

●症例報告●

NIV-NAVA を使用した超低出生体重児への呼吸サポート

高橋大二郎^{1,2)}・後藤仰子¹⁾・後藤 啓²⁾

キーワード : noninvasive ventilation, neurally adjusted ventilatory assist, NIV-NAVA, electrical activity of diaphragm, patient-ventilator interaction

要 旨

呼吸不全の治療方針の1つとして「呼吸努力に応じた呼吸サポートレベルの設定」がある。臨床症状の改善を主とした医療従事者の視点に加えて、自発呼吸の快適性という観点からも考察した。

在胎週数26週、体重915gで出生した超低出生体重児。出生後、呼吸窮迫症候群に対して人工呼吸管理が行われ、日齢35に抜管した。抜管直後からBiphasic CPAPを使用した。無呼吸と努力呼吸が持続したため、NIV-NAVA (noninvasive ventilation-NAVA) に変更したところ無呼吸発作は明らかに減少した。さらに、その効果は生理学的モニターである横隔膜電気活動 (electrical activity of diaphragm : Edi) でも呼吸努力の低下を観察できた。

NIV-NAVA は、NIV (noninvasive ventilation : 非侵襲的人工換気) の効果とされる気道の開通性と CPAP (continuous positive airway pressure : 持続気道陽圧) による機能的残気量の保持はもちろんであるが、非挿管下でも NAVA (neurally adjusted ventilatory assist : 神経調節換気) の最大の特徴である優れた同期性によって、求めるタイミングと呼吸努力に合わせてサポートすることができる。患者の呼吸負荷軽減や自発呼吸との同調・同期性を考慮して、適切な人工呼吸療法を選択する必要がある。

I. はじめに

呼吸障害の治療では、「楽に呼吸できる」という患者の視点よりも、診察所見や臨床検査に基づいた肺コンプライアンスやガス交換能の改善などによって医療従事者は治療方針を決定することが多い。

自らの力で呼吸できないとき、非侵襲的人工換気 (noninvasive ventilation : NIV)、または気管挿管による呼吸補助 (invasive ventilation) を行う必要がある。

NIV は気管挿管に頼らない呼吸サポートの方法である。気管挿管する必要なく簡易的に使用できるため、救急現場から一般病棟、緩和ケアや在宅医療などの領域で小児・新生児から成人を対象として幅広く使用さ

れているが、急性呼吸不全患者のうち約1/4から1/3はNIVだけでは十分な呼吸サポートができないのが現状である¹⁾。

NAVA (neurally adjusted ventilatory assist : 神経調節換気) は空気制御式人工呼吸器の弱点である同期性を改善するためのモードとしてデザインされた^{2~5)}。その制御方法は圧・換気量、呼吸回数や吸気時間などの設定項目がなく、横隔膜電気活動 (electrical activity of diaphragm : Edi) を使用し呼吸補助のタイミング (神経活動による吸気トリガーや吸気終了) や補助圧の強度 (呼吸努力に応じた呼吸補助) をコントロールしている。このNAVAの技術を用いてNIVを行うのがNIV-NAVA (noninvasive ventilation-NAVA) である⁶⁾。

私たちは超低出生体重児の抜管後呼吸補助にNIV-NAVAを使用し、患者モニタリングデータの推移について詳細に観察できた症例を経験したので報告する。

1) 福田病院 新生児科

2) 同 小児科

[受付日 : 2016年5月16日 採択日 : 2017年7月3日]

Ⅱ. 症 例

在胎週数 26 週 5 日、出生体重 915g の女児。前期破水、切迫早産および胎児機能不全の適応で緊急帝王切開により出生した。Apgar スコア 1 分値は 6 点、5 分値は 8 点で、臍動脈血の pH は 7.408 だった。出生時、呼吸窮迫症候群の診断で肺サーファクタントを投与後 Puritan Bennett™ 840 Ventilator (Medtronic, USA) を用いて SIMV + PSV で最大吸気圧 (peak inspiratory pressure : PIP) 22.5cmH₂O、PEEP 6.5cmH₂O、吸気時間 0.4 秒、プレッシャーサポート圧 10cmH₂O、呼吸数 45 回 / 分、吸入酸素濃度 30% による人工呼吸管理を開始した。人工呼吸管理開始後、一旦は呼吸器設定の漸減が可能であったが、10 生日頃より酸素飽和度の低下が目立ち、酸素投与量や呼吸器設定の調節とヒドロコルチゾン投与で対処した。

27 生日 (修正 30 週) に抜管に向けて同期性に優れた NAVA に変更した (Servo-i®、Maquet Critical Care、Sweden)。変更時の呼吸器設定は NAVA レベルを 3.0、PEEP を 7cmH₂O とし、無呼吸時間を 5 秒、バックアップの設定を Pressure control above PEEP 11cmH₂O、PEEP 7cmH₂O、呼吸数 30 回 / 分、吸気時間 0.4 秒とした。Edi カテーテルは鼻尖から耳孔の距離に、耳孔から剣状突起までの距離を加えた長さで経口的に挿入し、人工呼吸器内の電極位置確認画面を用いてカテーテルの位置を確認した。ターゲット Edi peak を 5 ~ 10 μ V とし、Edi peak の上昇がないことを確認しながら NAVA レベルを漸減し、35 生日 (修正 31 週) に人工呼吸器から離脱した。抜管前の設定は NAVA レベル 2.0、PEEP 6cmH₂O で、心拍数 136 / 分、呼吸数 48 回 / 分、経皮的動脈血酸素飽和度は 95% だった。

抜管直後より呼吸賦活薬であるカフェインと Biphase CPAP (Infant flow® SiPAP™、Care fusion、USA) の時間誘発モード、EPAP 5cmH₂O、IPAP 9cmH₂O、高圧時間 0.3 秒、呼吸数 30 回 / 分での呼吸補助を開始したが、努力呼吸および無呼吸発作が頻発した。

そこで、NIV の中でも同期性の優れた呼吸補助を提供し、さらに呼吸休止時にバックアップ換気が効果的に可能な NIV-NAVA に変更した。NAVA レベルは 4.0、PEEP 7.0cmH₂O で、無呼吸発作に対処するため無呼吸時間を最小の 2 秒として、バックアップ換気中の設定は Pressure above PEEP 10cmH₂O、呼吸数 30 回 / 分、

吸気時間 0.4 秒とした。

NIV-NAVA に変更前の 40 分間に計 5 回の無呼吸発作が認められたが、NIV-NAVA に変更後は 12 時間で 1 回に減少した。さらに、呼吸努力の指標である Edi は次第に低下した。Edi の低下に伴い人工呼吸器からの供給圧も低下し、経過中呼吸数は 40 回 / 分前後で安定して推移した (Fig. 1)。

その後の経過は順調で、46 生日 (修正 33 週) に NIV-NAVA から Nasal CPAP に変更した。Nasal CPAP に変更後も心拍数 134 / 分、呼吸数 45 回 / 分、経皮的動脈血酸素飽和度 100% と呼吸状態の悪化なく、66 生日に Nasal CPAP 管理から離脱し、69 生日にカフェインを中止することが可能であった。退院前の理学的に有意な所見は認められず、頭部 MRI 上特記すべき所見はなかった。育児指導など終了後 107 生日 (修正 41 週) に退院となった。退院時体重は 2,978g だった。

なお、呼吸窮迫症候群が先行し、臍帯血 IgM 値は 7mg/dL で胎盤病理所見は絨毛膜羊膜炎および臍帯炎の所見を認めず、28 生日を超えた時点での胸部 X-p 上びまん性の不透亮像を呈するも泡沫状や不規則索状気腫陰影を認めなかったため、新生児の慢性肺疾患の疾患分類基準における慢性肺疾患 II 型と診断した。

Ⅲ. 考 察

NIV は、近年基礎的データや臨床使用の蓄積によってその科学的根拠が明らかとなってきた¹⁾。気道の開通性や PEEP による機能的残気量の保持、換気の補助だけでなく食事や会話が可能である点などが、その効果として挙げられている。

気管挿管による人工呼吸を回避できれば、人工呼吸に関連する合併症軽減に繋がる。その一方で、CPAP (continuous positive airway pressure : 持続気道陽圧) や BIPAP (biphasic positive airway pressure : 二相性気道陽圧)、NPPV などの NIV だけでは十分に呼吸負荷の軽減ができない場合がある。さらに、人工呼吸器回路内の流量変化や圧変化によって自発呼吸をトリガーする一般的な空気制御式人工呼吸器を用いて NPPV を施行しても、同期性を維持することが難しい^{7,8)}。

患者自身の呼吸中枢から横隔膜へのシグナルである Edi によって NAVA は制御されている。同期性や同調性に優れた人工呼吸管理が可能であるのはもちろんであるが、Edi シグナル自体が神経フィードバック機構

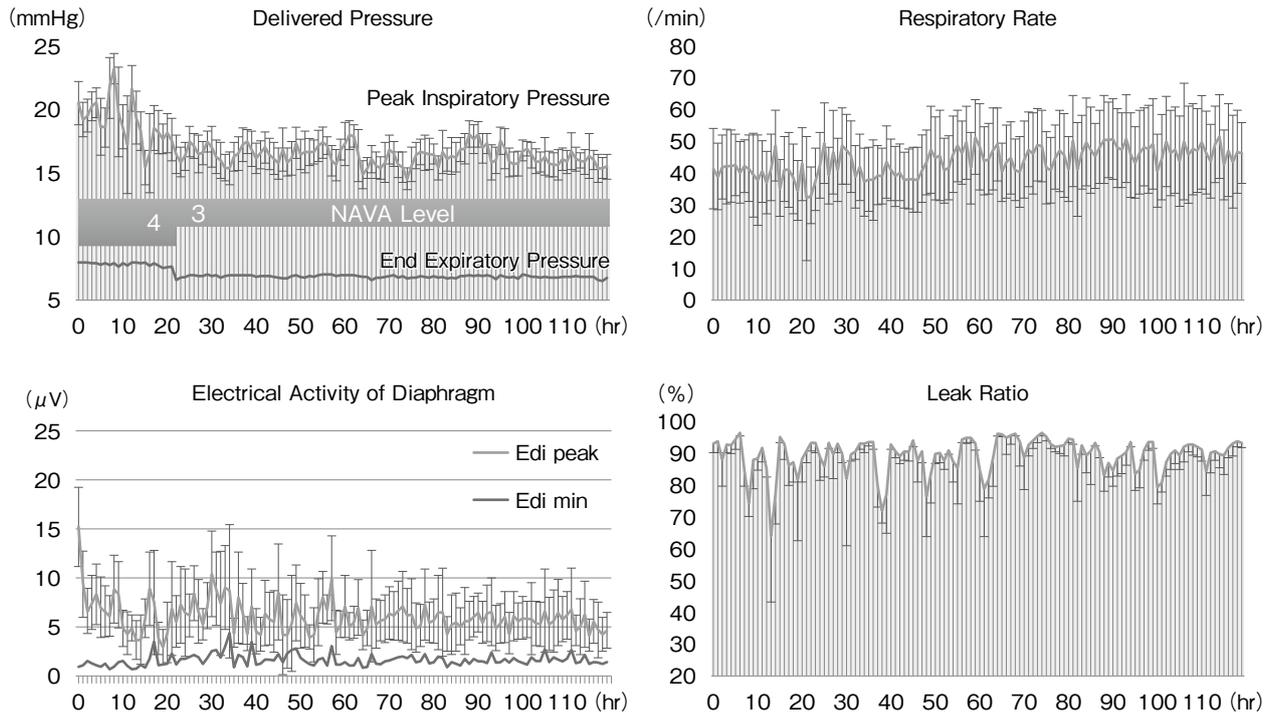


Fig.1 Patient monitoring data from ventilator in ELBW infant with NIV-NAVA

Fig.1 shows delivered pressure, respiratory rate, electrical activity of diaphragm and leak ratio in an extremely low birthweight infant breathing with NIV-NAVA. During NIV-NAVA, the delivered pressure and electrical activity of diaphragm were reduced gradually despite a large leak, whereas tachypnea was not observed.

によって調節されている。すなわち NAVA では、患者自身の呼吸努力変化に呼応して補助換気のタイミングや補助圧（換気量）が変化し⁹⁻¹¹、その結果として人工呼吸管理に関連する肺損傷が軽減され、人工呼吸管理期間を短縮する¹²。

さらに、NIV-NAVA は NIV の効果とされる気道の開通性や機能的残気量の保持に加えて、Edi に基づいた呼吸補助を行うため、非挿管下でも NAVA の最大の特徴である「優れた同期性」によって、求めるタイミングに合わせて呼吸をサポートすることができるモードである。

今回経験した症例でも、NIV-NAVA という気管挿管に頼らない環境でも神経フィードバック機構によって呼吸状態の改善とともに Edi と呼吸補助圧の低下を観察することができた。

NAVA/NIV-NAVA で用いられる Edi と同じ信号源である横隔膜筋電図は、呼吸中枢から横隔膜への神経伝達の頻度や人工呼吸中の横隔膜機能の評価などを目的として広く使用されている¹³⁻¹⁷。その対象は 1,000g 未満で出生した未熟児から成人呼吸不全患者まで幅広い。さらに、非侵襲的人工呼吸では換気量の測定が難

しいために算出された呼吸仕事量の信憑性には問題があるが、Edi を利用すると気管挿管していなくても呼吸努力のモニタリングができる。

今回の症例では、抜管直後に Biphasic CPAP を用いて呼吸補助を施行した。抜管後時間の経過とともに呼吸状態は悪化したが、Biphasic CPAP から NIV-NAVA に変更したところ著明に改善し、その臨床的な呼吸状態の変化と Edi の変化を同時に観察できた。

Fig.2 に抜管直後の Edi の推移を示した。Edi peak と Edi min は抜管直後より徐々に上昇し、抜管 50 分後（Biphasic CPAP 開始 50 分後）の Edi 値は抜管直後と比較して有意に高値だった（Edi peak：抜管直後 $7.7 \pm 5.9 \mu\text{V}$ 、50 分後 $15.2 \pm 8.9 \mu\text{V}$ 、 $p < 0.0001$ 、Edi min：抜管直後 $1.8 \pm 2.5 \mu\text{V}$ 、50 分後 $5.6 \pm 5.9 \mu\text{V}$ 、 $p < 0.0001$ 、ともに Mann-Whitney test）。

NIV-NAVA 変更後も Edi peak は高かったが、変更 50 分後より統計学的に有意に低下し（ $p = 0.0021$ by Kruskal-Wallis test）、変更 50 分後の Edi peak 値は $13.2 \pm 8.6 \mu\text{V}$ で NIV-NAVA 変更直前よりも有意に低下していた（ $p = 0.004$ ）。

一方、Edi min は NIV-NAVA に変更後速やかに低下

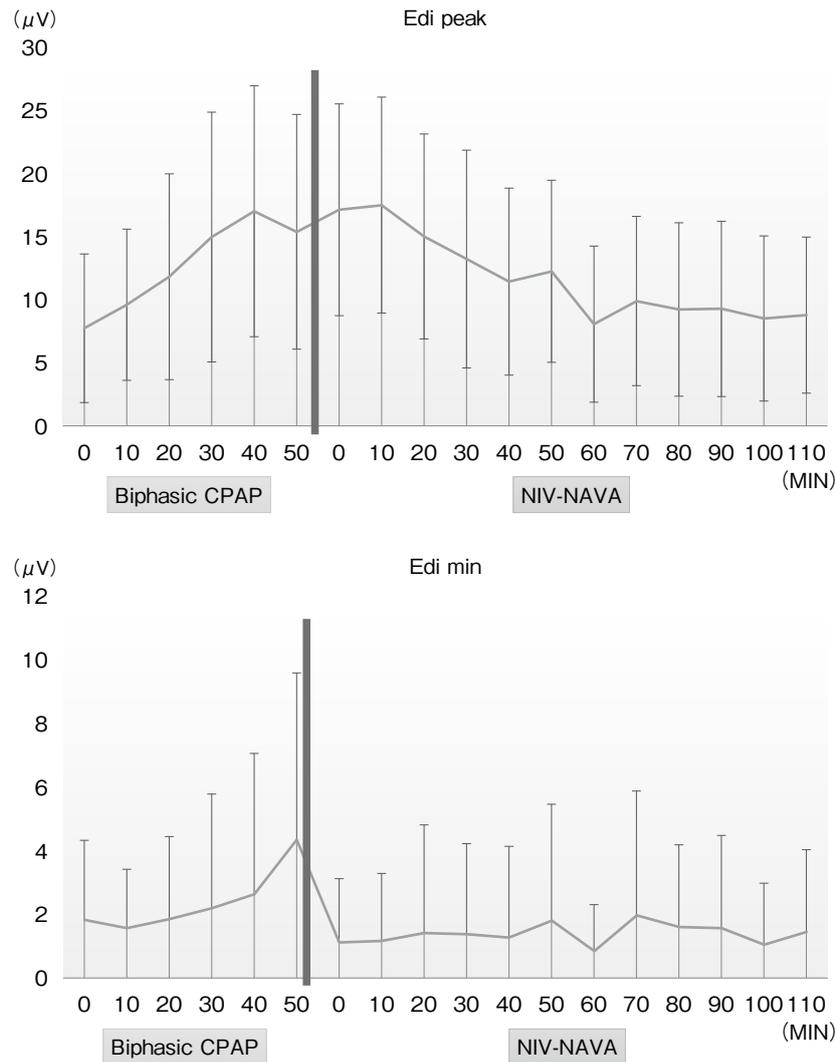


Fig.2 Changing in values of the peak and minimum electrical activity of diaphragm from just after tracheal extubation

Fig.2 shows the peak and minimum electrical activity of diaphragm (Edi) from just after tracheal extubation as mean \pm standard deviation. While on Biphasic CPAP, both Edi peak and minimum were increased. After switching to NIV-NAVA, Edi peak were decreased little by little (left panel). We could observe the decrease of Edi minimum immediately on NIV-NAVA.

した。変更10分後には $2.8 \pm 3.4 \mu\text{V}$ と NIV-NAVA に変更直前よりも有意に低下し ($p < 0.0001$)、NIV-NAVA 変更20分後から60分後までの Edi min 値は統計学的に安定して推移していた ($p = 0.586$)。

私たちの調べた限りでは、今回提示したような短い期間での Edi 変化についての報告はない。Edi が呼吸状態の変化をリアルタイムに他覚的に評価できる有用なツールであることを再認識した。

NIV-NAVA の有用性については、新生児・小児領域から成人領域まで幅広く報告されている^{18~25)}。それらの結果によると、NIV-NAVA は NIV-PSV と比較して

有意に吸気トリガー遅延が短く、ミストリガーも有意に少なかった。

CPAP のみでは酸素化の改善が期待できない場合、同期性・同調性の観点から NIV-NAVA を選択するのは1つの方法である。気管挿管による人工呼吸と同等の呼吸補助ができるかどうかについては、さまざまな側面から詳細に検討する必要がある。十分な呼吸努力の負荷軽減ができないまま NIV-NAVA を使用するよりも、挿管管理し呼吸負荷を軽減したほうが良いこともあるだろう。

また、NIV-NAVA に変更後、無呼吸発作は減少した。

人工呼吸器での無呼吸時間設定を最短の2秒としていたが経皮的動脈血酸素飽和度の低下はなく、患者モニタリングデータ上バックアップ換気回数はNIV-NAVA変更直後から平均0.6回/分だった。以前鎮静からの覚醒時にNAVAを使用した経験では、バックアップ換気回数が覚醒度の上昇とともに3.6→0.7回/分へ減少した²⁶⁾。患者背景が異なるために純粋に比較することは難しいが、NIV-NAVAによるバックアップ機能が効果的であったことに加えて、Ediに基づく自発呼吸との同期・同調性の改善と呼吸努力の軽減も無呼吸発作改善などの呼吸状態の安定化に寄与していると思われる。

Ediは呼吸努力の指標であり、生理学的には運動単位である横隔膜が収縮することによって生じる活動電位である。筋肉の特性から考えると、Ediが高値であることは横隔膜が強く収縮していることを反映し、呼吸努力が強いことを意味する。その一方で、Ediが低値の場合には、①横隔膜が強く収縮する必要がない場合と、②横隔膜が収縮しない（またはできない）場合がある。前者は呼吸努力の軽減を反映するが、後者は筋疲労や無呼吸発作などによる呼吸抑制も考えなければならない。単純に得られた値のみで呼吸努力を判断するのではなく、臨床症状や血液ガス上のCO₂値などを参考にしてEdi値を評価しなければならない。

IV. 結 語

新たな人工呼吸管理法であるNIV-NAVAは、Ediを利用しNIVでも呼吸努力に応じた呼吸補助が可能である。

抜管後の新生児に対してNIV-NAVAを使用したところ、努力呼吸や無呼吸発作といった臨床症状は改善し、生理学的モニターである横隔膜電気活動（Edi peak）でも呼吸努力の低下を観察することができた。

NIV-NAVAの適応については不明な点はまだ多いのが現状である。今後、ランダム化比較試験によるNIV-NAVAの有用性の検証や、NIV-NAVAで人工呼吸管理を受けた患者の長期予後に関する検討が求められるため、個々の症例を蓄積し、NIV-NAVAについてより深く考察していく必要がある。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

参 考 文 献

- Hill NS : Non-invasive positive pressure ventilation. In : Principles and practice of mechanical ventilation 3rd edition. Martin JT (Ed). USA, The McGraw-Hill Companies, 2012, pp447-91.
- Sinderby C, Navalesi P, Beck J, et al : Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. Nat Med. 1999 ; 5 : 1433-6.
- Sinderby C, Beck J : Neurally Adjusted Ventilatory Assist. In : Principles and practice of mechanical ventilation 3rd edition. Martin JT (Ed). USA, The McGraw-Hill Companies, 2012, pp351-76.
- 高橋大二郎, Sinderby C, 中村友彦ほか : Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA). 人工呼吸. 2012 ; 29 : 220-231.
- 高橋大二郎 : NAVA (neurally adjusted ventilatory assist). 人工呼吸の方法. 人工呼吸管理—その常識は正しいか?—. 救急・集中治療. 2014 ; 26 : 1220-6.
- Sinderby C, Beck J : Neurally adjusted ventilatory assist in non-invasive ventilation. Minerva Anesthesiol. 2013 ; 79 : 915-25.
- Calderini E, Confalonieri M, Puccio PG, et al : Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation : the role of expiratory trigger. Intensive Care Med. 1999 ; 25 : 662-7.
- Moerer O, Beck J, Brander L, et al : Subject-ventilator synchrony during neural versus pneumatically triggered non-invasive helmet ventilation. Intensive Care Med. 2008 ; 34 : 1615-23.
- Breatnach C, Conlon NP, Stack M, et al : A prospective crossover comparison of neurally adjusted ventilatory assist and pressure-support ventilation in a pediatric and neonatal intensive care unit population. Pediatr Crit Care Med. 2010 ; 11 : 7-11.
- Bengtsson JA, Edberg KE : Neurally adjusted ventilatory assist in children : an observational study. Pediatr Crit Care Med. 2010 ; 11 : 253-7.
- 高橋大二郎, 徳久琢也, 町頭成郎ほか : 超低出生体重児の慢性期呼吸管理におけるNAVAの有用性. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2015 ; 51 : 334-9.
- Vitale V, Ricci Z, Morelli S, et al : Neurally adjusted ventilatory assist and lung transplant in a child : A case report. Pediatr Crit Care Med. 2010 ; 11 : e48-51.
- Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ : Cycling of inspiratory and expiratory muscle groups with the ventilator in airflow limitation. Am J Respir Crit Care Med. 1998 ; 158 : 1471-8.
- Beck J, Gottfried SB, Navalesi P, et al : Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 2001 ; 164 : 419-24.
- Colombo D, Cammarota G, Alemani M, et al : Efficacy of ventilator waveforms observation in detecting patient-ventilator asynchrony. Crit Care Med. 2011 ; 39 : 2452-7.
- Doorduyn J, van Hees HW, van der Hoeven JG, et al : Moni-

- toring of the respiratory muscles in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 ; 187 : 20-7.
- 17) Bellani G, Mauri T, Coppadoro A, et al : Estimation of patient's inspiratory effort from the electrical activity of the diaphragm. *Crit Care Med.* 2013 ; 41 : 1483-91.
 - 18) Beck J, Reilly M, Grasselli G, et al : Patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist in low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2009 ; 65 : 663-8.
 - 19) Vignaux L, Grazioli S, Piquilloud L, et al : Patient-ventilator asynchrony during noninvasive pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist in infants and children. *Pediatr Crit Care Med.* 2013 ; 14 : e357-64.
 - 20) Ducharme-Crevier L, Beck J, Essouri S, et al : Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) allows patient-ventilator synchrony during pediatric noninvasive ventilation : a crossover physiological study. *Crit Care.* 2015 ; 19 : 44.
 - 21) Baudin F, Pouyau R, Cour-Andlauer F, et al : Neurally adjusted ventilator assist (NAVA) reduces asynchrony during non-invasive ventilation for severe bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2015 ; 50 : 1320-7.
 - 22) Cammarota G, Olivieri C, Costa R, et al : Noninvasive ventilation through a helmet in postextubation hypoxemic patients : physiologic comparison between neurally adjusted ventilatory assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med.* 2011 ; 37 : 1943-50.
 - 23) Piquilloud L, Tassaux D, Bialais E, et al : Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) improves patient-ventilator interaction during non-invasive ventilation delivered by face mask. *Intensive Care Med.* 2012 ; 38 : 1624-31.
 - 24) Schmidt M, Dres M, Raux M, et al : Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction during postextubation prophylactic noninvasive ventilation. *Crit Care Med.* 2012 ; 40 : 1738-44.
 - 25) Doorduyn J, Sinderby CA, Beck J, et al : Automated patient-ventilator interaction analysis during neurally adjusted non-invasive ventilation and pressure support ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care.* 2014 ; 18 : 550.
 - 26) 高橋大二郎, 町頭成郎, 藤江由夏ほか : 鎮痛・鎮静から自らの呼吸へのガイド—NAVA—. *日本新生児成育医学会雑誌.* 2016 ; 28 : 524.

Respiratory support for an extremely low birthweight infant with noninvasive ventilation neurally adjusted ventilatory assist (NIV-NAVA)

Daijiro TAKAHASHI^{1,2)}, Koko GOTO¹⁾, Kei GOTO²⁾

¹⁾ Division of Neonatology, Fukuda Hospital

²⁾ Division of Pediatrics, Fukuda Hospital

Corresponding author : Daijiro TAKAHASHI

Division of Neonatology, Fukuda Hospital

2-2-6, Shinmachi, Chuou-ku, Kumamoto-city, Kumamoto, 860-0004, Japan

Key words : noninvasive ventilation, neurally adjusted ventilatory assist, NIV-NAVA, electrical activity of diaphragm, patient-ventilator interaction

Abstract

It is sometimes referred to as “set a ventilatory assistance strength appropriate for respiratory effort”, as one of the treatment policy of respiratory failure. In order to focus on this concept, we thought again about the respiratory therapy from the standpoint of the patients.

A female Japanese baby was delivered at 26-week gestation with a birthweight of 915g. After birth, she required mechanical ventilation immediately due to respiratory distress syndrome. Since the improvement of her respiratory condition was observed, she was removed from invasive ventilation and started using biphasic CPAP non-invasively on day 35. After extubation, severe apnea and severe retraction were occurred, so NIV-NAVA was performed. After starting NIV-NAVA, respiratory distress including apnea was improved, and her electrical activity of diaphragm (Edi) was also decreased.

NIV-NAVA, a new possibility of respiratory support non-invasively, has the beneficial effects of NIV such as upper airway patency and maintaining functional residual capacity. NIV-NAVA can also deliver assist in synchrony and proportionally, irrespective of variations in muscle length or contractility and timing. In order to get back to patient's own breathing, we need to select the appropriate method of respiratory support for unloading muscles and improving synchrony, from a patients' point of view.

Received May 16, 2016

Accepted July 3, 2017