

## 科学的根拠から推奨へ

早産児および低出生体重児の呼吸管理において、CMV と比べて PTV(ACV/SIMV)は有意に人工換気期間の短縮効果を認め、CLD36 を減少させる傾向が示されたが、死亡率が増加傾向であることに配慮が必要である。また、CMV に比較して HFPPV で気胸や PIE の有意な減少、死亡率の減少傾向を認めた。

近年、低出生体重児の微弱な自発呼吸をトリガーすることが可能な多様な PTV モードが開発され、その効果が十分期待できる状況となってきた。しかし、多様であるがために PTV モード毎の詳細な検討が行われておらず、現在の所いずれの換気方法が秀でているのかを示した質の高い科学的根拠はない。

今後、PTV モードの違いによる臨床効果の影響が詳細に検討され、将来は PTV の使用が推奨される可能性は十分にあるが、現時点では、それぞれの PTV モードの特性を踏まえ、新生児の呼吸状態に合わせ換気方法を選択することが最善と思われる。

## 略語

ACV: 補助調節換気(assisted controlled ventilation)

CLD: 慢性肺疾患(chronic lung disease)

CLD28: 日齢 28 での酸素必要投与

CLD36: 修正 36 週での酸素必要投与

CLD36\*: 修正 36 週での酸素必要投与あるいは人工呼吸器管理

CMV: 従来型人工換気(conventional mandatory ventilation)

HFPPV: 高頻度陽圧換気(high frequency positive pressure ventilation)

IVH: 脳室内出血(intraventricular hemorrhage)

NNT: 治療必要数(number needed to treat)

PDA: 未熟児動脈管開存症(patent ductus arteriosus)

PIE: 間質性肺気腫(pulmonary interstitial emphysema)

PRVC: 圧制御従量式人工換気(pressure regulated volume controlled ventilation)

PS: 圧指示(pressure support)

PTV: 吸気同調式人工換気(patient triggered ventilation)

PVL: 脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia)

RCT: ランダム化比較検討試験(randomized controlled trial)

SIMV: 同調式強制的陽圧換気(synchronized intermittent mandatory ventilation)

## 参考文献

1. Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. Cochrane

Database of Syst Rev. 2008 ;(1)(CD000456).

### 3.3.1.3) 吸気時間

#### Clinical Question.12

間欠的陽圧人工換気を用いる場合、長い吸気時間と短い吸気時間を比較し、どちらが短期、長期予後の改善に有効か？

#### 推奨

[仮推奨 22]

早産児および低出生体重児の人工呼吸管理において間欠的陽圧人工換気を用いる場合、可能な限り短い吸気時間が奨められる。短い吸気時間とは、およそ 0.5 秒以下が推奨される。

【推奨グレード B】

#### 背景

人工換気を要する早産児において、CLD は精神運動発達に影響を及ぼす危険因子であり、CLD の発症予防、重症化予防は後遺症なき救命の重要課題である。現在、早産児に対する換気方法として間欠的人工換気、吸気同調式人工換気、HFO、NCPAP 等が用いられているが、CLD の発症および重症化の要因である人工呼吸器関連肺損傷 (ventilator-induced lung injury: VILI) を軽減させるため、それぞれの換気方法の長所や短所を踏まえ、呼吸器管理を行う必要がある。

人工呼吸器関連肺損傷 (ventilator-induced lung injury: VILI) を軽減するため、atelectrauma 予防の観点から肺胞を虚脱させない十分な呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure: PEEP) による機能的残気量 (functional residual capacity: FRC) の維持が求められる。しかし、早産児および低出生体重児において、有効な FRC の維持に必要な PEEP 値や最適な吸気時間について根拠が十分でなく検討する必要がある。

#### 科学的根拠の詳細

Kamlin ら<sup>(1)</sup> のシステマティック・レビュー 1 編を検討した。1980 年、1981 年に報告されたアメリカの RCT (2 編)、1989 年、1991 年に報告されたイギリスの RCT (2 編)、1992 年に報告されたドイツの RCT (1 編)、以上 5 編の RCT を採用しており、間欠的陽圧換気を受けている生後 28 日以内の新生児が対象であった。人工呼吸管理の必要な新生児において、長い吸気時間の方が、短い吸気時間と比べて、死亡、空気漏出症候群、CLD などの予防に有効かどうか検討した。

長い吸気時間により、空気漏出症候群の有意な増加 (リスク比 1.56 [95% 信頼区間 1.25,

1.94], リスク差 0.13[95%信頼区間 0.07, 0.20], NNT 8[95%信頼区間 5, 14]、退院前死亡の増加傾向(リスク比 1.26[95%信頼区間 1.00, 1.59], リスク差 0.07[95%信頼区間 0.00, 0.13])を認めた。また、1 編のみの検討であるが在胎 33 週未満の児を抽出し平均生後 18 か月で脳性まひ、視力障害、聴力障害に関して検討が行われ、脳性まひの増加傾向(リスク比 2.90[95%信頼区間 0.97, 8.65])および視力障害の増加傾向(リスク比 2.09[95%信頼区間 0.83, 5.26])を認めた。CLD28、人工換気導入 6 時間後の酸素化、IVH、PDA の発症、聴力障害に関して 2 群間で有意差を認めなかった。

吸気時間を 0.5 秒で区切ったサブグループ解析では、吸気時間 0.5 秒以下(0.33~0.5 秒、1 編のみ 1.0 秒)に比較し、吸気時間 0.5 秒以上(0.66~2.0 秒)で、空気漏出症候群の有意な増加(リスク比 1.73[95%信頼区間 1.17, 2.57], リスク差 0.14[95%信頼区間 0.04, 0.24], NNT 7[95%信頼区間 4, 25])、退院前死亡の増加傾向(リスク比 1.54[95%信頼区間 1.06, 2.23], リスク差 0.12[95%信頼区間 0.02, 0.21], NNT8[5, 50])を認めた。CLD28、IVH に関しては、2 群間で有意差を認めなかった。

硝子膜症を対象としたサブグループ解析では、長い吸気時間により、空気漏出症候群の有意な増加(リスク比 1.56[95%信頼区間 1.25, 1.94], リスク差 0.13[95%信頼区間 0.07, 0.20], NNT 8[95%信頼区間 5, 14])および退院前死亡の有意な増加(リスク比 1.24[95%信頼区間 0.96, 1.60], リスク差 0.06[95%信頼区間-0.01, 0.13])を認めた。CLD28 に関しては、2 群間で有意差を認めなかった。

筋弛緩薬を使用したサブグループ解析では、長い吸気時間により、空気漏出症候群の有意な増加(リスク比 1.56[95%信頼区間 1.25, 1.94], リスク差 0.14[95%信頼区間 0.07, 0.21], NNT 7[95%信頼区間 5, 14])、退院前死亡の増加傾向(リスク比 1.26[95%信頼区間 0.97, 1.62], リスク差 0.07[95%信頼区間-0.01, 0.14])を認めた。CLD28 に関しては、2 群間で有意差を認めなかった。

### 科学的根拠のまとめ

長い吸気時間は、短い吸気時間と比較して、空気漏出症候群の発症を有意に増加させ、退院前死亡の増加および長期予後の悪化傾向を認める。しかし、CLD28、IVH、PDA などに関して有意差を認めなかった。CLD36 に関しての検討は行われていない。本研究における長い吸気時間は、0.66-2.0 秒(多くは 1.0 秒)、短い吸気時間は 0.33-1.0 秒(1 研究のみ 1.0 秒で、他は 0.33-0.5 秒)であった。

### 科学的根拠から推奨へ

検討した研究は、採用論文は全て 1970~80 年代に行われた研究であり、出生前ステロイド投与、サーファクタント投与、同調式人工換気などの導入前で、現在の新生児医療と大きく異なる点に配慮が必要である。また、対象が挿管され間欠的陽圧換気を受けている生後 28 日以内の児で

あり、早産児および低出生体重児を対象とする本研究とは異質性を認める。しかし、対象のほとんどが硝子膜症(hyaline membrane disease)の患児で、本研究の対象として客観的妥当性は保たれている。結果として、長い吸気時間に比較して短い吸気時間(<0.5 秒)にすることで、空気漏出症候群、死亡率、視力障害、生後 18 ヶ月時の脳性麻痺が減少することが示されている。

したがって、間欠的陽圧換気を用いる場合、長い吸気時間に比較し、短い吸気時間が奨められる。

### 略語

CLD:慢性肺疾患(chronic lung disease)

CLD28:日齢 28 での酸素必要投与

CLD36:修正 36 週での酸素必要投与

空気漏出症候群:間質性肺気腫、気胸、縦隔気腫。

IVH:脳室内出血(intraventricular hemorrhage)

NNT:治療必要数(number needed to treat)

PDA:未熟児動脈管開存症(patent ductus arteriosus)

RCT:ランダム化比較検討試験(randomized controlled trial)

### 参考文献

1. Kamlin CO, Davis PG. Long versus short inspiratory times in neonates receiving mechanical ventilation. Cochrane Database Syst Rev. 2004(4):CD004503.

### 3.3.2) 高頻度振動換気(HFO)/高頻度ジェット換気(HFV)

#### Clinical Question.13

生後早期から高頻度振動換気を使用することは、従来型人工換気に比較し、短期、長期予後の改善に有効か？

#### 推奨

[仮推奨 23]

人工換気を要する早産児に対して、脳室内出血のリスクの高い生後早期以降で、慢性肺疾患重症化予防のための高容量戦略を用いた高頻度振動換気は奨められる。ただし、空気漏出症候群に注意が必要である。 【推奨グレード A】

#### 背景

人工換気を要する早産児において、CLD は精神運動発達に及ぼす危険因子であり、CLD の発症予防、重症化予防は後遺症なき救命の重要課題である。現在、早産児に対する換気方法として間欠的人工換気、HFO、NCPAP 等が用いられているが、CLD の発症、重症化要因である人工呼吸器関連肺損傷(ventilator-induced lung injury:VILI)を軽減させるため、それぞれの換気方法の長所や短所を踏まえ、呼吸器管理を行う必要がある。

HFO は、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可能で volutrauma を防ぐため、CLD 発症予防に適した換気法と考えられている。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の維持の面からも、超低出生体重児の換気法として優れている。しかし、急性期の HFO 使用は、循環への悪影響や IVH のリスクが高いのではないかと懸念がある。

#### 科学的根拠の詳細

##### 1. ルーチン HFO/HFJ 対 従来型人工換気(CMV)

###### 1) ルーチン HFO 対 CMV <sup>(1)</sup>

15 編のランダム化比較試験(RCT)を採用したシステマティック・レビュー1 編により検討された。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 が有意に減少し(リスク比 0.89, 95%信頼区間[0.81, 0.99])、「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た(リスク比 0.93, 95%信頼区間[0.86, 1.00])。合併症としては、ルーチン HFO 群においてグレード 2 以上の未熟児網膜症(ROP)に有意な減少を認め(リスク比 0.85,

95%信頼区間[0.74, 0.99])、一方で、空気漏出症候群の有意な増加を認めた(リスク比 1.19, 95%信頼区間[1.05, 1.34])。重症 IVH に関しては両群間に明らかな差はなかった(リスク比 1.11, 95%信頼区間[0.95, 1.30])が、中にはルーチン HFO 群に重症 IVH の有意な増加をきたしている研究があり、その影響のため全体としても若干の増加傾向を認めていた。

このシステマティック・レビューの問題は研究間の異質性が高いことで、その解決の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)が試みられた。HFO 高用量戦略を用いる場合や通常のサーファクタント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 を減少させていた。なお、空気漏出症候群の危険性は依然高いが、重症 IVH に関しては明らかな差を認めていなかった(重症 IVH に関して、高容量戦略群でのリスク比は、1.00, 95%信頼区間[0.83, 1.20]、サーファクタント使用群でのリスク比は、1.02, 95%信頼区間[0.83, 1.23])。また、ジェット式 HFO 群に比べ、ピストン式 HFO 群では、CLD36 と「CLD36 あるいは死亡」のさらなる減少を認めた。

さらにサブグループ解析のうち、日本の現状に合致させ、通常サーファクタント投与を行い、高用量戦略を用いた HFO 管理と、肺を守る戦略を用いた CMV 管理とで比較検討を行った。CMV と比較して、HFO 管理で CLD36 と「CLD36 あるいは死亡」は減少傾向を示し(リスク比 0.91, 95%信頼区間[0.82, 1.02]、リスク比 0.94, 95%信頼区間[0.87, 1.02])、ROP は有意な減少を示した(リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.69, 0.99])。HFO 管理で重症 IVH に有意差はなく(リスク比 0.99, 95%信頼区間[0.81, 1.22])、PVL にも有意差を認めなかった(リスク比 0.93, 95%信頼区間[0.66, 1.31])。しかし、有意ではないが、HFO 管理で空気漏出症候群が増加傾向であった(リスク比 1.32, 95%信頼区間[0.95, 1.84])。

長期神経学的予後は、年齢や評価方法が各研究で異なるため、解析はされなかったが、6 編のうち 5 編で、HFO 管理と CMV 管理との間に有意な差を認めなかった。1 編で、有意に中等度から重度の神経学的異常が HFO 管理群で多かった(The HIFI Study Group 1990: リスク比 1.28, 95%信頼区間[1.02, 1.60])。

## 2) ルーチン HFJ 対 CMV<sup>(2)</sup>

3 編の RCT を採用したシステマティック・レビュー 1 編で検討された。ルーチン HFJ は、CMV と比べて、CLD36\*(リスク比 0.59, 95%信頼区間[0.35, 0.99])と在宅酸素療法(リスク比 0.24, 95%信頼区間[0.07, 0.79])の有意な減少を認めた。その他の合併症に有意差を認めないが、若干、重症 IVH(リスク比 1.37, 95%信頼区間[0.79, 2.37])、PVL(リスク比 1.24, 95%信頼区間[0.59, 2.61])に増加傾向を認めた。重症 IVH、PVL の解析を行った 2 編のうち、1 編は、HFJ の低用量戦略を採用し(Wiswell 1996)、HFJ 群で PVL の有意な増加、重症 IVH の増加傾向を認めた。他方(Keszler 1997)は、HFJ の高用量戦略と低用量戦略が混在し、全

体として CLD36\*は有意に減少し、PVL は減少傾向で、重症 IVH に関しても両群間に有意差は認めなかった(リスク比 0.97[0.41, 2.27])。しかしながら、高用量戦略と低用量戦略で分けた post-hoc 解析では、低用量戦略で重症 IVH が多い(3/34 vs 6/27)ことが示された。

## **2. レスキューHFO/HFJ 対 CMV**

### 1)レスキューHFO 対 CMV<sup>(3)</sup>

1 編の RCTを採用したシステマティック・レビュー1 編で検討され、CLD28 や CLD36 の検討はなく、新生児死亡に有意差を認めなかった(リスク比 1.11, 95%信頼区間[0.61, 2.01])。その代り、生後 30 日での IPPV(CL D28 に相当)と「生後 30 日での IPPV あるいは死亡」が検討され、有意差を認めなかった(リスク比 0.94, 95%信頼区間[0.54, 1.66])。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た(リスク比 0.73, 95%信頼区間[0.55, 0.96])。一方で、全 IVH の有意な増加を認め(リスク比 1.77, 95%信頼区間[1.06, 2.96])、重症 IVH は増加傾向であった(リスク比 3.11, 95%信頼区間[0.65, 14.97])。

### 2)レスキューHFJ 対 CMV<sup>(4)</sup>

1 編の RCTを採用したシステマティック・レビュー1 編で検討された。「CLD28 あるいは死亡」や、CLD36 の検討はなかったが、レスキューHFJ 群で CLD28 は減少傾向であった(リスク比 0.77, 95%信頼区間[0.54, 1.07])。採用された RCT は、1980 年代後半に行われ、サーファクタントを使用しておらず、対象も PIE 合併した新生児に限定した特殊なものである。

**注釈:**ルーチン(Elective)HFO/HFJ とレスキュー(Rescue)HFO/HFJ

ルーチン(Elective)HFO/HFJ は、呼吸障害のある児に対して初めから HFO/HFJ を用いるもので、レスキュー(Rescue)HFO/HFJ は、従来式人工換気法(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。

### **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(ルーチン HFO/HFJ)は、従来型 CMV 管理と比較して、CLD36 の予防に有効である。しかし、合併症では、ルーチン HFO で空気漏出症候群の増加傾向があり、注意が必要である。また、一部の研究で重症 IVH の有意な増加を認めていたが、通常のサーファクタント投与や高用量戦略を行っていないことと関連している可能性が示唆された。このような配慮のもとで HFO 管理を行うことは、肺を守る CMV 管理と比較しても重症 IVH に有意な増加を認めなかった。一方、CMV 管理が困難となって初めて HFO/HFJ を用いるレスキューHFO/HFJ については CLD の予防効果は不明で、その有効性に関する質の高い科学的根拠は極めて少なかった。数多く HFO/HFJ と CMV の比較検討が行われているが、使用する HFO/HFJ のタイプ、HFO の高用量戦略の有無、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様々な因子が絡み合い、異質性が高いことが問題である。

### 科学的根拠から推奨へ

早産児において、CLD重症化予防のための高容量戦略を導入したHFO管理は奨められる。しかし生後早期からのHFO管理は、循環管理への影響や重症IVHの増加に注意が必要である。日本ではサーファクタントを使用し、高容量戦略のHFO管理が一般的であり、こうした戦略のもとでは、重症IVHの増加を抑えられる可能性がある。しかし、明らかにIVHを減らし、長期予後を改善するとまでは言っておらず、IVHへの懸念が払しょくできたわけではない。日本では、生後早期からのHFO管理導入率が決して高くないことや不安定な生後早期の循環への影響にも配慮する必要があり、現状では、生後早期からのHFO管理は、その管理に慣れた施設に限られるであろう。また、従来型CMV管理中で、CLDが重症化傾向にある場合には、レスキューHFOでは予後改善が望めないため、循環などへの影響が少なくなり次第、重症化する前にHFO管理へ移行することが奨められる。ただし、高容量を採用したHFO管理では、空気漏出症候群に注意が必要である。

### 略語、用語説明

CLD:慢性肺疾患(chronic lung disease)。

CLD28:日齢28での酸素必要投与。

CLD36:修正36週での酸素必要投与。

CLD36\*:修正36週での酸素必要投与あるいは人工呼吸管理

CMV:従来型人工換気(conventional mandatory ventilation)

HFJ:高頻度ジェット換気(high frequency jet ventilation)

HFO:高頻度振動換気(high frequency oscillatory ventilation)

IPPV:IPPV:間欠的陽圧換気(intermittent positive pressure ventilation)

IVH:脳室内出血(intraventricular hemorrhage)

MAP:平均気道内圧(mean airway pressure)

PIE:間質性肺気腫(pulmonary interstitial emphysema)

PVL:脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia)

RDS:呼吸窮迫症候群(respiratory distress syndrome)

ROP:未熟児網膜症(retinopathy of prematurity)

空気漏出症候群(エアリーク):PIE、気胸、縦隔気腫。

ルーチンHFO/HFJ:呼吸障害のある児に対してははじめからHFO/HFJを用いる方法。

レスキューHFO/HFJ:呼吸障害のある児をはじめはCMVで管理して、CMV管理困難となつてからHFO/HFJに変更する方法。

## 文献

1. Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2009(3):CD000104.
2. Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Elective high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD000328.
3. Bhuta T, Clark RH, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation vs conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. Cochrane Database Syst Rev. 2001(1):CD002974.
4. Joshi VH, Bhuta T. Rescue high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for severe pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2006(1):CD000437.

### 3.3.3) 経鼻式持続陽圧換気(CPAP)

#### Clinical Question.14

生後早期からの経鼻式持続陽圧換気は、挿管しての人工換気より短期、長期予後の改善に有効か？

#### Clinical Question.15

抜管後の経鼻式持続陽圧換気は、酸素投与のみより短期、長期予後の改善に有効か？

#### 推奨

##### [仮推奨 24]

生後早期に人工換気が必要な早産児に対し、挿管して間欠的陽圧換気を行うよりも、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。

ただし、呼吸窮迫症候群の合併例ないし、合併が予想される例では早期にサーファクタント投与を行い、重度の呼吸障害がなければ速やかに間欠的陽圧換気から離脱し、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。 【推奨グレード A】

##### [仮推奨 25]

抜管後は、酸素投与のみよりも、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。

【推奨グレード B】

#### 背景

人工換気を要する早産児において、CLD は精神運動発達に及ぼす危険因子であり、CLD の発症予防、重症化予防は後遺症なき救命の重要課題である。現在、早産児に対する換気方法として間欠的人工換気、HFO、n-CPAP 等が用いられているが、CLD の発症、重症化要因である人工呼吸器関連肺損傷(ventilator-induced lung injury:VILI)を軽減させるため、それぞれの換気方法の長所や短所を踏まえ、呼吸器管理を行う必要がある。

経鼻式持続陽圧換気(呼吸)(n-CPAP)は、自発呼吸を最大限に活かし吸気・呼気の全相に陽圧をかけ、肺保護戦略を目的に非侵襲的な補助換気法として用いられている。さらに近年、従来の方式に加え、経鼻式に陽圧換気を行う経鼻式間欠的陽圧換気法(n-IPPV)の有用性が示されている。CLD の増悪要因に気管内挿管による長期人工換気があり、人工換気から早期離脱することで慢性肺疾患の発症、増悪を防ぐことにつながる。しかし、抜管失敗による再挿管の繰り返しは、児の呼吸状態を悪化させるだけでなく、かえって人工換気が長期化する場合もある。そこで、再挿管を防ぎ、慢性肺疾患の発症を抑え、悪化を防ぐため、抜管早期からn-CPAPが使用されている。

## 科学的根拠の詳細

### 1. 蘇生時の n-CPAP 管理 対 挿管人工呼吸管理

Morley らの多施設共同 RCT<sup>(1)</sup>では、在胎 25～28 週の早産児で蘇生後も人工換気が必要な児を対象として検討された。蘇生後の n-CPAP 管理は、挿管しての人工換気と比較して、CLD28(リスク比 0.62, 95%信頼区間[0.44, 0.86])、「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.63, 95%信頼区間[0.46, 0.88])、「CLD28\*あるいは死亡」(リスク比 0.58, 95%信頼区間[0.41, 0.83])に有意な減少を認め、CLD36、「CLD36 あるいは死亡」、「CLD36\*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。その他の有意な増加を認めた合併症は、n-CPAP 群で気胸(9.1% vs 3.0%, P=0.001)のみであった。n-CPAP 群でサーファクタント投与割合が有意に少なく、気胸の増加と関連している可能性がある。ただし、別の 1 編の RCT<sup>(2)</sup>では、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 管理を行う群(21 例)と CMV 管理を続ける群(21 例)とを比較し、気胸などの空気漏出症候群の発症に差を認めなかった。n-CPAP 管理を行う群で、有意に IVH と PVL が少なかったが、対象数が非常に少ないため CLD28 や CLD36 には、明らかな差を認めなかった。

また、Finer らの多施設共同 RCT<sup>(3)</sup>では、在胎 24 週～27 週の早産児の出生後の初期呼吸管理法として早期 CPAP 管理と、挿管してサーファクタント投与後の人工換気とを比較しており、CLD36(リスク比 0.94 [95%信頼区間 0.82, 1.06])、修正 36 週までの死亡(リスク比 0.81 [95%信頼区間 0.63, 1.03])、「CLD36 or 死亡」(リスク比 0.91 [95%信頼区間 0.83, 1.01])に関して、統計学的に有意な差は認めなかったが、若干早期 CPAP 管理で少ない傾向を認めた。人工換気期間(平均差 -3.0 [95%信頼区間 -5.6, -0.3])や CLD に対する出生後ステロイド(リスク比 0.57 [95%信頼区間 0.41, 0.78])は、有意に早期 CPAP 管理で少なかった。その他、酸素投与期間、生後 14 日以内のエアリーク、NEC、重症 IVH(グレード 3, 4)、重症 ROP などには、有意な差を認めなかった。

上記、Morley らの研究<sup>(1)</sup>と、Finer らの研究<sup>(3)</sup>は、在胎 27-28 週未満の超早産児を対象とし、蘇生時に、早期の CPAP 管理と挿管しての人工換気と比較している点で共通であり、メタ解析を行ったところ、早期からの CPAP 管理は、挿管しての人工換気と比較して、CLD36(リスク比 0.89 [95%信頼区間 0.80, 0.98]、NNT 20 [95%信頼区間 10, 100])と「CLD36 or 死亡」(リスク比 0.89 [95%信頼区間 0.81, 0.98]、NNT 20 [95%信頼区間 10, 100])が有意に少なかった。死亡(36 週時点あるいは退院時)(リスク比 0.83 [95%信頼区間 0.63, 1.09])は、有意ではないが少ない傾向であった。その他、重症 IVH、NEC などの発症率には有意差は認めなかった。

### 2. 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<sup>(4)</sup>

6 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにより検討され、RDS のリスクが高い早産児が対象とされた。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後の持続的人工換気群に比較し、有意に空気漏出症候群(リスク比 0.46, 95%信頼区間[0.23, 0.93])と CLD28 の発症率(リスク比 0.43, 95%信頼区間[0.20, 0.92])の減少を認めた。一方、早期サーファクタント投与群で有意ではないが、治療を要する PDA の発症頻度が高い傾向にあった(リスク比 0.73, 95%信頼区間[0.30, 1.78])。IVH、新生児死亡には有意な差は認めなかった。

結論として、早期にサーファクタントを投与し、早期に抜管後 n-CPAP へ移行するべきとしているが、この研究では、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ため、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>(5)</sup>**

1 編の単施設の RCT(対象 84 例)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(経鼻式間欠的陽圧呼吸法)は n-CPAP に比較して、治療失敗により挿管になる頻度が有意に少なく(25%対 49%、 $p=0.04$ )、CLD36 の発症率も有意に少なかった(2% 対 17%、 $p=0.03$ )。気胸、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 NEC の発症(2 例/43 例)を認めていた。

### **4. RDS 児への治療的 CPAP 対 標準的治療(主に酸素投与) <sup>(6)</sup>**

3 編の RCT(n-CPAP が 1 編、mask CPAP が 2 編)を採用した 1 編のシステマティック・レビューにて検討された。RDS を発症している児が対象とし、治療的 CPAP 群は、酸素投与を主とした標準的治療に比較して、治療の失敗(他の人工換気法の使用または死亡)に有意な減少を認め(リスク比 0.61, 95%信頼区間[0.45, 0.81])、死亡率は低い傾向であった(リスク比 0.52, 95%信頼区間[0.23, 1.16])。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、有意ではないが気胸がやや多い結果であった(リスク比 2.59, 95%信頼区間[0.29, 22.88])。

(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>(7)</sup>**

2 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにて検討された。予防的 n-CPAP(呼吸状態にかかわらず生後早期に n-CPAP 装着)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)との比較で、予防的 n-CPAP 群で、有意ではないが CLD28 に増加傾向を認めた(リスク比 2.27, 95%信頼区間[0.77, 6.65])。死亡率、CLD36 には明らかな差を認めなかった。予防的 n-CPAP 群で、有意な差はなかったが、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>(8)</sup>**

1 編の RCT により検討された。

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)に比較し、SI 群の方が、中等症から重症の CLD28 を有意に減少させた。

## **7. 抜管後 n-IPPV 管理 対 n-CPAP 管理 <sup>(9)</sup>**

3 編の研究を採用し、159 例を対象とした。そのすべての研究で、n-IPPV としては患者同調式のもの(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 につい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かった。この 3 研究においては、消化管穿孔の報告はなかった。

## **8. 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>(10)</sup>**

9 編の研究を採用し、726 例を対象とした。抜管後 n-CPAP を使用した群で、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、更なる人工換気の必要性)が有意に少なく(リスク比 0.62, 95%信頼区間[0.51, 0.76])、再挿管率も少ない傾向があった(リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.69, 1.08])。サブグループ解析の検討では、メチルキサンチン製剤の使用の有無、抜管時期の長短(生後 14 日より早い遅いか)、出生体重 2000g 未満での解析でも同様の傾向であった。ただし、n-CPAP 圧の高低で分けて行った解析において、CPAP 圧 <5cmH<sub>2</sub>O の研究で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 ≥5cmH<sub>2</sub>O の研究で、n-CPAP 群に、抜管後の呼吸状態の悪化の有意な減少を認め(リスク比 0.49, 95%信頼区間[0.37, 0.66])、CLD28 についても減少傾向を認めた。

### **科学的根拠のまとめ**

生後早期に人工換気が必要な早産児の呼吸管理で、挿管して人工換気を行うことと比較して、より早期に n-CPAP 管理を開始する方が、CLD の発症率の減少のためには有効である。n-CPAP 管理では、気胸の増加に注意が必要であるが、RDS のリスクの高い早産児では、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示唆されている。

呼吸障害の有無にかかわらず早産児全例に n-CPAP を使用する予防的 n-CPAP は、RDS の

ある児のみに n-CPAP を行う選択的 n-CPAP と比べて、慢性肺疾患の予防に有効であるという科学的根拠は乏しく、有意差はないが IVH の増加傾向を認めている。

n-IPPV 管理は、n-CPAP 管理と比べて、CLD を減少させる可能性が高い。n-IPPV 管理で、以前から関連性が指摘されていた消化管穿孔等の合併は今回の検討では多くなかった。また、n-IPPV は n-CPAP と比べて、抜管後の呼吸状態の悪化を防ぎ、再挿管率を減少させる効果があるが、絶食を必要とするような腹部膨満をきたす傾向がある。

早産児の間欠的陽圧換気からの抜管に際しては、酸素投与のみより n-CPAP を使用したほうが、抜管後の呼吸状態の悪化を減少させ、再挿管率を減少させられる可能性が高い。さらに n-CPAP 圧は 5cmH<sub>2</sub>O 以上の高めの設定が有効かもしれない。

すべての研究において、長期神経学的予後についての比較検討はなかった。

### 科学的根拠から推奨へ

蘇生に引き続いて行う場合でも、生後早期から SI を用いた上に行う場合でも、n-CPAP は、挿管しての人工換気と比較して、CLD を減少させる効果がある。ただし呼吸障害にかかわらず早産児全例に予防的 n-CPAP を施行することは、気胸のリスクを増加させ、IVH を増加させる傾向があり、早産児全例に n-CPAP を行うことは奨められない。また、間欠的陽圧換気からの抜管に際しては、酸素投与のみよりは、経鼻式持続陽圧換気(n-CPAP/n-IPPV)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。

n-CPAP は、CLD を減少させることに有用ではあるが、n-CPAP が無効と考えられる呼吸障害の強い児に対しては、気管挿管しての人工呼吸管理が不可欠となる。また、今回の検討では、早期 n-CPAP 装着による鼻損傷の合併症の検討はなく、超低出生体重児など、鼻損傷のリスクが高いと考えられる症例では、CPAP 装着中の鼻孔、鼻中隔などの状態を注意深く観察する必要がある。

以上から、人工換気を必要とする早産児において、可及的速やかに早期抜管を目指し、抜管後に経鼻式持続陽圧換気を使用することは、後遺症なき生存を目指す呼吸管理法として奨められる。

### 略語、用語説明

CLD:慢性肺疾患(chronic lung disease)

CLD28:日齢 28 での酸素必要投与。

CLD36:修正 36 週での酸素必要投与。

CLD28\*:日齢 28 での酸素必要投与あるいは人工呼吸管理

CLD36\*:修正 36 週での酸素必要投与あるいは人工呼吸管理

CMV:従来型人工換気(conventional mandatory ventilation)

IPPV:IPPV:間欠的陽圧換気(intermittent positive pressure ventilation)

n-CPAP:経鼻式持続陽圧換気(呼吸)(nasal-continuous airway pressure)  
NEC:壊死性腸炎(necrotizing enterocolitis)  
n-IPPV:経鼻式間欠の陽圧換気(nasal-intermittent positive pressure ventilation)  
PIE:間質性肺気腫(pulmonary interstitial emphysema)  
RDS:呼吸窮迫症候群(respiratory distress syndrome)  
IVH:脳室内出血(intraventricular hemorrhage)  
PVL:脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia)  
NNT:必要治療数(number needed to treat)  
空気漏出症候群(エアリーク):PIE、気胸、縦隔気腫。

## 文献

1. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med.* 2008 Feb 14;358(7):700-8.
2. Tooley J, Dyke M. Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics.* 2003 Oct;92(10):1170-4.
3. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010 May 27;362(21):1970-9.
4. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD003063.
5. Kugelmann A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr.* 2007 May;150(5):521-6, 6 e1.
6. Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(2):CD002271.
7. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD001243.
8. Te Pas AB, Walther FJ. A randomized, controlled trial of delivery-room



- respiratory management in very preterm infants. *Pediatrics*. 2007 Aug;120(2):322-9.
9. Davis PG, Lemyre B, de Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD003212.
  10. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD000143.

## 4. 未熟児動脈管開存症と脳室内出血の予防

### 4.1) 未熟児動脈管開存症の予防的インドメタシン投与

#### 4.1.1) インドメタシンの予防投与と選択的投与の比較

##### Clinical Question.16

生後早期の予防的なインドメタシンの投与は、選択的投与に比べて効果的か？

##### 推奨

[仮推奨 26]

未熟児動脈管開存症を予防するために、より未熟性が強い児に生後早期にインドメタシンを投与することは奨められる。ただし、動脈管閉鎖術の施行能力、在胎週数・出生体重毎の症候性動脈管開存症や脳室内出血の発症率などを、各施設で評価した上で、投与適応を検討することが大切である。 【推奨グレードA】

##### 背景

未熟児動脈管開存症は、症候化すると様々な合併症を引き起こし、死亡の原因ともなりうる。シクロオキシゲナーゼ阻害薬であるインドメタシンは、プロスタグランジンの合成を抑制し、動脈管の閉鎖を促すと考えられている。一方でシクロオキシゲナーゼ阻害薬には、腎機能障害、壊死性腸炎、消化管出血などの副作用の報告があり、脳虚血障害の可能性も危惧されている。

インドメタシンの予防投与については多くの臨床試験が報告されており、本邦でも Neonatal Research Network (NRN Japan)により、神経発達予後まで追跡した研究が行われている。未熟児動脈管開存症の症候化や、重症脳室内出血に対する予防効果が示されているが、神経発達予後については不明な点も多い。

##### 科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味を加えた結果、2編<sup>(1)(2)</sup>とNRN Japanの研究2編<sup>(3)(4)</sup>を検討対象とした。Fowlieらのシステマティック・レビュー<sup>(1)</sup>では早産児に対する予防的インドメタシン静脈内投与について19編の研究でこの研究以降に、極低出生体重児の脳室内出血 (IVH) に対するインドメタシン予防投与について検討したKumarらのランダム化比較試験<sup>(2)</sup>が新たに報告されていることを確認した。さらに根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドラインで

は、超低出生体重児におけるインドメタシンのIVH予防効果を評価したNRN Japanの研究<sup>(3)(4)</sup>と、これらのインドメタシン21編とイブプロフェン5編<sup>(5)(6)</sup>を対象として、新たにメタ分析を行った。

インドメタシンの短期的効果として、症候性未熟児動脈管開存症(症候性PDA)(リスク比0.44, 95%信頼区間[0.39, 0.50])、動脈管閉鎖術(リスク比0.56, 95%信頼区間[0.42, 0.75])、肺出血(リスク比0.76, 95%信頼区間[0.61, 0.95])、IVH (All Grade)(リスク比0.90, 95%信頼区間[0.82, 0.98])、重症IVH (GradeIII, IV)(リスク比0.64, 95%信頼区間[0.52, 0.78])などで有意な減少を認めた。合併症や副作用としては、尿量減少(リスク比1.51, 95%信頼区間[1.2, 1.8])を認めたのみで、慢性肺疾患(CLD)(リスク比1.11, 95%信頼区間[0.95, 1.29])、壊死性腸炎(NEC)(リスク比1.08, 95%信頼区間[0.83, 1.42])、出血傾向(リスク比0.74, 95%信頼区間[0.40, 1.38])などの発症率に差はなかった。

インドメタシンの長期的効果として、死亡(リスク比0.96, 95%信頼区間[0.81, 1.12])や、死亡あるいは脳性麻痺(リスク比0.99, 95%信頼区間[0.86, 1.44])の減少は認めなかった。ただし、NRN Japanの研究<sup>(4)</sup>では、出生体重400-599gのサブグループにおいて、3-5歳時の"脳性麻痺あるいは死亡"がインドメタシン投与群で減少しており、在胎22-23週のサブグループでも同様の傾向がみられた。精神発達予後に関しては、3歳未満の児ではBayley Scales of Infant Developmentを用いた2編があり、メタ分析の結果、予後の改善を認めていない。3歳以降の精神発達遅滞を扱った研究は、Vohrらの1編<sup>(7)</sup>のみであった。対象児は431人で、フォローアップ率も85%以上の、質の高い大規模ランダム化比較試験である。3歳でのBinet-Intelligent Scale(インドメタシン群89.6 ± 18.92、プラセボ群85.0 ± 20.79、P = 0.074)、4歳半でのWPPSI-R(Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised) (full scale < 70) (リスク比0.55, 95%信頼区間[0.28, 1.11])、PPVT-R(Peabody Picture Vocabulary Test-Revised) (full scale < 70) (リスク比0.48, 95%信頼区間[0.27, 0.86])、8歳でのWISCⅢ(Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd edition) (full scale < 70) (リスク比1.16, 95%信頼区間[0.63, 2.14])など詳細な検討がなされており、一部の指標で改善傾向を認めている。

その他のアウトカムとして、視力障害(リスク比1.26, 95%信頼区間[0.50, 3.18])や、難聴(リスク比1.02, 95%信頼区間[0.45, 2.33])に関しては、インドメタシン群とプラセボ群の間で差を認めなかった。

### 科学的根拠のまとめ

インドメタシンの予防投与は、短期的には、症候性未熟児PDA予防と動脈管閉鎖術の減少、重症IVHや肺出血の発症予防に効果的である。副作用としては、尿量減少を認めるのみで、CLD、NEC、出血傾向などの発症率には有意な差を認めていない。その一方で、長期的には、死亡率や神経発達予後の改善を示すには至っていない。個々の研究レベルでは、NRN Japanによる研

究<sup>4)</sup>が、より出生体重が軽いサブグループにおける脳性麻痺または死亡の減少を示している。また、Vohrらの研究<sup>7)</sup>では、長期的精神発達予後についての評価指標の一部で、改善傾向がみられている。

### 科学的根拠から推奨へ

インドメタシン予防投与の短期的効果として、症候性 PDA、動脈管閉鎖術、重症 IVH、肺出血の予防効果が示されており、これらの改善を目的として、インドメタシンを一律に投与することは奨められる。特に、動脈管閉鎖術を行えない施設や、重症 IVH の発症が多い施設における有効性は高いと考えられる。ただし、メタ分析において、IVH など短期的な予後の改善が示されているにもかかわらず、長期的発達予後の改善が認められていない点には留意する必要がある。これは、症例によっては不必要なインドメタシンの投与により、予後が悪化している可能性が、懸念されるためである。よって、一律のインドメタシン予防投与の是非も含めて、投与対象については、更なる検討が必要である。

根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドラインでは、具体的な投与対象基準にまで推奨を示すに至らなかった。しかしながら、一例として NRN Japan の研究結果を引用すると、在胎 27 週未満または出生体重 800g 未満の群で、重症 IVH が有意に減少しており、在胎 24 週未満または出生体重 600g 未満の群では、脳性麻痺または死亡した症例が有意に減少していた<sup>(4)</sup>。症例数の限られたサブグループ解析からではあるが、より未熟な児を対象にインドメタシンを予防投与することは、妥当な選択であると考えられる。

### 参考文献

1. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD000174.
2. Kumar Nair PA, Pai MG, Gazal HA, Da Costa DE, Al Khusaiby SM. Indomethacin prophylaxis for intraventricular hemorrhage in very low birth weight babies. *Indian Pediatr.* 2004 Jun;41(6):551-8.
3. 平野慎也, 藤村正哲, 楠田聡, 青谷裕文. 超低出生体重児の脳室内出血および PDA の発症予防: ランダム化比較試験. *日本小児臨床薬理学会雑誌.* 2007;20(1):98-102.
4. Hirano S, Fujimura M, Kusuda S, Aotani H; Neonatal Research Network Japan. Prevalence of cerebral palsy at 3-5 years of age who participated in an RCT for the prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in Japanese extremely low birthweight infants. Presented at: PAS 2008. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; 2008 May 3-6; Honolulu, HI.