

## 特集

## 高流量療法／ハイフローセラピー

## 乳児における nasal high-flow therapy の適応と臨床効果

中川 聡

キーワード：経鼻高流量療法（nasal high-flow therapy）、high-flow nasal cannula（HFNC）、CPAP、呼吸努力、急性細気管支炎

## I. はじめに

本稿では、乳児における nasal high-flow therapy (NHFT) の適応と臨床効果について考える。なお、本稿で引用している文献のほとんどが high-flow nasal cannula (HFNC) という用語を用いているが、本稿では、NHFT を HFNC と同義に使用する。主に、急性細気管支炎や肺炎などで、医療機関を受診するような病態を持つ乳児において NHFT の効果を考えてみたい。なお、本稿では低出生体重児を含む新生児領域での NHFT の応用については言及しない。

## II. NHFT がもたらす効果

NHFT は、なぜ、有効なのか。その機序としては、次のようなものが考えられている。

- ①鼻咽頭腔の死腔の洗い流し
- ②持続気道陽圧（continuous positive airway pressure : CPAP）効果
- ③CPAP 効果による内因性 PEEP の相殺、その結果、吸気時の呼吸努力の軽減

鼻咽頭腔死腔の洗い流し効果を示唆する研究は、Frizzola らのものがある<sup>1)</sup>。これは、子豚を使った動物実験で、NHFT を single prong と double prong で比較したところ、鼻からのリーク量が多いと考えられる single prong の NHFT のほうが CO<sub>2</sub> の除去に優れているとした。また、Rubin らの研究<sup>2)</sup> は、小児患者

（中央値 6.5 か月）で NHFT 管理中に食道内圧を含む呼吸に関する指標を測定したものの、吸気時の食道内圧の変化は、NHFT の流量増加に伴ってあまり変化しないものの、呼吸数と pressure-rate product（吸気時の食道内圧の変化幅と呼吸数の積）の値が、流量増加に伴って減少することから、この患者群では、洗い流し効果が大きかったと判断される。

一方、NHFT の CPAP 効果を示唆する研究は多い。Milési らの研究<sup>3)</sup> では、急性細気管支炎の乳児（中央値 1.5 か月）に対して、NHFT の流量を 1 から 7L/min まで増加させ、咽頭圧を測定した。その結果、流量の増加に伴い、咽頭圧は上昇した（流量が 7L/min の時に咽頭圧が平均 6.5cmH<sub>2</sub>O となった）。Hasan らのモデル肺による研究<sup>4)</sup> でも、流量上昇に伴って、モデル肺の気管に相当する部分の内圧が徐々に上昇することを示している。

成人の慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease : COPD）などのような閉塞性疾患で、CPAP が内因性 PEEP を相殺するという研究がある<sup>5)</sup>。気道閉塞が存在する時の内因性 PEEP と、それに対して外から PEEP を応用することによって、呼吸努力を軽減することに関しては、図 1 とその説明を参照されたい。小児の研究で急性細気管支炎のような閉塞性の呼吸器疾患で、内因性の PEEP の存在を研究したものは少ないものの、Pham らは、小児の急性細気管支炎患者（中央値日齢 56）で、NHFT を応用することにより、内因性 PEEP を軽減し、その結果、患者の呼吸努力の軽減に役立つことを示している<sup>6)</sup>。また、Milési ら

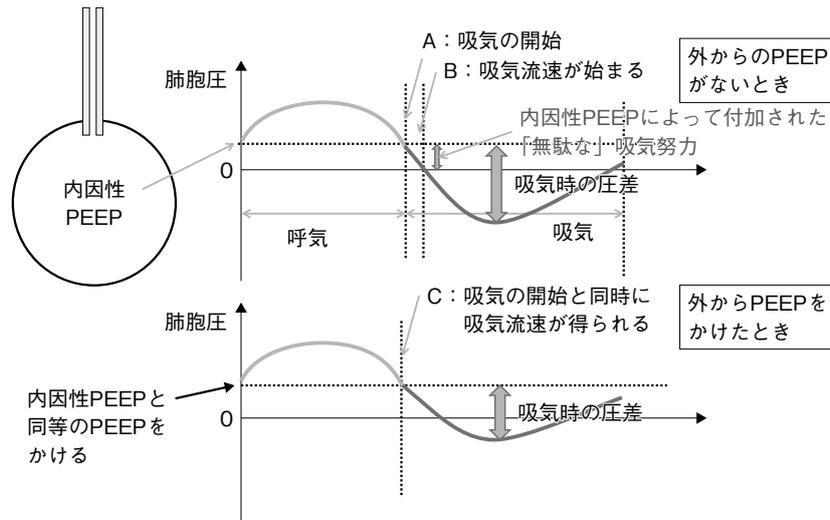


図1 気道閉塞病態での内因性 PEEP と外からの PEEP の応用による呼吸努力の軽減

急性細気管支炎など気道閉塞がある時には、呼気終末の肺胞圧は陽圧である（内因性 PEEP）。上図は、外からの PEEP が無い状態での自発呼吸時の肺胞圧の変化を示し、下図は、内因性 PEEP と同レベルの PEEP を外側からかけた時の自発呼吸時の肺胞圧の変化を示す。

上図で、点 A が吸気の開始時であるが、肺胞圧はこの時点で陽圧であるため、肺胞へ向けての内向きの気流が発生しない。点 B で初めて肺胞圧が陰圧に転じるため、この時点で内向きの吸気の気流が発生する（有効な吸気の開始）。下図では、外側から内因性 PEEP と同等の圧力がかかっているために、点 C で吸気が開始されると、肺胞圧が内因性 PEEP よりも低くなり、内向きの気流が始まる（有効な気流の開始）。結果的に、内因性 PEEP によって作り出されていた負荷を克服できるため、吸気時の肺胞圧の陰圧方向の圧差が小さくなり、呼吸努力が軽減される。

は、先ほど紹介した研究<sup>3)</sup>で、食道内圧も測定しており、その結果として、吸気時の食道内圧の変化幅と呼吸努力の指標となる pressure-time product（単位時間あたりの食道内圧の陰圧方向への変化面積、呼吸努力の指標）が、NHFT の流量上昇に伴い減少することを示した。

Essouri らの研究<sup>7)</sup>は、急性細気管支炎の乳児（中央値日齢 45）で nasal CPAP の効果を検討したものであり、直接的に NHFT の効果を検証したものではないが、その結果は、NHFT の効果を考えるうえで参考になると考えられ、ここで紹介する。この研究では、急性細気管支炎患者の自発呼吸時に内因性の PEEP を測定し、その程度は  $6.05\text{cmH}_2\text{O}$ （中央値）だったとしている。これらの患者に 4、7、 $10\text{cmH}_2\text{O}$  の CPAP レベルを応用したところ、患者の呼吸努力を軽減するのに最も有効だったのは、 $7\text{cmH}_2\text{O}$  だったことを示した。すなわち、患者が持つ内因性 PEEP に対して、それと同等のレベル近くの PEEP を外側からかけると、患者の呼吸努力が軽減する。内因性 PEEP 以上の PEEP を外側からかけると、かえって呼吸努力が増大する。通常、乳児に対する NHFT では、 $1\sim 2\text{L}/\text{kg}/\text{min}$  程度の流量

で開始するが、この程度の流量では、 $6\text{cmH}_2\text{O}$  よりも低い圧が咽頭から気管にかかっていると推定され、内因性 PEEP を越えない程度の PEEP が外側からかかるために、呼吸努力の軽減に役立っていると推察できる。

### Ⅲ. NHFT の適応となる病態とその臨床効果

#### 1. 急性細気管支炎

乳児の病態の中でその効果が最も検討されているのは急性細気管支炎である。前述の通り、Milési らの研究<sup>3)</sup>では、NHFT で流量を上昇させると、咽頭圧が上昇し、また吸気努力を軽減させる効果が示されている。Pham ら<sup>6)</sup>の研究でも、NHFT により、内因性の PEEP が低下し、呼吸努力が軽減されることを示した。

Aboud らは、急性細気管支炎乳児患者 113 人（生後 8 週以下が全体の 57%）で、NHFT で症状が改善せずに次の治療が必要になる患者の持つ因子を検討した<sup>8)</sup>。その結果、92 人では改善が見られたが、21 人の患者では症状が改善せず気管挿管・人工呼吸を必要とした。NHFT 非反応群の患者は、反応群に比べ、NHFT 開始前に  $\text{PaCO}_2$  のレベルが高く、NHFT によって呼吸数の低減が認められなかった。このことから、急性細気管

支炎の最重症の患者よりも、軽症から中等症の患者のほうが、NHFT に反応し得ることが示唆された。

## 2. 肺炎

肺炎そのものを対象とした NHFT の研究は、極めて限定的である。Chisti らの研究<sup>9)</sup>では、肺炎の小児患者（中央値 7 か月）で、低流量の経鼻酸素（2L/min）、NHFT（2L/kg/min、最大 12L/min）、5cmH<sub>2</sub>O の bubble CPAP の 3 つの治療群に分け、それらの効果を比較した。その結果、その治療法に反応せずに次の治療法を必要とした患者の割合は、低流量群 24%、NHFT 群 13%、CPAP 群 6%と、CPAP 群が低流量群に比べて低かったが、CPAP 群と NHFT 群では統計学的な差がなかった。死亡率は、低流量群 15%、NHFT 群は 13%、CPAP 群では 4%であり、死亡率は、CPAP 群が低流量群よりも低かった。この研究では、bubble CPAP と通常の酸素投与あるいは NHFT を比較する目的で計画された研究であり、NHFT と通常の酸素投与を比較する目的で行われたものではない。統計学的な違いはないものの NHFT が CPAP 群ほど良好な成績が出なかった理由は、ここでは明確に示されていない。ここで用いた NHFT システムが bubble CPAP と同等の CPAP 圧を提供できなかったのか、肺炎と急性細気管支炎では病態が異なるため、肺胞に圧力（distending pressure）が伝わらなかったのかは不明である。

小児の肺炎に対する NHFT の効果に関しては、さらなる研究が必要である。

## 3. その他の疾患

急性気管支炎や肺炎以外の呼吸不全全体に対して使用した報告は、ten Brink らのものがある<sup>10)</sup>。これは、オーストラリアの PICU での使用経験で、72 人の小児患者（中央値 6 か月。急性細気管支炎や肺炎だけでなく、それ以外の呼吸不全や心疾患の術後など）に NHFT を用いた。その結果、61% の患者で病態が軽快して、低流量の酸素投与に変更か酸素中止が可能であった。一方で、29% の患者でさらなる呼吸サポートへと移行した、と報告した。

先にも引用した Rubin らの研究<sup>2)</sup>では、抜管後に NHFT を用いて、呼吸の評価を行っているが、この研究の対象の疾患群では、先天性心疾患術後の患者や慢性肺疾患の患者を含んでいる。この研究では、前述の

ように、NHFT の流量を増加させると、呼吸数や pressure-rate product が減少することを示した。

NHFT のシステムを有すれば、気管挿管による人工呼吸などに比べ容易に開始することができ、乳児の呼吸不全全体に応用されつつある。しかし、急性細気管支炎以外の病態に対しての効果については、経験の蓄積が必要であると考えられる。

## IV. NHFT は気管挿管を回避できるか

上記のように、乳児の急性細気管支炎やその他の呼吸不全に対して、NHFT が広く用いられるようになってきている。次の疑問は NHFT の導入によって気管挿管患者が減るかというものである。これに対して、乳児の領域での randomized controlled trial (RCT) はないものの、単一施設での導入前後の小児患者における挿管が必要だった患者の割合を検討した研究がある。

Schlapbach らは、病院間搬送を必要とした小児患者（24 か月以下）で、NHFT 導入前後の気管挿管率を調べた。その結果、NHFT 導入前（中央値 6.2 か月）は、331 人の搬送患者中 49% が気管挿管を必要としたが、NHFT 導入後（中央値 6.5 か月）は、462 人中、挿管患者が 35% に減少したとした<sup>11)</sup>。

Kawaguchi らは、カナダの PICU で、NHFT 導入前の呼吸不全患者 699 人（平均年齢 3.5 歳）と NHFT 導入後の 1,067 人（平均年齢 3.1 歳）で挿管率を比較したところ、NHFT 導入前の挿管率が 63% であったのに対し、導入後は挿管率が 38% に減少したとした<sup>12)</sup>。

これらの研究のように、NHFT 導入によって気管挿管をある程度回避できる可能性が示されているが、NHFT が本当に気管挿管を減少させられるか否かに関しては、大規模な RCT による検討が必要である。

## V. おわりに

乳児に対しての NHFT は、急性細気管支炎患者において経験が蓄積されつつある。理論的には、気道閉塞が生ずる病態では、気道抵抗の上昇により患者の呼吸努力が増大するが、NHFT は、その呼吸努力の軽減に役立つものと考えられる。

急性細気管支炎以外の患者でも、NHFT は広く用いられているものの、どの疾患群やどの病態で有効かに関しては、今後の経験の蓄積が必要である。肺炎に関しても有効性が期待されるものの、現時点では、それ

が証明されるまでには至っていない。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

#### 参考文献

- 1) Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME, et al : High-flow nasal cannula : impact on oxygenation and ventilation in an acute lung model. *Pediatr Pulmonol.* 2011 ; 46 : 67-74.
- 2) Rubin S, Ghuman A, Deakers T, et al : Effort of breathing in children receiving high-flow nasal cannula. *Pediatr Crit Care Med.* 2014 ; 15 : 1-6.
- 3) Milési C, Baleine J, Matecki S, et al : Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? a physiologic study. *Intensive Care Med.* 2013 ; 39 : 1088-94.
- 4) Hasan RA, Habib RH : Effects of flow rate and airleak at the nares and mouth opening on positive distending pressure delivery using commercially available high-flow nasal cannula systems : a lung model study. *Pediatr Crit Care Med.* 2011 ; 12 : e29-33.
- 5) O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Jordan AS, et al : Effect of CPAP on intrinsic PEEP, inspiratory effort, and lung volume in severe stable COPD. *Thorax.* 2002 ; 57 : 533-9.
- 6) Pham TM, O'Malley K, Mayfield S, et al : The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2015 ; 50 : 713-20.
- 7) Essouri S, Durand P, Chevret L, et al : Optimal level of nasal continuous positive airway pressure in severe viral bronchiolitis. *Intensive Care Med.* 2011 ; 37 : 2002-7.
- 8) Abboud PA, Roth PJ, Skiles CL, et al : Predictors of failure in infants with viral bronchiolitis treated with high-flow, high-humidity nasal cannula therapy. *Pediatr Crit Care Med.* 2012 ; 13 : e343-9.
- 9) Chisti MJ, Salam, MA, Smith JH, et al : Bubble continuous positive airway pressure for children with severe pneumonia and hypoxaemia in Bangladesh : an open, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 ; 386 : 1057-65.
- 10) ten Brink F, Duke T, Evans J : High-flow nasal prong oxygen therapy or nasopharyngeal continuous positive airway pressure for children with moderate-to-severe respiratory distress? *Pediatr Crit Care Med.* 2013 ; 14 : e326-31.
- 11) Schlapbach LJ, Schaefer J, Brady AM, et al : High-flow nasal cannula (HFNC) support for interhospital transport of critically ill children. *Intensive Care Med.* 2014 ; 40 : 592-9.
- 12) Kawaguchi A, Yasui Y, deCaen A, et al : The clinical impact of heated humidified high-flow nasal cannula on pediatric respiratory distress. *Pediatr Crit Care Med.* 2016 ; October 12 [Epub ahead of print].