

次に、投与方法の検討である。投与時期に関しては、早期投与が後期投与よりも死亡率の改善や CLD36 の減少に有効である。ただし、日本の RCT で認められた出血性肺浮腫には注意が必要と考えられる。予防的投与は、数時間経過した後での選択的投与よりも有効性が高いが、予防的投与と、生後 30 分程度の超早期の選択的投与のどちらが優れているかに関しては、明らかでない。投与回数については、複数回投与の方が、単回投与と比べて、有意に気胸や死亡率の低下を認め、「CLD28 あるいは死亡」の減少傾向も認めている。

科学的根拠から推奨へ

サーファクタントの投与は、予防的投与でも治療的投与でも、新生児死亡や“CLD28 あるいは新生児死亡”の減少に有効であり、推奨される。投与方法としては、生後早期(生後 30 分以内)に投与することが重要である。生後早期に投与する場合は、予防的投与と選択的投与のどちらが優れているかに関しては、明らかでない。予防的投与では、サーファクタントを必要としない一部の児を過剰治療している可能性があり、日本で広く行われているマイクロバブルテストを用いた生後早期の選択的投与であれば、予防的投与と同等あるいはより有効性が高くなる可能性はある。マイクロバブルテストは、羊水と胃液それぞれの RDS 診断の感度が 80%と 63%、特異度が 100%と 99%と特異度が高い検査であり⁽¹¹⁾、非 RDS の紛れ込みがほとんどなく選別に優れている点で有用である。サーファクタント投与後も、呼吸条件の悪化が続く場合は、気胸や死亡率の改善を目的に、サーファクタントの追加投与を行うことが望ましい。

※注釈： 生後 28 日での酸素投与を CLD28、修正 36 週での酸素投与を CLD36 とした。

参考文献

1. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD000511.
2. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(2):CD007836.
3. Fujiwara T, Konishi M, Chida S, Okuyama K, Ogawa Y, Takeuchi Y, et al. Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: final analysis of a multicenter, double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. *The Surfactant-TA Study Group. Pediatrics.* 1990 Nov;86(5):753-64.
4. Konishi M, Fujiwara T, Naito T, Takeuchi Y, Ogawa Y, Inukai K, et al. Surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome. A multi-centre, randomized clinical trial: Comparison of high- versus low-dose

- of surfactant TA. *European Journal of Pediatrics*. 1988;147(1):20-5.
5. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD001456.
 6. 嶋田泉司, 小川雄之亮, 奥山和男, 竹内豊, 中村肇, 藤村正哲, et al. 呼吸窮迫症候群に対する人工肺サーファクタントの投与時期の検討 全国多施設共同比較臨床試験. *日本小児科学会雑誌*|F0896A. 日本(JPN); 2002. p. 1251-60.
 7. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(2):CD000510.
 8. Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL, Farrell E, Friss H, et al. Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1993 Jul;92(1):90-8.
 9. Soll R, Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD000141.
 10. 千田勝一, 藤原哲郎, 嶋田泉司, 小西峯生, 小川雄之亮, 奥山和男, et al. 呼吸窮迫症候群に対する人工肺サーファクタントの投与回数 of 検討 全国多施設共同比較臨床試験. *日本小児科学会雑誌*|F0896A. 日本(JPN); 2002. p. 1241-50.
 11. Chida S. *Surfactant Therapy for Lung Disease*. Robertson, B et al eds New York, Marcel Dekker. 1995:107-20.

3.2) 酸素投与

Clinical Question.9

早産児あるいは低出生体重児において、高めの SpO₂ 目標値に比べて、低めの SpO₂ 目標値で酸素濃度を調節することは慢性肺疾患発症率、重症未熟児網膜症の発症率、長期予後(死亡率や1歳半以上の神経学的予後)の改善に有効か？

推奨

[推奨 19]

慢性肺疾患、未熟児網膜症のリスクのある早産児に対し酸素投与を行う場合、出生早期から修正36週まで(もしくは酸素投与中止時まで)、SpO₂ 目標値を94%以下として酸素濃度を調節することが奨められる。 【推奨グレード B】

背景

人工換気が必要な早産児において、後遺症なき生存のために ROP や CLD の重症化予防が重要である。ROP に対しては動脈血酸素分圧を 50-80mmHg の適切な値に保ち、過剰な酸素投与を避けることが勧告されている。しかし、動脈血酸素分圧をリアルタイムに測定できないためパルスオキシメータが用いられ、SpO₂ 値を目安に酸素療法が行われている。SpO₂ 値は相対値で、たとえば 90%前半であっても、酸素濃度が高いと動脈血酸素分圧が 80mmHg 以上になりうる。一方、SpO₂ 目標値が低すぎると死亡率の増加や神経学的予後の悪化が懸念される。以上の点に配慮した SpO₂ 目標値が求められている。

科学的根拠の詳細

1. 蘇生時の酸素療法

Vento らは在胎 28 週以下の早産児を対象としてパルスオキシメータを装着し、蘇生時に使用する酸素濃度が 30%の低濃度酸素群と 90%の高濃度酸素群に分け、短期予後のランダム化比較検討試験を行った⁽¹⁾。生後 5 分までの SpO₂ 目標値を 75%、生後 10 分以降は 85%として酸素ブレンダーを用い酸素濃度の調節が行われた。低濃度酸素群は段階的増量、高濃度酸素群は段階的に減量され、両群とも 55%に達し、その後 30%前後で調整された。その結果、低酸素濃度群で CLD36(15% vs 32% P<0.01)、人工呼吸管理期間(13 日 vs 27 日 P<0.01)、酸素投与期間(6 日 vs 22 日 P<0.01)が有意に減少することが報告された。また、Vento らは 2008 年にも同様の検討を行い、有意差を認めなかったが CLD36 や ROP の発症率が減少することを報告している⁽²⁾。

2. 急性期(生後1週間以内)からの酸素療法

Askieによるシステマティック・レビューで、1951～1969年に報告された5編のRCTあるいは準RCTでメタ分析が行われた⁽³⁾。酸素制限群と酸素寛容群との比較で、死亡率(26% vs 21%、リスク比1.23、95%信頼区間(0.80-1.90)、 $P=0.35$)に有意差を認めなかった。この研究では現在のROPの分類とは異なるRLF(retrolental fibroplasia)分類が用いられ、酸素寛容群で全血管性RLF(24% vs 62%)、重症血管性RLF(9% vs 23%)、全癒痕性RLF(6% vs 22%)、重症癒痕性RLF(4% vs 18%)のいずれにおいても有意な増加を認めた。ただし、古い研究のためTcPO₂やSpO₂の連続モニターによる酸素管理は行われておらず、慢性肺疾患(CLD)や成長・発達などの長期予後に関する検討は行われていない。

2010年にNICHD Neonatal Research NetworkのSUPPORT Study Groupによる大規模RCTが報告された⁽⁴⁾。対象は在胎24週0日から27週6日までの超早産児1316人で、NICU入院時から修正36週まで、低SpO₂群(85～89%)と高SpO₂群(91～95%)の2群に分け比較検討が行われた。低SpO₂群でCLD36単独(37.6% vs 46.7%、リスク比0.82 [95%信頼区間0.72, 0.93])、重症ROP(8.6% vs 17.9%、リスク比0.52 [95%信頼区間0.37, 0.73]、NNT 11)では有意差を認めたが、退院時死亡率(19.9% vs 16.2%、リスク比1.27 [95%信頼区間1.01, 1.60]、NNH 27)が有意に高く、CLD36や重症ROPと退院時死亡率との複合転帰では有意差を認めなかった。NNH、NNTの値から推定すると、低いSpO₂目標値で管理すると、27人の超早産児のうち2.5人が重症ROPを免れるが、1人が死亡してしまう。その他、脳室内出血、動脈管開存症、敗血症、空気漏出症候群の発症率、1歳時の死亡率には有意差を認めなかった。

3.慢性期(修正32週以降)の酸素療法

AskieらによるBOOST trialで、修正32週以降に酸素投与を必要とする在胎30週未満の早産児358人を対象とし、低SpO₂群(91-94%)と高SpO₂群(95-98%)とに分け、RCTが行われた⁽⁵⁾。高SpO₂群と比べて、低SpO₂群で有意にCLD36の減少(46% vs 64%、リスク比1.40、95%信頼区間(1.15, 1.70)、 $P<0.001$)、酸素投与期間の短縮(18日 vs 40日、 $P<0.001$)、在宅酸素療法の減少(30% vs 54%、リスク比1.78、95%信頼区間(1.20, 2.64)、 $P<0.004$)を認めた。全ROP、重症ROP、ROP手術で両群間に有意差を認めなかったが、ROP手術に関しては若干低SpO₂群に多い傾向を認めた。修正12か月時点での身体発育や神経発達障害に関して有意差を認めなかった。

STOP-ROP研究で、少なくとも片眼が前閾値ROPと診断された早産児649人を対象とし、低SpO₂群(89-94%)325人と、高SpO₂群(96-99%)324人に分けて比較検討が行われた⁽⁶⁾⁽⁷⁾。研究へのエントリーが修正35.4±2.5週(修正30-48週)で、ほとんどの対象児がCLD36を有し、酸素投与が行われていた。閾値ROP(レーザー治療や冷凍凝固術の適応となるROP)への進展は高SpO₂群に少ない傾向を認め(41% vs 48%、リスク比0.84、95%信頼

区間(0.70, 1.02), $P=0.06$)、なかでも Plus disease を認めない場合に閾値 ROP への進展が有意に少なかった(リスク比 0.70、95%信頼区間(0.54, 0.90))。一方、高 SpO₂ 群で“肺炎あるいはCLD増悪事象”が多い傾向を認め、さらに修正3か月時点での入院率(12% vs 6.5%、リスク比 1.86、95%信頼区間(1.12, 3.10)、 $P=0.02$)、利尿剤投与率、酸素投与率(47% vs 37%、リスク比 1.26、95%信頼区間(1.05, 1.51)、 $P=0.01$)が有意に多かった。しかし、修正3ヶ月時の死亡率、呼吸器疾患による死亡率、体重増加、発達に有意差を認めなかった。

科学的根拠のまとめ

Ventoらは、早産児に対し蘇生時にパルスオキシメータを装着し、酸素ブレンダーを用いることで低酸素血症および高酸素血症を避けられることが可能で、より低い酸素濃度で管理することでCLD36が減少することを示した⁽¹⁾。

1970年以前に行われた研究のメタアナリシス⁽³⁾で、急性期に酸素制限群と酸素許容群に分け比較検討を行い死亡率の有意差を認めなかったが、酸素寛容群にROP発症率の有意な増加を認めた。2010年にSUPPORT Study Groupによる大規模RCTが報告され、出生早期から低いSpO₂目標値(85-89%)で管理することによりCLD36や重症ROPの発症率は減少したが、死亡率が高いことが問題であった⁽⁴⁾。

慢性期の酸素療法において、修正32週以降、低いSpO₂目標値(95%未満)で管理することでCLD36や在宅酸素療法の頻度の減少し、その他の呼吸器合併症が減少する傾向を認めた⁽⁵⁾。しかしながら、修正36週以降で引き続き酸素療法を行う場合、CLDを増悪させないためには低いSpO₂目標値での管理が有効で、逆にROPの重症化予防には高いSpO₂目標値(95%以上)での管理が有効であった⁽⁶⁾⁽⁷⁾。

科学的根拠から推奨へ

出生時にパルスオキシメータを装着し、酸素濃度を調節し過剰な酸素投与を避けることが推奨される⁽¹⁾⁽⁸⁾。しかし、蘇生時に、急性期と同じくSpO₂目標値を定めることは難しいと考えられた。

急性期の酸素療法で、2000年以降ROP重症化予防を目的とした観察研究がいくつか報告された。Tinら⁽⁹⁾はSpO₂を70-90%、Chowら⁽¹⁰⁾、Deulofeutら⁽¹¹⁾はSpO₂を85-93%とする低SpO₂管理で、重症ROPの発症率、ROPに対するレーザー治療率、CLD36が低下することを示した。低SpO₂管理で死亡率の増加はなく、さらにDeulofeutらは修正18月時の神経発達が良好であることを示した⁽¹¹⁾。低SpO₂管理を評価するために行われたSUPPORT Study Groupによる大規模RCTで⁽⁴⁾、SpO₂目標値を85-89%とすることでCLD36、重症ROPの発症率の有意な低下を認めたが、死亡率が高く、より低いSpO₂目標値で管理することは憂慮すべきと思われる。米国以外にも英国、豪州、ニュージーランドで同様のプロトコールによるRCTが行われ⁽¹²⁾、多くの質の高い科学的根拠をもとに至適SpO₂目標値が示されることを期待する。以上の点を踏まえ、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。

慢性期に、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り、むしろ高SpO₂管理が有効である。このため、慢性期に一律の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 of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD003482. DOI: 10.1002/14651858.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, severe 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

[仮推奨 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、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)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(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])。1 編の RCT により 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)と換気量保証式(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、人口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 対 17/52($p=0.067$)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, Byrnie 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

[仮推奨 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、吸気同調式人工換気の有用性は明らかでない。また、有効性が高い吸気同調式人工換気の換気モードは、現時点で分かっていない。 【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、呼吸器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エアリークなどの合併症を防ぎ、人工呼吸管理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、エアリークなどの短期予後のみならず CLD 発症などの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。

<PTV 対 CMV>

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。

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、抜管失敗率、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])。

<PTV の比較>

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。

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⁽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。

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 に関する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⁽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 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