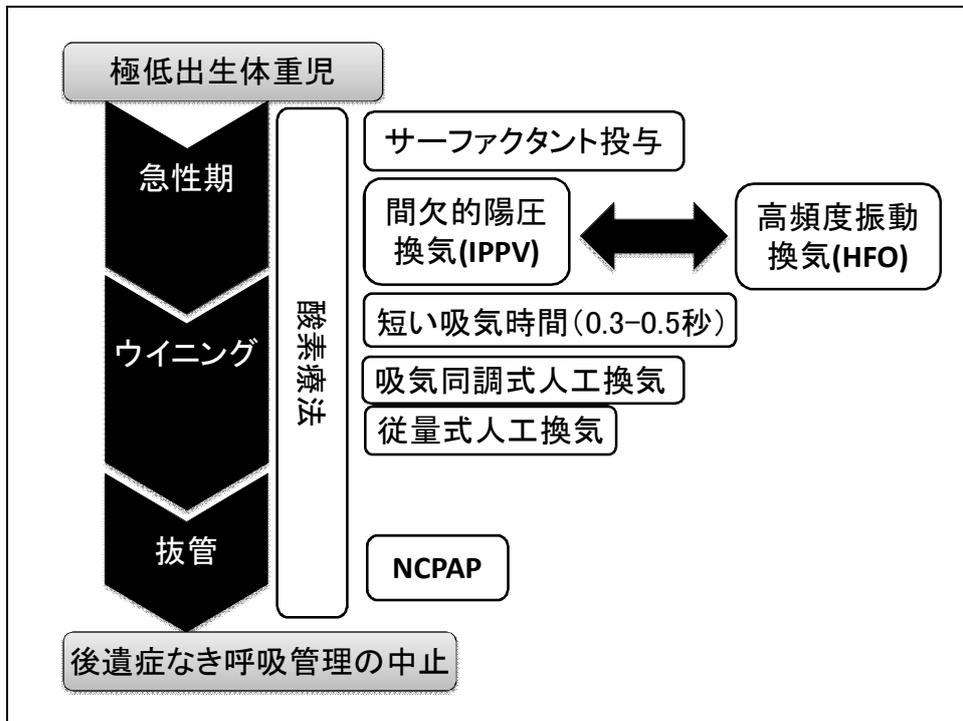


3.呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療

<早産児の呼吸管理の診療フローチャート>



3.1) サーフアクタント投与

Clinical Question.7

早産児あるいは低出生体重児に対するサーファクタント投与は、投与しないことと比べて、短期予後(新生児死亡率や慢性肺疾患発症率)や長期予後(1歳半以降の精神運動発達予後、呼吸器予後)の改善に有効か？

Clinical Question.8

早産児あるいは低出生体重児におけるサーファクタント投与で、短期予後(新生児死亡率や慢性肺疾患発症率)や長期予後(1歳半以降の精神運動発達予後、呼吸器予後)の改善に有効な方法は何か？(投与方法としては、予防的投与と選択的投与、早期投与と後期投与、単回投与と複数回投与など)。

推奨

[推奨 16]

呼吸窮迫症候群の高リスク群である早産児(予防的投与)、あるいは、呼吸窮迫症候群を発症した児(選択的投与)に対して、サーファクタントの投与が推奨される。 【推奨グレード A】

[推奨 17]

サーファクタントの投与方法としては、出生後すぐに予防的投与をおこなうか、あるいは、できるだけ早期(30分以内)に選択的投与を行うことが推奨される。 【推奨グレード A】

投与対象は、予防的投与も含めて、施設毎に呼吸窮迫症候群の診断方法(患児の臨床所見、マイクロバブルテスト、X線など)や管理方法などを考慮して、検討することが推奨される。

【推奨グレード C】

[推奨 18]

サーファクタント投与後、呼吸状態の改善が乏しい場合には、サーファクタントを追加投与することが推奨される。 【推奨グレード A】

追加投与対象の選択基準に関しては、明らかでなく、呼吸窮迫症候群以外の鑑別診断(感染症、循環不全、空気漏出症候群など)を考慮したうえで、施設毎、症例毎に検討することが推奨される。 【推奨グレード C】

背景

サーファクタントは、肺胞の2型肺胞上皮細胞が産生するリン脂質、中性脂肪、蛋白からなる物質で、これが肺胞上皮表面に薄膜を形成することにより、肺胞表面の表面張力を減少させ、肺胞の虚脱や無気肺を防いでいる。また、それにより肺胞内への滲出液の流出も防いでいる。サーファクタントは在胎24週頃より産生され始めるが、30週前半までは産生量が不十分なことが多く、

肺泡の虚脱により新生児呼吸窮迫症候群(RDS)を発症しやすい。1980 年台、日本の Fujiwara 等の開発したサーファクタントが、RDS に劇的な効果を示して以後、世界中で、計 6000 人以上の児を対象として、30 を上回るランダム化比較試験(RCT)が行われ、予防的投与であっても治療的投与であっても、気胸の発症率や死亡率を有意に減少させることが示されており、RDS に対する標準的治療として確立している。サーファクタントの登場により、1990 年頃を境に急激に低出生体重児の救命率が上昇し、ポストサーファクタント時代と呼ばれるように新生児医療が新しい時代に入ったといわれている。その後更なる早産児の予後改善を目指して、サーファクタントの投与対象の選別、投与時期、投与量、複数回投与の検討に加え、予防投与に関する検討も行われている。

科学的根拠の詳細

1.サーファクタント 対 プラセボ

現在、日本で使用できるサーファクタントは天然サーファクタントのみであるため、ここでは、天然サーファクタントのみ検討した。

1)天然サーファクタント 対 プラセボ(早産児に対する予防投与)⁽¹⁾

8 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにより検討した。在胎 30 週未満の早産児に対する天然サーファクタントの予防的投与は、気胸(リスク比 0.35 [95%信頼区間 0.26, 0.49])と間質性肺気腫(リスク比 0.46 [95%信頼区間 0.35, 0.60])、新生児死亡(リスク比 0.60 [95%信頼区間 0.44, 0.83])および「生後 28 日での酸素投与(CLD28)あるいは死亡」(リスク比 0.84 [95%信頼区間 0.75, 0.93])の有意な減少を認めた。なお、修正 36 週での酸素投与(CLD36)に関しては検討されていない。

2)天然サーファクタント 対 プラセボ(RDS 児に対する治療投与)⁽²⁾

13 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにより検討した。RDS を発症した早産児への天然サーファクタントの治療的投与は、プラセボ投与群と比較して、気胸(リスク比 0.42 [95%信頼区間 0.34, 0.52])、間質性肺気腫(リスク比 0.45 [95%信頼区間 0.37, 0.55])、新生児死亡(リスク比 0.68 [95%信頼区間 0.57, 0.82])、「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.83 [95%信頼区間 0.77, 0.90])に有意な減少を認めた。CLD36 に関しては検討されていない。未熟児動脈管開存症(リスク比 0.98 [95%信頼区間 0.89, 1.08])や未熟児網膜症(リスク比 0.77 [95%信頼区間 0.41, 1.44])の発症率には明らかな差を認めなかった。特に、このレビューの中で扱われている研究の中に、Fujiwara 等による日本の多施設 RCT があり、マイクロバルテストを用いてサーファクタント欠乏を診断することで対象となる RDS 児を選定している点、サーファクタントとしてはサーファクテン®を用いている点は、日本の現状を反映しており参

考になる⁽³⁾。この結果、気胸(リスク比 0.19 [95%信頼区間 0.07, 0.52])、間質性肺気腫(リスク比 0.07 [95%信頼区間 0.01, 0.53])、「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.53 [95%信頼区間 0.30, 0.93])、脳室内出血(IVH)(リスク比 0.37 [95%信頼区間 0.21, 0.68])に有意な減少を認めている。重症 IVH に関しては、減少傾向を認めたが有意差はなかった(リスク比 0.46 [95%信頼区間 0.19, 1.16])。

2. 投与方法

1) 高用量投与(120mg/kg) 対 低用量投与(60mg/kg)⁽⁴⁾

日本の 1 編の多施設共同 RCT において検討した。これは治療投与を行ったもので、高用量群は動脈肺胞内酸素分圧比(a/APO2)が有意に高値で持続し、また、IVH(6/23 人 vs 1/23 人、 $p=0.500$)、慢性肺疾患(Northwayらのステージ 3 以上の胸部 X 線所見を有するもの)(6/23 人 vs 0/23 人、 $p=0.011$)、生後 30 日の酸素 30%以上投与(10/23 人 vs 3/23 人、 $p=0.024$)、および生後 30 日での人工呼吸管理(7/23 人 vs 1/23 人、 $P=0.024$)が有意に少なかった。

2) 早期投与(生後 2 時間以内) 対 後期投与(生後 2 時間以降)⁽⁵⁾

4 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにより検討された。生後 2 時間以内の早期投与群で気胸(リスク比 0.70 [95%信頼区間] 0.59, 0.82)と間質性肺気腫(リスク比 0.62 [95%信頼区間 0.43, 0.93])、新生児死亡(リスク比 0.87 [95%信頼区間 0.77, 0.99])、CLD36(リスク比 0.70 [95%信頼区間 0.55, 0.88])、「CLD36 あるいは死亡」(リスク比 0.84 [95%信頼区間 0.75, 0.93])の有意な減少と、「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.94 [95%信頼区間 0.88, 1.00])の減少傾向を認めた。

このほか、日本の 1 編の多施設共同 RCT において、生後 30 分以内の投与(早期)と生後 4 時間の投与(後期)が検討されている⁽⁶⁾。この検討では、早期投与群で RDS 重症度の有意な改善と、CLD28(オッズ比 0.2 [95%信頼区間 0.06, 0.6])、CLD36(オッズ比 0.2 [95%信頼区間 0.04, 0.7])の有意な減少、および酸素投与日数の有意な短縮(26 日 vs 41 日、 $p=0.01$)を認めた。新生児死亡率には有意差を認められなかった(0/40 vs 2/44, 有意差なし)。一方、出血性肺浮腫が早期投与群で有意に多かった(7/40 vs 2/44, $p=0.04$)。

3. 予防的投与 対 選択的投与⁽⁷⁾

8 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにより検討した。予防投与群は気胸(リスク比 0.62 [95%信頼区間 0.42, 0.89])と間質性肺気腫(リスク比 0.54 [95%信頼区間 0.36, 0.82])、新生児死亡(リスク比 0.61 [95%信頼区間 0.48, 0.77])および「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.85 [95%信頼区間 0.76, 0.95])が有意に少なかった。CLD36 は検

討していない。また、IVH(リスク比 0.92 [95%信頼区間 0.82, 1.03])、重症 IVH(グレード3以上)(リスク比 0.84 [95%信頼区間 0.66, 1.06])に関しても、有意ではないが、予防投与で少ない傾向があった。

このレビューは、選択投与の群で、投与対象(軽症～重症 RDS)や投与時間にばらつきが多い点に注意が必要で、予防投与が生後 10 分以内に投与しているのに比べて、選択的投与では、生後数時間～24 時間の投与となっており、その意味では、“早期投与 対 後期投与”の比較になっている点に注意が必要である。このレビューで扱われている研究の中で、Kattwinkel らは、平均生後 1.5 時間と比較的早期の選択的投与であるが、それでも、予防的投与と比べると、中等度の RDS の発症率(7% VS 12%)、“新生児死亡あるいは CLD28” (5% vs 9%)などが有意に多い⁽⁸⁾。このことは、生後 1.5 時間程度経過した後の選択的投与では、予防的投与よりも有効性が低いことを示唆している。この一方で、日本のように、マイクロバブルテストを行って、出生後 30 分以内の早期に RDS を診断して投与するというような超早期の選択的投与は検討されていないことも踏まえておくべきである。つまり、予防的投与と、30 分以内の超早期の選択的投与とは、どちらが優れているかについての検討はいまだなされていない。

4.複数回投与 対 単回投与

3 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビュー⁽⁹⁾により検討した。複数回投与群では気胸(リスク比 0.70 [95%信頼区間 0.52, 0.94])と壊死性腸炎(リスク比 0.18 [95%信頼区間 0.07, 0.44])、新生児死亡率(リスク比 0.59 [95%信頼区間 0.44, 0.78])が有意に低かった。「CLD28 あるいは新生児死亡」に関しては減少傾向を示し(リスク比 0.83 [95%信頼区間 0.68, 1.01])、CLD28 単独では有意差を認めなかった(リスク比 1.13 [95%信頼区間 0.83, 1.54])。CLD36 は検討していない。

これとは別に、日本で行われた 1 編の多施設共同 RCT において、選択的投与を行ったものについて検討されている⁽¹⁰⁾。それによると、複数回投与群では RDS 重症度(Ventilatory Index (VI)と a/ADO₂ で評価)の有意な改善と CLD28 の有意な減少(33/79 vs 17/64, p=0.029)が認められた。複数回投与の投与基準は、研究により様々であるが、この日本の多施設 RCT では、生後 48 時間まで、Ventilatory Index (VI)≥0.03 の症例に約 12 時間間隔で追加投与を行っている。

注釈: Ventilatory Index(VI) = FiO₂ × MAP / PaO₂

科学的根拠のまとめ

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、非投与あるいはプラセボ投与に比べて、空気漏出症候群(気胸、間質性肺気腫)、新生児死亡、および「CLD28 あるいは死亡」の減少に有効である。呼吸器以外の合併症に関しては、IVH、PDA、ROP などの発症率には明らかな差を認めていない。

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。予防的投与と、生後 30 分以内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、明らかでないため、各施設ごとの RDS の診断方法(臨床所見、マイクロバブルテスト、X 線など)や管理方法を考慮して、予防的投与も含めて、投与対象を選択することが重要と考えられる。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。追加投与の基準に関しては、明らかでないが、呼吸窮迫症候群以外の鑑別診断(感染症、循環不全、空気漏出症候群症候群など)を考慮したうえで、前述の日本の多施設 RCT では、生後 48 時間まで、Ventilatory Index (VI) ≥ 0.03 の症例に対して約 12 時間間隔での追加投与という方法が採用されている。また、日本で使用されているサーファクテンの添付文書では、“追加投与は、吸入酸素濃度を 0.4 以下、あるいは平均気道内圧を 7cmH₂O 以下に下げられず、かつ胸部 X 線像にて網状顆粒状陰影が認められる場合とする。”となっている。

※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. 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 上限値を 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 90%台前半であっても、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⁽¹⁾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。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⁾。神経発達等の長期予後についての検討は行われていない。

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%)、全癥痕性RLF(6% vs 22%)、重症癥痕性RLF(4% vs 18%)のすべてに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、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、出生早期から修正36週まで低い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が減少し、その他の呼吸器合併症も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⁾。

いずれの研究においても1歳半以降の長期予後に関する検討は行われていない。

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た。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、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張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。従圧式人工換気に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, 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

[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、現在の所いづ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」に関する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 Group 1990: 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り、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⁾

6 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにより検討され、RDS のリスクが高い早産児が対象とされた。早期サーファクタント投与後の短期的人工換気群(サーファクタント投与後すぐに抜管して n-CPAP 装着)は、選択的サーファクタント投与後の持続的人工換気群に比較し、有意に空気漏出症候群(リスク比 0.46, 95%信頼区間[0.23, 0.93])と CLD28 の発症率(リスク比 0.43, 95%信頼区間[0.20, 0.92])の減少を認めた。一方、早期サーファクタント投与群で有意ではないが、治療を要する PDA の発症頻度が高い傾向にあった(リスク比 0.73, 95%信頼区間[0.30, 1.78])。IVH、新生児死亡には有意な差は認めなかった。

結論として、早期にサーファクタントを投与し、早期に抜管後 n-CPAP へ移行するべきとしているが、この研究では、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 2 つの比較が混在しているため、結果の解釈には注意が必要である。

3.RDS 児における n-CPAP 対 n-IPPV ⁽⁵⁾

1 編の単施設の RCT(対象 84 例)により検討された。RDS を発症した児の呼吸管理として、n-IPPV(経鼻式間欠的陽圧呼吸法)は n-CPAP に比較して、治療失敗により挿管になる頻度が有意に少なく(25%対 49%、 $p=0.04$)、CLD36 の発症率も有意に少なかった(2% 対 17%、 $p=0.03$)。気胸、IVH、消化管穿孔などの合併症には両群間で明らかな差を認めなかった。有意差はないが、n-IPPV 群のみ NEC の発症(2 /43 例)を認めていた。

4.RDS 児への治療的 CPAP 対 標準的治療(主に酸素投与)⁽⁶⁾

3 編の RCT(n-CPAP が 1 編、mask CPAP が 2 編)を採用した 1 編のシステマティック・レビューにて検討された。RDS を発症している児が対象とし、治療的 CPAP 群は、酸素投与を主とした標準的治療に比較して、治療の失敗(他の人工換気法の使用または死亡)に有意な減少を認め(リスク比 0.61, 95%信頼区間[0.45, 0.81])、死亡率は低い傾向であった(リスク比 0.52, 95%信頼区間[0.23, 1.16])。CLD28 単独では明らかな差を認めず、その他の合併症に関しては、CPAP 群で、有意ではないが気胸がやや多い結果であった(リスク比 2.59, 95%信頼区間[0.29, 22.88])。

5.予防的 n-CPAP 対 選択的 n-CPAP/IPPV ⁽⁷⁾

2 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにて検討された。予防的 n-CPAP(呼吸状態にかかわらず生後早期に n-CPAP 装着)と、選択的 n-CPAP/IPPV(RDS を発症した児に対して選択的に CPAP、IPPV を使用)との比較で、予防的 n-CPAP 群で、有意ではないが CLD28 に増加傾向を認めた(リスク比 2.27, 95%信頼区間[0.77, 6.65])。死亡率、CLD36 には明らかな差を認めなかった。予防的 n-CPAP 群で、有意な差はなかったが、全 IVH、重症 IVH の増加傾向と NEC の減少傾向を認めた。

6. 出生早期の Sustained Inflation(SI) + n-CPAP 管理 対 マスクバギング + 選択的 IPPV ⁽⁸⁾

1 編の RCT により検討された。

生後早期の早産児の呼吸管理において、Sustained Inflation(SI)を用いて肺の虚脱を防ぎ n-CPAP 管理とする方法(SI 群)と、マスクバギングで呼吸が安定しない場合は、挿管して IPPV 管理とする方法(従来群)に比較し、SI 群の方が、中等症から重症の CLD28 を有意に減少させた(9/104 例 vs 19/103 例, $p=0.04$)。

7. 抜管後 n-IPPV 管理 対 n-CPAP 管理 ⁽⁹⁾

3 編の研究を採用し、159 例を対象とした。そのすべての研究で、n-IPPV としては患者同調式のもの(SNIPPV)を使用していた。抜管後の SNIPPV は、n-CPAP と比べて、有意に抜管後の呼吸状態悪化の減少(NNT 3, 95%信頼区間 [2, 5])、再挿管の減少を認め、CLD36 についても有意差はないが、減少傾向を認めた。ただし、SNIPPV 群において有意差はないが、腹部膨満による絶食が多かった。この 3 編においては、消化管穿孔の報告はなかった。

8. 抜管後すぐに n-CPAP 装着 対 抜管後ヘッドボックスにて酸素投与 ⁽¹⁰⁾

9 編の研究を採用し、726 例を対象とした。抜管後 n-CPAP を使用した群で、抜管後の呼吸状態の悪化(無呼吸、呼吸性アシドーシス、酸素増加の必要性、更なる人工換気の必要性)が有意に少なく(リスク比 0.62, 95%信頼区間[0.51, 0.76])、再挿管率も少ない傾向があった(リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.69, 1.08])。サブグループ解析の検討では、メチルキサンチン製剤の使用の有無、抜管時期の長短(生後 14 日より早いか遅いか)、出生体重 2000g 未満での解析でも同様の傾向であった。ただし、n-CPAP 圧の高低で分けて行った解析において、CPAP 圧 <5cmH₂O の研究で抜管後の呼吸状態の悪化に関して両群間で有意差が消失し、CPAP 圧 \geq 5cmH₂O の研究で、n-CPAP 群に、抜管後の呼吸状態の悪化の有意な減少を認め(リスク比 0.49, 95%信頼区間[0.37, 0.66])、CLD28 についても減少傾向を認めた。

科学的根拠のまとめ

生後早期に人工換気が必要な早産児の呼吸管理で、挿管して人工換気を行うことと比較して、より早期に n-CPAP 管理を開始する方が、CLD の発症率の減少のためには有効である。n-CPAP 管理では、気胸の増加に注意が必要であるが、RDS のリスクの高い早産児では、早期にサーファクタントを投与することで気胸を減少させることが示唆されている。

呼吸障害の有無にかかわらず早産児全例に n-CPAP を使用する予防的 n-CPAP は、RDS のある児のみに n-CPAP を行う選択的 n-CPAP と比べて、慢性肺疾患の予防に有効であるという科学的根拠は乏しく、有意差はないが IVH の増加傾向を認めている。

n-IPPV 管理は、n-CPAP 管理と比べて、CLD を減少させる可能性が高い。n-IPPV 管理で、以前から関連性が指摘されていた消化管穿孔等の合併は今回の検討では多くなかった。また、n-IPPV は n-CPAP と比べて、抜管後の呼吸状態の悪化を防ぎ、再挿管率を減少させる効果があるが、絶食を必要とするような腹部膨満をきたす傾向がある。

早産児の間欠的陽圧換気からの抜管に際しては、酸素投与のみより n-CPAP を使用したほうが、抜管後の呼吸状態の悪化を減少させ、再挿管率を減少させられる可能性が高い。さらに n-CPAP 圧は 5cmH₂O 以上の高めの設定が有効かもしれない。

すべての研究において、長期神経学的予後についての比較検討はなかった。

科学的根拠から推奨へ

蘇生に引き続いて行う場合でも、生後早期から SI を用いた上に行う場合でも、n-CPAP は、挿管しての人工換気と比較して、CLD を減少させる効果がある。ただし呼吸障害にかかわらず早産児全例に予防的 n-CPAP を施行することは、気胸のリスクを増加させ、IVH を増加させる傾向があり、早産児全例に n-CPAP を行うことは奨められない。また、間欠的陽圧換気からの抜管に際しては、酸素投与のみよりは、経鼻式持続陽圧換気(n-CPAP/n-IPPV)を使用したほうが、抜管後の呼吸状態悪化を減少させ、再挿管率も減少させる可能性が高い。

n-CPAP は、CLD を減少させることに有用ではあるが、n-CPAP が無効と考えられる呼吸障害の強い児に対しては、気管挿管しての人工呼吸管理が不可欠となる。また、今回の検討では、早期 n-CPAP 装着による鼻損傷の合併症の検討はなく、超低出生体重児など、鼻損傷のリスクが高いと考えられる症例では、CPAP 装着中の鼻孔、鼻中隔などの状態を注意深く観察する必要がある。

以上から、人工換気を必要とする早産児において、可及的速やかに早期抜管を目指し、抜管後に経鼻式持続陽圧換気を使用することは、後遺症なき生存を目指す呼吸管理法として奨められる。

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。

CLD28*:日齢 28 での酸素必要投与あるいは人工呼吸管理

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)

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

n-CPAP:経鼻式持続陽圧換気(呼吸)(nasal-continuous airway pressure)

NEC:壊死性腸炎(necrotizing enterocolitis)

n-IPPV: 経鼻式間欠的陽圧換気(nasal-intermittent positive pressure ventilation)

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)

NNT: 必要治療数(number needed to treat)

空気漏出症候群: PIE、気胸、縦隔気腫。

文献

1. 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.
2. 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.
3. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Lupton AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010 May 27;362(21):1970-9.
4. Stevens TP, Harrington EW, Blenow 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.
5. 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.
6. Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD002271.
7. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD001243.
8. Te Pas AB, Walther FJ. A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants. *Pediatrics*. 2007 Aug;120(2):322-9.

9. Davis PG, Lemyre B, de Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(3):CD003212.
10. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):CD000143.