

CQ2-1

CQ2-1	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、Gentle ventilation（人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理）は有効か？
推奨草案	新生児 CDH に対して Gentle ventilation は考慮すべき呼吸管理方法である。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	①（強い）：「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する ②（弱い）：「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

Gentle ventilation (GV) とは、1990 年代に提唱された新生児 CDH の呼吸管理方法に関する概念である。従来は血液ガス検査において正常値を得ることが呼吸管理の目標とされており、結果的に人工呼吸器の設定を高めさせざるを得なかった。有効な肺高血圧治療方法がなかった時代においては、血中 CO₂ 濃度を低く保つことが肺高血圧管理の上でも重要な要素であった。しかし高い設定による換気は肺に様々な形で傷害をもたらし、その後の肺機能に致命的な障害を残すことが知られてきた。そうしたことを背景に、人工呼吸器の設定を下げ、肺にやさしい呼吸管理を目指すために提唱されたのが GV である。人工呼吸器の設定を下げることでより血液ガスの値は当然悪化するが、それをある程度までは許容するという概念も内包されている。具体的には、血中 pH が維持できる程度までの高 CO₂ 血症を許容し (Permissive hypercapnea)、組織への酸素供給が最低限維持できる程度までの低 O₂ 血症を許容する (Permissive hypoxemia) という内容である。

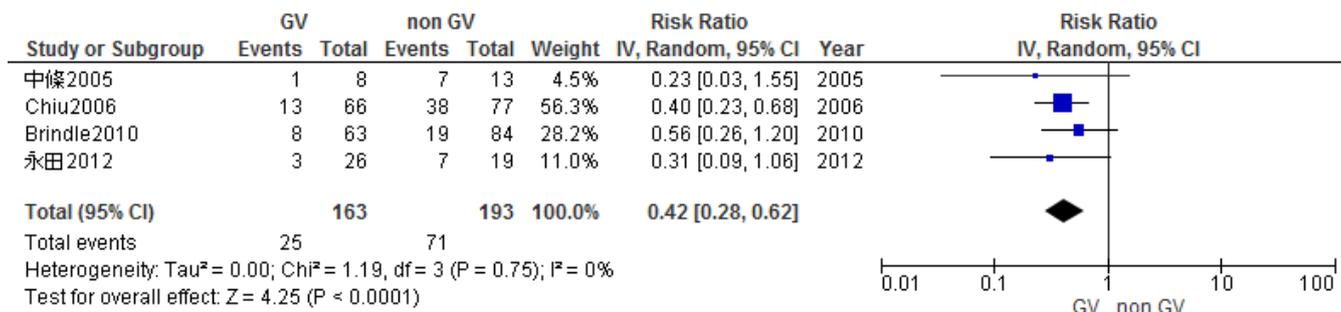
強制換気による肺障害予防の観点から、GV は世界的に広く受け入れられるようになってきた。しかし予後に対する有効性については依然明らかではない。そのため、「新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、GV は有効か？」という CQ を挙げ、現段階における知見を整理した。

【文献検索とスクリーニング】

のべ 617 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった（全般検索のべ 426 編＋個別検索 191 編）。その内 96 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に基準を満たした文献は 4 編であり、全て観察研究であった。死亡・在宅呼吸管理・CP/MR/Ep の Outcome に関して SR を行った。

【観察研究の評価】

まず死亡の Outcome に関しては、4 編全てにおいて GV 群での死亡率改善を認めており、一貫した結果であった¹⁻⁴。また 4 編の SR の結果、GV 群において有意に死亡率が低い結果となった (RR 0.42 [0.28-0.62] p<0.0001)。



4 編中 3 編の文献は、Historical control を用いた後向きコホート研究であった¹⁻³。対照群と介入群が研究対象期間の前・後期になっており、GV 以外の治療も時代により変遷していた。そのため GV の有無のみが比較対象となっている訳ではなく、重大なバイアスが存在すると考えられた。バイアス低減のための Matching や多変量解析も行われていなかった。更に、対照群に Historical control を用いたことで現在の治療内容と大きく異なっており、現代の医療水準における比較にはなっていないと考えられた（重大な非直接性）。

4 編中 1 編は治療前に血液ガス値を設定した群としない群の比較試験であったが、群分けは担当医師の自由意思により行われており、重大なバイアスが存在すると考えられた⁴。また、治療前に血液ガス値を設定した

群を介入群としているが、目標値は各施設の担当医が決めており、一定の値に設定されてはいなかった。対照群に関しても、血液ガスの設定をしていないというだけであり、GVが行われていないかは不明であった。更に、介入群と対照群とで治療開始後 4hr および 12hr の血液ガス値に有意差はなかった。そのためこの比較試験において GV の有無が比較されているとは言い切れないと考えられた（重大な非直接性）。

4 編の観察研究の結果から GV による死亡率低下が認められたが、いずれの文献においても重大なバイアスおよび非直接性が存在し、額面通りに受け取るわけにはいかないと考えられた。ただ、研究デザインの最大の問題点は GV の有無のみを比較できていないことにあり、他治療との組み合わせにより生命予後は改善していたことを考慮すると、GV の概念自体は間違っていないと考えられた。

次に、在宅呼吸管理の Outcome に関しては、2 編の文献の検討から^{1,4)}、GV 群において在宅呼吸管理の率が低い傾向がみられたが、有意ではなかった (RR 0.63 [0.32-1.22] $p < 0.17$)。この 2 編の文献は、Historical control を用いた後向きコホート研究と、血液ガス値の目標を設定するか否かを比較した後向きコホート研究であり、死亡の Outcome と同等の重大なバイアスおよび非直接性が存在すると考えられた。更に 2 編の文献は正反対の結果となっており、一貫性のない結果となっていた。いずれの文献においても結果は有意でなく、精確性にも欠けると判断した。以上より、GV の在宅呼吸管理の有無に対する有効性に関しては判断不能と考えられた。

最後に、CP/MR/Ep の Outcome に関しては、1 編の文献の検討から²⁾、GV 群において CP/MR/Ep の率が低い傾向がみられたが、有意ではなかった (RR 1.17 [0.55, 2.52] $p < 0.68$)。死亡の Outcome と同等の重大なバイアスと非直接性が存在すると考えられた。GV の CP/MR/Ep への影響について検討した文献は 1 編しかなく、非一貫性は検討不能であり、また不精確であった。以上より、CP/MR/Ep に対する GV の有効性に関しては判断不能と考えられた。

【まとめ】

以上より、新生児 CDH の呼吸管理において GV は死亡率を下げる可能性があるが、その科学的根拠は極めて低いという結果が得られた。しかし一方で、現在の CDH 治療において、GV は全世界的受け入れられている概念である。この概念が比較的容易に受け入れられてきたのは、激しい換気条件により致命的な肺障害が発生するという苦い経験が背景に存在するためと考えられる。今後、侵襲の高い呼吸管理が復活する可能性は極めて低く、RCT で両者の比較試験が行われるとは考えにくい。今回の検討において、バイアス発生の主な原因は Historical control を用いたことによるものであったが、RCT を施行しにくい状況の中では Study design の限界点に達しているとも考えられる。多くのバイアスが存在するにしても、少なくとも死亡率を下げる結果になっており、重視すべきと考えられた。以上より、科学的根拠は低いですが、歴史的な背景や現在の呼吸管理の潮流を加味し、「GV は有効であり、考慮すべき呼吸管理方法である」と結論付け、これを強く推奨することとした。

GV は新生児 CDH の呼吸管理にける概念であり、その具体的な内容に関して明確な基準はない。実際には換気様式・換気回数・換気圧・許容可能な血液ガス値など様々な要素が混在している。参考のため、対象となった文献の内、GV の定義について言及されていたものについて、表 1 に示す。各文献によって GV の定義は様々であるが、iNO・HFO・ECMO などを併用しながら換気条件を可能な限り下げ、その際ある程度の高 CO₂ 血症を許容することが共通の内容であった。

また、2011 年に新生児横隔膜ヘルニアグループが CDH 症例数の多い施設に対して行った GV の具体的方法に関するアンケート結果を図 1 に示す⁵⁾。これによると、容認できる pre-ductal PaCO₂ の上限値は 50~70mmHg、pH の下限値は 7.25~7.35 となっており、一定の見解が得られていた。酸素化指標に関しては比較的数値に幅があり、容認できる下限値は Pre-ductal PaO₂ が 60~80mmHg、Pre-ductal SpO₂ は 70-90% であ

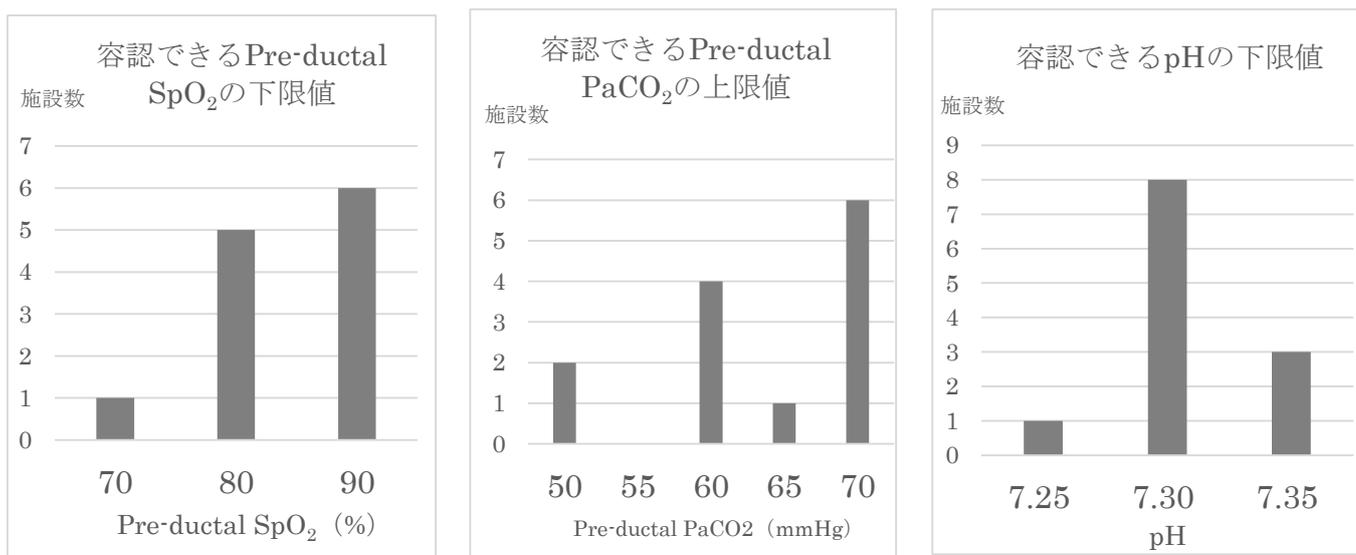
った。GV の概念自体は共有されているが、その具体的な方法に関しては施設間での差異が存在していた。

今後は、新生児呼吸管理における換気効率と肺傷害に関する知見をもとに、GV という概念の更なる具体化が必要である。また、長期予後に関しても不明な点が多く、特に肺機能の長期予後については検討すべき項目と考えられた。

表1 対象文献におけるGVの定義

	GVの定義	具体的な数値目標
中條 2005 ¹⁾	筋弛緩剤の持続投与や過換気を行わない 鎮静剤使用 必要に応じて iNO, HFO, ECMO を使用	間歇的強制換気管理において、最高平均気道内圧 < 10cmH ₂ O
Chiu2006 ²⁾	Permissive hypercapnia HFOの早期使用・iNOの積極的使用	
永田 2012 ³⁾	Permissive hypoxemia Permissive hypercapnia 鎮静剤を使用、筋弛緩剤の持続投与は行わない CMV もしくは HFO を使用	Preductal SpO ₂ > 90% Preductal CO ₂ < 65mmHg

図1 Gentle ventilation に関する本邦13施設に対するアンケート結果⁵⁾



【引用文献】

1. 中條 悟, 木村 修, 文野 誠久, 樋口 恒司, 他. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアに対する gentle ventilation. 日小外会誌 2006;42(1):11-15.
2. Chiu PP, Sauer C, Mihailovic A, et al. The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity? J Pediatr Surg. 2006 May;41(5):888-92.
3. 永田 公二, 手柴 理沙, 江角 元史郎, 他. 長期予後からみた出生前診断症例における周産期管理の再評価 長期予後からみた出生後の治療 当科にて出生前診断された isolated CDH の長期予後. 周産期学シンポジウム 2012;30:93-99.
4. Brindle ME, Ma IW, Skarsgard ED. Impact of target blood gases on outcome in congenital diaphragmatic hernia (CDH). Eur J Pediatr Surg. 2010;20(5):290-3.
5. 田口智章, 永田公二. 本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態ならびに他施設共同の統一治療指針作成に関する研究. 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 分担研究報告書