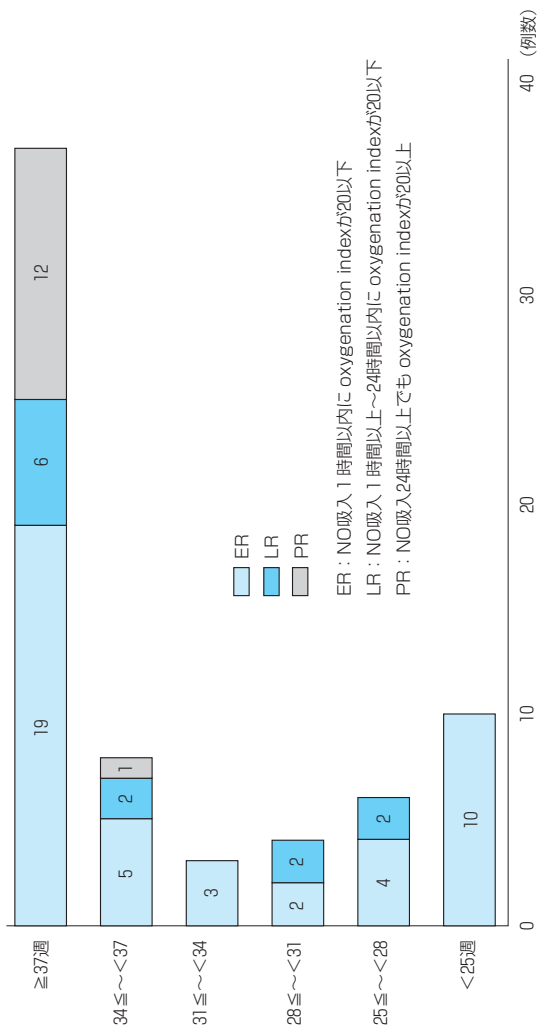
現在メーカーよりアイノフロー®の添付文書が発表されているので、その要点を紹介する。まず効能・効果であるが、欧米での適応基準が「正期産またはそれに近い新生児 (在胎34週以上) の肺高血圧に伴う低酸素性呼吸不全の改善」となっているのに対し、

わが国では「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」となっている。そして効能・効果に関連する使用上の注意として6項目が挙げられており、2番目に「在胎期間34週未満の早産児における安全性および有効性は確立していない」と記されている。これは「34週未満の早産児への使用は禁忌ではないが、安全性が確立していないので十分注意しながら主治医の判断で使用できる」と解釈できる。次に用法・用量であるが、用法・用量に関連する使用上の注意事項を遵守しながら、出生後7日以内に吸入濃度20ppmで開始し、開始後4時間は20ppmを維持し、吸入期間は4日間までとなっている。

本剤は希少疾病用医薬品であり、承認審査の過程で、「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性および有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること」との承認条件を受けた。つまり使用患児全例に市販後調査を実施することになっている。

欧米での適応が在胎34週以上なのに対し、わが国での適応では在胎期間に対する特別な制限はない。実際、新生児NO吸入療法研究会の山口らが行ったわが国での前方視的検討<sup>3)</sup>では、図にあるように、早産児に対しても十分効果が期待できるものであった。しかし、Barringtonらのレビュー<sup>4)</sup>によると、患者背景により効果が一定でない可能性があり、重症脳室内出血（IVH）の危険性を報告<sup>5)</sup>しているものもある。早産児に対するNOの適用は、有効性および安全性が確立していないことを認識した上で、頭部エコーや動脈管開存症（PDA）などの循環動態の把握を行い、極めて慎重に判断すべきである。

図 在胎週数別NO吸入療法に対する反応性<sup>3)</sup>



## 科学的根拠

### 科学的根拠の詳細<sup>4, 6~9)</sup>

#### 1. 早産児への予防的投与効果

2件のランダム化比較試験(RCT)のメタ解析により検討された。呼吸管理下にある早産児へのルチン投与により、わずかに死亡率、死亡および／あるいはCLD36の発生リスクを減らす効果が認められた。また重症IVHと脳室周囲白質軟化症(PVL)の発生率を減少させる効果も見られた。

しかしNO吸入の投与量、投与期間などの一定のクライテリアはない。

#### 2. RDSや呼吸不全状態にある早産児への治療効果

9件のRCTのメタ解析により検討された。エントリー条件の異なる生後3日までの早期治療群と生後3日以降の後期治療群のサブグループ分析で、両グループとも死亡率、CLD発生率に対するiNOの有意な効果は見られなかった。逆に重篤な早産児への早期iNOはIVHのリスクを増加させた。

さらに3件のRCTにより検討され、iNOには短期の酸素化(oxygenation)を改善させる効果は認められるものの、死亡率やCLDのリスク減少効果、人工呼吸管理期間の短縮効果、呼気抵抗、コンプライアンスといった生理機能指標の改善効果は認められなかった。

IVH、PDA、未熟(児)網膜症(ROP)の発生リスクにも関連がなかった。

#### 3. NO吸入療法の長期効果

1件のRCTにより検討された。NICU退院後1歳時健診までの間の気管支拡張薬の使用、ステロイド吸入、ステロイドの全身投与、利尿薬の使用、在宅酸素療法(HOT)、1歳健診まで継続されたHOTに対して、NICU入院時のiNOは有意に予防的効果があった。

## 科学的根拠のまとめ

急性期のiNOがCLD予防に有効であるという科学的根拠は不十分である。治療時の患児の呼吸状態によって結果に相違があり、また何をもって改善、有効であるとするかというアウトカムの問題もある。

重篤な患児の死亡やCLDの発生率といった短期予後には無効で、軽微な患児の長・短期予後には改善効果を示す傾向があるが、対象を絞った検討が必要である。

また、有効にして最少の投与量、投与期間といった検討も必要である。

## 解説

在胎34週以上の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全（hypoxic respiratory failure；HRF）に対して20ppmのiNOを行うことは推奨される。PPHNに対する従来の治療は血管拡張薬の経静脈投与（全身投与）で体血圧低下という問題があり、iNOは選択的肺血管拡張作用という点で従来の治療よりadvantageがある。

在胎34週未満の早産児に対するiNOにおける検討では、死亡率の改善、CLDの予防に対する十分なエビデンスはない。また重篤な早産児へのレスキュー投与でIVHのリスクを増加させたとの報告もあり、対象疾患の選択、投与時期、安全な投与量・投与期間の検討など、今後のデータ蓄積が必要である。

## 参考文献

- 1) Roberts, JD. et al. Lancet. 340, 1992, 818-9.
- 2) Kinsella, JP. et al. Lancet. 340, 1992, 819-20.
- 3) Yamaguchi, N. et al. Pediatr. Int. 43(1), 2001, 20-5.
- 4) Barrington, K.J. et al. Pediatrics. 120(5), 2007, 1088-99.
- 5) van Meurs, KP. et al. N. Engl. J. Med. 353(1), 2005, 13-22.
- 6) Su, PH. et al. J. Perinatol. 28(2), 2008, 112-6.
- 6) DiFiore, JM. et al. J. Perinatol. 27(12), 2007, 766-71.
- 8) van Meurs, KP. et al. J. Perinatol. 27(6), 2007, 347-52.
- 9) Hibbs, AM. et al. J. Pediatr. 153(4), 2008, 525-9