

管理法と CLD の関係については未だ種々の議論がなされているところであるが、容量障害を避けるため、RDS に対する人工肺サーファクタントの早期注入、適切な PEEP による肺泡開存 (open lung approach) と一回換気量低下が効果的と考えられている。一般的な人工換気療法としての間歇陽圧換気の使用法では、67% の施設で IPPV の流量を 8L/分以下に設定し、64% (40%) の施設で吸気時間 0.5 秒以下を採用していた。高頻度振動換気療法よく行う・時々行うは合わせて 72% (74%) であった。一方、持続的陽圧呼吸療法 CPAP は、肺傷害因子である気管内挿管下の人工換気療法の回避と、抜管後の換気補助・無呼吸発作予防の用法があるが、初期治療として使用するが 78%、抜管後使用は 92% とかなり普及してきた。輸液管理において過剰な水分投与は、CLD と網膜症に悪影響を与えるが、超低出生体重児の日齢 0 の水分量は 93% の施設で 60ml/kg/日 前後またはそれ以下であった。CLD の慢性期治療として、利尿剤は短期的効果が認められているが、87% の施設で使用されていた。ステロイド剤の全身投与は生後 2 週、3 週、4 週以後に開始する施設がそれぞれ 10%、14%、19% であり、週を問わずほとんど行わない施設は 56% (37%) と非投与施設が増加した (図 3)。一方、副作用の少ない投与方法として最近注目されている吸入ステロイド療法をよく行うのは 17% (4%)、うち生後 1 週間以内に予防的に使用する施設は 8% であった (図 4)。

#### ii) CLD の検査・診断・モニタ

急性期の SpO<sub>2</sub> の目標値は 51% (70%) の施設で 95-98% と回答された (図 5)。また許容しうる上限を 98-100% とした施設が 56% (70%) であり、95% 以下としたのは 39% に

留まった。一方の下限値は 58% (73%) の施設で 90% 以上の数字を挙げていた。低炭酸ガス血症は脳血流を減少させて脳室周囲白質軟化症の原因となりうると考えられている。逆に高炭酸ガス血症を許容する管理 (permissive hypercapnea) は、人工換気による侵襲を軽減しうると考えられている。極低出生体重児の急性期目標 PCO<sub>2</sub> は 95% (83%) で 40mmHg 台以上であり、50mmHg 以上とする施設が 33% (10%) と増えた (図 6)。同様に、急性期以降で 50mmHg 台を許容する施設が 60% (40%) を超えた。

#### iii) CLD 管理法と発症率

年間 ELBW 入院数が 10 以上の施設における CLD 管理法と重症 CLD 発症率との関係について Kruskal-Wallis test、Mann-Whitney test にて分析を行った。重症 CLD 発症率を低下させる可能性のある管理法は、母体に対する出生前ステロイド、予防的吸入ステロイド、急性期の CPAP 療法、SpO<sub>2</sub> 目標低値であった (図 7-10)。

#### D. 結論

この 5 年間にいわゆる肺保護戦略を採用する施設が増加したが、CLD は減少しなかった。より未熟な早産児を多数診療・救命したことがその要因であったが、ステロイドの全身投与が減少した影響も考えられ、より安全な投与方法である吸入ステロイド療法の研究は急務である。また、施設間の発症率の格差は管理法の差によって発生している可能性があるため、今後も詳細な検討の必要がある。

#### E. 今後の課題

1. CLD の定義 現在の「酸素投与を必要とするような呼吸窮迫症状」について、①

目標酸素飽和度によって、同じ症例が施設毎に、あるいは同じ施設でも時期によってCLDになったりならなかったりするため、酸素依存性を室内空気下でSpO<sub>2</sub> 95未満などと明確に規定する必要がある。②CPAP療法の普及によって酸素療法を生後早期に中止しているが圧依存が続く症例の増加が予想される。本調査では「補助換気を必要とするような」症例がCLDの約8%を占めた。また、「新生児期に始まり日齢28を超えて続く」についても、治療法に関わらず発症率が70%を超えるような600g未満(在胎22週から24週に相当)の児の入院数、生存率が増加しており、国際比較の点からも修正36週時点を強調するような変更を今後検討したい。

2. CLDの病型分類 現在、先行疾患によってRDS、子宮内炎症、その他と大きく3分類したうえで、胸部レントゲン所見を加えて6型(+分類不能)に分けている。しかし、RDSの臨床診断は施設によって異なり、胎盤病理検査を施行していない施設も多い。また、胎盤病理、炎症性サイトカインなどに関する最近の知見から、①RDSがあり、しかも子宮内炎症が存在する、②CLD発症に関わる子宮内感染以外の特異的胎盤病理所見が存在することが注目されており臨床現場の混乱を避けるために、分類上のルールを再検討する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

・新生児の呼吸の適応生理 血液ガス分析  
南 宏尚(ネオネイタルケア2008 vol. 21 No. 4)

・新生児慢性肺疾患の全国実態調査  
南 宏尚(近畿新生児研究会会誌 2008 vol. 17)

### 2. 学会発表

・2005年慢性肺疾患全国調査(速報)ー2000年度出生児調査との比較

(第43回日本周産期・新生児医学会学術集会)

・Chronic lung disease in extremely low-birth weight infants in Japan (Hot Topics in Neonatology 2007)

・超低出生体重児における慢性肺疾患は減っていない(第10回モニタリングフォーラム)

・Incidence of CLD has not decreased despite the trend toward lung-protective ventilation strategies in ELBW in Japan (2008 PAS meeting)

・わが国における新生児肺損傷防止のための人工換気療法の現状(第30回日本呼吸療法医学会)

・Chronic Lung Disease among Extremely Low Birth Weight Infants in Japan (第11回モニタリングフォーラム)

図1 体重区分別CLD+新生児死亡率

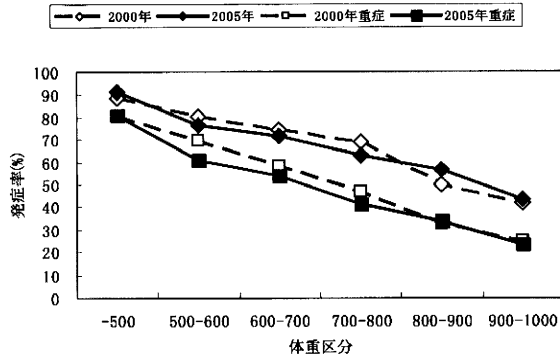


図2 施設毎のCLD発症率

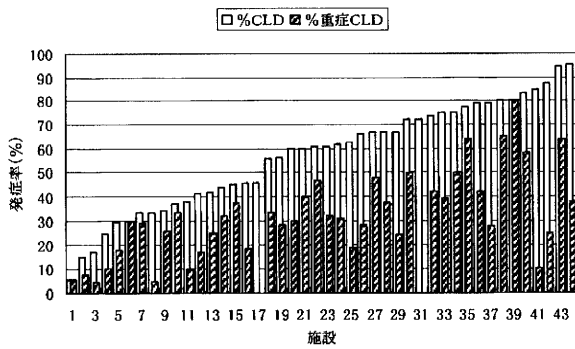


図3 全身ステロイド開始時期

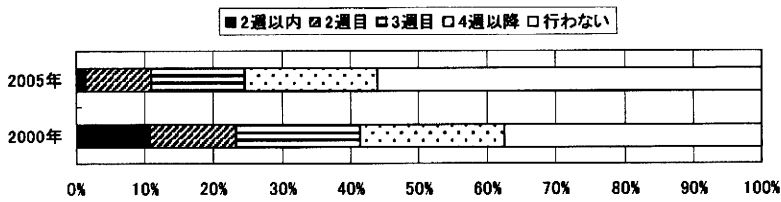


図4 吸入ステロイド

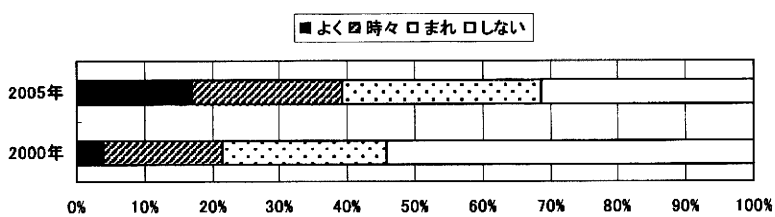


図5 Target SpO2

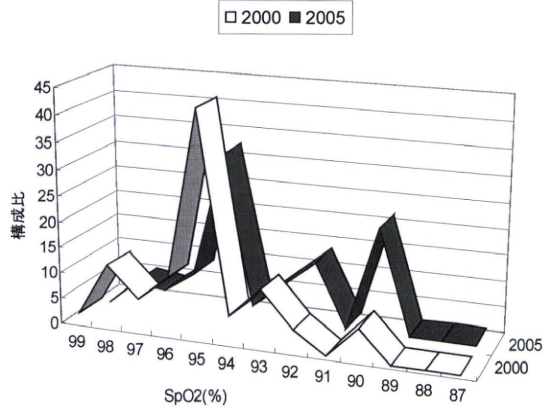


図6 Target PCO2 / TI

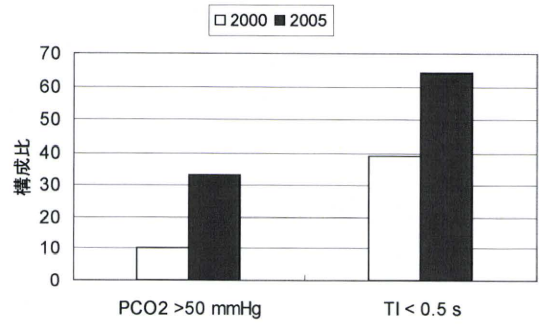


図9 出生前ステロイドと慢性肺疾患

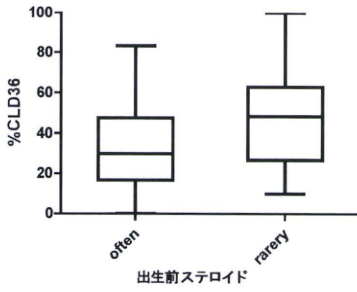


図9 予防的吸入ステロイドと慢性肺疾患

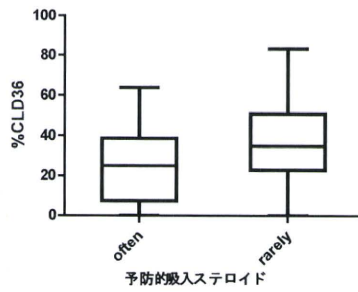


図9 急性期CPAPと慢性肺疾患

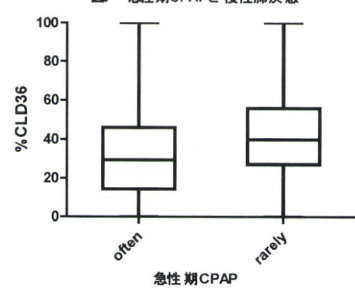
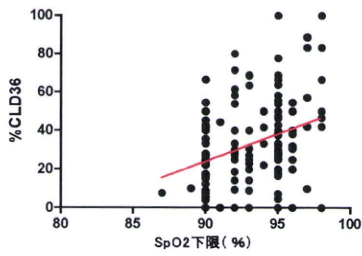


図10 急性期SpO2目標と慢性肺疾患



## 総合研究報告書

### 慢性肺疾患を合併した極低出生体重児の3歳時予後

分担研究者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究協力者 三科 潤 河野由美

#### 研究要旨

総合周産期母子医療センターに入院した2003年出生の極低出生体重児のうち、厚生労働科学研究「周産期ネットワーク班」周産期データベースに登録された症例のうち、3歳健診を実施し、そのデータが登録された22施設からの765例を対象に、慢性肺疾患の有無による予後の相違について検討した。「慢性肺疾患あり」群（427例）は、「慢性肺疾患なし」群（249例）に比して、予後判定の「障害あり」及び「borderline」の頻度が高く、呼吸器系合併症では気管支喘息合併、在宅酸素療法、反復性呼吸器感染の頻度が高かった。退院後死亡には差が認められなかった。

#### A. 研究目的

新生児医療の進歩により、未熟な児の生存率は改善されたが、慢性肺疾患を合併した児の生存も増加している。これらの児は、呼吸器系合併症および神経学的障害の合併頻度が高いことが報告されている。

慢性肺疾患児の予後改善方策作成に資する目的で、今回我々は、本邦の総合周産期母子医療センター入院例における極低出生体重児の3歳時の予後の検討を行った。

#### B. 研究方法・対象

総合周産期母子医療センターに入院した2003年出生の極低出生体重児のうち、厚生労働科学研究「周産期ネットワーク班」の周産期データベースに登録されたのは39施設の2,297例であった。死亡248例を除く、2,049例が生存退院した。これらの児が、予後調査の対象とされたが、22施設からのみ、3歳健診のデータが登録された。

22施設から退院したのは1,261例であるが、16例の退院後死亡が確認された。

3歳健診のデータが得られた765例について、慢性肺疾患の有無による予後の差を検討した。

慢性肺疾患の定義は過去の厚生科学研究作成の定義「日齢28日に呼吸障害を認め、酸素投与を必要とするもの」とした。脳性マヒ、知的障害（DQ<70）、失明、難聴のいずれかを認めるものを「障害あり」とした。脳性マヒ疑い、境界知能（DQ70～84）、片側失明、弱視のいずれかを認めるものを「borderline」とした。

#### C. 研究結果

3歳健診のデータ登録された765例において、周産期データベースにより、「慢性肺疾患あり」427例、「慢性肺疾患なし」249例、慢性肺疾患有無不明89例であった。765例全体の出生体重による分布は、

500g 未満 : 2.4%

500-749g : 16.9%

750-999g : 26.9%

1000-1249g : 28.9%

1250g-1499g : 25%であった (表 1)。在胎週の分布は、24 週未満 : 10.7%、25-26 週 : 18.3%、27-28 週 : 22.5%、29-30 週 : 23.4%、31-32 週 : 15.3%、33-34 週 : 6.1%、35 週以上 : 3.7%であった (表 2)。

慢性肺疾患の有無による、障害合併については、「慢性肺疾患なし」群では「障害あり」17%、「borderline」29%であったのに対し、「慢性肺疾患あり」群では、「障害あり」37%、「borderline」38%と異常の割合が高かった (表 3)。

呼吸器系の合併症に関しては、「気管支喘息合併」は「慢性肺疾患なし」群では 5.1%、「慢性肺疾患あり」群では 13.4%と大きな差が認められ、「在宅酸素療法」も「慢性肺疾患なし」群では 1.9%、「慢性肺疾患あり」群では 6.4%と約 3 倍以上の頻度で認められ、「反復性呼吸器感染」は「慢性肺疾患なし」群では 2.4%に対し、「慢性肺疾患あり」群では 6.9%と高頻度であった (表 4)。

慢性肺疾患の有無による、「退院後死亡」については、超低出生体重児のみが登録された 2 施設を除く、20 施設の生存退院 1,171 例において、「慢性肺疾患なし」群の「退院後死亡」は 1.4%、「慢性肺疾患あり」群の「退院後死亡」は 1.5%で、差は認められなかった。

#### D. 考察

今回の検討では、3 歳健診による予後判定により、「慢性肺疾患あり」群 (427 例) は、「慢性肺疾患なし」群 (249 例) に比して、「障害あり」及び「borderline」の頻

度が高く、呼吸器系合併症 (気管支喘息合併、在宅酸素療法、反復性呼吸器感染) の頻度が高い結果が示された。退院後死亡については、慢性肺疾患の有無による差は認めなかった。しかし、今回、調査の対象としたのは、厚生労働科学研究「周産期ネットワーク班」の周産期データベースに登録された 39 施設の 2,297 例のうち、死亡 248 例を除く、生存退院した 2,049 例であったが、3 歳健診のデータが得られたのは 22 施設からの 765 例のみであった。22 施設からの退院数は 1,261 例で、16 例が退院後死亡となり、1,245 例がフォローの対象となったので、3 歳健診データ登録施設においてもフォローアップ率は平均 61.4%と、芳しいものではなかった。このため、有意差検定は意味のないものとなるので、実施出来なかった。また、昨年度の超低出生体重児における慢性肺疾患の予後検討に於いて、慢性肺疾患児は在胎週数、出生体重が共に小さく、慢性肺疾患例の予後が、疾患自体に起因するものか、未熟性によるものかを確認出来なかったが、今回の検討も未だ分析半ばであるので、慢性肺疾患が予後に与える影響を明らかにできるよう、今後、分析を更に深める予定である。

#### E. 結論

3 歳健診のフォローアップ率は良くなかったが、22 施設からの 765 例の予後データを用いた、慢性肺疾患の有無による予後の検討では、「慢性肺疾患あり」群 (427 例) は、「慢性肺疾患なし」群 (249 例) に比して、予後判定の「障害あり」及び「borderline」の頻度が高く、呼吸器系合併症の頻度が高かった。退院後死亡には差が認められなかった。

表 1. 3歳予後検討症例の出生体重の分布

出生体重	症例数
500g 未満	18
500-749g	129
750-999g	206
1000-1249g	221
1250g 以上	191
計	765

表 2. 3歳予後検討症例の在胎週数の分布

在胎週数	症例数
24 週以下	82
25-26 週	140
27-28 週	172
29-30 週	179
31-32 週	117
33-34 週	47
35 週以上	28
計	765

表 3. 慢性肺疾患合併と神経学的予後

	障害あり	borderline
CLD あり (249 例)	37.3%	38.2%
CLD なし (427 例)	17.0%	29.4%

障害あり：脳性マヒ、知的障害 (DQ<70)、失明、難聴のいずれかあり

borderline：脳性マヒ疑い、境界知能 (DQ70-84)、片側失明、弱視のいずれかあり

表 4. 慢性肺疾患合併と呼吸器系合併症

	気管支喘息	在宅酸素療法	反復性呼吸器感染
CLD あり (249 例)	13.4%	6.4%	6.9%
CLD なし (427 例)	5.1%	1.9%	2.4%

厚生科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
「超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床研究」  
総合研究報告書

**重症慢性肺疾患を合併した超低出生体重児の6歳時発達予後**

分担研究者 田村正徳 埼玉医大総合医療センター教授  
研究協力者 上谷良行 三科潤 河野由美 川本 豊 平澤恭子

**研究要旨**

2000年出生児の慢性肺疾患全国調査と超低出生体重児の6歳時予後全国調査のデータベースを結合し、慢性肺疾患（CLD）を合併した超低出生体重児の6歳時予後について検討した。修正36週でも酸素投与の必要な重症CLDを合併した児はCLDを合併していない児と比較して、脳性麻痺、精神発達障害の頻度に明らかな差を認めなかったが、両眼失明、視力障害の頻度が高かった。出生体重750g以上の症例では重症CLDを合併した児に脳性麻痺、視力障害の頻度が有意に高かった。重症CLDの合併が超低出生体重児の予後に影響する可能性があり、今後予後影響因子の詳細な分析が必要である。

**A.研究目的**

わが国では年々出生数が低下している反面、低出生体重児、特に超低出生体重児出生数は増加している。また、超低出生体重児は著明な救命率の向上のため、生存数が増加していることより、その長期予後に関心が寄せられている。しかしながら、その長期予後は必ずしも改善されていないことが厚生省心身障害研究および厚生科学研究による超低出生体重児3歳時、6歳時および9歳時予後の全国調査において明らかにされてきた。また、超低出生体重児の予後不良因子のひとつとして慢性肺疾患（CLD）が注目されており、その予防が超低出生体重児の予後を改善する可能性が考えられる。

これまで当研究班において、2000年に厚生

労働科学研究において実施された慢性肺疾患に関する全国調査と2000年出生超低出生体重児3歳時予後の全国調査のデータベースを連結し、慢性肺疾患児の3歳時予後を検討したところ、CLDを合併した児において脳性麻痺や発達障害の頻度は高かったが、出生体重や在胎週数で補正すると必ずしもCLD群で予後が悪いという結果ではなかった。今回、これらの児の6歳における予後について検討し、特に超低出生体重児の重症慢性肺疾患と予後に影響する因子を明らかにすることを目的とした。

**B.研究方法**

2000年出生児を対象とした慢性肺疾患児の全国調査において登録された1192例のデ



データベースと 2000 年出生の超低出生体重児 3 歳時予後全国調査において登録された 790 症例のデータベースを連結し、新たにデータベースを作成した。昨年度は 6 歳時予後調査を実施し、新たに作成したデータベースの CLD 症例 188 例の登録施設の児で 6 歳時予後全国調査に登録され、CLD を合併していなかった児 158 例を CLD なし群として、精神発達評価、脳性麻痺、視力障害、聴覚障害、てんかん、行動異常、退院後合併症について比較検討した。今年度は 188 例の CLD 児のうちで、修正 36 週でも酸素投与を必要とした重症例 9 2 例のみを対象とし、CLD を合併しなかった 158 例と比較検討した。精神発達評価は超低出生体重児 6 歳時予後全国調査で用いている評価方法を用いた (表 1)。各調査は倫理面、プライバシー保護に十分配慮して行った。

### C. 研究結果および考察

#### 1. 重症 CLD の有無による比較 (表 2)

重症 CLD ありとした児は 92 例、CLD なしは 158 例であった。平均在胎週数は重症 CLD 群で有意に短く、平均出生体重も有意に小さかった。精神発達評価では CLD の有無で正常発達判定となった児の頻度に有意な差はなく、脳性麻痺の頻度にも差は認めなかった。しかし、視力障害および両眼失明の頻度は重症 CLD 群で有意に高かった。聴覚障害、てんかん、行動異常の頻度には両群で差を認めなかった。退院後の合併症でも、在宅酸素および気管支喘息の頻度、反復性呼吸器感染に関しても差を認めなかった。今回重症 CLD 群が在胎週数、出生体重とも有意差を持って小さいことから、体重群別、在胎週数群別に CLD の有無による予後の比較を行った。

#### 2. 出生体重による比較

出生体重 750 g 以上群と未満群で重症 CLD の合併頻度に明らかに差を認めた (表 3)。そこで出生体重 750 g 未満と 750 g 以上の群に分けて評価の結果を比較した。

##### 1) 出生体重 750g 未満群 (表 4-A)

重症 CLD の有無によって在胎週数と出生体重を比較すると、CLD あり群で有意に在胎週数は短かったが、出生体重に差はなかった。

精神発達評価、脳性麻痺の頻度、視力障害などすべての項目において CLD の有無による差は認められなかった。

##### 2) 出生体重 750g 以上群 (表 4-B)

重症 CLD の有無によって在胎週数と出生体重を比較すると、重症 CLD 群で有意に在胎週数は短く、出生体重も小さかった。精神発達評価には差はなかったが、脳性麻痺、視力障害の頻度は重症 CLD 群で高かった。退院後合併症の頻度では気管切開の頻度が重症 CLD 群で高いのみで、在宅酸素療法、喘息の頻度等の差はなかった。

#### 3. 在胎週数による比較

在胎週数 27 週未満群と 27 週から 31 週未満群さらに 31 週以上群で重症 CLD の合併頻度に明らかに差を認めたため (表 5)、在胎 27 週未満と 27 週以上の群に分けて評価の結果を比較した。

##### 1) 在胎週数 27 週未満群 (表 6-A)

重症 CLD の有無によって在胎週数に差はなかったが、出生体重は重症 CLD 群で有意に小さかった。

精神発達評価、脳性麻痺の頻度、視力障害などすべての項目において重症 CLD の

有無による差は認められなかった。

## 2) 在胎週数 27 週～31 週群 (表 6・B)

重症 CLD の有無によって在胎週数と出生体重を比較すると、重症 CLD あり群で有意に在胎週数は短かく、出生体重も小さかった。精神発達評価、脳性麻痺の頻度、視力障害などの項目において重症 CLD の有無による差は認められず、退院後合併症にも差を認めなかった。

今回の重症 CLD 合併児の 6 歳時予後調査では、出生体重 750 g 未満の症例では、重症 CLD の有無で予後に差は見られないものの、出生体重 750 g 以上の群で、脳性麻痺および視力障害の頻度に差を認めた。このことは出生体重 750 g 未満の児では全体的な未熟性が予後に大きく影響しており、重症慢性肺疾患の合併が持つ予後に対する影響度が表面に表れていないと考えられる。その一方で出生体重 750 g 以上の群では重症慢性肺疾患児で脳性麻痺や視力障害の頻度が高く、重症慢性肺疾患という因子が予後に影響している可能性がある。しかし、重症 CLD 群で有意に出生体重、在胎週数が小さいため、その影響は無視できない。ただ在胎週数を長く、出生体重大くすることはすぐに実現できるものではなく、重症 CLD の合併をすくなくすることで児の予後が改善される可能性は十分に考えられる。

また、この調査は全国調査という制限があり、回収率を上げるためにデータの収集にも制約がある。従って、現在総合周産期母子医療センターのネットワーク内で収集されているデータベースなどの活用により、十分な検討項目で、より詳細な検討を行うことが必要であろう。それによって超低出生体重児の予後を改善するための具体的な方策が明らかになる事が期待される。

## D. 結論

重症 CLD の合併は超低出生体重児の予後に影響している可能性があり、重症 CLD の発症を減らす方策を今後検討する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 学会発表

上谷良行、藤村正哲：2000年出生の超低出生体重児6歳時予後の全国調査集計結果、第53回日本未熟児新生児学会 2008年12月 札幌

### 2. 論文発表

上谷良行：全国調査からみた妊娠22～23週出生児の予後の推移。日本周産期・新生児医学会雑誌 43、877-879 2007

上谷良行：低出生体重児のフォローアップと栄養アセスメント。Neonatal Care 秋季増刊、264-267 2008

厚生科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床研究・予防・治療技術開発研究）  
「超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床研究」

## 総合研究報告書

### 絨毛膜羊膜炎が肺の発育・発達におよぼす影響に関する基礎的研究

分担研究者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科  
研究協力者 鈴木啓二 埼玉医科大学総合医療センター小児科

#### 研究要旨

絨毛膜羊膜炎(CAM)は妊娠満期以前に子宮収縮を誘発し早産の主な原因となるばかりでなく、炎症により直接的に胎児の肺を傷害して長期的に乳児の慢性肺疾患(CLD)の原因となることがわかってきている。CAMに起因する胎児期ないし周生期の肺への長期的な病態を解明し、さらにステロイド療法がCLDの進行をどのように修飾するかを明らかにすることはフルチカゾン吸入などによる治療・予防戦略を考える上で極めて重要である。本研究では妊娠ラット羊水腔内にエンドトキシン(LPS)を投与することにより実験的CAMモデルを作成し肺の発育・発達に及ぼす影響を主として組織計測学的に検討した。周生期を過ぎて生存したラットにおいて、生後4週までは一過性の肺胞および肺小動脈に軽度の変化がみられたが、8週にはこれらの組織学的変化は回復を示していた。羊水腔内LPS暴露によるCAMによっても肺に一過性の組織的变化を起こし得るため、この時期に付加的傷害因子から保護することの必要性が考えられた。

緒言：絨毛膜羊膜炎は(CAM)早期産や低出生体重の重要な誘因であるばかりでなく、脳・肺などの重要臓器に影響をおよぼして、脳室周囲白質軟化症や慢性肺疾患(CLD)の原因となることが知られている<sup>1)-3)</sup>。我々は今回CLDのステロイドによる治療効果を研究することを目的としてまず絨毛膜羊膜炎のラットモデルを作成してそれが肺の組織学的発達に及ぼす影響を及ぼすかについて動物実験により研究した。

#### A. 研究目的

CAMの動物モデルを作成し肺の気腔系、血管系の変化を組織学的に検討すること。小管

腔期終末期～肺胞形成期初期にあたる時期に胎仔ラットの羊水腔内にLPS(リポ多糖体；エンドトキシン)を注入し実験的CAMを起こした後に出生したラットを成熟期までフォローしてその肺の組織学的発達を組織計測学的手法により検討する。

#### B. 研究方法

- ①妊娠20日(満期22日)のSDラットの各羊水腔にLPS 0.1  $\mu$ g注入して実験的CAMを作成する。対照群に対しては同量の生食を注入する。
- ②妊娠22日に自然経膈分娩により出生させそのまま母ラットにより哺育させる。

③出生時および生後 4 週、8 週にラットを解剖して肺を灌流、圧固定しパラフィン包埋、薄切し組織学的に検討する。

④組織スライドを HE および  $\alpha$  SMA により染色し肺胞および肺血管の発達を組織計測学的手法により評価する。

⑤評価項目としては肺胞体積密度、肺胞表面積密度、平均肺胞容積、肺胞数密度、小肺動脈（直径 50~100  $\mu$ m の抵抗血管）密度および中膜厚などについて LPS 投与群と生食注入対照群との間で統計学的に比較検討した。

### C. 研究結果

生存率は LPS 投与群では対照群に比較して低下していた (42% vs 85%,  $p < 0.01$ )。なお死亡時期は分娩前後 24 時間以内の周生期のみであった。生存したラットについては生後の体重増加には両群間に有意差はなく (8 週の体重  $217 \pm 16$  vs  $213 \pm 18$ ,  $p = 0.56$ )、8 週までの肺重量にも差はなかった (8 週の左肺重量  $0.39 \pm 0.03$  vs  $0.39 \pm 0.05$ ,  $p = 0.78$ )。肺組織計測学的検討としては、肺胞体積密度、平均肺胞容積、肺胞数密度は 4 週、8 週とも差はなかったが、肺胞表面積密度は 4 週において LPS 群では対照群より低かった ( $97 \pm 2$  vs  $90 \pm 2$   $\text{mm}^{-1}$ ,  $p < 0.05$ ) が 8 週では差はなかった。小肺動脈（直径 50-100  $\mu$ m）についての検討では、その体積密度は 4 週、8 週とも差はなかったが、中膜平滑筋層の厚さ（直径との比）は LPS 群で高い傾向がみられたが ( $0.045 \pm 0.004$  vs  $0.053 \pm 0.004$ ,  $p = 0.18$ )、8 週では差はなかった。

### D. 考察

比較的低用量の LPS（エンドトキシン）によっても胎仔の well being に大きく影響し、高

い周生期の死亡を来した。しかし周生期を生存したラットにおいてはその後の死亡や呼吸症状はみられず全般的発育にも影響しなかった。肺全体としての発育にも変化はみられなかったが、組織学的に見た発達には軽度の変化がみられた。すなわち、肺胞においてはその表面積が低下し、肺血管においては肺小動脈の中膜平滑筋の肥厚傾向がみられた。しかし肺胞容積、肺胞数密度、肺血管密度には明らかな変化はなく、生後 8 週（ヒトの青年期に相当）ではすべての組織計測学的な肺胞、肺血管指標は正常化していた。

本研究により肺胞形成前の小管腔期終わり（ヒトの肺発達の 25-26 週に相当）の CAM により肺組織の発達に影響するが、それは一過性のものであってそれ以上の傷害因子がなければ、時間とともに修復される可能性を示唆していた。具体的には LPS 暴露により生後 4 週（ヒトの幼児期相当）には肺胞表面積および末梢肺動脈の中膜平滑筋に変化がみられ、ガス拡散と肺血流両面での肺のガス交換能への影響が考えられた。

本研究では胎児期に限定した病態、すなわち CAM がそれのみにより発達期の肺に生後永続的变化を残すということは示されなかった。しかし、ヒトの早産・低体重出生においてはしばしば早期新生児期に救命のため酸素投与、人工換気といった肺傷害性の侵襲が加わることが多い。既に炎症により軽度の変化を起こした肺にさらに上記の傷害が加わることでより顕著な肺の組織的・機能的障害へと発展することも考えられる<sup>4)</sup>。一過性であるにしる肺に組織的变化がみられる時期は呼吸器感染症などに対しても脆弱な状態にあることが考えられるのでこの変化は有意とも考えられる。本研究により明らかにされた知見はステロイ

ド吸入による CLD 予防を検討する上で基礎的データのひとつとなると思われる。

#### E. 結論

LPS 羊水腔内投与による胎内暴露により生後 4 週までは肺胞表面積の低下と肺小動脈の中膜の肥厚傾向がみられたが、その変化は一過性で生後 8 週には回復していた。

軽度の絨毛膜羊膜炎はそれのみでは肺の形態的発達に対し明らかな永続的影響は及ぼさなかった。

#### F. 研究発表

1) Suzuki K, Takahashi H, Masaki H, Tamura M: Effects of antenatal intra-amniotic endotoxin on organ growth in rats. The 35th Annual Meeting of the Fetal and Neonatal Physiological Society; 06/08, Maastricht, The Netherlands.

2) Suzuki K, Takahashi H, Masaki H, Kondo A, Suzuki M, Tamura M: Effects of antenatal intra-amniotic endotoxin on the development of lung structure in rats.

24<sup>th</sup> Fetal and Neonatal Workshop of Australia and New Zealand; 03/10, Wellington, New Zealand.

#### G. 文献

1) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD,

Roero R: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.

2) Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodriguez A, Fairchild KD, Sun CC, Gross GW, Cambell AB, Wilson PD, Hester L, Hasday JD: Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcome in preterm infant. *Pediatr Res* 2004;55:1009-1017.

3) Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S: Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97:210-215.

4) Choi CW, Kim BI, Hong JS, Kim EK, Kim HS, Choi JH: Bronchopulmonary dysplasia in a rat model induced by intra-amniotic inflammation and postnatal hyperoxia: morphometric aspects. *Pediatr Res* 2009;65:323-327.

厚生科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床研究・予防・治療技術開発研究）  
「超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床研究」  
総合研究報告書

エビデンスに基づく慢性肺疾患予防・治療ガイドラインを作成するための  
システマティックレビューの検討

分担研究者 森 臨太郎 大阪府立母子保健総合医療センター  
研究協力者 諫山哲哉 梅原桂 徳増裕宣

研究要旨

新生児慢性肺疾患の最新の科学的根拠をまとめた。新生児慢性肺疾患の診療に関する科学的根拠はトピックによってその質はさまざまである。最新の科学的根拠をまとめることは診療の方針を考える上で役立てると考えられた。

A.研究目的

新生児慢性肺疾患に関する最新の科学的根拠をまとめ、診療の指針として役立てる。

B.研究方法

新生児慢性肺疾患の診療に関連した、下記の11のクリニカル・クエスチョンが作られた。

1. 低出生体重児の急性期・慢性期呼吸管理において、サーファクタント補充療法は新生児慢性肺疾患予防に有効か？
2. 低出生体重児の急性期・慢性期呼吸管理において、新生児慢性肺疾患予防あるいは治療に最適な酸素管理はどれか？
3. 低出生体重児の急性期・慢性期呼吸管理において、最適な人工換気療法はどれか？
4. 低出生体重児の急性期・慢性期呼吸管理において、NO吸入療法は新生児慢性肺疾患予防に有効か？
5. 低出生体重児において、新生児慢性肺疾患予防あるいは治療に最適な水分管理

はどれか？

6. 低出生体重児において、新生児慢性肺疾患予防あるいは治療に最適な栄養管理はどれか？
  7. 低出生体重児において、新生児慢性肺疾患の治療に最適な感染症対策はどれか？
  8. 低出生体重児において、新生児慢性肺疾患に関連した肺高血圧の予防あるいは治療に最適な管理はどれか？
  9. 低出生体重児において、新生児慢性肺疾患予防あるいは治療に最適な薬物療法はどれか？
  10. 新生児慢性肺疾患における管理において効果的な検査はなにか？（含む肺機能検査とパルスオキシメーター）
  11. 新生児慢性肺疾患における退院後の外来管理において効果的な検査治療法はなにか？（含む在宅酸素療法）
- これらの11のクリニカルクエスチョンごとに、Surfactant replacement therapy, oxygen

therapy, various mechanical ventilations, timing and care of extubation, CPAP, nitric oxide inhalation therapy, water balance strategy, nutrition, anti-infection strategy, management of pulmonary hypertension, steroid and other medical treatment, monitoring, and out-of-hospital care といった言葉を基に、Medline, EMBASE, and the Cochrane Library といった三大医学研究データベースにおいて、網羅的検索が行われた。見つかった研究は批判的吟味を行い、質の高い研究のみ抽出され、それぞれの研究ごとに構造化抄録が作成され、科学的根拠がまとめられた。

## C.結果

### 1. サーファクタント補充療法

#### 科学的根拠の詳細

サーファクタント 対 プラセボ

天然サーファクタント投与 対 プラセボ  
(早産児に対する予防的投与) (1)

6 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、新生児死亡、CLD28、“CLD28 あるいは死亡”に関して有意な減少を認めた。その他の合併症に関しても、気胸、間質性肺気腫、動脈管開存症、脳室内出血 (全グレード)、退院前死亡、1 歳までの死亡などにも有意な減少を認め、長期神経発達予後に関しては、有意ではないが脳性麻痺の減少傾向を認めた。有害事象に関しては、無呼吸の有意な増加を認めた以外は、明らかではなかった。尚、採用論文は 1985-1991 年と古い年代のもので、CLD36 に関しての検討はなされていなかった。

合成サーファクタント投与 対 プラセボ  
(早産児に対する予防的投与) (2)

7 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、生後 28 日での酸素投与 (CLD28) 単独では差を認めなかったが、新生児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。合併症としては、気胸、間質性肺気腫の有意な減少を認める一方で、動脈管開存症や肺出血の有意な増加を認めていることには注意が必要である。尚、修正 36 週時点での酸素投与 (CLD36) に関しては検討されていなかった。

合成サーファクタント投与 対 プラセボ  
(呼吸窮迫症候群の児に対する治療投与) (3)

8 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、新生児死亡、“CLD28 あるいは死亡”に関して有意な減少を認め、CLD28 単独でも有意ではないが減少傾向を認めた。その他の合併症に関しては、気胸、間質性肺気腫に関して有意な減少を認め、有害事象の増加は認めなかった。

天然サーファクタント 対 合成サーファクタント

天然サーファクタント 対 合成サーファクタント(4)

11 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、天然サーファクタント投与群で、死亡率の有意な減少を認め、“CLD28 あるいは死亡”に減少傾向を認めたが、CLD28 単独、CLD36、“CLD36 あるいは死亡”などには差を認めなかった。その他の合併症としては、天然サー

ファクタント投与群で、気胸の有意な減少を認め、脳室内出血、未熟児網膜症に関しても有意ではないが減少傾向を認めている。

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(5)

2件のランダム化比較試験を採用した1件のシステマティックレビューにより検討され、蛋白含有サーファクタント群で、有意ではないが“CLD28あるいは死亡”、“CLD36あるいは死亡”に減少傾向を認めている。ただし、CLD28単独、CLD36単独では差を認めていない。その他の合併症としては、蛋白含有サーファクタント群で、壊死性腸炎の有意な減少を認めており、肺出血に関しても減少傾向を認め、有害事象の増加は認めなかった。

投与方法

予防的投与 対 選択的投与(6)

8件のランダム化比較試験を採用した1件のシステマティックレビューにより検討され、サーファクタントの予防投与（呼吸障害の有無にかかわらず投与）は、選択的投与と比べて、新生児死亡、CLD28、“CLD28あるいは死亡”に有意な減少を認めている。他の合併症に関しても、気胸、間質性肺気腫の有意な減少を認めており、脳室内出血も有意ではないが減少傾向を認めている。その他、明らかな有害事象の増加は認めていない。尚、CLD36に関する検討はなされていなかった。この研究は、選択的投与の基準にばらつきが多い点に注意が必要で、選択的投与は予防投与に比べてサーファクタント投与時期が遅いことも考慮に入れる必要があり、特に、現在の日本の現状のような、出生後すぐに胃液のマイ

クロバブルテストを行って、RDS高リスク群に投与するという選択的投与の検討はなされていない。

早期サーファクタント投与後の短期的人工換気 対 選択的サーファクタント投与後の持続的人工換気

(対象はRDSリスクの高い早産児) (7)

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、早期サーファクタント投与後の短期的人工換気群（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管理という二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。

早期投与（生後2時間以内） 対 後期投与（生後2時間以降）(8)

4件のランダム化比較試験を採用した1件のシステマティックレビューにより検討され、早期サーファクタント投与は、新生児死亡、CLD36、CLD36あるいは死亡に有意な減少を認めており、CLD28あるいは死亡、退院前死亡に関しても有意な減少傾向を認めている。その他の合併症に関しても、早期サーファクタント投与に、気胸、間質性肺気腫に有意な減少を認めており、有害事象の明らかな増加は認めていない。



また、日本の1件の多施設共同ランダム化比較試験において、生後30分以内の投与（早期）と生後4時間の投与（後期）が検討されており、早期投与群の方でCLD28の有意な減少を認め、酸素投与日数も有意な減少を認めた。その他の合併症に関しては、早期投与群で、RDSの症状の改善が有意に速やかである一方で、出血性肺浮腫の有意な増加を認めた。(9)

#### 単回投与 対 複数回投与(10)

3件のランダム化比較試験を採用した1件のシステマティックレビューにより検討され、サーファクタントの複数回投与は、単回投与と比較して、死亡率に有意な減少を認め、“CLD28 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。CLD28 単独では差を認めず、CLD36 に関しては検討されていなかった。その他の合併症としては、気胸と壊死性腸炎を有意に減少させ、敗血症も減少傾向を認めており、明らかな有害事象の増加は認めていない。

これとは別に、1件の日本における多施設共同ランダム化比較での検討もあり、その研究においては、サーファクタントの複数回投与は、単回投与と比較して、CLD28 の有意な減少を認めた。その他の合併症としては、呼吸窮迫症候群の重症度の有意な改善を認めている以外は、明らかな差を認めず、有害事象の増加も認めなかった。(11)

#### 高用量投与 (120mg/kg) 対 低用量投与 (60mg/kg) (12)

日本の1件の多施設共同ランダム化比較試験において検討され、サーファクタントの高用量群は、低用量群と比較して、生後30日

の酸素投与 (CLD28 に相当)、生後30日での人工呼吸器管理の有意な減少を認めた。その他の合併症としては、高用量群に脳室内出血の有意な減少を認めた以外は、明らかな差を認めなかった。

#### 科学的根拠のまとめ

上記科学的根拠から、サーファクタントの投与は慢性肺疾患の発症率の減少に有効であり、その他、新生児死亡率、気胸、間質性肺気腫などの減少にも有効である。サーファクタントの種類に関しては、通常合成サーファクタントと比較して、天然サーファクタントの方が、慢性肺疾患の予防に対する有効性が高いと考えられるが、サーファクタント蛋白類を添加した蛋白含有合成サーファクタントでは、天然サーファクタントよりも有効性が高い可能性はある。サーファクタントの投与方法としては、呼吸窮迫症候群のあるなしにかかわらず全例投与する予防投与の方が、選択的投与に比べて有効性が高い科学的根拠があるが、日本の現状のような、胃液マイクロバブルテストにより判定する出生後早期の選択的投与と全例予防投与を比較した検討はなく、そのどちらが有効かどうかに関しては科学的根拠は十分でない。投与時期に関しては、生後早期に投与したほうが、後期に投与するよりも死亡率の改善や CLD 予防に対して有効性が高いが、日本のランダム化比較試験で認めた出血性肺浮腫の増加には注意が必要と考えられる。サーファクタントの投与回数に関しては、複数回投与の方は、単回投与と比較して、死亡率を減少させ、慢性肺疾患も減少させる可能性があるが、その科学的根拠は十分とは言えない。

## 2. 酸素療法

### 科学的根拠のまとめ

新生児慢性肺疾患の予防あるいは治療に関して、質の高い研究は見つからなかった。

### 3a. 人工換気療法における一般的注意事項

#### 科学的根拠の詳細

#### 麻薬系鎮痛薬

合計 1505 人の児が検討された、人工呼吸器管理中の新生児に対する麻薬系鎮痛薬の使用を介入、使用しない、偽薬、あるいは非麻薬系鎮痛薬を比較群とするランダム化比較試験 13 件が見つかった。PIPP(Premature Infant Pain Profile)スコアにおいては、麻薬系鎮痛薬は非使用に比べて、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を認めた。人工呼吸の期間、新生児死亡率、退院時死亡率、慢性肺疾患 (28 日定義、36 修正週数定義とも) 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、質の高い研究のみのメタ解析だと平均 2.10 日で有意差を認めた。

#### 筋弛緩薬

人工呼吸器管理中の新生児に一律に筋弛緩剤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する、6 件のランダム化比較試験が含まれた。すべての試験で、RDS のために人工呼吸管理をしている早産児を対象としていた。

退院時死亡率 (リスク比 1.24[95%CI 0.88, 1.74])、気胸発症率 (リスク比 0.84[0.58, 1.21])、IVH (リスク比 0.54 [0.33, 0.88])、

重症 IVH(3/4)(リスク比 0.51 [0.25, 1.06])、慢性肺疾患 (28 日定義) (リスク比 0.83 [0.61, 1.12])、(36 週定義) (リスク比 1.23 [0.80, 1.88])、その他、有意な差を認めるアウトカムはなかった。

#### 高二酸化炭素血症許容法

人工呼吸器管理中の新生児を対象として、人工呼吸器療法で、血中二酸化炭素濃度が通常のレベル (PaCO<sub>2</sub> が 35 から 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高めを目標とする方法、あるいは、人工呼吸器療法で、動脈血 pH が通常のレベル (pH が 7.35 から 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低めを目標とする方法を介入として検討した、合計 269 人の児が検討された二件の RCT が見つかった。

退院時死亡率 (リスク比 1.04[95%CI 0.23, 4.66])、生存児における慢性肺疾患 (28 日定義 リスク比 0.67[0.37,1.21])、(36 週定義 リスク比 1.05[0.16,6.77])、慢性肺疾患 (36 週定義) もしくは退院時死亡 (リスク比 0.94[0.78,1.15])、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

人工呼吸器管理中の新生児に対して、麻薬系鎮痛薬使用は、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、慢性肺疾患、経腸栄養などの予後には有意な差を認めなかった。

機械的な人工呼吸器 (すなわち呼吸同期性の機能のないもの) 管理下にある早産児においては、IVH の減少につながることもあり、筋

弛緩薬の積極的な使用が望まれるが、長期予後などの情報はなく、一律使用を奨めるほどの科学的根拠はない。

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。

### 3b. 間欠的陽圧人工換気療法 (IPPV)

科学的根拠の詳細

従量式 対 従圧式(1)

4 件のランダム化比較試験を検討したシステムティックレビュー1 件により検討され、従圧式人工換気と比べて、従量式人工換気は、有意に間欠的陽圧換気期間を短縮し、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 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。

吸気時間(2)

5 件のランダム化比較試験を採用したシステムティックレビュー1 件により検討され、長い吸気時間は、短い吸気時間と比べて、CLD28 の発症率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。

高頻度陽圧換気 (HFPPV) 対 従来式人工換気 (CMV) (3)

3 件のランダム化比較試験を採用した 1 つのシステムティックレビューにて検討され、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、PIE の有意な減少を認めた。

注釈：

高頻度陽圧換気 (HFPPV : high frequency positive pressure ventilation) は、換気回数  $\geq 60$ /分と高頻度にして、吸気時間を短くするもの。児の能動的呼も抑制されるため、同調式換気と同様な効果も期待できる。

呼気終末圧 (PEEP) や一回換気量に関する、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、間欠的陽圧換気期間の短縮、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、従量式人工換気の方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 圧や小さい一回換気量などが、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。

### 3c. 吸気同調人工換気療法

科学的根拠の詳細

同調式人工換気法 対 従来式人工換気 (CMV)

ACV/SIMV (ACV あるいは ACV) 対

## CMV(1)

6件のランダム化比較試験を採用した1件のシステマティックレビューにより検討され、CMVと比べて、ACV/SIMV群では、人工換気期間の有意な短縮を認め、CLD36\*（生後36日の酸素投与あるいは人工呼吸器管理）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。

### 同調式人工換気法の比較

#### ACV/PRVCV 対 SIMV(1)

4件のランダム化比較試験を採用した1件のシステマティックレビューにより検討され、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/PRVCV群で短縮傾向（MD -42.38[95%CI -94.35, 9.60]）をみとめたが、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IVHなどに関しては両群間に明らかな差を認めなかった。

#### SIMV+PS 対 SIMV (1研究) (1)

両群間に、死亡、PIE、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

従来式人工換気法（CMV）と比べて、患者同調式人工換気法の一つである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、同調式人工換気法のなかで、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の方がウィーニング期間の短縮傾向があるという点

からは、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。

## 3d. 高頻度振動換気（HFO/HFJ）

### 科学的根拠の詳細

#### ルーチンHFO/HFJ 対 CMV

#### ルーチンHFO 対 CMV(1)

15件のランダム化比較試験を採用した1件のシステマティックレビューにより検討され、出生後早期にHFO管理としたルーチン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Xp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、ルーチンHFO群にグレード2以上の未熟児網膜症に有意な減少を認めている一方で、肺空気漏出症候群の有意な増加を認めている。重症IVHに関しては両群間に明らかな差はないが、研究によって、ルーチンHFO群に重症IVHの有意な増加をきたしている研究もあり、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、様々なサブグループ解析（HFOの高用量戦略の有無、通常通り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高用量戦略を用いる場合や、通常サーファクタント投与を行っている場合は、HFO管理は、CMV管理と比べ、CLD36\*、CLD36\* or 死亡、ROPを減少させ、重症IVHの危険性も高くはないが、肺空気漏出症候群の危険性は依然高い。