

## 口説口

## 小児呼吸管理の最近の進歩 (II)

阪井裕一\* 宮坂勝之\*

## 序

従来呼吸管理においては、他の多くの医療技術の場合と同様に、まず成人領域で開発、臨床応用されて有用性、安全性が確立された方法が、次に小児に適用されるという経路を辿るのが一般的であった。前回述べた Pressure support ventilation や在宅人工呼吸はその一例である。しかしながら今回述べる High Frequency Oscillatory Ventilation (HFO) と Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) は、現在もつばら小児領域で開発、臨床応用されているところに大きな特徴があるといえよう。HFO はもともとカナダのトロント小児病院のグループによって開発された<sup>1)</sup>人工換気法で、器械的な面の制約から現在は小児においてその有用性がまず認められているのに対し、ECMO は、成人領域で ARDS に対する有用性が否定された<sup>2)</sup>後、新生児の呼吸不全にその活躍の場を得たものである。両者については已に多くの優れた総説が書かれている<sup>3)-6)</sup>ので、本稿では HFO と ECMO に関して最近話題になっている事柄を概説し、今後の展望について述べたい。

## 1. High Frequency Oscillatory Ventilation (HFO)

## a) 従来型人工換気との比較対照試験

HFO は、従来型の人工換気法 (Conventional Mechanical Ventilation : CMV) と比べて、肺の圧損傷が少なく、換気効果や酸素化が優れていると報告され<sup>7)8)</sup>、画期的な換気法として期待されてきた。ところが、1986~87年に北米の11施設で行われた HFO と CMV の比較対照試験

(HIFI Study) では、HFO の利点は明らかにされず、かえって air leak や脳室内出血の危険が大きい可能性を有するという結果に終わった<sup>9)</sup>。この結果は関係者の間で大きな議論を巻き起こし<sup>10)11)</sup>、呼吸管理の現場には混乱をもたらした。Bryan らは、この北米での比較対照試験では、最初に6~12時間 CMV で換気された後 HFO を開始したことで、平均気道内圧を低目に保つことに腐心して、後述する「肺容量の確保」を十分行わずに HFO を使用した、という二点から、HFO は正当に評価されなかったと述べている<sup>12)</sup>。6~12時間の CMV による換気は HFO を始める前に已に肺に十分な損傷を与えていた可能性がある<sup>8)13)</sup>し、虚脱した肺胞に HFO を行うと無効であるばかりでなく有害である可能性がある<sup>14)</sup>というのである。一方、我国では、HFO は1985年より新生児の呼吸管理に使用され、その有用性が確認されていた<sup>15)</sup>が、北米での試験結果を受けて、1989年より厳密な比較対照試験が行われた<sup>16)</sup>。この試験では、HIFI Study と同じく出生体重 750~2,000 g の呼吸障害を呈する新生児を対象としたが、主な相違点は

1. 参加した9施設は、HFO の使用経験が十分あり、使用方法に習熟していた。
2. 出生後早期 (院内出生児は出生後60分以内、院外出生児は6時間以内) に HFO を開始した。
3. 「肺容量の確保」のために、HFO は CMV よりも高い平均気道内圧で使用された。

である。結果は図1、表1に示すように、HFO では CMV に比べて有意に高い a/APO<sub>2</sub> が得られ、その効果が認められる一方、air leak や脳室内出血などの合併症には有意差は見られなかった。これは、北米の HIFI Study の結果とは対照的であり、近い将来公表されると論議を呼ぶもの

\*国立小児病院麻酔科

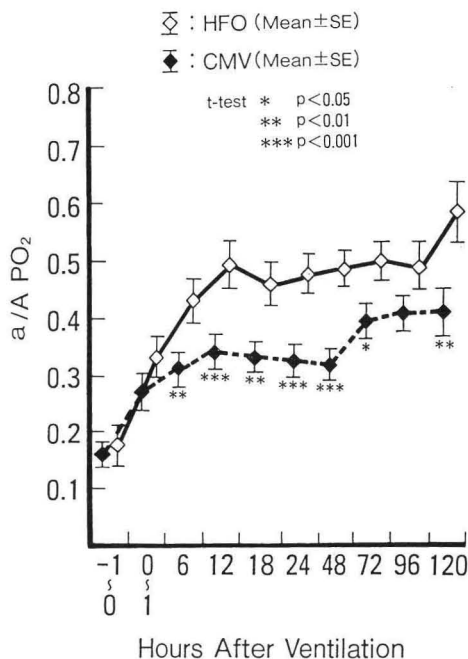


図1 HFOおよびCMV群の平均 a/APO<sub>2</sub> の比較 (治療前から治療後120時間まで)。

(Ogawa Y, et al: High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. The 7th Conference on the High Frequency Ventilation of Infants. Snowbird, Utah, USA, 1990 より引用)

と思われる。

b) 肺容量の確保 (Volume recruitment)

従来、HFOでは低い気道内圧でガス交換が達成できることに焦点が当てられ、その結果、気道内圧を低く保ってかえってHFOの効果を殺している可能性については前述した通りである。トロントのグループは、肺容量を大きく保ち、換気効果を上げる手段としてsustained inflation (SI)を提唱してきた。図2に示すように、肺の圧-容量曲線の呼気側でHFOを行うために、一旦肺を十分膨張させた後、気道内圧を減らしてきてHFOを再開するという方法である。具体的には、static SI<sup>17)</sup>(HFOを中断して、平均気道内圧よりも10~15 cm H<sub>2</sub>O程度高い圧で約15秒間肺を膨張させ、速やかにもとの平均気道内圧まで圧

を下げてHFOを再開する方法)、repeated short duration SI<sup>17)</sup>(各SIを1秒程度と短くするかわりに数回反復する方法)、pulsatileまたはdynamic SI<sup>18)</sup>(HFOを続けながら30秒間くらい、平均気道内圧を10 cmH<sub>2</sub>O程度上昇させる方法)が提唱されているが、いまだ確立された方法はない。またSIが循環に及ぼす影響は肺のコンプライアンスに関係し、コンプライアンスが良い時には、過度のSIは循環動態を阻害する危険性があることも知られている。現時点でのSIの研究は、安全を考慮した臨床面での方法論よりも肺容量確保の理論的検討が先行している状況である。我国の新生児ICUの臨床では肺泡が虚脱ないように比較的高い平均気道内圧を設定する方法が受け入れられている<sup>16)</sup>。我国の比較対照試験の結果にも見られるように、HFOでは平均気道内圧が高くても合併症は多くないのであるから、CMVに比べて高めの平均気道内圧の設定をすることが、今後一般的になると思われる。

c) 今後の展望

我国での比較対照試験結果がHFOを支持するものであったので、HFOは少なくとも我国の新生児ICUでは、重症患者の呼吸管理法として今後ますます定着してゆくであろう。北米でも日本の比較対照試験の結果が出版されるとHFOの見直しの気運が高まるものと思われる。一方HFOが肺以外の臓器におよぼす影響、特に内耳平衡覚への影響に関してはいまだ十分な検討がなされていない<sup>19)</sup>ので、今後の課題である。HFOは肺への力学的影響がCMVの場合と著しく異なるので、肺の代謝機能にも何らかの作用をする可能性がある。実際Wetzelら<sup>20)</sup>は、HFOはprostacyclinの代謝を介してhypoxic pulmonary vasoconstrictionを減弱させると報告している。臨床的な意義も大きく、魅力のある研究分野である。

また成人にも使用できる器械を製作してARDSの治療に応用しようという試み<sup>21)</sup>や、胸郭コンプライアンスの大きい乳幼児で体外式のHFOを行おうという試み<sup>22)</sup>も現在使われており、今後の展開が注目される。

表 1 HFO および CMV 群の予後と主な合併症

Characteristics	HFOV Number of Infants (%)	CMV
All Infants	46	46
Cross-Over	4 ( 9)	1 ( 2)
Death < 28 Days	0 ( 0)	1 ( 2)
Air Leaks	4 ( 9)	6 (13)
Symptomatic PDA	16 (35)	11 (24)
Pulmonary Hemorrhage	0 ( 0)	2 ( 4)
Pneumonia	4 ( 9)	6 (13)
IVH (any grade)	7 (15)	6 (13)
Grade I	3 ( 7)	3 ( 7)
II	2 ( 4)	2 ( 4)
III	2 ( 4)	1 ( 2)
IV	0 ( 0)	0 ( 0)
PVL	1 ( 2)	4 ( 9)
Extra O <sub>2</sub> on Day 26	17 (37)	15 (32)
MV on Day 28	13 (28)	9 (20)
BPD	4 ( 9)	6 (13)

\* All comparisons were statistically nonsignificant

PDA : Patent Ductus Arteriosus,  
IVH : Intraventricular Hemorrhage,  
PVL : Periventricular Leukomalacia,  
MV : Mechanical ventilation  
BPD : Bronchopulmonary Dysplasia

(Ogawa Y, et al : High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. The 7th Conference on the High Frequency Ventilation of Infants. Snowbird, Utah, USA, 1990 より引用)

## 2. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

### a) 新生児 ECMO の歴史

EMCO は、当初米国のグループにより開発、推進されてきたが、ARDS を対象とした CMV との比較対照試験<sup>2)</sup>で一旦はその有用性が否定された。この比較試験に対して、ECMO は正しく使用されずに否定された<sup>5)</sup>、との批判があるが、これは前述の HFO の比較対照試験の場合と同様で興味深い。すなわち ECMO を開始する前に平均 9.6 日間も人工呼吸がなされていたので、その間に肺に非可逆性の損傷が起こってしまっていた可能性があること、また ECMO 開始後も高い

FiO<sub>2</sub> や換気圧で人工呼吸を継続したので肺損傷を招いたとする批判で、要は ECMO の正しい使用法が徹底されないうちに比較試験を行ってしまった結果、誤った結論を得たというのである。その後 Bartlett ら<sup>23)</sup>は、ECMO の対象を新生児の呼吸不全に移して、1985 年独自の比較対照試験を行い、また O' Rourke ら<sup>24)</sup>も 1989 年に比較対照試験で ECMO の有用性を訴えた。しかし両者とも、より優れた治療法を受けられない方の患者群に対する倫理的な配慮を行った結果、統計手法に対する批判を免れなかった。一般に新しい医療技術を評価する場合、その使用法が確立する以前に従来の治療法との比較試験を行うと正当に評価できない危険があるし、その技術が正しく使わ

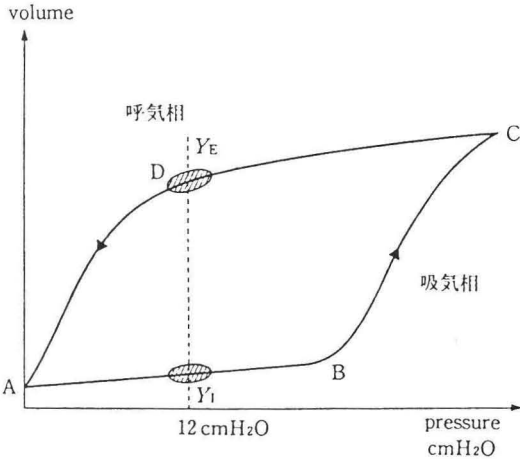


図2 Sustained inflation の重要性

一般に同じ圧でも、肺の容量は呼気時の方が吸気時よりも大きい ( $Y_E \gg Y_1$ )。気管内吸引などにより回路を外すと肺は一旦Aの状態になるので、すぐに12 cmH<sub>2</sub>Oの平均気道内圧でHFOを再開してもY<sub>1</sub>の状態となる。そこで一旦肺を20~30 cmH<sub>2</sub>Oの圧で大きく膨らませ(Cの状態)、そこから気道内圧を12 cmH<sub>2</sub>Oまで下げた時点でHFOを再開するとY<sub>E</sub>の状態で肺容量が保たれたままHFOを行うことができる。

(田村正徳：高頻度人工換気. 新小児医学大系, 小児医学の進歩'90 C, p 45-60, 1990より引用)

れ有効性が認められてからでは、倫理的な側面から試験自体が批判されることになる<sup>10)</sup>。現在世界の医学の主導的立場にある米国が、HFOやECMOという新しい呼吸管理技術を正しく評価するのに難渋しているという事実は、米国流の多施設比較対照試験の限界を示唆しているように思われる。

b) 我国での新生児ECMOの必要性

以上のような経緯を経て、現在米国では約80の施設で年間1,000例以上の新生児呼吸不全症例にECMOが施行され、救命率は80%を超える(胎便吸引症候群に限れば90%以上)と言われている<sup>9)</sup>。一方我国ではECMOはいまだ普及していない。HFOが普及していることがそのひとつの理由であると想像されるが、ECMOでしか救命できない患者も存在することは確かであろう。

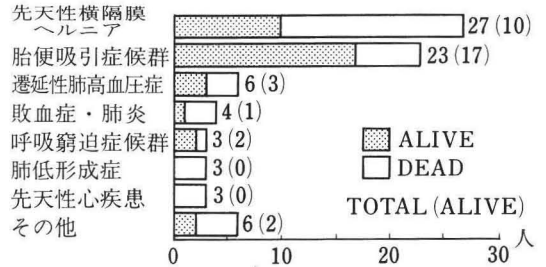


図3 新生児ECMO症例の診断別頻度

(仁志田博司ほか：本邦における新生児ECMO適応症例の疫学的検討. 平成3年度厚生省小児医療研究委託事業(周産期の循環・呼吸不全の病態解明及び治療の研究)研究中間報告, 1991より引用)

仁志田ら<sup>25)</sup>の調査によると、我国の年間新生児ECMO適応症例数は118例すなわち出生10,000に1例で、米国の出生1,000に1例、南オーストラリアの出生3,000に1例、更に英国の出生5,000に1例よりも少ないという。周産期および新生児医療のレベルの高さにより我国では胎便吸引症候群の発生頻度が比較的低く、RDSや他の呼吸不全に対してもサーファクタント補充療法やHFOが効を奏する機会が多いからであるとしている。これが事実であるとする、我国ではECMO適応症例は多くないものの、それらは総て欧米のECMO症例よりも重篤な症例ばかりであると考えられる。実際仁志田ら<sup>25)</sup>の調査では、日本の新生児ECMO総数は75例でそのうち生存は35例に過ぎない(図3)。国立小児病院では現在までに施行したECMO症例18例中新生児ECMOは12例であるが、救命率は50%に留まっている。我国の新生児ECMOは、比較的数量少ない症例に対して行う特殊な治療法であると位置づけて、患者を集中させてEMCOを有効に行う全国レベルでの体制作りが不可欠である。

c) ヘパリン結合人工肺

新生児ECMOの最大の合併症は全身の抗凝固による出血、特に頭蓋内出血である<sup>5)6)</sup>。これに対して、人工肺、回路にヘパリンを結合させ、患者に投与するヘパリンを減少させることは試みられてきた<sup>26)</sup>。ヘパリン処理の方法としては、イオン結合法と共有結合法があり、後者の方が機械的

ストレスに対する効果の持続の面から、長期使用に優れていると考えられている。森岡ら<sup>27)</sup>は、ヘパリンを共有結合させたシステム（ヘパリン処理：Carmeda, Sweden）を山羊に用いて、ACTを120～130秒に維持して7日間の体外循環を成功させている。国立小児医療研究センター病態生理研究室では、回路充填量を最少にするるとともに、国産の技術でヘパリン処理したシステム（クラレ KM-7800 P）を用い、犬でヘパリンの全身投与を全く行わずに ECMO の施行を試みている。現在、24時間は安全に ECMO を実施できている。これらのシステムが実用化されて全身の抗凝固が最小限または不必要となると、出血という ECMO の最大の合併症の防止に役立つばかりでなく、ECMO の実施そのものがはるかに容易となり、適応の拡大につながる可能性がある。

#### d) 今後の展望

新生児 ECMO は、PPHN (Persistent pulmonary hypertension of the newborn) による呼吸不全が最も良い適応となっているが、ECMO 施行時のいわゆる“lung rest”が PPHN を軽快させる機序は不明である。北米で驚異的な救命率をあげているからには、ECMO には陽圧換気の障害を避けるという受動的な役割以上に、肺循環を直接または間接的に改善させる機序があっても不思議ではない。近年、肺動脈内膜由来の血管拡張物質 (Endothelium-derived relaxing factor: EDRF) として nitric oxide が注目されているが<sup>28)</sup>、nitric oxide は“lung rest”中の肺循環動態にも関与している可能性がある。今後 ECMO を有効に臨床応用していくためには、このようなレベルでの病態の解明が必要である。また実際の面では、前述の抗凝固法の改善が最大の課題で、これが解決されると ECMO の安全性は飛躍的に向上し、かつ実施が容易になることから更なる普及が見込まれる。

一方、成人領域の呼吸不全に対しては、大静脈内にカテーテルを留置するように人工肺を挿入する方法<sup>29)</sup>や、低頻度の陽圧換気で酸素化を維持しながら V-V パイパスで二酸化炭素を取り除くという方法 (Low Frequency Positive Pressure Ventilation with Extracorporeal CO<sub>2</sub>

Removal: LFPPV-ECCO<sub>2</sub>R)<sup>30)</sup> が試みられている。これらのアイデアは魅力的であるが、従来の治療法に代わる程の成績は報告されていない。今後 ARDS の治療法として確立されるかどうかは、現時点では疑問である。

#### 文 献

- 1) Bohn DJ, Miyasaka K, Marchak BE, et al: Ventilation by high-frequency oscillation. *J Appl Physiol* 48: 710-716, 1980
- 2) Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al: Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: a randomized prospective study. *JAMA* 242: 2193-2196, 1979
- 3) Froese AB, Bryan AC: High Frequency Ventilation. *Am Rev Respir Dis* 135: 1363-1374, 1987
- 4) 田村正徳: 高頻度人工換気. 新小児医学大系, 小児医学の進歩'90C, p 45-60, 1990
- 5) Crone RK: Extracorporeal Membrane Oxygenation. 1990 Annual Refresher Course Lectures p146-150, American Society of Anesthesiologists, 1990
- 6) 片山正夫, 宮坂勝之: 体外式膜型人工肺 (ECMO). 新小児医学大系, 小児医学の進歩 in press
- 7) Kolton M, Cattran CB, Kent G, et al: Oxygenation during high frequency ventilation compared with conventional mechanical ventilation in two models of lung injury. *Anesth Analg* 61: 323-332, 1982
- 8) Hamilton PP, Onayemi A, Smyth JA, et al: Comparison of conventional and high-frequency ventilation: oxygenation and lung injury. *J Appl Physiol* 55: 131-138, 1983
- 9) The HIFI Study Group: High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med* 320: 88-93, 1989
- 10) Froese AB: Treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med* 320: 1694-1695, 1989
- 11) Tamura M, Miyasaka K: High-frequency

- ventilation. *Lancet* 337 : 1354-1355, 1991
- 12) Bryan AC, Froese AB : Reflections on the HIFI trial. *Pediatr* 87 : 565-567, 1991
  - 13) deLemos RA, Coalson JJ, Gerstmann DR, et al : Ventilatory management of infant baboons with hyalin membrane disease : the use of high frequency ventilator. *Pediatr Research* 21 : 594-602, 1987
  - 14) McCulloch PR, Forkert PG, Froese AB : Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficient rabbits. *Am Rev Respir Dis* 137 : 1185-1192, 1988
  - 15) 田村正徳, 河野寿夫, 宮坂勝之 : 日本に於ける Hummiogbird 使用状況とその問題点について. *小児科臨床* 41 (8) : 1839-1844, 1988
  - 16) Ogawa Y, Nishida H, Miyasaka K, et al : High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. The 7th Conference on the High Frequency Ventilation of Infants. Snowbird, Utan, USA, 1990
  - 17) 渡辺浩志, 河野寿夫, 宮坂勝之 : HFO 施行下での sustained inflation (SI) による肺容量の変化. 第35回日本未熟児新生児学会 (神戸), 1990
  - 18) Byford LJ, Finkler JH & Froese AB : Lung volume reversement during high frequency ventilation in atelectasis prone rabbits. *J Appl Physiol* 64 : 1607-1614, 1988
  - 19) 田村正徳 : 高頻度人工呼吸器の呼吸不全への応用. *周産期医学* 19 (2) : 157-163, 1989
  - 20) Wetzel RC, Gordon JB, Gregory TJ, et al : High-frequency ventilation attenuation of hypoxic pulmonary vasoconstriction. The role of prostacyclin. *Am Rev Respir Dis* 132 : 99-103, 1985
  - 21) Sawamura S, Yamada Y, Suzukawa M, et al : Efficacy of high frequency oscillation in oleic acid-induced severe lung injury. *Anesthesiology* 71 : A1192, 1989
  - 22) 田村正徳, 菱 俊男, 脇田 傑, ほか : 家兎を用いた体外式高頻度人工換気法 (EHFO) の検討. *人工呼吸* 9 : 15-23, 1992
  - 23) Bartlett RH, Roloff DW, Cornell RG, et al : Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure : a prospective randomized study. *Pediatr* 76 : 479-487, 1985
  - 24) O' Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP, et al : Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn : a prospective randomized study. *Pediatr* 84 : 957-963, 1989
  - 25) 仁志田博司, 星 順 : 本邦における新生児 ECMO 適応症例の疫学的検討. 平成3年度厚生省小児医療研究委託事業 (周産期の循環・呼吸不全の病態解明及び治療の研究) 研究中間報告, 1991
  - 26) Toomasian JM, Zwischenberger JB, et al : The use of bound heparin in prolonged extracorporeal membrane oxygenation. *Trans ASAIO* 30 : 133-136, 1984
  - 27) 森岡 亨 : ヘパリン結合人工肺による長期 ECLA. 平成3年度厚生省小児医療研究委託事業 (周産期の循環・呼吸不全の病態解明及び治療の研究) 研究中間報告, 1991
  - 28) Fratacci M, Frostell CG, Chen T, et al : Inhaled nitric oxide : A selective pulmonary vasodilator of heparin-protamine vasoconstriction in sheep. *Anesthesiology* 75 : 990-999, 1991
  - 29) Mortensen JD : An intravenacaval blood gas exchange device. A preliminary report. *Trans ASAIO* 33 : 570-573, 1987
  - 30) Gattinoni L, Pesenti A, Perizzola A, et al : Reversal of terminal acute respiratory failure by low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal removal of CO<sub>2</sub> (LFPPV-ECCO<sub>2</sub>R). *Trans ASAIO* 27 : 289-293, 1981