

0.4 [95%信頼区間 0.1, 1.1])や、呼吸疾患による入院加療(12/45(27%) vs 14/40(35%), オッズ比 0.5 [95%信頼区間 0.2, 1.6])には、明らかな差を認めなかった。神経発達障害(脳性麻痺、全盲、高度難聴)(3/45(7%) vs 6/40(15%), オッズ比 0.4 [95%信頼区間 0.09, 1.7])、"神経発達障害あるいは死亡"(10/57(17.5%) vs 17/52(32.6%), $p=0.067$)に、有意な差を認めなかったが、VCV群に少ない傾向は認めている。

結論

長期フォローアップにおいて、VCV群では、吸入療法の有意な減少を認めた。

その他の呼吸関連アウトカム、死亡率、神経発達予後には有意な差を認めていないが、呼吸器症状(咳嗽や喘鳴)、神経発達障害、"神経発達障害あるいは死亡"で、VCV群で減少傾向を認めている。

コメント

対象者の多くは、院外出生で搬送されてきた児で、フォローアップはそれぞれの地域での小児科医によるもので、研究センターによる統一されたプロトコールに則ったものではない。また、PLV群と比べて、VCV群でフォローアップの時期が早いことが、上記結果に影響している可能性があることには注意が必要である。

署名

諫山哲哉

Clinical Question.11

英語タイトル

Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants.

著者名

Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner AD.

雑誌名, 巻:頁

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

日本語タイトル

新生児の呼吸管理における同調式人工換気

目的

下記の比較を目的とする。

- 1) 同調式人工換気(SIMV) 対 従来式人工換気(CMV)
- 2) 様々なトリガーの違い

研究デザイン

システマティック・レビュー(対象は RCT と準 RCT)

セッティング

1980 年から 2006 年に報告された 14 編のランダム化比較試験(RCT)

対象患者

生後 28 日未満の人口呼吸管理が必要な新生児

暴露要因(介入・危険因子)

介入群(同調式人工換気あるいはそれと類似の換気)として、大まかに分けると HFPPV(高頻度陽圧換気)と同調式人工換気(ACV/SIPPV、SIMV、PRVCV)の 2 種類。

比較は、以下4つ。

- 1) HFPPV 対 CMV
- 2) ACV/SIMV 対 CMV
- 3) ACV/PRVCV 対 SIMV
- 4) SIMV+PS 対 SIMV

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタ分析。

アウトカム:死亡、空気漏出症候群、重症 IVH、CLD28*、CLD36*、人工換気期間。

結果

同調式人工換気 対 従来型人工換気(CMV)

1) HFPPV 対 CMV

Greenough ら(2008)のシステマティックレビュー1 編を検討した。3 編のランダム化比較試験を採用しており、対象は生後 28 日以内の人工換気を受けている新生児。

CMV と比べて HFPPV 群では、気胸の有意な減少(リスク比 0.69[95%信頼区間 0.51, 0.93]、NNT 11)および間質性肺気腫の有意な減少を認め(リスク比 0.68[95%信頼区間 0.49, 0.94])、死亡率の減少傾向を認めた(リスク比 0.80[95%信頼区間 0.62, 1.03])。CLD28 の発症に関しては有意差を認めなかった。

2) ACV/SIMV(ACV あるいは ACV) 対 CMV

Greenough ら(2008)のシステマティックレビュー1 編を検討した。6 編のランダム化比較試験を採用しており、対象は生後 28 日以内の人工換気を受けている新生児。

CMV と比べて ACV/SIMV 群では、人工換気期間(hr)の有意な短縮を認めた(加重平均差 -34.8[95%信頼区間-62.1, -7.4])。しかし、CLD の発症に関しては CLD28、CLD36 とも有意差を認めず、やや CLD36 が少ない傾向を認めるのみである(リスク比 0.90[95%信頼区間 0.75, 1.08])。その他、気胸、抜管失敗率、重症脳室内出血に関しては、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(リスク比 1.19[95%信頼区間 0.95, 1.49])。

同調式人工換気法の比較

3) ACV/PRVCV 対 SIMV

Greenough ら(2008)のシステマティック・レビュー1編を検討した。4編のランダム化比較試験を採用しており、対象は生後28日以内の人工換気を受けている新生児。

ウィーニング期間(hr)のみACV/PRVCV群で短縮傾向を認めたが(加重平均差 -42.38[95%信頼区間 -94.35, 9.60])、両群間で死亡やCLD36に明らかな差を認めなかった。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。

4) SIMV+PS 対 SIMV

Greenough ら(2008)のシステマティック・レビュー1編を検討した。アメリカのランダム化比較試験1編のみを採用しており、対象は生後7日以内に人工換気を受けている出生体重500-1000gの早産児。

両群間に、死亡、PIE、CLD28、CLD36、重症IVHに明らかな差を認めなかった。

結論

従来型人工換気(CMV)と比べて、吸気同調式人工換気の一つであるACV/SIMVは、人工換気期間を有意に短縮し、CLD36*を減少させる可能性が示唆された。ただし、同調式人工換気の中で、トリガーの違いによる有効性の差に関する質の高い科学的根拠は認められなかった。唯一、SIMVと比較しACVの方がウィーニング期間の短縮傾向を認めたが、両群間で死亡やCLD36に明らかな差を認めなかった。

コメント

本論文で扱われている同調式人工換気法の説明

・HFPPV(高頻度陽圧換気法): high frequency positive pressure ventilation
換気回数 ≥ 60 /分と高頻度にして、吸気時間を短くするもので、これにより児の能動的呼吸が抑制されるため、同調式換気と同様な効果が期待できる。

・ACV(アシストコントロール): assist control ventilation

児の自発呼吸すべてをトリガーして強制換気を行うもの。

・PRVCV(圧補正従量式換気法): Pressure regulated volume control ventilation

ACVの一種で、設定された一回換気量を維持するように吸気圧を調整する換気法。

・SIMV(エスアイエムブイ): synchronized intermittent mandatory ventilation

あらかじめ設定された回数だけ児の自発呼吸をトリガーして強制換気を行うもの。更に、PS (pressure support)が加わると、その他の自発呼吸すべてに吸気圧の補助が入る。

署名

増本健一

* CLD28: 生後 28 日での酸素投与

* CLD36: 修正 36 週での酸素投与

Clinical Question.12

書誌情報

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

タイトル

新生児の人工換気における長い吸気時間 対 短い吸気時間。

目的

人工呼吸器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、CLD などの予防に有効かどうかを検討する。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象は RCT と準 RCT)

セッティング

1980 年、1981 年に報告されたアメリカのランダム化比較試験(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

対象患者

生後 28 日未満の新生児(成熟児も早産児も含む)、694 人の新生児を抽出。

暴露要因(介入・危険因子)

短い吸気時間 対 長い吸気時間

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス(fixed effect model)。

死亡(1 か月、退院前)、空気漏出症候群(気胸、PIE、気縦隔、気腹)、CLD28、CLD36、OI (oxygen index)、AaDO₂、PF ratio (PaO₂/FiO₂)、陽圧換気期間、酸素投与期間、IVH、PVL、長期神経発達予後

結果

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、脳性まひ、視力障害、聴力障害に関して 1 研究のみの検討である

が、在胎 33 週未満の児を抽出し平均生後 18 か月で評価したところ、長い吸気時間により、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、人工換気導入後 6 時間の酸素化、脳室内出血 (IVH)、未熟児動脈管開存症 (PDA) の発症、在胎 33 種未満での聴力障害に関しては、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、長い吸気時間(吸気時間>0.5 秒)により、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。

結論

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 などに関しては、有意差を認めなかった。

コメント

採用論文は全て 1970~80 年代に行われた研究であり、出生前スロイド、サーファクタント投与、同調式人工換気などの導入前であることを考慮する必要がある。また、対象のほとんどが硝子膜症(hyalie membrane disease)の患児であることから、本研究にこの結果を応用することには注意を要する。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 編のみ 1.0 秒で、他は 0.33-0.5 秒)であった。

署名

増本健一

Clinical Question.13

英語タイトル

Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants.

著者名

Henderson-Smart DJ, Cools F, Bhuta T, Offringa M.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2007(3):CD000104.

日本語タイトル

急性呼吸窮迫症候群(RDS)の早産児における呼吸器管理法 ルーチン高頻度振動人工換気法(HFO)vs 従来式人工換気法(CMV)。

目的

RDS のために間欠的陽圧人工換気(IPPV)が必要な早産児における早期からの HFO 管理と CMV 管理との有効性につき比較した。

研究デザイン

システマティック・レビュー(対象は RCT のみ)。

セッティング

対象患者

呼吸障害(主に RDS)のために IPPV 管理が必要と判断された早産児あるいは低出生体重児を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

RDS の初期の段階に、人工呼吸器管理開始後すぐに HFO 管理とした群(ルーチン HFO 群)対 CMV 管理とした群(CMV 群)。

(注釈:このルーチン HFO 群は“elective HFO”と表現され、CMV での管理が難しいことがわかってから HFO 管理とする“rescue HFO”と区別している。)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 一次アウトカム

死亡(生後 28-30 日、満期)、CLD28*、CLD36*、CLD36* or 死亡。

[2] 二次アウトカム

呼吸管理失敗による割り当てられた人工換気法の変更、空気漏出症候群(気胸、PIE)、全 IVH、重症 IVH、PVL、ROP(stage2 以上)、長期発達予後。

(注釈:ここでの CLD28*は、生後 28-30 での酸素依存性に加えて胸部X線所見を加えたもの。CLD36*は、修正 36-37 週あるいは退院時で評価し、酸素依存性だけ、あるいは酸素依存性に

加えて陽圧換気依存性、症状、胸部X線所見なども加味しているものを含んでいる。CLDの定義には、各研究で、ばらつきがある。)

結果

15編の研究を採用し、対象者数は3585人であった。

| | 研究 | 対象者 | RR | 95%CI | 有意差 |
|--------------------------|-----------|-------------|-------------|-----------------------------|----------------------|
| 生後28-30日の死亡 | 9 | 2060 | 1.09 | 0.88, 1.35 | |
| 修正36-37週の死亡 or 退院前の死亡 | 13 | 2820 | 0.98 | 0.83, 1.14 | |
| CLD28* | 6 | 1043 | 0.98 | 0.88, 1.10 | |
| CLD28* or 死亡 | 5 | 1160 | 0.94 | 0.85, 1.04 | |
| CLD36* | 13 | 2310 | 0.89 | 0.81, 0.99 | * * |
| CLD36* or 死亡 | 13 | 2820 | 0.93 | 0.86, 1.00 | * |
| 空気漏出症候群 | 11 | 2726 | 1.19 | 1.05, 1.34 | * * |
| 明らかな空気漏出症候群(PIEのみ除く) | 9 | 1804 | 1.32 | 1.00, 1.72 | * |
| 全IVH | 10 | 2971 | 1.05 | 0.96, 1.15 | |
| 重症IVH | 15 | 3585 | 1.11 | 0.95, 1.30 | |
| PVL | 13 | 3474 | 1.10 | 0.85, 1.43 | |
| ROP(grade2以上) | 10 | 2367 | 0.85 | 0.74, 0.99 | * * |

注釈 * : 統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** : 統計学的に有意差がある。

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X線所見)が有意に減少し、「CLD36*あるいは死亡」に関しても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群で、グレード2以上の未熟児網膜症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があり、全体としても若干の増加傾向を認めている点に注意が必要である。神経発達予後に関しては、6編の研究で評価されていたが、評価時期、方法が異なりメタアナリシスはできない。6編の研究の一つであるHIFI研究のみで、中等度～重度の精神発達遅滞(Bayley Scores<1SD)がHFO群に多く(RR

1.28[1.02, 1.60]、水頭症も多い(RR 2.08[1.07, 4.06])という結果が出たが、これは多変量解析により IVH の増加と関連しているものであり、下記のサブグループ解析で検討しているように、これは HIFI 研究に特有の問題の可能性が高い。その他の、5 編の研究では、長期発達予後で両群間に有意な差は出なかった。

サブグループ解析は下記の項目に関して行われている。

- 1) HFO に高用量戦略(high volume strategy)の有無。
- 2) 通常サーファクタント投与を行っているかどうか。
- 3) HFO のタイプ別(flow interruption, ピストン式、両者混合)。
- 4) CMV に肺を守る戦略(lung protective strategy)の有無。
- 5) ランダム化の時期による分析(生後 2hr, 3-6hr, 6hr 以降)。
- 6) HFO の I:E 比による分析(1:1, 1:2, その他)(HFO タイプと関連?)。

CLD36*に関しては、3)のピストン式 HFO を用いた研究の解析において、CLD36* (RR 0.76[0.65, 0.90]、NNT 8[4, 54])と「CLD36* あるいは死亡」(RR 0.83[0.74, 0.94]、NNT 12[8, 34])が共に有意に減少した。その他、5)の生後 2-6 時間でランダム化された研究の解析や、6)の I:E 比が 1:2 の研究の解析で、HFO 群に有意な CLD36*の減少を認めた。

空気漏出症候群に関しては、1)の HFO 高用量戦略を用いた研究の解析で、HFO 群に更に有意な空気漏出症候群の増加を認めた(RR 1.36[1.03, 1.79])。

重症 IVH に関しては、1)の HFO の高用量戦略を使用した研究(RR 1.00[0.83, 1.20])、2)の通常のサーファクタントを使用した研究(RR 1.02[0.84, 1.23])で、両群間の差は消失した。これは、1989 年の HIFI 研究(対象者数 673 人、RR 1.41[1.06, 1.88])が HFO の高用量戦略や通常のサーファクタント投与を行っておらず、重症 IVH の発症率が高いため、この研究の影響が大きいことによる。

PVL に関しては、1)で HFO 高用量戦略を用いていない研究の解析で、HFO 群で有意な PVL の増加を認めた(RR 1.64[1.02, 2.04])。

結論

HFO は CMV と比べ、CLD36*は有意に減少し、「CLD36* あるいは死亡」も減少傾向であった。また、ROP の発症率も有意に減少した。重症 IVH では差はなく、空気漏出症候群は有意に増加した。ただし、研究間の異質性が大きいので、これらの結果の解釈には注意が必要である。

サブグループ解析からは、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は、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 の危険性も高くはない。ただし、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、より CLD36*、「CLD36* あるいは死亡」をより一層減らせるかもしれない。

コメント

日本の現状を鑑みて、上記サブグループ解析のうち、1)、2)、4)に着目し、通常通りサーファクタントを使用し、HFO には高用量戦略を行い、CMV には肺を守る戦略を用いている研究のみで

解析すると結果は以下となる(本論文のLPSでのサブグループ解析でDefinite LPSとProbable LPSを合わせて解析したもの)。

| | 研究 | 対象者 | RR | 95%CI | 有意差 |
|----------------------------|----------|-------------|-------------|-----------------------|----------------------|
| 修正 36-37 週の死亡 or 退院前の死亡 | 8 | 2286 | 0.99 | 0.83, 1.17 | |
| CLD36* | 8 | 1844 | 0.91 | 0.82, 1.02 | * |
| CLD36* or 死亡 | 8 | 2288 | 0.94 | 0.87, 1.02 | * |
| 空気漏出症候群 | 4 | 1427 | 1.14 | 0.93, 1.39 | * |
| 明らかな空気漏出症候群(PIEのみ除く) | 5 | 1395 | 1.32 | 0.95, 1.84 | * |
| 重症 IVH | 8 | 2286 | 0.99 | 0.81, 1.22 | |
| PVL | 7 | 2240 | 0.93 | 0.66, 1.31 | |
| ROP(grade2以上) | 7 | 1654 | 0.83 | 0.69, 0.99 | * * |

CMV に肺を守る管理を行うと、有意差は消失したが、依然、HFO 管理の方が CLD36* と CLD36* or 死亡は減少傾向である。ROP は有意な減少を示している。更に、重症 IVH の HFO 群と CMV 群でほとんど差がないことは注目に値

する。しかし、空気漏出症候群が、やはり増加傾向であることには注意が必要である。

更に、ピストン式 HFO の研究に限定すると、以下のようになる。

| | 研究 | 対象者 | RR | 95%CI | 有意差 |
|----------------------------|----------|------------|-------------|-----------------------|----------------------|
| 修正 36-37 週の死亡 or 退院前の死亡 | 3 | 819 | 0.98 | 0.72, 1.32 | |
| CLD36* | 3 | 665 | 0.75 | 0.61, 0.92 | * * |
| CLD36* or 死亡 | 3 | 819 | 0.82 | 0.70, 0.95 | * * |
| 明らかな空気漏出症候群(PIEのみ除く) | 2 | 771 | 1.09 | 0.71, 1.66 | |
| 重症 IVH | 3 | 819 | 1.19 | 0.89, 1.60 | |

| | | | | | |
|----------------------|----------|------------|-------------|-----------------------------|----------|
| PVL | 3 | 819 | 0.77 | 0.50, 1.16 | |
| ROP(grade2以上) | 2 | 466 | 0.83 | 0.67, 1.02 | * |

HFO 管理の方が、CLD36*、CLD36* or 死亡が有意に減少し、ROP は、有意差はないが、減少傾向である。有意差はないが、PVL はやや減少傾向で、重症 IVH はやや増加傾向とも見られるかも知れない。

参考

1. HFO 高用量戦略とは、以下のいずれかを用いること(論文の p3)。
 - 1) CMV と比較して高い MAP
 - 2) 肺胞回復手法(alveolar recruitment manoeuvres)の使用
 - 3) 呼吸器条件下げる時には MAP より先に FIO₂ を下げる

2. 肺を守る CMV 管理とは、以下のようなことを行うこと(論文の p3)。
 - 1) 短い吸気時間
 - 2) RR ≥ 60/min
 - 3) PEEP 4-6cmH₂O
 - 4) 一回換気量の制限
 - 5) 患者同期換気
 - 6) Permissive hypercapnea

3. 略語、用語集

- 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
- HFO:高頻度新道換気(high frequency oscillatory ventilation)
- HFJ:高頻度ジェット換気(high frequency jet ventilation)
- ルーチン HFO/HFJ:呼吸障害のある児に対してはじめから 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。
- MAP:平均気道内圧(mean airway pressure)
- 空気漏出症候群(エアリーク):PIE、気胸、縦隔気腫。
- CMV:従来型人工換気(conventional mandatory ventilation)
- 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)

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

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

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.

タイトル

RDSの早産児における呼吸器管理法 ルーチン HFJ vs CMV。

目的

RDSを発症した早産児において、早期からのHFJ管理とCMV管理のどちらがCLD予防のために有効かどうかを検討する。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象はRCTのみ)。

セッティング

対象患者

35週未満あるいは2000g未満で呼吸障害(主にRDS)を有する早産児を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

RDSの初期の段階に、人工呼吸器管理開始後すぐにHFJ管理とした群(ルーチンHFJ群)対CMV管理とした群(CMV群)。

(注釈:このルーチンHFJ群は“elective HFJ”と表現され、CMVでの管理が難しいことがわかってからHFJ管理とする“rescue HFJ”とは区別している。)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス。

死亡(生後28-30日、退院前)、CLD28、CLD36*、空気漏出症候群(気胸、PIE、気腹)、IVH(全、重症)、PVE、PVL、壊死性気管気管支炎、声門下狭窄、呼吸機能予後、神経発達予後。

(注釈:ここでのCLD36*は、修正36週での酸素依存性あるいは人工換気依存性のこと)。

結果

3編の研究を採用し、対象者は245人であった。

| | 研究 | 対象者 | RR | 95%CI | 有意差 |
|---------------|----------|------------|-------------|-------------------|-----------|
| 新生児死亡 | 3 | 245 | 0.86 | 0.49, 1.50 | |
| CLD28 | 3 | 204 | 0.90 | 0.74, 1.09 | |
| CLD36* | 2 | 170 | 0.59 | 0.35, 0.99 | ** |
| 在宅酸素 | 1 | 107 | 0.24 | 0.07, 0.79 | ** |
| 空気漏出症候群 | 2 | 172 | 0.82 | 0.55, 1.22 | |
| 全 IVH | 2 | 193 | 1.07 | 0.86, 1.35 | |
| 重症 IVH | 2 | 193 | 1.37 | 0.79, 2.37 | * |
| PVL | 2 | 183 | 1.24 | 0.59, 2.61 | * |

注釈 * :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** :統計学的に有意差がある。

ルーチン HFJ は、CMV と比べて、CLD36*(NNT 7[4, 90])と在宅酸素療法(NNT 5[3, 21])の有意な減少を認めた。その他の合併症に関しては、両群間で明らかな差は認めていないが、若干、重症 IVH、PVLに増加傾向を認めている。重症 IVH、PVL の解析を行っている2編のうち、HFJ の低用量戦略を採用している1編(Wiswell 1996)では、HFJ 群でPVL の有意な増加(RR 5.0[1.19, 21.04], NNT 4[2.3, 14.5])、重症 IVH の増加傾向(RR 1.82[0.88, 3.77])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 の高用量戦略と低用量戦略が混在している研究であるが、全体として CLD36*は有意に減少(RR 0.50[0.27, 0.92])し、PVLは減少傾向(RR 0.42[0.14, 1.30])で、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、この研究の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)ことが示されている。

結論

ルーチン HFJ は CMV に比べて、CLD36*(NNT 7[4, 90])や在宅酸素療法(NNT 5[3, 21])が減少する。ただし、PVL、重症 IVH は軽度増加傾向であり、特に、HFJ の低用量戦略はPVL や重症 IVH の増加と関連している可能性が示唆されており、注意が必要である。

コメント

1編のランダム化試験に基づくものであり、その研究も1988-99年に行われたもので、サーファクタント投与率も少ないものである。

略語、用語集

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

HFO: 高頻度新道換気 (high frequency oscillatory ventilation)

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

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。

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

空気漏出症候群 (エアリーク): PIE、気胸、縦隔気腫。

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)

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

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.

タイトル

重症の肺障害を有する早産児に対するレスキュー-HFO 対 CMV 管理。

目的

人工換気を必要とする重症な肺障害を有する早産児におけるレスキュー-HFO 管理と CMV 管理の継続との効果につき比較検討した。

研究デザイン

システマティックレビュー (対象は RCT のみ)。

セッティング

対象患者

重症な肺障害 (主に RDS) を有する早産児を対象とした。

(重症な肺障害は、間欠的陽圧換気を必要とし、FiO₂、吸気圧、MAPが高い児で、胸部X線上の重度 RDS を持つもの)

暴露要因(介入・危険因子)

CMV 管理が難しくなった時点、あるいは空気漏出症候群を生じた時点の、レスキューHFO 管理 対 CMV 管理持続。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス。

新生児死亡、空気漏出症候群、CLD28、CLD36、IVH、PVL、呼吸機能予後、神経発達予後

結果

1 編の RCT のみ採用した。

| | 研究 | 対象者 | RR | 95%CI | 有意差 |
|----------------------------|----------|------------|-------------|--------------------|-----------|
| 新たな PIE | 1 | 170 | 1.22 | 0.78, 1.89 | |
| 新たな空気漏出症候群(PIE だけを除外) | 1 | 170 | 0.80 | 0.45, 1.42 | |
| 新たな空気漏出症候群(PIE を含む) | 1 | 170 | 0.73 | 0.55, 0.96 | ** |
| 新生児死亡(生後 30 日まで) | 1 | 176 | 1.11 | 0.61, 2.01 | |
| 生後 30 日での IPPV | 1 | 176 | 0.94 | 0.54, 1.66 | |
| 生後 30 日での IPPV あるいは死亡 | 1 | 176 | 1.02 | 0.72, 1.45 | |
| 全 IVH | 1 | 165 | 1.77 | 1.06, 2.96 | ** |
| 重症 IVH | 1 | 165 | 3.11 | 0.65, 14.97 | * |

注釈 * :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

* * :統計学的に有意差がある。

両群間で、新生児死亡、生後 30 日での IPPV(CLD28 に相当)、“生後 30 日での IPPV あるいは死亡”に明らかな差を認めなかった。CLD28、CLD36 に関する検討はされていなかった。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。

結論

レスキューHFO が、CMV 管理に比べて、CLD を予防できるかどうかに関する検討がなかった。生後 30 日での IPPV 依存性に関しては検討されていたが、明らかな差を認めていない。ただ、レスキューHFO 群で全 IVH の有意な増加を認め、重症 IVH についても増加傾向を示しているこ

とは注目に値する。

コメント

1 編のランダム化試験に基づくものであり、その研究も 19888-99 年に行われたもので、サーファクタント投与率も少ないものである。

略語、用語集

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。

HFO:高頻度新道換気(high frequency oscillatory ventilation)

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

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。

MAP:平均気道内圧(mean airway pressure)

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

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

空気漏出症候群(エアリーク):PIE、気胸、縦隔気腫。

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)

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

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.

タイトル

重症肺障害の早産児におけるレスキューHFJ 対 CMV。

目的

重度の肺障害を有する早産児において、HFJ の使用は CMV 管理と比べて予後を改善するかどうかを検討する。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象は RCT のみ)。

セッティング

対象患者

在胎 35 週未満あるいは出生体重 2000g 未満で重度の肺障害がある早産児を対象とした(採用 1 編の対象は、生後 7 日以内の出生体重 750g 以上 2000g 未満の早産児で、PIE を合併した児 166 人であった)。

暴露要因(介入・危険因子)

CMV で適切な換気を保てなくなるか、あるいは CMV による合併症(PIE など)が発生する(あるいは発生しそうな)時の、レスキュー HFJ 導入 対 CMV の続行。

(採用 1 編では、児が生後 7 日以内に CMV 管理中 PIE を合併した時にランダム化)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

新生児死亡(生後 28-30 日の死亡)、CLD28、CLD36、肺空気漏出症候群、IVH(全、重症)、PVL、壊死性気管気管支炎、長期的呼吸機能、神経発達予後。

結果

1 研究のみ採用された(Keszler 1991)。

| | RR | 95%CI | 有意差 |
|-----------------------------------|-------------|-------------------|----------------------|
| 新生児死亡 | 1.07 | 0.67, 1.72 | |
| 新生児死亡 or 治療の失敗(cross over) | 0.66 | 0.45, 0.97 | * * |
| CLD28 | 0.77 | 0.54, 1.07 | * |
| 新しい空気漏出 | 0.76 | 0.46, 1.23 | |
| 重症 IVH | 0.74 | 0.42, 1.28 | |
| 壊死性気管気管支炎(剖検) | 1.33 | 0.29, 6.06 | |
| 気道閉塞 | 3.78 | 0.43, 33.03 | |

注釈 * : 統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

* * : 統計学的に有意差がある。

結論

採用 1 編のみで、PIE を発症した早産児の呼吸器管理に関するものであった。生後 28-30 日の「死亡 or 治療失敗(cross over)」がレスキュー HFJ 群で有意に少ないことは、HFJ の有効性を示唆するが、両群間の cross over が比較的多いため、全体としての死亡には差がなく、確証的なことは言えない。

CLD28 もやや減少傾向ではあるが、有意差はない。

有意差はないが、気道閉鎖が HFJ 群で多い傾向があることには注意が必要である(4/74 vs 1/70)。

コメント

採用 1 編のみであった。1980 年代後半に行われた研究で、サーファクタントを使用していかった。また、PVL、CLD36、長期神経発達予後などの評価がなされていなかった。

略語、用語集

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。

HFO: 高頻度新道換気 (high frequency oscillatory ventilation)

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

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。

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

空気漏出症候群 (エアリーク): PIE、気胸、縦隔気腫。

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)

署名

諫山哲哉 臼田東平

Clinical Question.14

Clinical Question.15

書誌情報

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.

タイトル

早産児の出生時の n-CPAP 対 挿管管理。

目的

早産児の出生直後からの n-CPAP 使用が、挿管しての人工呼吸器管理と比べて死亡率や CLD 発症率を減少させるかを検討した。

研究デザイン

多国籍多施設ランダム化比較試験。

セッティング

オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、アメリカ、ヨーロッパの周産期センター。

対象患者

在胎 25 週 0 日から 28 週 6 日までの早産児で、生後 5 分(蘇生後)に更なる人工呼吸器管理が必要と判断される児を対象とした。

(つまり、生後 5 分より前に挿管されている児や生後 5 分で人工呼吸器管理を必要としない児は対象とならない)。

暴露要因(介入・危険因子)

出生後すぐの n-CPAP 装着 対 気管内挿管して人工呼吸器管理。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

統計学的手法: 二乗検定、Fisher's exact test、Wilcoxon rank-sum test、多変量解析。

一次アウトカム: 死亡、CLD36

二次アウトカム: 挿管率、挿管の理由、CLD28、36 週での FiO₂、空気漏出症候群、IVH、人工換気期間、入院期間、出生体重復帰日数、メチルキサンチン使用、出生後ステロイド使用、サーファクタント投与量

結果

610 人を対象とし、n-CPAP 群 対 挿管管理群は、307 人 対 303 人であった。

| 一次アウトカム | CPAP (%) | 挿管 (%) | Odds | 95%CI | 有意差 |
|---------------------|-------------|-------------|-------------|-------------------|----------------------|
| 生後 28 日までの死亡 | 5.2 | 5.0 | 1.06 | 0.51, 2.18 | |
| CLD28 | 51.0 | 62.8 | 0.62 | 0.44, 0.86 | * * |
| CLD28 or 死亡 | 53.7 | 64.7 | 0.63 | 0.46, 0.88 | * * |
| CLD28* or 死亡 | 64.4 | 75.6 | 0.58 | 0.41, 0.83 | * * |
| 修正 36 週までの死亡 | 6.5 | 5.9 | 1.10 | 0.57, 2.12 | |

| | | | | | |
|---------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------|----------|
| CLD36 | 29.3 | 35.1 | 0.76 | 0.54, 1.09 | * |
| CLD36 or 死亡 | 33.9 | 38.9 | 0.80 | 0.58, 1.12 | * |
| CLD36* or 死亡 | 35.2 | 40.3 | 0.81 | 0.58, 1.12 | * |

注釈 * :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

* * :統計学的に有意差がある。

挿管群と比較して、CPAP 群では有意に「CLD28 or 死亡」が減少し、「CLD36 or 死亡」も有意差はないが減少傾向であった。

(注釈:CLD28、36 はそれぞれ、生後 28 日、修正 36 週時点で、酸素を必要とする状態、

CLD28*、CLD36*はそれぞれ、生後 28 日、修正 36 週時点で酸素を必要とするか、または人工呼吸器を使用している状態。

| 2 次アウトカム | CPAP 307 人 | 挿管 303 人 | P 値 |
|--------------------------|---------------|-------------|------------------|
| サーファクタント投与(%) | 38 | 77 | <0.001 |
| メチルキサンチン投与(%) | 84 | 71 | <0.001 |
| 出生後ステロイド投与(%) | 12.7 | 13.2 | 0.81 |
| 人工換気期間(日) (挿管管理+CPAP) | 21 | 26 | 0.24 |
| 酸素投与期間(日) | 42 | 49 | 0.07 |
| Full feeding 到達日齢(日) | 18 | 17 | 0.54 |
| 出生体重復帰日齢(日) | 13 | 13 | 0.96 |
| 入院期間(日) | 74 | 79 | 0.09 |
| 気胸(%) | 9.1 | 3.0 | 0.001 |
| PIE(%) | 5.5 | 3.6 | 0.33 |
| 重症 IVH(%) | 8.9 | 9.3 | 0.89 |
| Cystic PVL(%) | 2.9 | 4.0 | 0.51 |
| NEC(grade 2 or 3)(%) | 3.9 | 5.0 | 0.67 |
| 全 ROP(%) | 53.1 | 59.4 | 0.12 |
| PDA(%) | 32.4 | 37.0 | 0.24 |
| PDA 結紮術(%) | 15.2 | 17.9 | 0.71 |
| 在宅酸素(%) | 7.6 | 9.5 | 0.46 |

二次アウトカムの評価では、サーファクタント投与は有意に挿管群に多く、メチルキサンチン投与は n-CPAP 群で有意に多かった。合併症の中では、n-CPAP 群に有意に気胸を多く認め、PIE、

重症 IVH、ROP、PVL、PDA などの発症率には差を認めなかった。

結論

早産児の出生時、すぐに n-CPAP をすることは、生後 28 日の CLD 発症率を減少させ、修正 36 週での CLD も減少させる傾向にある。ただし、合併症としての気胸の増加に注意が必要である。

コメント

本研究の n-CPAP 群は PEEP が高めで、8cmH₂O を用いており、n-CPAP 群にサーファクタント投与が少ないことも気胸の増加と関連しているかもしれない。長期神経学的予後についての検討はなかった。

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

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.

タイトル

呼吸窮迫症候群(RDS)を呈した早産児における n-CPAP の RCT。

目的

RDS の早産児に出生 1 時間以内に挿管してサーファクタントをまいた後に、抜管して n-CPAP 管理する群と、そのまま CMV 管理する群で、どちらが有効か検討する。

研究デザイン

RCT。

セッティング

イギリスの 1 施設(Norfolk and Norwich Univ. Hospital)。

対象患者

25 週 0 日から 28 週 6 日までの早産児で呼吸障害のある児を対象とした。
(除外基準は、先天奇形、肺低形成、空気漏出症候群、5 分後 Apgar 値 3 点未満)

暴露要因(介入・危険因子)

生後すぐに挿管し、生後 20 分以内にサーファクタント投与(Pumactant 100mg)して、ランダム化して以下に分ける。

n-CPAP 群:カフェインを投与(25mg/kg)して生後 1 時間以内に抜管し、n-CPAP 管理とする。
(Peep 5cmH₂O 開始で、最大 9cmH₂O まで上げる)。

CMV 群:そのまま PTV あるいは SMV 管理とする。(初期設定は、PIP 16cmH₂O、Peep