

急性期のSpO₂目標値を94%以下に設定することが有用であると考えられた。

慢性期、修正36週以降もCLDの発症予防や重症化予防のためには低SpO₂管理が有効であるが、低SpO₂管理ではROPが重症化する可能性がある。このため、修正36週以降で一律のSpO₂目標値を推奨することは困難であり、患児の状況に応じて酸素療法を行うことが適切と思われる。

略語

CLD:慢性肺疾患(chronic lung disease)

CLD28:生後 28 日での酸素投与あり

CLD36:修正 36 週での酸素投与あり

NNH: Number Needed to Harm

NNT: Number Needed to Treat

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

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

SpO₂:酸素飽和度(saturation O₂)

参考文献

1. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, Roberts LJ 2nd, Arduini A, Escobar JJ, Sastre J, Asensi MA. Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease. *Pediatrics*. 2009 124: e439-449.
2. Escrig R, Arruza L, Izquierdo, I et al. Achievement of Targeted Saturation Values in Extremely Low Gestational Age Neonates Resuscitated With Low or High Oxygen Concentrations: A Prospective Randomized Trial. *Pediatrics* 2008; 121: 875-80.
3. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD001077.
4. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010 May 27;362(21):1959-69. Epub 2010 May 16.
5. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, et al.: Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003 Sep 4;349(10):959-67.
6. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of

- Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000 Feb;105(2):295-310.
7. Lloyd J, Askie L, Smith J, Tarnow-Mordi W. Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*.2003;(2):CD003482.
 8. Sweet DG.: European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants-2010 Update. *Neonatology* 2010;97:402-417
 9. Tin W, Milligan DWA, Pennefather P, et al.: Pulse oximetry, sever retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F106-10
 10. Chow LC, Wright KW, Sola A: Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*. 2003 ;111(2):339-45.
 11. Deulofeut R, Critz A, Adams-Chapman I, Sola A: Avoiding hyperoxia in infants ≤ 1250 g is associated with improved short- and long-term outcomes. *J Perinatol*; 2006;26:700-705
 12. Tin W, Gupta S.: Optimum oxygen therapy in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F143-147

3.3) 慢性肺疾患予防を含めた後遺症なき生存を目的とした人工呼吸管理の選択 3.3.1) 間欠的人工換気(IPPV)

3.3.1.1) 従量式人工換気

Clinical Question.10

間欠的陽圧人工換気を用いる場合、従量式人工換気と従圧式人工換気を比較し、どちらが短期、長期予後の改善に有効か？

推奨

[推奨 20]

早産児および低出生体重児の間欠的陽圧人工換気において従量式人工換気と従圧式人工換気を比較した場合、従量式人工換気は短期予後の改善に有効であるが、長期予後の改善は明らかでない。従量式人工換気を用いる場合は、気道損傷が生じないように適切な挿管チューブのサイズを選択し、リーク量および1回換気量を評価しながら人工換気を行う事が奨められる。

【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、人工呼吸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)とは、高気道内圧による圧損傷(barotrauma)、過剰な一回換気量に伴う容量損傷(volutrauma)、肺胞の虚脱と開通の繰り返しで生じるずり応力による肺実質の損傷である無気肺損傷(atelectrauma)、肺実質損傷による炎症性サイトカインの産生によって生じる炎症性肺損傷(biotrauma)などを示すが、volutrauma 予防のため、より少ない1回換気量が規定可能な従量式人工換気が、早産および低出生体重児において有効であるか検討する必要がある。

科学的根拠の詳細

McCallion ら⁽¹⁾のシステマティック・レビュー1編、2005年以降に研究された Singh ら⁽²⁾⁽³⁾の同一対象に対するRCT 2編を検討した。

McCallion らのシステマティック・レビュー⁽¹⁾では、1997 年に報告されたポーランドとイギリスの RCT(2 編)、2004 年に報告されたアメリカとイタリアの RCT(2 編)、以上 4 編の RCT を採用し間欠的陽圧人工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。従圧式人工換気と比べて従量式人工換気が、死亡や CLD を減少させ、空気漏出症候群(気胸、PIE)、頭蓋内病変(IVH、PVL)、換気期間などに影響を与えるか検討された。

従圧式人工換気と比較し、従量式人工換気の方が、CLD36 に有意差を認めないが減少傾向であり(リスク比 0.34[95%信頼区間 0.11, 1.05], リスク差-0.14, 95%信頼区間[-0.27, -0.00], NNT 7)、気胸の発生率は有意に減少し(リスク比 0.23, 95%信頼区間[0.07, 0.76], リスク差-0.11[95%信頼区間-0.20, -0.03], NNT 9, 95%信頼区間[5, 33])、IPPV 期間も短かった(加重平均差-2.93, 95%信頼区間[-4.28, -1.57])。検討された 1 編の RCT では、IVH が有意に減少し(リスク比 0.44, 95%信頼区間[0.20, 0.98], リスク差-0.28, 95%信頼区間[-0.52, -0.04], NNT 4, 95%信頼区間[2, 25])、重症 IVH に限定しても有意に減少した(リスク比 0.32, 95%信頼区間[0.11, 0.90], リスク差-0.16, 95%信頼区間[-0.29, -0.03], NNT 6, 95%信頼区間[4, 34])。死亡、換気モードの変更、筋弛緩薬の使用、PDA の発症、PIE、PVL に関しては、2 群間で有意差を認めなかった。

1000g 未満の新生児に限定した場合、死亡、PDA、空気漏出(気胸、PIE)、IVH、CLD28 は、いずれも有意差を認めなかった。

従量式換気モードの方式(量調節式(volume control)と換気量補償式(volume guarantee)、それぞれ 2 編ずつ)によるサブグループ解析で、IPPV 期間に関しては、換気量保証式で有意な減少を示し(加重平均差-3.5, 95%信頼区間[-5.13, -1.87])、量調節式では有意差を認めなかった。重症 IVH に関しては量調節式で有意な減少を示し(リスク比 0.30, 95%信頼区間[0.09, 0.97])、換気量保証式では有意差を認めなかった。

死亡と CLD28、CLD36 の複合転帰、成長、神経発達予後に関して扱った研究はなかった。人工呼吸器の違い、細かい換気戦略の違いにも関わらず、研究間の異質性は高くなかった($I^2 < 40\%$)。

一方、Singh ら⁽²⁾⁽³⁾の 2 編の RCT は、呼吸窮迫症候群を発症した早産児(出生体重 600-1500g, 在胎週数 24-31 週)を対象とし、従圧式人工換気と従量式人工換気が、短期予後、長期予後にどのような影響を与えるか検討された。Singh ら⁽²⁾では短期予後が検討され、 $AaDO_2 < 100\text{mmHg}$ または $MAP < 8\text{cmH}_2\text{O}$ に到達までの時間、死亡率、挿管期間、人工呼吸管理に伴う合併症として CLD36、CLD36 を除く生存率、気胸、IVH、PVL、重症 IVH または PVL、治療を要した PDA、壊死性腸炎、Singh ら⁽³⁾では 16-26 カ月での長期予後が検討され、咳嗽・喘鳴などの呼吸器症状、吸入療法、入院回数、神経発達異常が検討項目である。

短期予後に関して、従圧式人工換気と比べて従量式人工換気の方が $AaDO_2 < 100\text{mmHg}$ または $MAP < 8\text{cmH}_2\text{O}$ に到達までの時間が短い傾向を認め(Cox 比例ハザードモデルを用いたハザード比 1.3, 95%信頼区間[0.9, 1.9], $p=0.15$)、出生体重 $<1000\text{g}$ に限定すると有意

に時間が短縮した(Cox 比例ハザードモデルを用いたハザード比 1.83 ,95%信頼区間[1.04, 3.20], p=0.03)。挿管期間、死亡率、CLD36 などの合併症に 2 群間で有意差を認めなかった。

Singh⁽³⁾は 16-26 カ月での長期予後を検討している点で注目に値する研究であるが、従圧式人工換気と比べて従量式人工換気の方に吸入療法(ステロイド、気管支拡張薬)の有意な減少(オッズ比 0.32 , 95%信頼区間[0.1, 0.9], p=0.04)を認めたものの、その他のアウトカムに関しては 2 群間で有意差を認めなかった。ただし、本研究は対象患者 85 名の小さい研究であり、2 群間で神経発達異常(脳性麻痺、行動異常、難聴、盲など)3/45 対 6/40(オッズ比 0.4, 95%信頼区間[0.09, 1.7])、死亡あるいは神経発達異常 10/57 人 対 17/52 人(p=0.067)に有意差を認めていないが、従圧式人工換気群で若干の改善傾向は認めており、今後症例数を増やせば有意差が出る可能性は残っている。

科学的根拠のまとめ

従圧式人工換気と比較して、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 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。また、神経発達予異常などの長期予後に関しては、現在のところ 2 群間で明らかな差は認めなかった。

科学的根拠から推奨へ

検討したシステマティック・レビューは、対象が挿管され間欠的陽圧換気を受けている生後 28 日以内の新生児であり、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、対象を 1000g 未満に限定し検討した場合でも明らかな有害事象の増加を認めず、本研究の対象として客観的妥当性は保たれていると思われる。

従圧式人工換気と比較して従量式人工換気は、明らかな有害事象の増加を認めることなく、気胸、重症 IVH の有意な減少を認めている。しかし、CLD の発症や神経発達異常などの長期予後に関しては、現在のところ 2 群間で明らかな差は認めない。したがって、早産児および低出生体重児に対する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、短期予後の改善という面では従量式人工換気が奨められる。

また、従量式人工換気を使用する場合には、カフなし気管内チューブ使用によるリーク存在下での一回換気量の精度の問題や、リーク減少を目的とした大きいサイズの気管内チューブ選択による気道損傷の可能性などに留意することが大切であると思われる。

略語

AaDO₂: 肺胞気・動脈血酸素分圧較差(alveolar-arterial PO₂ difference)

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

IPPV: 間欠的陽圧人工換気 (intermittent 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)

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)

参考文献

1. McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD003666.
2. Singh J, Sinha SK, Clarke P, MB, Byrine SM, Donn SM. Mechanical ventilation of very low birth weight infants: is volume or pressure a better target variable? *J Pediatr* 2006;149:308-13
3. Singh J, Sinha SK, Alsop E, Gupta S, Mishra A, Donn SM. Long term follow-up of very low birthweight infants from a neonatal volume versus pressure mechanical ventilation trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94: :F360-F362.

3.3.1.2) 吸気同調式呼吸管理(PTV)

Clinical Question.11

間欠的陽圧人工換気と吸気同調式人工換気を比較し、どちらが短期、長期予後の改善に有効か？また、吸気同調式人工換気の中で様々な換気モードを比較し、短期、長期予後の改善に有効な換気モードは何か？

推奨

[推奨 21]

早産児および低出生体重児に対する人工呼吸管理において間欠的陽圧人工換気と吸気同調式人工換気を比較した場合、どちらが有用で、吸気同調式人工換気のどの換気モードが最も有効なのかは現時点で明らかでない。 【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、人工呼吸管理を行う必要がある。

ACV/SIMV などの吸気同調式人工換気 (PTV) は、従来型人工換気 (CMV) と比較し、ファイティングの減少により空気漏出症候群などの合併症を防ぎ、人工換気期間を短縮することで、人工呼吸器関連肺損傷 (ventilator-induced lung injury: VILI) を最小限に抑えることが期待されている。従来、低出生体重児においては呼吸トリガーの感度の問題から PTV の検討は困難であったが、現在では、様々な人工呼吸器および換気モードの開発に伴い、様々な施設で早産児および低出生体重児に対する PTV の導入が行われている。しかし、空気漏出症候群、CLD 発症などの短期予後および長期予後について十分な検討が行われておらず、各換気モード間での予後に対する有効性の違いは分かっていない。

科学的根拠の詳細

Greenough ら⁽¹⁾のシステマティック・レビュー1編を検討した。14編のRCTを採用しており、生後28日以内の人工換気を受けている新生児が対象であった。CMVと比較し、PTVが短期予後および長期予後の改善に有効か検討した。

1.PTV 対 CMV

1) HFPPV 対 CMV

3 編の RCT が採用され、同調式人工換気と同様の効果が期待できる HFPPV と CMV との比較検討が行われた。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 PIE 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])。一方、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 SIMV) 対 CMV

6 編の RCT が採用され、CMV と比べて ACV/SIMV 群で、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 の発症率に関しては CLD28、CLD36 とも有意差を認めず、CLD36 がわずかに減少している傾向を認めるのみであった。(リスク比 0.90, 95%信頼区間[0.75, 1.08])。その他、気胸、再挿管率、IVH 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])。

2.PTV の比較

1) ACV 対 SIMV、PRVC 対 SIMV

4 編の RCT が採用され、ACV と SIMV、PRVC と SIMV の比較検討が行われた。SIMV に比較して ACV 群でウィーニング期間(hr)の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*に有意差を認めなかった。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有意差を認めなかった。

2) SIMV+PS 対 SIMV

アメリカの RCT 1 編のみを採用され、生後 7 日以内に人工換気を受けている出生体重 500-1000g の早産児が対象で、SIMV+PS と SIMV との比較検討が行われたが、死亡率、PIE、CLD28、CLD36、重症 IVH の発症率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、人工換気期間を有意に短縮し、CLD36 を減少させる可能性が示唆されたが、一方で死亡率の増加傾向も示されている。また、PTV の中での換気法の有効性に関する質の高い科学的根拠は認められなかった。

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た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: 圧支持 (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

[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(0.3~0.5 秒)の選択が奨められる。 【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、人工呼吸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⁽¹⁾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。

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。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, 95%信頼区間[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。

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、母体ステロイド投与、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、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。空気漏出症候群に注意し、脳室内出血のリスクの高い生後早期は、施設毎に症例を選んで使用する。【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、人工呼吸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⁽¹⁾

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」に関しても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 の高容量戦略の有無、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 高容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、高容量戦略を用いた 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 Group1990: リスク比 1.28, 95%信頼区間[1.02, 1.60])。

2) ルーチン HFJ 対 CMV ⁽²⁾

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 の低容量戦略を採用し(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 の高容量戦略と低容量戦略が混在し、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、高容量戦略と低容量戦略で分けた post-hoc 解析では、低容量戦略で重症 IVH が多い(3/34 vs 6/27)ことが示された。

2.レスキューHFO/HFJ 対 CMV

1)レスキューHFO 対 CMV⁽³⁾

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 (CLD28 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⁽⁴⁾

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容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えておらず、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る。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: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。

高容量戦略 HFO 管理:以下のいずれかを用いること

- 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

肺を守る CMV 管理: 以下のようなことを行うこと

1) 短い吸気時間、2) RR \geq 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

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

[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し呼吸状態を改善させ、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】

[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、人工呼吸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⁽¹⁾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⁽²⁾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⁽³⁾では、在胎 24-27 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⁽¹⁾と、Finer らの研究⁽³⁾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を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⁽⁴⁾