

---

## Clinical Question.9

### 英語タイトル

Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease.

### 著者名

Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, Roberts LJ 2nd, Arduini A, Escobar JJ, Sastre J, Asensi MA.

### 雑誌名, 巻: 頁

Pediatr; 2009;124: e439-49

### 日本語タイトル

早期産児における低濃度酸素を使用した蘇生は酸化ストレス、炎症、および慢性肺疾患の減少させる

### 目的

在胎 24 週から 28 週で出生し 30%か 90%酸素濃度を吸引し蘇生された児への有害事象, 酸化ストレスや炎症を減少させることができるかを検討

### 研究デザイン

ランダム化比較検討試験 (封筒法)

### セッティング

スペインの 2 施設 2005 年 9 月—2008 年 3 月まで

### 対象患者

在胎 28 週以下の積極的な蘇生が必要な新生児 (HR80 以下、活気不良、筋緊張低下、持続した、効果的な呼吸の欠如)。染色体異常、先天奇形、週数不詳の児は除外。

### 暴露要因(介入因子)

低濃度酸素(30%) 対 高濃度酸素(90%)で蘇生を開始し、目標酸素飽和度値は 5 分で 75%、10 分で 85%とした。60 秒から 90 秒ごとに、もし(100bpm 未満の)徐脈があった場合吸入酸素濃度を 10%ずつ上げる。また、SpO<sub>2</sub> が 85%に達していれば 10%ずつ下げられた。心拍数を第一の指標とし、HR が 100 を超えていた場合、SpO<sub>2</sub> の値単独で判断することなく FiO<sub>2</sub> 調整はせずに待機した。30 秒毎に 10%を超える酸素の減量は避けることとした。60 以下の徐脈が 30 秒以上持続した場合は 100%酸素に変更した。90%以上の酸素を使用した場合は 90 秒ごとに 10%ずつ減量した。努力呼吸のあった場合 CPAP を使用し、呼吸努力の増加があった場合挿管管理とした。

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

出生直後から 30 分までの吸入酸素濃度、心拍数、SpO<sub>2</sub> 値、酸素必要日数、人工呼吸管理日数、CPAP 治療必要日数、サーファクタント治療必要症例数、慢性肺疾患(BPD)、未熟児網膜症、動脈管開存症、院内感染、頭蓋内出血(Ⅲ/Ⅳ)、4 週以内の新生児死亡、各酸化ストレスマーカー(血中酸化グルタチオン(GSSG)/ 減少したグルタチオンの比、尿中チロシン、8-酸化デヒドロオキシグアノシン、イソプロスタノールレベル、イソフランの排泄)、血漿中 IL8、TNF $\alpha$

## 結果

低濃度酸素蘇生群 37 名、高濃度酸素蘇生群 41 名で検討した。

投与酸素濃度は 5 分までに低酸素濃度蘇生群の吸入酸素濃度は段階的に 55%まで増量し、また高酸素濃度蘇生群では段階的に 55%まで減量した。生後 4 分まで FiO<sub>2</sub> 濃度は有意に高濃度酸素蘇生群で高値だった。心拍数は全計測期間で有意差は認められなかった。SpO<sub>2</sub> 値は両群で有意差なくとも 5 分で 75%、10 分で 85%の目標酸素飽和度を達成した。

臨床所見については低濃度酸素蘇生群では、高濃度酸素蘇生群と比較し、酸素投与(6 vs 22 days P<0.01)、人工換気管理日数(13 vs 27 days P<0.01)、CPAP 管理必要日数(4 vs 12 p<0.05)が有意に短かった。退院時の気管支肺異形成の罹患率も低濃度酸素群で有意に低かった(15.4% vs 31.7% P<0.05)。その他の項目(サーファクタント治療必要症例数、未熟児網膜症、動脈管開存症、院内感染、頭蓋内出血(Ⅲ/Ⅳ)、4 週以内の新生児死亡)では有意差は認められなかった。日齢 1 と 3 の GSSG/減少したグルタチオンの比 $\times 100$  は有意に高濃度酸素蘇生群で高値であった。(日齢 1 高酸素濃度蘇生群 13.36 $\pm$ 5.25 低酸素濃度蘇生群 8.46 $\pm$ 3.87 P<0.01 日齢 3 高酸素濃度蘇生群 8.87 $\pm$ 4.40 低酸素濃度蘇生群 6.97 $\pm$ 3.11 P<0.05)。酸化ストレスの尿中マーカーは低酸素濃度蘇生群に比べ高酸素濃度蘇生群で有意に高かった。また日齢 3 の GSSG、日齢 7 の尿中イソフラン、O チロシン、そして、8ヒドロキシ 2 デオキシグアノシンは慢性肺疾患の罹患と関連性が認められた。血漿中 IL8 は生後 21 日まで高濃度酸素蘇生群で有意に高く、また TNF $\alpha$  も生後 7 日目まで有意に高値だった。

## 結論

90%と高濃度酸素と比較しても 30%という比較的低濃度酸素を用いても超低出生体重児に対し安全に蘇生をおこなうことがわかった。そして、30%酸素を使用した未熟児の蘇生は 90%酸素を使用した蘇生と比較し、酸化ストレス、炎症、のちの酸素投与、慢性肺疾患(BPD)の罹患率を減少させた。

## コメント

適切なランダム化試験。30%低酸素濃度蘇生群の最高使用 FiO<sub>2</sub> は生後 5 分で 0.55 $\pm$ 0.20 だった。高濃度酸素蘇生群で有意に慢性肺疾患の発症率が有意に高かった。

## 署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/18)

## 書誌情報

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.

## タイトル

酸素制限群と酸素寛容群による早産児の予後

## 目的

酸素投与戦略の違い(酸素制限群 対 酸素寛容群)が、早産児の死亡率、罹患率(ROP、CLD)、成長・発達予後に与える影響を評価すること。

## 研究デザイン

システマティックレビュー(対象研究は、RCT あるいは準 RCT)

## セッティング

6編の研究を採用。5編の研究は、1951年～1969年に行われた研究で、早期新生児期(生後1週間以内)にエントリー。1編の研究のみ、1996-2000年に行われた研究で、後期新生児期(生後3週間以上)にエントリー。

## 対象患者

早産児あるいは低出生体重児

## 暴露要因(介入・危険因子)

酸素制限群(restricted) 対 酸素寛容群(liberal)

## 主なアウトカム評価(エンドポイント)

### 1) 早期新生児期

死亡率、Vascular RLF、Cicatrical RLF、死亡と Vascular RLF の複合転帰、死亡あるいは Cicatrical RLF の複合転帰

\* RLF(retrolental fibroplasia)分類は、現在の ROP の分類とは幾分異なっていて、血管性 RLF は Grade1、2、癥痕性 RLF は RLF Grade3 で ROP の Stage3 ないし 4 にあたり、ROP stage5 は全盲にあたる。

2) 後期新生児期は Askie 2003 の研究一つだけが該当、後期新生児期に関しては Askie2003 構造化抄録を参照のこと

## 結果

早期新生児期では、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。しかし、酸素寛容群で全血管性RLF(24% vs 62%、 $P<0.00001$ )、重症血管性RLF(9% vs 23%、 $P=0.018$ )、全 Cicatrical RLF(6% vs 22%、 $P=0.001$ )、重症Cicatrical RLF(4% vs 18%、 $P<0.001$ )の発症率の有意な増加が報告された。血管性RLFと死亡の複合転帰には有意差を認めた(45% vs 74%、 $P<0.00001$ )が、癥痕性RLFとの複合転帰には有意差を認めなかった。

## 結論

早期新生児期の酸素投与方法に関して、1951年～1969年に行われた5編の研究が対象となり、メタアナリシスが行われた。酸素寛容群にROP発症率の有意な増加を認めたが、死亡率に有意差を認めなかった。しかしながら、慢性肺疾患や長期予後に関する検討は行われていない。生後3週間以降の後期新生児期を対象とする研究は2003年に報告されたAskieらの研究のみであった(詳細はAskie2003を参照のこと)。

## コメント

早期新生児期の酸素投与方法に関しては、1970年以前に行われた古い研究のメタアナリシスしかないが、両群間に死亡率の有意差を認めない。一方、酸素寛容群にROP発症率の有意な増加を認めている。ただし、慢性肺疾患に関する検討はなく、その点に関しては質の高い科学的根拠はない。

## 署名

諫山哲哉 千葉洋夫

---

## 書誌情報

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.

## タイトル

超早産児の SpO<sub>2</sub> 目標値

## 目的

低い SpO<sub>2</sub> 目標値で酸素療法を行うことが慢性肺疾患の発症、1歳6ヶ月時の後遺症なき生存の改善につながるかどうかを検討

## 研究デザイン

ランダム化多施設共同研究(置換ブロック法。施設、在胎週数(26週未満と26週以上)に層別化。封筒法で出生前に振り分け。多胎は同じグループに振り分け)

## セッティング

NICHD Neonatal Research Network に属する施設

## 対象患者

胎24週0日から27週6日までの超早産児 1316人

## 暴露要因(介入・危険因子)

生後2時間以内から修正36週まで、もしくはRoom airになるまで

低 SpO<sub>2</sub> 群(SpO<sub>2</sub> 85-89%) 対 高 SpO<sub>2</sub> 群(SpO<sub>2</sub> 91-95%)

両群で SpO<sub>2</sub> 値の実測値を3%ずらすことで、パルスオキシメーターの表示が88-92%になるよ

うにして、盲検化された。ただし、実測値が 84%未満、96%以上の時は、パルスオキシメーターの表示が徐々に実測値に戻るよう設定されている。

#### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

CLD36(修正 36 週時の酸素依存度)、退院時死亡率、CLD36 と退院時死亡率の複合転帰。

重症 ROP、重症 ROP と死亡率の複合転帰

#### 結果

低SpO<sub>2</sub>群で、CLD36単独では有意差に減少した(37.6% vs 46.7%、RR 0.82、95%CI 0.72-0.93、P=0.002)が、退院時死亡率が有意に高く(19.9% vs 16.2%、RR1.27、95%CI 1.01-1.60、P=0.04、NNH 27)、CLD36と退院時死亡率の複合転帰では有意差を認めなかった(48.5% vs 54.2%、RR 0.91、95%CI 0.83-1.01、P値は不明だが有意差なし)。

低SpO<sub>2</sub>群では重症ROPは有意に少ない(8.6% vs 17.9%、RR 0.52、95%CI 0.37-0.73、P<0.001、NNT 11)が、重症ROPと死亡率では有意な減少はなし(28.3% vs 32.1%、RR 0.90、95%CI 0.76-1.06、P=0.21)。

死亡原因としてRDS、感染症、NEC、BPD、中枢神経損傷、未熟性の検討が行われ、いずれも有意差はなく、原因は特定されなかった。その他、PDA、IVH、NEC、敗血症、エアリークに有意差を認めなかった。

1歳時の死亡率は低SpO<sub>2</sub>群で高い傾向を認めたが、有意差は認めなかった(P=0.07)

1歳半での神経学低予後についての評価はなく、他の長期予後についての検討はなし。

#### 結論

より低い SpO<sub>2</sub> 目標値(85-89%)により酸素療法を行うことで、重症 ROP、CLD36 の頻度は有意に減少したが、退院時死亡率が有意に高かった。“重症 ROP と死亡率”や“CLD36 と死亡率”などの複合転帰は、いずれも有意差を認めなかった。

RR: リスク比

95%CI: 95%信頼区間

NNH: Number Needed to Harm

NNT: Number Needed to Treat

#### コメント

SpO<sub>2</sub> 上限値を 90%未満とする、より低い SpO<sub>2</sub> 目標値で管理することは、CLD や重症 ROP が減少させるが、死亡率が上昇する危険性があり、SpO<sub>2</sub> 上限値を 90%未満にすることを推奨することができない。NNH、NNT の値から推定すると、2 人の患児の重症 ROP を予防する球に、1 人の患児が死亡してしまうということになる。

本研究は、2 by 2 factorial design の研究で、本 RCT と並行して、同じ対象者に対して、生後早期からの CPAP 管理を行った群とサーファクタント投与しての CMV 群とを比較する RCT を行っている。

署名

千葉洋夫

---

#### 英語タイトル

Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants.

#### 著者名

Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, et al.

#### 雑誌名, 巻: 頁

N Engl J Med. 2003 Sep 4;349(10):959-67.

#### 日本語タイトル

超未熟児の酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)目標値と発達予後

別名: BOOST trial: The randomized, multicenter Benefits of Oxygen Saturation Targeting trial

#### 目的

標準的な SpO<sub>2</sub> 管理目標値より高い SpO<sub>2</sub> 管理目標値にすることが、超早産児の長期的成長発達予後に与える影響を調べる。二次的な目的として、高い SpO<sub>2</sub> 管理目標値が患児や両親に与えるその他の身体的心理的影響を調べる。

#### 研究デザイン

二重盲検ランダム化試験

#### セッティング

オーストラリアの 8 施設

#### 対象患者

在胎 30 週未満の児で、修正 32 週時点でも酸素依存性の児。358 人。

#### 暴露要因(介入・危険因子)

修正 32 週以降の SpO<sub>2</sub> 管理目標値として、標準 SpO<sub>2</sub> 群(SpO<sub>2</sub> 91-94%) 対 高 SpO<sub>2</sub> 群(SpO<sub>2</sub> 95-98%)

#### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

CLD36

全 ROP、重症 ROP、ROP 手術(ablative retinal surgery)

修正 38 週、修正 12 か月時点での体重、身長、頭囲など

修正 12 か月での主要発達障害(全盲、脳性麻痺、精神発達遅延(Griffiths Mental Developmental Scales の GQ で測定))

#### 結果

両群間で、修正38週、修正12か月時点での体重、身長、頭囲などに有意差なし。修正12か月で

の主要発達障害(全盲、脳性麻痺、精神発達遅延(Griffiths Mental Developmental ScalesのGQで測定))に関して両群間に有意な差を認めなかった。高SpO2群と比べて、標準SpO2群はCLD36の減少(46% vs 64%、リスク比1.40、95%信頼区間(1.15,1.70)、 $P<0.001$ )、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)、 $P<0.004$ )、酸素投与期間の短縮(18日 vs 40日、 $P<0.001$ )を認めた。ただし、両群間で人工呼吸管理期間には差を認めなかった(14日 vs 14日)。尚、対象を在胎28週未満の児(256人)に限って分析しても同様の傾向であった。

全未熟児網膜症(ROP)、重症ROP、ROP手術(ablative retinal surgery)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標準SpO2群に多い傾向を認めた(20% vs 11%、リスク比0.54、95%信頼区間(0.27, 1.10)、 $P=0.09$ )。ROP手術を受けた児はすべて在胎28週未満の児で、対象をそれらの児に限定すると、さらに標準SpO2でのROP手術の多い傾向が強くなる(リスク比0.52、95%信頼区間(0.26, 1.03))。

#### 結論

修正32週以降のSpO2管理目標値として、標準SpO2群は、高SpO2群と比べて、CLD36の減少、在宅酸素療法の減少、酸素投与期間の短縮を認めたが、修正12か月時点での成長・発達指標に関しては有意差を認めなかった。また、有意ではないが、標準SpO2群にROP手術の増加傾向を認めた。

#### コメント

・本研究の介入は、修正32週以降になってからの介入であることに注意が必要である。つまり、出生直後から修正32週未満までの急性期～亜急性期のSpO2目標値に関する検討はなく、その時期のSpO2目標値に関する結論は出ない。

・SpO2モニターとして、真の値に+2%の値を出すモニターと、-2%の値を出すモニターの2種類のモニターを用いて、治療者にはSpO2を93～96%に保つように指示することで、介入の盲検化も行っている。

#### 署名・作成日

諫山哲哉 千葉洋夫

---

#### 書誌情報

Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. Pediatrics. 2000 Feb;105(2):295-310.

#### タイトル

閾値ROPへの酸素補充による治療

別名: STOP-ROP 研究 (Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold

## Retinopathy Of Prematurity )

### 目的

前閾値 ROP への酸素補充療法が ROP 進展を予防し ROP 手術を減らせるかどうかを調べること。  
2 次的な目的の一つとして、慢性肺疾患関連の呼吸器合併症の評価も行っている。

### 研究デザイン

二重盲検ランダム化試験(封筒法)

### セッティング

多施設 RCT

### 対象患者

なくとも片眼が前閾値 ROP である早産児で room air 下で SpO<sub>2</sub> 94%以下の児。649 人。

### 暴露要因(介入・危険因子)

低 SpO<sub>2</sub> 管理(SpO<sub>2</sub> 89-94%)325 人 vs 高 SpO<sub>2</sub> 管理(SpO<sub>2</sub> 96-99%)324 人

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

- 1)眼合併症 ROP の進行
- 2)呼吸器合併症 CLD の増悪、肺炎、修正 3 ヶ月時の入院率、利尿剤投与、酸素投与
- 3)修正 3 ヶ月までの死亡率、呼吸器疾患による死亡率、修正 3 ヶ月時の発達、発育

### 結果

1)眼科的アウトカムに関して。

閾値ROP(laser or cryotherapyの適応となるROP)への進展は、高SpO<sub>2</sub>管理群で少ない傾向を認めた(41% vs 48%、リスク比0.84、95%信頼区間(0.70、1.02)、NNT 14.5、P=0.06)。全盲あるいは重度の視力障害に関し両群間に有意差を認めなかった(4.3% vs 4%、リスク比1.08、95%信頼区間(0.52、2.26))。エントリー時の眼所見の重症度でのサブグループ解析、前閾値ROP所見を認めるZoneでのサブグループ解析も行っているが、すべてのサブグループで、同様の傾向(高SpO<sub>2</sub>群で閾値ROPへの進展が少ない傾向)を認めるのみで、統計学的な有意差は認めなかった。ただし、Post hoc analysisではあるが、Plus Diseaseの有無で分けたサブグループ解析を行うと、Plus Diseaseのない前閾値ROPを対象とすると、高SpO<sub>2</sub>管理群で有意に閾値ROPへの進展が少なかった(リスク比0.70、95%信頼区間(0.54、0.90))。Plus Diseaseのある前閾値ROPを対象とすると、閾値ROPへの進展に関して両群間で有意差はなかった(リスク比1.09、95%信頼区間(0.85、1.40))。

2)呼吸関連アウトカムに関して。

研究へのエントリーは平均修正35.4±2.5週(修正30-48週)であり、ほとんどの対象児は **CLD36**を有するため、**CLD36**についての検討はなされていない。その代り、肺炎/CLD増悪事象の評価がなされ有意差はないが、高SpO<sub>2</sub>群で多い傾向を認めた(12% vs 7.7%、リスク比1.52、95%信頼区間(0.94、2.47)、P=0.09)。その他、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(リ



リスク比1.47、95%信頼区間(1.16, 1.87))、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、高SpO<sub>2</sub>群で有意に多かった。

3)その他の臨床的アウトカムに関して。

修正3か月までの死亡(リスク比 1.30、95%信頼区間(0.48, 3.53))、呼吸器疾患による死亡(リスク比 1.68、95%信頼区間(0.40, 7.10))に有意差を認めなかった。修正3か月時点での体重増加(MD -80g、95%信頼区間(-237.77, 77.77))や発達(Revised Parental Denver Questionnaire)にも有意差を認めなかった。

#### 結論

前閾値 ROP の早産児の呼吸器管理において、SpO<sub>2</sub> を高めに保つ管理は、閾値 ROP への進展を減少させる可能性があり、なかでも Plus Disease のない前閾値 ROP を対象とした場合にその可能性が高い。

ただし、高 SpO<sub>2</sub> 管理で肺炎/CLD 増悪事象の増加傾向する可能性があり、修正3か月時点での入院率、利尿剤投与率、酸素投与率が増加する。

#### コメント

修正36週以降で、低 SpO<sub>2</sub> 管理は呼吸器合併症の減少に有利であり、高 SpO<sub>2</sub> 管理は眼科合併症の減少に有利であった。修正3ヶ月までの死亡率、発達、発育については有意差を認めなかった。

次のCochrane Rev.も参考にまとめた(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.)

#### 署名

諫山哲哉 千葉洋夫

---

## Clinical Question.10

#### 書誌情報

McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. Cochrane Database Syst Rev. 2005(3):CD003666.

#### タイトル

新生児における従量式換気 対 従圧式換気

#### 目的

新生児の呼吸器管理において、従圧式換気に比べて従量式換気が死亡や CLD を減らすかど

うかを検討する。さらに、従量式換気が空気漏出、成長、換気期間、頭部エコー所見などに与える影響も検討する。

## 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 のみ)

## セッティング

1997 年に報告されたポーランドとイギリスのランダム化比較試験(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

## 対象患者

修正 28 日未満の児で、挿管され間欠的陽圧換気を受けている児。在胎週数や鎮静薬の有無などは問わない。

## 暴露要因(介入・危険因子)

従量式(VT)対 時間サイクル式従圧式(TCPL 式)人工呼吸器管理(採用した 4 編の研究のうち、3 編では、生後 24 時間以内、1 編では生後 72 時間以内にランダム化されている)。

## 主なアウトカム評価(エンドポイント)

### 一次アウトカム

死亡(退院前、2 歳まで)、CLD28(生後 28 日での酸素依存性)、CLD36(修正 36 週 0 日での酸素依存性)、CLD28 or 死亡、CLD36 or 死亡

### 二次アウトカム

PDA、空気漏出症候群(気胸や PIE)、成長、頭蓋内病変(IVH、PVL)、2 歳時の神経予後(CP、精神発達遅滞、視力、聴力)、換気モード変更、鎮静薬・筋弛緩薬の投与、人工換気期間(IPPV+CPAP)、IPPV 期間、CPAP 期間、酸素投与期間、血液ガス所見、FiO2

## 結果

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])。IVH に関しては、1 編の RCT ではあるが有意に減少し(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、未熟児動脈管開存症の発症、間質性肺気腫、PVL に関しては、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 研究ずつ)によるサブグループ解析によると、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は認めなかった。重症 IVH に関しては量調節式の方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 や CLD36 を組み合わせ、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( $I^2 < 40\%$ )。

### 結論

従圧式人工換気と比べて、従量式人工換気は、有意に間欠的陽圧換気期間を短縮し、有意ではないが CLD36 の減少傾向を認めた。その他の合併症では、気胸、重症 IVH は従量式人工換気で有意な減少を認め、明らかな有害事象の増加は認めなかった。

### コメント

研究および対象者が少ない。対象者に成熟児も含まれており、早産児および低出生体重児に関して議論をする場合、結果の解釈に考慮が必要。

### 署名

増本健一

---

### 書誌情報

Mechanical ventilation of very low birth weight infants: is volume or pressure a better target variable? Singh J, Sinha SK, Clarke P, Byrne S, Donn SM. J Pediatr. 2006 Sep; 149(3): 308-13

### タイトル

極低出生体重児における人工呼吸管理: 従量式と従圧式のどちらがより良い目標変数か?

### 目的

呼吸窮迫症候群(RDS)を併発した極低出生体重児の呼吸器管理において、従量式換気と従圧式換気の効果および安全性について検討する。

### 研究デザイン

ランダム化比較試験(RCT)

### セッティング

イギリス 2 施設の多施設共同研究

### 対象患者

人工呼吸管理を要した RDS を発症した早産児(出生体重 600-1500g, 在胎週数 24-31 週)

### 暴露要因(介入・危険因子)

従量式人工呼吸管理(Volume-controlled ventilation; VC)と時間サイクル式従圧式人工呼吸管理(time-cycled pressure-limited ventilation; TCPL)

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカム

人工呼吸管理を開始後 AaDO<sub>2</sub><13kPa(100mmHg)または平均気道内圧<8cmH<sub>2</sub>Oに至り、少なくとも 12 時間持続するまでの時間

#### 二次アウトカム

死亡率、挿管期間、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

#### 結果

従圧式人工換気と比べて従量式人工換気の方が AaDO<sub>2</sub><100mmHg または MAP<8cmH<sub>2</sub>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)、BW 600-1000g に限定すると有意に時間が短縮した(ハザード比 1.83[95%信頼区間 1.04, 3.20], P=0.03)。

挿管期間(ハザード比 1.05[95%信頼区間 0.67, 1.63], P=0.60)、死亡率(オッズ比 0.27 [95%信頼区間 0.06, 1.07], P=0.10)、CLD36(オッズ比 0.9[95%信頼区間 0.5, 1.5], P=0.6)、CLD36 を除く生存率(オッズ比 1.3[95%信頼区間 0.9, 1.9], P=0.1)、気胸(オッズ比 0.9[95%信頼区間 0.5, 1.5], P=0.6)、IVH(オッズ比 1.2[95%信頼区間 0.8, 1.8], P=0.5)、PVL(オッズ比 0.4[95%信頼区間 0.1, 1.6], P=0.2)、重症 IVH または PVL(オッズ比 0.6[95%信頼区間 0.3, 1.5], P=0.3)、治療を要した PDA(オッズ比 0.7[95%信頼区間 0.3, 1.8], P=0.4)、壊死性腸炎(オッズ比 0.7[95%信頼区間 0.3, 1.8], P=0.4)などの合併症に 2 群間で有意差を認めなかった。

#### 結論

従圧式人工換気と比べて従量式人工換気は、間欠的陽圧換気を開始してから AaDO<sub>2</sub><100mmHg または MAP<8cmH<sub>2</sub>O に到達までの時間が短い傾向を示し、BW<1000g に限定すると有意な時間の短縮を認めた。その他、挿管期間、死亡率、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、壊死性腸炎などの合併症はいずれも 2 群間で有意差を認めなかった。

#### コメント

2 施設における RCT であり短期予後についての研究。対象者が 109 人と少なく結果の解釈には注意が必要。

#### 署名

増本健一

---

#### 書誌情報

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 Sep;94(5):F360-2.

## タイトル

極低出生体重児における従量式人工呼吸管理と従圧式人工呼吸管理での長期的フォローアップの検討。

## 目的

呼吸窮迫症候群(RDS)を併発した極低出生体重児において、従量式換気法で管理した群と従圧式換気で管理した群との 2 群間で、長期的な生存率、呼吸器疾患罹患率、神経発達予後を比較する事。

## 研究デザイン

ランダム化比較試験(RCT)

## セッティング

イギリス 2 施設の多施設共同研究

## 対象患者

人工呼吸管理を要した RDS を発症した生後 6 時間以内の早産児(出生体重 600-1500g, 在胎週数 24-31 週)

## 暴露要因(介入・危険因子)

従量式人工呼吸管理 (Volume-controlled ventilation; VC) と従圧式人工呼吸管理 (pressure-limited ventilation; PLV)

## 主なアウトカム評価(エンドポイント)

短期予後(死亡率、挿管期間、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)に関しては、Singh 2006 (J Pediatr. 2006;149(3):308-13)にある。

本研究では、長期フォローアップ(平均生後 22 カ月)における、死亡率、呼吸関連アウトカム(呼吸器症状(咳嗽あるいは喘鳴)、吸入療法の有無、入院加療の有無、呼吸器合併症による入院加療の有無)、神経発達障害(脳性麻痺、全盲、高度難聴)、“神経発達障害あるいは死亡”を検討した。

## 結果

ランダム割り付けされた 109 人の内、生存退院が 94 人(86%)で、退院後死亡 3 人を除いた、91 人がフォローアップの対象患者で、そのうち、きっちりとしたフォローアップデータが取れたのが 85 人(93%)。フォローアップの時期としては、VCV 群(平均 18 か月 [4 分位で 16-24 カ月])と PLV 群(平均 24 カ月 [4 分位で 18-26 カ月])とで若干の差がある。

フォローアップまでの死亡(7/57(12%) vs 11/52(21%), オッズ比 0.5 [95%信頼区間 0.1, 1.4])に有意差は認めなかった。

呼吸器関連アウトカムに関しては、吸入療法施行(6/45(13%) vs 13/40(32%), オッズ比 0.32 [95%信頼区間 0.1, 0.9])は有意に VCV 群に多く、呼吸器症状(咳嗽あるいは喘鳴)(13/45(29%) vs 19/40(47%), オッズ比 0.4 [95%信頼区間 0.1, 1.1])は有意差はないが、VCV 群に多い傾向を認めた。入院加療の有無(13/45(29%) vs 19/40(47%), オッズ比

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 $\geq$ 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気が抑制されるため、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)、AaDO<sub>2</sub>、PF ratio(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)、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	
<b>CLD36*</b>	<b>13</b>	<b>2310</b>	<b>0.89</b>	<b>0.81,</b> <b>0.99</b>	<b>*</b> <b>*</b>
<b>CLD36* or 死亡</b>	<b>13</b>	<b>2820</b>	<b>0.93</b>	<b>0.86,</b> <b>1.00</b>	<b>*</b>
空気漏出症候群	<b>11</b>	<b>2726</b>	<b>1.19</b>	<b>1.05,</b> <b>1.34</b>	<b>*</b> <b>*</b>
明らかな空気漏出症候群 (PIEのみ除く)	<b>9</b>	<b>1804</b>	<b>1.32</b>	<b>1.00,</b> <b>1.72</b>	<b>*</b>
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	
<b>ROP (grade2以上)</b>	<b>10</b>	<b>2367</b>	<b>0.85</b>	<b>0.74,</b> <b>0.99</b>	<b>*</b> <b>*</b>

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」に関する有意ではないが減少傾向を認めている。その他の合併症としては、ルーチンHFO群で、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