

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ため、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 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。

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 白田東平

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	

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 4cmH₂O、Rate 40/min、Ti 0.4sec)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

Fisher's exact test、Mann-Whitney U-test。

生後 1 時間以降の挿管管理、酸素投与期間、CLD28、在宅酸素、死亡、PIE、気胸、IVH、脳の Cysts(脳軟化症、PVL)

結果

n-CPAP 群 21 例中、呼吸状態が悪くて生後 1 時間以内に抜管できなかった症例が 4 例、抜管後再挿管を要した症例は 9 例、つまり、抜管後再挿管を要しなかった症例が 8 例であった。

	n-CPAP (21 例)	CMV 群 (21 例)	P 値	有意差
人工換気期間	3 日	7 日	0.01	**
酸素投与期間	13 日	16 日	0.19	
空気漏出症候群	7 例	7 例		
IVH or Cysts	5 例	12 例	0.04	**
重症 IVH or Cysts	2 例	5 例	0.41	
死亡	4 例	4 例		
CLD28	10 例	12 例	0.76	
CLD36	1 例	4 例		
在宅酸素	0 例	2 例	0.49	

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、死亡、CLD28、CLD36 には有意差を認めなかった。

人工換気日数は、n-CPAP 群で有意に少なかった。合併症としては、全 IVH あるいは脳嚢胞性病変(脳軟化症、PVL)が n-CPAP 群で有意に少なかった。

結論

この研究だけからは、対象者数が少ないこともあり、死亡や CLD の発症率には両群間で明らかな差を認めなかった。しかし、IVH あるいは脳嚢胞性病変が n-CPAP 群で有意に少なく、また、25 週から 28 週というかなり未熟な早産児でも生後 1 時間以内にサーファクタント投与後に抜管に成功する症例(8 症例)があったことは、注目に値する。

コメント

対象が少なく、この研究のみでは、サーファクタント投与後の早期 n-CPAP 管理が挿管 CMV 管理よりよいと判断するのは難しい。長期予後についての検討もなかった。

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N Engl J Med. May 27;362(21):1970-9.

タイトル

超未熟児における早期 CPAP 対 サーファクタント投与。

目的

超低出生体重児の出生後初期管理に関して、早期からの CPAP 管理とサーファクタント投与としての管理と、どちらが良いかを検討した。

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 24 週 0 日から 27 週 6 日までの早産児(施設と在胎週数(26 週未満と 26 週以上)で層別化し、封筒法で出生前に振り分けを行った。多胎は同じグループに振り分けた。

2 by 2 factorial design で、この研究と並行して同一対象者に別の RCT が行われている (Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. NEJM 2010, 27;362(21):1959-69)。

暴露要因(介入・危険因子)

CPAP 群: 蘇生室で CPAP 開始 (5cmH₂O)。

サーファクタント群: 蘇生室で挿管され、生後 1 時間以内にサーファクタント投与。

補足

CPAP 群は次の条件の一つでも満たしたら挿管してもよい。(条件: SpO₂ 88%以上を保つのに FiO₂>0.50 が 1 時間以上続く時、PaCO₂>65mmHg、循環不全がある)。

サーファクタント群は次の抜管基準を全て満たしたら 24 時間以内に抜管する。(条件: PaCO₂<50mmHg、pH>7.30、SpO₂≥88%、MAP≤8cmH₂O、換気回数<20bpm)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

CLD36、死亡、気胸、IVH、蘇生中の胸骨圧迫やエピネフリンの必要性。

結果

対象患者は、1316 人 (CPAP 群 663 人、サーファクタント群 653 人)であった。

CLD36 (229/569 vs 239/539, リスク比 0.94 [95%信頼区間 0.82, 1.06])、修正 36 週までの死亡 (94/663 vs 114/653, リスク比 0.81 [95%信頼区間 0.63, 1.03])、

「CLD36 or 死亡」(323/663 vs 353/653, 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 CPAP 群で少ない傾向を認めた。人工換
気期間(24.8±1.0 vs 27.7±1.1、平均差 -3.0[95%信頼区間 -5.6, -0.3])は、有意に
CPAP 群で少なく、CLDに対する出生後ステロイド(47/649 vs 83/631, リスク比 0.57 [95%
信頼区間 0.41, 0.78])も CPAP 群で有意に少なかった。その他、酸素投与期間(62.2±1.6
vs 65.3±1.6、平均差 -3.1[95%信頼区間 -7.1, 0.8])、生後 14 日以内のエアリーク
(45/663 vs 48/653, リスク比 0.89 [95%信頼区間 0.6, 1.32])、NEC(83/654 vs
63/636, リスク比 1.25 [95%信頼区間 0.92, 1.71])、重症 IVH(グレード 3, 4)(92/642
vs 72/628, リスク比 1.26 [95%信頼区間 0.94, 1.68])、重症 ROP(67/511 vs 65/473,
リスク比 0.94 [95%信頼区間 0.69, 1.28])などは、有意な差を認めなかった。

尚、両群の Apgar Score と蘇生室での介入に関しては下記で、Apgar Score には両群間に明
らかな差を認めなかったが、当然、蘇生室での、CPAP 率、挿管率、サーファクタント投与率には
有意な差を認めていた。

1 分値 Apgar<3(154/661 vs 167/653, P=0.38)

5 分値 Apgar<3(26/663 vs 32/653, P=0.43)

蘇生室での CPAP(538/663 vs 146/653, P<0.001)

蘇生室での挿管(227/660 vs 609/652, P<0.001)

蘇生室でのサーファクタント投与(93/663 vs 335/653, P<0.001)

蘇生室あるいは NICU でのサーファクタント投与(443/663 vs 646/653, P<0.001)

ここで注目すべきは、CPAP 群でも、蘇生室で挿管される症例が少なくないことと、NICU に入室
後にサーファクタント投与した症例が多いことである。

結論

CPAP 群では、サーファクタント群と比べて、有意な差はなかったが、CLD36、死亡(在胎 36 週
までの死亡)、「CLD36 あるいは死亡」が少ない傾向を認めた。また、CPAP 群で、人工換気期間
が有意に短く、出生後の CLD に対するステロイド投与が有意に少なかった。その他の NEC、重症
IVH、重症 ROP などの発症率には有意な差を認めなかった。

コメント

本研究と同様に、出生後早期の CPAP 管理と挿管しての人工呼吸器管理を比較した研究として、
Morley らの研究(N Engl J Med. 2008 ;358(7):700-8)がある。本研究が Morley らの研究
と違う点は、本研究の対象者は、呼吸障害のある児だけでなく、自発呼吸のある児も含む事、在
胎 24 週の子を含む事、挿管管理群はほぼ全例でサーファクタント投与されている事である
(Morley らの研究の対象者は、25 週 0 日から 28 週 6 日の児で、生後 5 分以降に人工呼吸器
管理が必要と判断される児で、挿管群のサーファクタント投与率は 77%である)。

署名

諫山哲哉

書誌情報

Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007(4):CD003063.

タイトル

RDS を発症した、あるいはその危険がある早産児に対する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。

目的

RDS を発症した、あるいはその危険がある早産児に対して以下二つの治療選択を比較する。

- ① 早期サーファクタント投与後の短期的人工換気(抜管後は NCPAP へ)。
- ② 選択的サーファクタント投与後の持続的人工換気。

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 pseudo-RCT)。

セッティング

対象患者

在胎 37 週未満の早産児で、RDS の徴候(酸素必要性、呼吸窮迫、RDS に一致するレントゲン写真)を有する児を対象とした。(他に RDS の危険がある在胎 32 週未満の早産児を対象とした研究に関しても検討しているが、こちらは対象論文がなかった。)

暴露要因(介入・危険因子)

介入群:挿管して、早期サーファクタント投与後に、1 時間以内の短期的な機械式人工換気を行ってから抜管して、NCPAP を装着した。

コントロール群:選択的にサーファクタント投与し、その後、持続的に機械式人工換気を行い、呼吸補助が軽くなってから抜管した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次的アウトカム:

- ① 人工換気(サーファクタント投与後 1 時間以上持続、あるいは 1 時間以上経過してから開始したもの)
- ② CLD28(生後 28 日での酸素必要性)
- ③ CLD36(修正 36 週での酸素必要性)
- ④ 新生児死亡
- ⑤ 退院前死亡

二次アウトカム

人工換気期間、入院期間、酸素投与期間、呼吸補助期間(CPAP、経鼻カニューラも含めて)、サーファクタント投与人数、サーファクタント投与回数/患児、空気漏出症候群(間質性肺気腫、気胸)、IVH(全 IVH or 重症 IVH)、治療の必要な PDA、肺出血(?)、NEC、ROP(全 ROP、重症 ROP)、無呼吸の頻度、出生体重復帰日数、退院時やその後の神経発達予後、(CP、MR、盲、聾)、鎮静薬の必要性、両親の満足度

結果

条件に合う 6 編の研究を採用した。

一次アウトカム:

人工換気依存性(サーファクタント投与 1 時間以降); **RR 0.67[0.57, 0.79] ****

新生児死亡; RR 0.52[0.17, 1.56]

CLD28; RR 0.51[0.26, 0.99] **

CLD36; 4 編の研究で有意差なしと報告あるが、それぞれの研究の論文上でメタ解析に使用できる形で報告されていない!

二次アウトカム:

人工換気期間; WMD -0.36[-0.81, 0.10]

酸素投与期間; **WMD -4.3[-7.63, -0.97]**

サーファクタント投与人数; **RR 1.63[1.42, 1.88] ****

サーファクタント投与回数/患児; **WMD 0.57[0.44, 0.69] ****

空気漏出症候群(間質性肺気腫、気胸); **RR 0.52[0.28, 0.96] ****

治療の必要な PDA; **RR 1.52[0.90, 2.57] ***

全 IVH ; RR 0.76[0.41, 1.39]

重症 IVH(Ⅲ 度、Ⅳ 度); RR 0.57[0.15, 2.18]

NEC; RR 0.63[0.12, 3.25]

ROP(全 stage); RR 0.51[0.10, 2.63]

PVL; RR 0.31[0.01, 7.47]

肺出血; RR 1.19[0.35, 4.07]

以下に関しては採用文献の中に Data がなかった。

退院前死亡、入院期間、無呼吸の頻度、呼吸補助期間(CPAP、経鼻カニューラも含めたもの)、出生体重復帰日数、退院時やその後の神経発達予後(CP、MR、盲、聾)、鎮静薬の必要性、両親の満足度

層化分析(Stratified analysis)

研究へのエントリー時点での FiO₂ の平均値が 0.45 より高いか低いかで研究を 2 つに分けて、

それぞれで分析した。

1) 研究にエントリーする時点での $FiO_2 \leq 0.45$

人工換気依存性; **RR 0.72[0.59, 0.87]** **

CLD28; RR 0.43[0.20, 0.92] **

新生児死亡; RR 0.72[0.15, 3.55]

肺出血; RR 2.87[0.30, 27.24]

空気漏出症候群; **RR 0.46[0.23, 0.93]** **

治療の必要な PDA; RR 0.73[0.30, 1.78]

2) 研究にエントリーする時点での $FiO_2 > 0.45$

人工換気依存性; **RR 0.55[0.40, 0.77]** **

CLD28; RR 0.94[0.20, 4.35] **

新生児死亡; RR 0.38[0.08, 1.81]

肺出血; RR 0.71[0.14, 3.46]

空気漏出症候群; RR 0.80[0.22, 2.89]

治療の必要な PDA; **RR 2.15[1.09, 4.23]** **

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

早期サーファクタント投与は、選択的サーファクタント投与と比較して、人工換気依存性(サーファクタント投与 1 時間以降)が少なく、空気漏出症候群と CLD28 の発症率が低い。その代り、当然のことであるが、早期サーファクタント投与群では、サーファクタント投与人数、サーファクタント投与量は多い。また、早期サーファクタント投与群では、治療を要する PDA の発症頻度が高い傾向にあり、特に、 $FiO_2 > 0.45$ の群での層化解析においては、その傾向が有意である。

コメント

慢性肺疾患に関しては、早期にサーファクタント投与を行い、さらに早期抜管して、n-CPAP 管理へ移行したほうがよいという結果になるが、この研究は、サーファクタントの予防投与と選択的投与、n-CPAP 管理と CMV 管理という二つの比較が混在している点で、結果の解釈には注意が必要である。

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal

intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. J Pediatr. 2007 May;150(5):521-6, 6 e1.

タイトル

RDS 児における NIPPV 対 n-CPAP。

目的

RDS を発症した早産児における NIPPV は n-CPAP と比べて有効か、検討した。

研究デザイン

RCT。

セッティング

イスラエルの 1 施設。

対象患者

24 週以上 35 週未満の RDS を発症した早産児を対象とした。

(ランダム化前に挿管を必要とした児は除かれた)

暴露要因(介入・危険因子)

NIPPV 対 n-CPAP。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカム:挿管しての人工呼吸器管理(治療失敗)。

二次アウトカム:IVH、人工換気期間、CLD36、full feeding 到達日齢、入院期間。

結果

対象者は、84 人で、n-CPAP41 人、NIPPV 43 人であった。

	n-CPAP 41 人	NIPPV 43 人	P 値
NIPPV、n-CPAP 期間(日)	4.9±5.2	4.9±4.3	0.97
挿管管理(治療失敗) (%)	49	25	0.04
CLD36 (%)	17	2	0.03
IVH(人)	8	8	1.00
Full feeding 到達日齢(日)	11±8	9±4	0.75
入院期間(日)	53±39	39±26	0.20

NIPPV 群では、n-CPAP 群と比べて、治療失敗により挿管になる頻度が有意に少なく、修正 36 週時点での CLD の発症率も有意に少ない。IVH、Full feeding 到達日齢、入院期間には差を認めなかった。このほか、気胸は両群に 1 例ずつ、NEC は NIPPV 群に 2 人発症した。消化管穿孔の症例はいなかった。