

— 原 著 —

当院における RS ウイルス罹患児に対する高流量経鼻カニューラ 酸素療法 (High Flow Nasal Cannula) 使用の実態

熊 坂 衣 織, 小 野 頼 母, 佐 藤 大 二 郎
 崔 裕 貴, 川 嶋 有 朋, 山 田 瑛 子
 梅 津 有 紀 子, 星 雄 介, 新 妻 創
 高 橋 俊 成, 守 谷 充 司, 新 田 恩
 北 村 太 郎, 村 田 祐 二, 大 浦 敏 博

要旨: 高流量経鼻カニューラ酸素療法 (High Flow Nasal Cannula, 以下 HFNC) は, 装着が簡便で, かつ酸素流量と濃度を設定すれば容易に使用できるという利便性を持つ. このため, 酸素化の改善・挿管回避などを目的として小児集中治療領域での使用頻度が増加しているが, 適応となる病態や侵襲的人工呼吸療法との使い分け方が明確でないという問題を抱えている. そこで 2017 年 4 月~2018 年 9 月までに RS ウイルス感染症で入院した 219 例を対象に HFNC の使用実態について後方視的に調査した. 11 例 (5%) に HFNC を装着し, 適応は CO₂ 貯留が最多だった. 月齢 6 ヶ月未満が 72% (8/11) を占めた. HFNC 装着例と非装着例で挿管頻度に差はなかった (装着例 1/11, 非装着例 2/208, $p=0.1$). 装着例のうち装着前と比較して装着 24 時間後の「脈拍×呼吸数」が低下した 10 例全てで挿管を回避していたのに対し, HFNC 装着後に気管挿管を要した 1 例では経時的に増加していた. 同指標が HFNC の効果判定に有用な可能性が示唆された.

はじめに

高流量経鼻カニューラ酸素療法 (High Flow Nasal Cannula, 以下 HFNC) は, 生理学的作用には諸説あるものの, 吸気流量を上回る高流量でガス供給することにより呼吸補助能力を発揮し, 必要に応じほぼ 100% に近い濃度の酸素投与も可能で, かつ簡便な設定で装着できるため, 近年の小児医療において欠かすことのできない治療手段となりつつある¹⁾. 一方で, HFNC 装着の対象とすべき患者群や禁忌などの適応は定まっておらず, 実際の臨床現場では, 患者の選択や人工呼吸器など HFNC 以外の侵襲的人工呼吸療法への治療強化のタイミングを, 各々の施設や主治医が独自の判断により決定しているのが現状である. さらに

は, HFNC 装着が有効であったか否かという効果判定の指標となるような広く認知されている明確な基準もない, という問題も抱えている²⁾. そこで本検討は, 当院における RS ウイルス (以下 RSV) 罹患児に対する HFNC の使用実態を調査し, HFNC 療法の効果判定に有用な指標を検討することを目的とした.

対象と方法

当院に HFNC を導入した 2017 年 4 月から 2018 年 9 月までの 18 ヶ月間に RSV 下気道感染に伴う呼吸障害で小児科へ入院した乳幼児 219 例を対象とし, HFNC の使用実態を後方視的に調査した. 検討項目は HFNC 装着の有無, 性別, 在胎週数, 出生体重, 入院病日, 入院時の月齢および身長と体重, 診断, 入院時の体温, 脈拍 (回/分), 呼吸数 (回/分), SpO₂ (FiO₂ 0.21), 血液検査 (白血球,

CRP), 血液ガス所見, 努力呼吸の有無, 無呼吸の有無, 気管挿管の有無, 基礎疾患, HFNC 装着直前および HFNC 装着 8 時間後, 装着 24 時間後の脈拍と呼吸数とした. 基礎疾患については, RSV 感染時に重症化しやすいとされている 21 トリソミー, 先天性心疾患, 免疫不全のほか, RSV 罹患時の熱性痙攣の有無や以前に気管支喘息と診断されていたか否かについても調査した. HFNC 装着例については, HFNC 装着日および装着期間, 装着理由も調べた. $p\text{CO}_2$ はすべて静脈血採血で測定し, 50 mmHg 以上を CO_2 貯留とした. SpO_2 については, 酸素投与の有無に関わらず $\text{SpO}_2 < 90\%$ を SpO_2 低下とした.

HFNC の適応を検討するために, HFNC 装着例と非装着例の二群間で患者背景や入院時の臨床所見, SpO_2 , 血液ガス所見について比較した. また, HFNC 装着の効果判定に有用な指標を検討するために, HFNC を装着した 11 例について HFNC 装着直前, 装着 8 時間後および 24 時間後の脈拍と呼吸数の変化を観察した.

連続変数は中央値 (範囲) で示し, 離散変数は実数 (%) で示した. 中央値の比較には Welch の t 検定を用い, 離散変数の比較には Fisher の正確確率検定を用いた. 解析ソフトは R (version 3.2.2) を用い, すべて有意水準を 5% として解析した.

結 果

期間中に HFNC を装着したのは 11 例 (5%) だった. HFNC 装着例と非装着例の患者背景を表 1 に示す. 性別, 在胎週数および出生体重は二群間で有意差を認めなかった. 一方, 入院時の月齢は非装着例に比して装着例で有意に低く (装着例 1.6 [0.5-29], 非装着例 11.1 [0.4-109], $p=0.02$), 特に 6 ヶ月未満の症例の割合は, HFNC 非装着例に比して HFNC 装着例で高い傾向にあった (HFNC 装着例 72% [8/11], HFNC 非装着例 39% [81/208], $p=0.054$) (表 2). 21 トリソミーや先天性心疾患, 免疫不全の症例はすべて HFNC を装着せず, 気管挿管も行わなかった. 6 例が熱性痙攣を主訴に当院へ救急搬送され入院したが, いずれも HFNC は装着しなかった. 一方, 今回の入院以前に気管

支喘息と診断されている症例は HFNC 装着例で多い傾向にあった (装着例 18% [2/11], 非装着例 6% [14/208], $p=0.2$). 気管挿管を要した症例は HFNC 装着例で 1 例, 非装着例で 2 例だった.

6 ヶ月未満の症例のみでも両群の患者背景を比較した (表 2). 性別, 体格に有意差は認めなかった. 両群ともに気管支炎が最も多く, 約半数を占めた. 肺炎や細気管支炎の頻度に差はなかった. 入院時バイタルサインには有意差を認めなかったが, HFNC 装着例では脈拍数が高く ($p=0.06$), SpO_2 が低い ($p=0.08$) 傾向にあった. 白血球, CRP および静脈血 $p\text{CO}_2$ に有意差はなかった.

次に HFNC を装着した 11 例の臨床像を示す (表 3). 男児が約 6 割 (7/11) を占めた. HFNC 装着日は第 4-10 病日だった. 装着の主たる理由は CO_2 貯留が 4 例で最も多く, 努力呼吸の増悪 3 例, 酸素化不良と無呼吸が各 2 例だった. ただし, 努力呼吸増悪と無呼吸のうちの各 1 例は HFNC 装着直前の $p\text{CO}_2$ は 50 mmHg 以上だった. HFNC 装着後に気管挿管を要した症例 (No. 1) の経過を図 1 に示す. 在胎 25 週, 出生体重 661 g の超低出生体重児で入院時は 1 歳 4 ヶ月だった. また, パリビズマブ投与の有無は詳細不明で, 今回の入院前に気管支喘息の診断を受けていた. 第 2 病日に RSV 肺炎の診断で入院し酸素や dl-イソプレナリン塩酸塩の持続吸入, プレドニゾロンの経静脈投与などにより加療していたが, 第 5 病日に CO_2 貯留 (静脈血 $p\text{CO}_2$ 53.2 mmHg) を認め, また理学所見上も陥没呼吸の増悪や呼気の延長を認めたため一般病棟で HFNC を装着した. 24 時間後 (装着翌日) にも呼吸数は 50 回/分だったが, $p\text{CO}_2$ 50.7 mmHg で $p\text{CO}_2$ はほぼ横ばいだったこと, 努力呼吸の明らかな増悪を認めなかったことから経過観察とした. しかし, HFNC 装着 48 時間後には静脈血が $p\text{CO}_2$ 63.9 mmHg まで貯留し, 陥没呼吸をはじめとする努力呼吸が増悪したため ICU へ入室し, 気管挿管へ踏み切った. その後は 11 日間の挿管管理と 12 日間の ICU 管理を要した.

最後に HFNC 装着直前と装着 8 時間後および 24 時間後の脈拍および呼吸数の変化を示す (図 2). 気管挿管例を破線で示し, その他の 10 例を

表 1. 患者背景

	HFNC 装着例 (<i>n</i> =11)	非装着例 (<i>n</i> =208)	<i>p</i> -value
背景			
男*	7 (63%)	109 (52%)	0.5
在胎週数 (週)	38 [25-40]	39 [24-41]	0.4
出生体重 (g)	3,134 [661-3,730]	2,989 [505-4,368]	0.8
入院時情報			
入院病日 (日)	5 [2-10]	5 [1-14]	>0.99
月齢 (月)	1.6 [0.5-29]	11.1 [0.4-109]	0.02
身長 (cm)	57 [50-90]	70 [47-119]	0.03
体重 (kg)	5.2 [3.6-13]	8.4 [2.8-24]	0.03
入院時診断*			
肺炎	3 (27%)	86 (41%)	0.5
気管支炎	5 (46%)	94 (45%)	>0.99
細気管支炎	3 (27%)	28 (14%)	0.2
入院時バイタルサイン			
体温 (°C)	38.6 [37.3-39.9]	38.1 [35.5-41.6]	0.4
脈拍 (回/分)	178 [128-220]	160 [100-229]	0.07
呼吸数 (回/分)	56 [24-66]	45 [23-98]	0.8
SpO ₂ (%)	94 [78-98]	96 [80-100]	0.09
入院時血液検査所見			
白血球 (μL)	9,200 [4,000-23,800]	9,450 [2,000-26,200]	0.6
CRP (mg/dL)	1.72 [0.00-15.2]	0.67 [0.00-10.7]	0.3
pCO ₂ (torr)	36.6 [27.5-59.9]	33.9 [21.4-103]	0.1
気管挿管*	1 (9%)	2 (1%)	0.1
基礎疾患*			
21 トリソミー	0 (0%)	1 (0.5%)	NA
先天性心疾患	0 (0%)	6 (3%)	NA
免疫不全	0 (0%)	1 (0.5%)	NA
熱性痙攣	0 (0%)	6 (3%)	NA
喘息	2 (18%)	14 (7%)	0.2

* ; *n* (%), 他は中央値 [範囲] で表記. HFNC 装着例と非装着例の二群間で各因子について比較した. 中央値の比較には Welch の *t* 検定を用い, 離散変数の比較には Fisher の正確確率検定を用いた.

実線で示した. 11 例中 9 例で装着直前と比較して HFNC 装着 24 時間後に脈拍が低下した (図 2-A). 同様に 11 例中 10 例で, HFNC 装着後 24 時間以内に呼吸数が低下した (図 2-B). ただし, 装着 24 時間後に脈拍と呼吸数がともに装着直前より低下したのは 8 例に留まり, 残りの 3 例では脈拍または呼吸数のどちらかが HFNC 装着後に上昇していた. 一方, HFNC 装着直前の「脈拍×

心拍数」を 100% とした場合の装着 8 時間後および 24 時間後の変化率をみると (図 2-D), 気管挿管例 (破線) では HFNC 装着後 24 時間が経過した時点で 100% を上回っていたのに対し, 気管挿管例以外の 10 例すべてで装着 24 時間後に 100% を下回っていた.

表 2. 6 ヶ月未満の症例

	HFNC 装着例 (n=8)	非装着例 (n=81)	p-value
性別 男*	5 (62%)	43 (53%)	0.7
体格			
身長 (cm)	54 [50-64]	57 [46-73]	0.3
体重 (kg)	4.5 [3.6-7.8]	5.2 [2.8-8.9]	0.7
入院時診断*			
肺炎	1 (12%)	18 (23%)	>0.99
気管支炎	4 (50%)	40 (49%)	>0.99
細気管支炎	3 (38%)	23 (28%)	0.7
入院時バイタルサイン			
体温 (°C)	38.4 [37.3-39.6]	37.5 [35.7-39.8]	0.07
脈拍 (回/分)	177 [152-220]	166 [114-224]	0.06
呼吸数 (回/分)	55 [24-66]	48 [24-98]	0.7
SpO ₂ (%)	94 [78-98]	97 [85-100]	0.08
入院時血液検査所見			
白血球 (μL)	9,650 [8,200-14,100]	9,500 [5,400-21,300]	0.6
CRP (mg/dL)	1.57 [0.00-7.38]	0.20 [0.00-9.2]	0.2
pCO ₂ (torr)	41.0 [35.8-59.9]	37.9 [24.9-102.5]	0.1
気管挿管*	0 (0%)	2 (2%)	NA

*; n (%), 他は中央値 [範囲] で表記. HFNC 装着例と非装着例の二群間で各因子について比較した. 中央値の比較には Welch の *t* 検定を用い, 離散変数の比較には Fisher の正確確率検定を用いた.

考 察

今回の検討では, HFNC 装着前後の「脈拍×呼吸数」の変化に着目することにより, HFNC の装着が有効か否かを早期に判定できる可能性が示された. 一方で, HFNC を装着したものの最終的に気管挿管を要した症例もあり, HFNC 装着により有意に気管挿管を回避できるようになるとは言えなかった. HFNC 装着に伴う合併症は認めず, 安全に HFNC を使用することができた.

HFNC 装着前と比較して装着後 24 時間以内に「脈拍×呼吸数」が低下した 10 例すべてで気管挿管を回避できており, 「脈拍×呼吸数」が HFNC 装着後早期に低下するか否かで HFNC の有効性を早期に判定できる可能性が示された. 成人の呼吸不全患者 75 例に対して HFNC 療法の有効性を検討した報告によると³⁾, HFNC 療法を導入することにより 63% が挿管を回避でき, 装着

24 時間後の脈拍や呼吸数などが有意に低下した. 脈拍や呼吸数が低下したか否かが HFNC 療法の効果判定に有用であることを示しているといえる. 一方で, 呼吸数の低下は必ずしも呼吸不全からの離脱を意味するわけではない. たとえば気管支喘息では, 呼吸不全にまで陥った場合には呼吸が延長する結果として呼吸回数はむしろ低下するということが知られている⁴⁾. また新生児は, その未熟さゆえに低酸素血症に対する呼吸中枢の反応が弱く, 通常成人では多呼吸となるところで逆に無呼吸発作を起こしてしまい, 見かけ上の呼吸数は低下する⁵⁾. 本検討では HFNC 装着例の 7 割以上 (8/11) を生後 6 ヶ月未満の新生児および乳児が占めているため, 呼吸回数の低下を呼吸障害の改善と捉えてしまうと, 呼吸障害が増悪している症例を見逃す恐れがある. そこで, 本検討で示されたように「脈拍×呼吸数」とし, 呼吸数のみならず脈拍の変化も捉えることのでき

表 3. HFNC 装着例の臨床像

No	診断	性別	在胎週数 (週)	出生体重 (g)	入院時月齢 (月)	入院病日 (月)	体重 (kg)	HFNC		装着理由	装着前 pCO ₂ (torr)	基礎疾患
								装着日 (日)	装着期間 (日)			
1	肺炎	男	25	661	15.7	2	7.3	5	3	CO ₂ 貯留	53.2	喘息
2	気管支炎	女	40	3,134	0.7	5	3.9	5	2	無呼吸	59.9	
3	気管支炎	男	38	3,220	1.4	5	4.5	6	2	CO ₂ 貯留	65.3	
4	気管支炎	男	40	3,328	5.3	5	7.8	5	3	努力呼吸	37.1	
5	肺炎	男	38	2,806	5.8	7	7.3	7	6	努力呼吸	43.6	
6	肺炎	女	37	2,602	7.4	6	6.7	7	5	SpO ₂ 低下	39.1	
7	細気管支炎	女	38	3,242	0.5	4	3.6	6	4	CO ₂ 貯留	57.8	
8	気管支炎	男	36	2,720	28.5	4	13.0	7	4	SpO ₂ 低下	29.1	喘息
9	細気管支炎	男	40	3,362	0.7	3	4.5	5	4	CO ₂ 貯留	64.0	
10	気管支炎	男	40	3,122	0.9	10	4.1	10	5	無呼吸	36.6	
11	細気管支炎	女	38	3,730	1.6	3	5.2	4	7	努力呼吸	59.8	

No	脈拍 (回/分)			呼吸数 (回/分)			脈拍×呼吸数 (回/分) ²		
	装着前	8 時間後	24 時間後	装着前	8 時間後	24 時間後	装着前	8 時間後	24 時間後
1	150	127	136	30	58	50	4,500	7,366	6,800
2	173	164	166	38	34	31	6,574	5,576	5,146
3	144	159	115	55	60	43	7,920	9,540	4,945
4	180	128	115	72	74	33	12,960	9,472	3,795
5	149	148	144	52	73	48	7,748	10,804	6,912
6	164	152	141	58	59	46	9,512	8,968	6,486
7	162	146	144	54	48	45	8,748	7,008	6,480
8	106	76	84	63	18	24	6,678	1,368	2,016
9	138	155	147	63	32	28	8,694	4,960	4,116
10	181	186	165	64	37	47	11,584	6,882	7,755
11	139	156	155	60	40	40	8,340	6,240	6,200

装着理由：主たる装着理由を示す。

CO₂ 貯留：静脈血 pCO₂ >50 mmHg。

SpO₂ 低下：SpO₂ <90%，酸素投与の有無は問わない。

No. 1 は HFNC 装着後 48 時間で気管挿管した。

る指標を使用することで、より早期かつ高い精度で呼吸障害が改善しているか否かを判定できるようになる可能性がある。

本検討では、1 例 (表 3, No. 1) で HFNC 装着後に気管挿管を要した。この症例は、在胎 25 週、661 g で出生した早産超低出生体重児であり、もともと RSV による呼吸器感染症が重症化するリスクを有していた (パリビズマブ投与の有無は不明)⁶⁾。さらには今回の入院以前に気管支喘息と診断されてもいた。ここで同症例の「脈拍×呼吸数」を経時的に追っていくと (図 2-C)、酸素や dl-イソプレナリン塩酸塩の持続吸入、プレドニゾロンの経静脈投与などによる治療がある程度奏功し、入院直後と比較すると HFNC 装着直前には 4,500 (回/分)² 程度まで低下した。それに

も関わらず、陥没呼吸の増悪や呼気延長の残存など理学所見は悪化しており、静脈血ガスでも pCO₂ 貯留を認めたため HFNC を装着した。しかし、HFNC 装着直前と比較して装着後 8 時間以降は 6,800-7,500 と横ばいから増加の経過を辿っている。このような経過を辿ったことから、本症例では結果として HFNC 装着 48 時間後に気管挿管へ踏み切ったが、「脈拍×呼吸数」の改善がないことを目安にすれば HFNC 装着 24 時間以内、つまり実際よりも一病日早く呼吸補助療法を強化できた可能性がある。本症例のように RSV が重症化しやすいとされる基礎疾患をもつ症例や、入院時すでに気管支喘息と診断されている症例に HFNC 療法を導入する場合、HFNC 装着直前と比較して装着後早期に「脈拍×呼吸数」が改善し

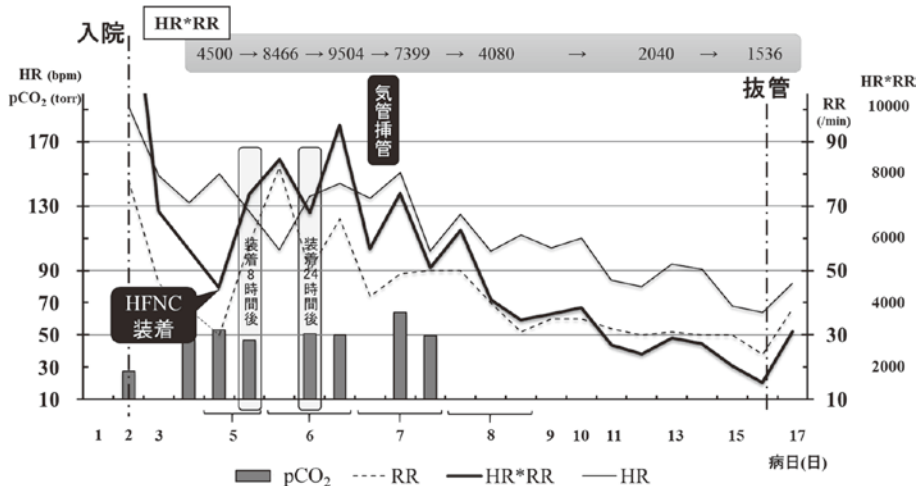


図 1. HFNC 装着後に気管挿管を要した症例の治療経過
 pCO₂: 静脈血ガスで測定, RR: 呼吸数, HR: 脈拍, HR×RR: 脈拍×呼吸数, (回/分)². 第 2 病日に入院し第 5 病日 (入院 4 日目) に HFNC を装着した. HFNC 装着翌日の第 6 病日には RR (点線) が低下し, HR (細い実線) と静脈血 pCO₂ は横ばいで推移している. しかしこの間も, HR×RR (太い実線) は, 4,500 → 8,466 → 9,504 と経時的に上昇している.

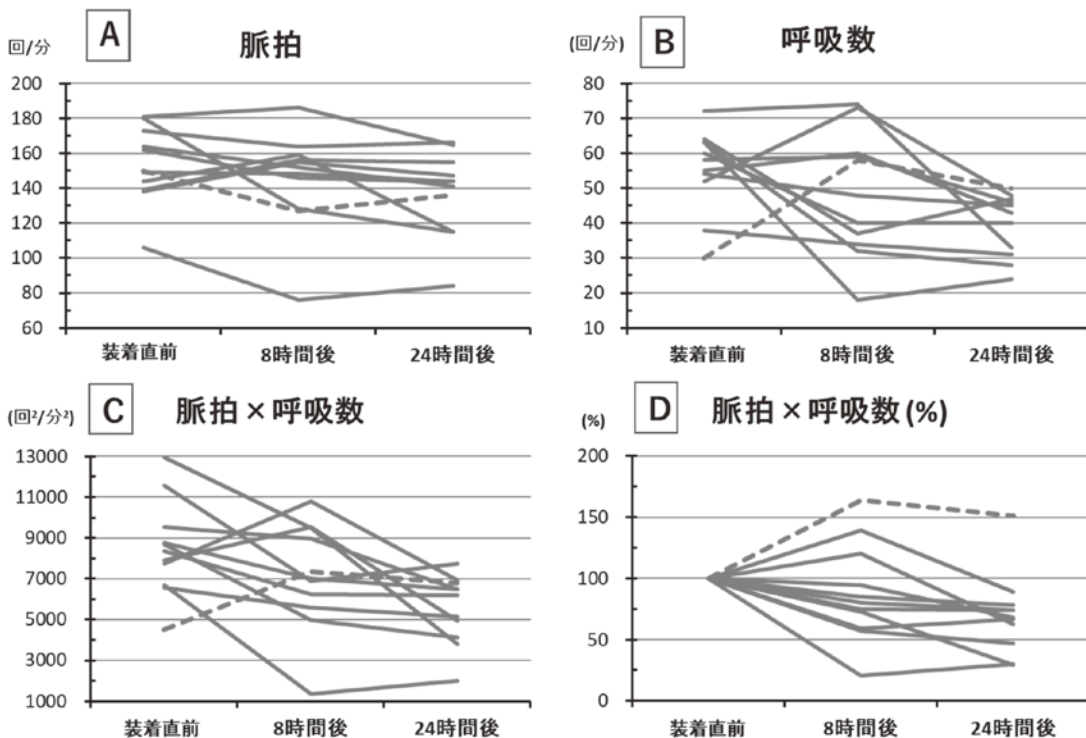


図 2. HFNC 装着例における HFNC 装着前後の脈拍および呼吸数の推移
 A: HFNC 装着直前, 装着 8 時間後および装着 24 時間後の脈拍の推移. 気管挿管例を破線で示す (B ~D も同じ). B: 呼吸数. C: 脈拍×呼吸数. D: 装着直前の脈拍×呼吸数を 100% とした時の HFNC 装着後各時点での変化率. 気管挿管例 (破線) は HFNC 24 時間後にも 100% を超えている.

なければ、気管挿管を含め速やかに呼吸補助を強化する必要があると考えられた。

本検討では、HFNCを装着した11例すべてで合併症を認めず、7症例が一般病棟でHFNCを使用できた。HFNC装着時には過剰な圧がかかることによる気胸や縦隔気腫、持続的な陽圧換気による胃食道へのガス充満による嘔吐や誤嚥などの合併症に注意が必要とされており¹⁾、一般病棟での使用に踏み切れていない医療施設も多々あると推察されるが、本検討からは一般病棟でも安全にHFNCが使用できると考えられた。また、6ヵ月未満の低年齢にHFNCを装着する傾向にあったが、カヌラサイズを選択により体格に左右されずにHFNCを使用できた。

本検討の限界として、後方視的検討であること、HFNC装着例が少なかったこと、HFNC装着直前と装着後の評価のタイミングや評価項目（バイタルサイン、静脈血pCO₂）が統一されていなかったことが挙げられる。より詳細にHFNCの効果を検証するには、前方視的検討やHFNC装着例の蓄積が必須である。また、HFNC装着後の初回評価は1時間以内に行うといったように、事前に評価のタイミングを定めて検討することで、より早期にHFNC装着の効果があるか否かを評価できるようになるかもしれない。

結 語

RSV罹患児では、特に重症化しやすいとされる生後6ヵ月未満でHFNCを装着する傾向にあり、大多数で有効だった。装着前後の「脈拍×呼吸数」の変化に着目することによりHFNC装着が有効か否かを早期に判定できる可能性が示された。

文 献

- 1) 川口 敦 他：小児の経鼻高流量療法の潜在的利点と欠点. 日小児学誌 **8** : 1287-1294, 2018
- 2) 岩井郁子 他：小児呼吸不全に対するネーザルハイフロー（HFNC）の適応と限界～当院で気管挿管を導入した症例の検討～. 日小児救急医学会誌 **3** : 392-395, 2018
- 3) Hyun CW et al. : High-flow Nasal Cannula Therapy for Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Adults. Intern Med **54** : 2307-2313, 2015
- 4) 日本小児アレルギー学会：第2章-3 診断. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017, 協和企画, 東京, pp. 29-32, 2017
- 5) 仁志田博司：第13章-B 新生児の呼吸整理と特徴. 新生児学入門 第3版, 医学書院, 東京, pp. 227-236, 2008
- 6) 中澤 誠 他：先天性心疾患児におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン. 日小児循環器会誌 **1** : 60-62, 2005