

肺血流量増加型先天性心疾患に対する 低酸素濃度ガス吸入療法のてびき

成育医療研究委託事業（１７公－５）

肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の
効果と安全性に関する基礎的・臨床的研究

主任研究者：石澤 瞭、磯田 貴義

（2005 年 4 月－2008 年 3 月）

執筆者 一覧

国立成育医療センター第一専門診療部	循環器科	石澤 瞭
国立成育医療センター第一専門診療部	循環器科	磯田 貴義
国立循環器病センター小児循環器診療部		越後 茂之（現：えちごクリニック）
国立循環器病センター小児循環器診療部		黒寄 健一
静岡県立こども病院循環器科		小野 安生
京都府立医科大学大学院循環器病態学		濱岡 建城
東京女子医科大学循環器小児科		山村 英司
榊原記念病院小児科		畠井 芳穂（現：東京北社会保険病院）
榊原記念病院小児科		嘉川 忠博
山梨大学大学院医学工学総合研究部		杉山 央（現：国立循環器病センター）
山梨大学大学院医学工学総合研究部		星合 美奈子
国立成育医療センター周産期診療部	新生児科	伊藤 裕司
福井県立大学看護福祉学部 福井大学医学部小児科		齋藤 正一
北野病院 小児科循環器部門		渡辺 健
国立循環器病センター小児循環器診療部		平田 拓也
国立循環器病センター小児循環器診療部		吉敷 香菜子
静岡県立こども病院循環器科		金 成海
京都府立医科大学大学院循環器病態学		問山 健太郎
東京女子医科大学循環器小児科		石井 徹子
国立成育医療センター第一専門診療部	循環器科	金子 正英
国立成育医療センター周産期診療部	新生児科	塚本 桂子
国立成育医療センター周産期診療部	新生児科	高橋 重裕

目 次

まえがき	
酸素投与から、低酸素濃度ガス投与への 変遷 について	・・・ 1
[1] 成育医療研究委託事業 最終成果報告書	・・・ 3
[2] 低酸素濃度ガス吸入療法の有効性、安全性の評価のための多施設共同臨床試験	・・・ 9
(1) 多施設共同臨床試験の計画とプロトコール作成	
(2) 多施設共同臨床試験の結果のまとめ	
資料 1 多施設共同臨床試験のプロトコール	
資料 2 症例報告用紙	
[3] 低酸素濃度ガス吸入療法についてのシステム理論からの考察	・・・ 36
[4] 低酸素濃度ガス吸入療法の本邦での現状（アンケートによる全国の実態調査）	・・・ 49
a) 小児循環器医療施設	
b) 新生児医療施設	
[5] 低酸素濃度ガスの投与システム	・・・ 72
a) 低酸素回路と低酸素モニター方式に関する研究	
b) 低酸素ガス吸入療法の吸入方法に関する研究	
c) 低酸素濃度ガス投与システムシステムに関する推奨	
[6] 低酸素濃度ガス吸入療法の臨床での実際（各施設での後方視的症例の検討）	・・・ 82
a) 人工呼吸管理下における低酸素濃度ガス吸入療法により術前管理に関する研究	
b) 左心低形成症候群に関する低酸素濃度ガス吸入療法の導入による術前管理の変遷に関する研究	
c) 低酸素ガス吸入療法による術前管理と血行動態指標に関する研究	
d) 低酸素ガス吸入療法の効果判定のための評価法に関する研究	
e) 低酸素濃度ガス吸入療法の NICU における安全な施行に関する研究	
[7] 低酸素濃度ガス吸入療法後の肺高血圧	・・・ 98
a) 低酸素濃度ガス吸入療法後の遠隔期肺高血圧に関する検討	
b) 低酸素濃度ガス吸入療法後の肺高血圧に関する文献的考察	
[8] 低酸素濃度ガス吸入療法の神経学的な影響	・・・ 102
a) 低酸素ガス吸入療法における組織酸素運搬能に関する研究	
b) 低酸素濃度ガス吸入療法の成長・発達に及ぼす影響に関する研究	

[9] 低酸素濃度ガス吸入療法を有効かつ安全に施行するための提言

・・・114

共通のガイドライン、施設の基準、危機管理マニュアル

資料 3. 説明書と承諾書 (東京女子医科大学)

資料 4. 説明書と承諾書 (国立循環器病センター)

資料 5. 説明書と承諾書 (国立成育医療センター)

資料 6. 低酸素濃度ガス吸入による低酸素性肺血管収縮療法について
危機管理マニュアル (国立成育医療センター NICU)

資料 7 学会発表抄録

1) 石井徹子 他：人工呼吸器装着中の窒素による低酸素療法.

第 42 回日本小児循環器学会学術集会 2006 年 7 月. 於 愛知 (名古屋).

2) 山村英司 他：人工呼吸器使用例での低酸素換気療法の問題点 2.

第 42 回日本小児循環器学会学術集会 2006 年 7 月. 於 愛知 (名古屋).

3) 伊藤裕司 他：本邦における肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の現状.

第 52 回日本未熟児新生児学会学術集会. 2007 年 11 月. 於 香川 (高松).

4) 平田拓也 他：肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する検討.

第 44 回日本小児循環器学会学術集会 2008 年 7 月. 於 福島 (郡山).

5) 吉敷香菜子 他：本邦における肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の実態—厚生労働省成育医療研究委託事業アンケート調査—. .

第 44 回日本小児循環器学会学術集会 2008 年 7 月. 於 福島 (郡山).

6) 齋藤正一 他：肺血流増加型の単心室循環における肺循環と体循環の血流量関係.
低濃度酸素吸入療法の効果に関する考察.

第 44 回日本小児循環器学会学術集会 2008 年 7 月. 於 福島 (郡山).

7) 問山健太郎 他：肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素ガス吸入療法 (N2 療法) 中の脳内酸素飽和度に関する検討.

第 44 回日本小児循環器学会学術集会 2008 年 7 月. 於 福島 (郡山).

8) 伊藤裕司 他：肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する検討 (成育医療研究委託事業：石澤・磯田班).

第 53 回日本未熟児新生児学会学術集会 2008 年 10 月 於 北海道 (札幌).

資料 8. 低酸素濃度ガス吸入療法に関する文献リスト

あとがき

・・・

酸素投与から、低酸素濃度ガス投与への変遷について

山村 英司（東京女子医科大学）

先天性心疾患の治療は長足の進歩を遂げている。しかし、新生児期に発症する多くの心疾患は重症であり、手術治療も大きなリスクを伴っている。そのリスクを少しでも下げするため、術前を管理する循環器小児科医や新生児科医は、術前状態の改善、維持、悪化の予防に苦心してきた。その結果、肺血管のトーンスをコントロールすることが重要であり、かつ有効であることが明らかとなった。酸素の肺血管に対する反応性に関する歴史は古い。酸素による肺血管拡張のみならず、低酸素による肺血管収縮は、臨床上是慢性肺疾患での肺高血圧、生理学的には体血管抵抗が低酸素により低下することとの対比として研究されてきた。1950年代には乳児期の肺血管が低酸素ガス吸入により収縮することが確認されている。実験的には肺胞の酸素分圧を低下させることにより秒単位で肺動脈圧が上昇することが示されている。

先天性心疾患の治療として低酸素換気が使用され始めたのは1990年代前半からである。それ以前は、先天性心疾患であっても酸素が投与されることも多かった。総肺静脈還流異常の新生児がチアノーゼがあるという理由で酸素投与され重度の肺鬱血を呈したり、大きな心室中隔欠損の気道感染に伴う呼吸不全に酸素を投与して呼吸不全がかえって進行したりなどの臨床経験が重ねられ、先天性心疾患に対する酸素投与の **adverse effect** が明らかとなってきた。動脈管への影響も含め、‘新生児期の先天性心疾患には安易に酸素を投与しないように’ という啓蒙が1990年前後に循環器小児科医から新生児科医へ発信された。

1980年ごろまでは、大動脈縮窄複合を初めとした動脈管に体循環を依存する疾患は、発見の経緯が動脈管の閉鎖機転によるショック状態であることが多く、多臓器の障害をきたした状態で手術に望んでいた。1980年代後半には動脈管の再開存や確保あるいは維持するプロスタグランジン製剤が発売された。これにより、ショックから回復する時間を手術前に稼ぐことができるようになった。一方で、この待機の時間にプロスタグランジン自体の肺動脈拡張作用や生理的な肺血管抵抗の低下とともに高肺血流による循環不全に陥るあるいは回復しない場合も経験された。結局、術前状態が回復する前に手術に向かわざるを得ない症例があった。この高肺血流病態に対する次なる治療として、強力な肺血管収縮効果のある二酸化炭素を高める治療が試みられた。呼吸器回路の死腔を増やしたり、換気回数を減らしたりなどの工夫がされたが、かえって患児の呼吸数を増大させる結果となった。筋弛緩薬を用いることで完全な調節呼吸とする治療は今でも有効な治療ではあるが、長期に使用できる方法とはいえなかった。

海外では、同時期に心臓移植医療の進歩とともに左心低形成症候群などの重症心疾患に対する移植までのつなぎの医療として、低酸素換気療法が行なわれていた。日本の低酸素換気療法に関しては、1996年に八代らが左心低形成症候群の術前管理で1例報告し、2000年に朴らが31例の治療効果を報告した時点がスタートである。単心室血行動態のみならず二心室心でも有効な治療法であり、肺血流増加に起因する重度の循環不全に陥った症例に対して、低酸素換気療法を行うことにより、尿量の増加や代謝性アシドーシスの改善などの循環の指標のみでなく、心機能の改善や弁逆流の減少がみられ、手術成績を改善しうることがわかった。また、循環不全に伴う重度の合併症（不整脈や壊死性腸

炎など)を改善せしめ、ショックや合併症から回復し、待機的に手術が行えるようになった。

国内の先天性心疾患を診療する循環器専門施設では、低酸素換気療法が先天性心疾患における新生児期の術前管理の一翼を担う治療として確立した。その使用に当たっては、当初は人工呼吸器管理を要する重症例での使用に限られていた。有効性が明らかとなり、投与法もヘッドボックスや鼻カヌーを用いた方法などが工夫され、患者への負担の少ない治療法としてさらに進歩している。しかし、その安全性を検討または検証した報告はない。また、投与できる低酸素はどの濃度まで可能か、指標とすべき項目は何か、疾患により管理をかえるべきかなど、治療の目安は専門施設の経験によって行なわれているのが現状である。

一方、低い酸素濃度のガスを投与すること、実際に患者の酸素分圧(酸素飽和度)を低下せしめる治療であることから、中枢神経系・発達を含めた全身への影響、肺高血圧の遷延による将来の治療への影響について関心を持たざるを得ない。

これらを踏まえて、成育医療研究委託事業「肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する基礎的・臨床的研究」(17公-5)(主任研究者 石澤 瞭、磯田貴義)が平成17年度から3年間にわたり実施された。この冊子では、研究班での研究成果をもとに、低酸素換気療法の現状と、その安全性、有効性の評価(方法・基準)について、本療法を施行する際の手引きとなるようにまとめた。今後も臨床経験の積み重ねと研究の進歩により、低酸素換気療法の意味、重要性や危険性が明らかとなってくれば、本手引きも改めて検討する必要があるだろう。現状をご理解いただき、先天性心疾患の診療にお役立ていただき、患児の将来を含めた予後に寄与できることを期待する。

[1] 成育医療研究委託事業 最終成果報告書

課題番号：17公-5

課 題 名：肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する基礎的・臨床的研究

主任研究者：磯田 貴義 石澤 瞭（国立成育医療センター 第1専門診療部 循環器科）
分担研究者：伊藤 裕司（国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科）

（研究実績の要約）

肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法（本療法）は肺血管抵抗を増加させることで、肺血流量を減少させ体血流量を増加させ、状態の改善と安定化を可能とする治療法であるが、その効果と安全性については十分な検討はなされていない。そこで本研究では、本療法の有効性と安全性を検討する目的で [1] 本療法の本邦での現状についての実態調査、[2] 本療法の有効性と安全性を評価するための前方視的多施設共同臨床試験、[3] 本療法の施行にあたって関連する問題点に関しての研究と、安全に施行する上での提言、を行った。

[1] 本療法の本邦での現状についての実態調査

[方法] 本療法の本邦での現状を把握するために、日本小児循環器学会評議員が所属する施設および大学病院 232 施設を対象に郵送によりアンケート調査を行った。[結果] 最終集計では、調査票を送付した 232 施設のうち 158 施設（68%）から回答が得られた。低酸素濃度ガス吸入療法を実施した経験がある施設は 55 施設（35%）であった。患者・家族から文書による承諾を得ているのは 36 施設（66%）で、46 施設（84%）では危険性や悪影響の可能性についても説明されていた。低酸素濃度ガスの作成は、64%で空気回路の途中に純窒素ガスを接続し混合しており、窒素供給源は、窒素ガスボンベが 69%で、投与方法は人工呼吸器 93%、ヘッドボックス 58%、鼻カニューラ 36%、クベース 15%であった。吸入酸素濃度調節の最重視基準は SpO₂ が最も多かった。インシデントの経験のある施設は 19%であった。[考察] より安全で確実な施行方法の検討、及び施行基準作成の必要性が示唆された。

[2] 本療法の有効性と安全性を評価するための前方視的多施設共同臨床試験

[方法] 本療法の有効性と安全性を評価する目的で、多施設共同臨床試験による、非盲検・非対照での前方視的観察研究を行った。対象は 2005/11/11 から 2008/03/31 に登録された肺血流量増加型先天性心疾患 41 症例で、術前の状態安定化の目的で低酸素濃度ガス吸入療法を施行し、その前後での尿量の変化や、手術到達率により本療法の有効性を評価した。[結果] 41 症例の中央値での出生体重 2900g、在胎週数 38 週、本療法施行開始時期生後 5 日、本療法施行期間 4 日、吸入方法は気管内挿管によるもの 16 例、ヘッドボックスによるもの 7 例、鼻カニューラによるもの 18 例であった。本療法の開始により、尿量は開始前に比して開始後 24 時間、48 時間の時点で有意に増加していた。有効性は、病態の改善（開始前後の尿量が 0.5ml/kg/hr 未満から 0.5ml/kg/hr 以上になった）、あるいは、病態の安定化（開始前尿量が 1ml/kg/hr 以上であった症例で、開始後尿量が 1ml/kg/hr 以上が 48 時間以上で持続した）を認めた場合を有効と定義したところ、41 症例中 32 例（78%）で有効であった。術前尿量が 0.5ml/kg/hr 以上に維持できた手術到達例は、41 例中 35 例（85%）であった。短期的に

IVH、PVL などの神経学的有害事象を認めた症例はなかった。[考察] 肺血流量増加型先天性心疾患に対する術前の状態の改善・安定化を目標とした本療法の有効性と安全性が証明された。

[3] 本療法の施行にあたって関連する問題点に関しての研究と、安全に施行する上での提言

3 年間の研究成果をもとに、本療法を有効かつ安全に施行する上での提言を行った。

1. 研究目的

肺血流量増加型先天性心疾患においては多量の血液が肺へ流れ、そのため体血流量が減少して全身状態が悪化し、最悪の場合ショック状態になることがある。このような病態に対して低酸素濃度ガス吸入療法（本療法）により肺血管抵抗を増加させると、肺血流量の減少、体血流量の増加が生じ、状態の改善と安定化が可能となると報告されてきた。本療法の効果が臨床研究にて十分に証明できれば、プレショック状態を回避したり、あるいは陥ったプレショック状態から離脱し、術前の全身状態を改善し安定した状態での手術待機が可能となり、その結果、手術成績の向上と術後の QOL 改善に大きく貢献することが期待できる。しかし、本療法の効果と安全性については十分な検討がなされているとはいえない。そこで、本研究では、肺血流量増加型先天性心疾患に対する本療法の有効性と安全性について、基礎的・臨床的検討により、そのエビデンスを確立し、本療法を有効で安全に施行するための提言を行うことを、目的とした。

その目的のため、本研究では、以下のような 3 つを研究の柱とした。

[1] 本療法の本邦での施行実態を調査し、現段階での本療法の現状と問題点を把握する。

[2] 本療法の有効性と安全性を評価するための前方視的多施設共同臨床試験を企画・実施し、本療法の有効性と安全性に関してエビデンスを確立する。

[3] 本療法の具体的な施行に当たっての問題点を明らかにして、それぞれの問題点に関して検討し、本療法を有効かつ安全に施行するための現段階での提言を行う。

[1] [2]については、研究班の全体研究として施行し、[3] に関しては、分担研究として施行して最終的な提言を班全体としてまとめた。

[3] の具体的な分担研究の項目は、A) 生体システム理論による本療法の理論的な効果の証明 B) 本療法の施行システムについての研究 C) 本療法の効果の評価指標についての研究 D) 本療法の肺高血圧症併発の危険性に関する研究 E) 本療法の中樞神経系への影響についての研究 とした。

2. 研究組織

分担研究者	所属施設
黒寄 健一	国立循環器病センター
伊藤 裕司	国立成育医療センター
濱岡 建城	京都府立医科大学
山村 英司	東京女子医科大学
嘉川 忠博	榊原記念病院
小野 安生	静岡県立こども病院
星合 美奈子	山梨大学大学院

3. 研究成果

[1] 小児循環器関連施設における低酸素濃度ガス吸入療法の実態調査

[目的] 本邦における肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の現状を把握し、その問題点などを明らかにする。

[方法] 日本小児循環器学会評議員が所属する施設および大学病院 232 施設を対象に、郵送により調査票形式による調査を行った。

[結果] 最終集計では、調査票を送付した 232 施設のうち 158 施設 (68%)から回答が得られた。

低酸素濃度ガス吸入療法を実施した経験がある施設は 55 施設 (35%) で、将来施行を予定している施設は 28 施設 (18%) であった。合計すると半数以上の施設で既に吸入療法を行った経験があるか今後実施を予定している状況にあった。患者・家族ヘインフォームドコンセントについては、説明後に文書による承諾を得ているのは 36 施設 (66%)、口頭による説明を行い文書による承諾を得ていないのは 18 施設 (33%) で、説明をしていないのは 1 施設 (2%) であった。46 施設 (84%) では危険性や悪影響の可能性についても説明がなされていた。低酸素濃度ガスの作成は、64% で空気流回路の途中に純窒素ガスを接続し混合、専用ブレンダー使用は 13% であった。窒素供給源は、窒素ガスボンベが 69%、壁配管は 5%。投与方法は人工呼吸器 93%、ヘッドボックス 58%、鼻カニューラ 36%、クベース 15% であった。吸入酸素濃度調節の最重視基準は SpO₂ が最も多かった。インシデントの経験は 19% に認めた。

[考察] より安全で確実な施行方法の検討、及び施行基準の作成が必要と思われた。

[2] 有効性・安全性についての多施設共同臨床試験 (前方視的観察研究)

[目的] 非盲検・非対照臨床試験による前方視的観察研究を行い、本療法の有効性の検討と、安全性の確認を行なう。

[方法] 対象は 2005/11/11 から 2008/03/31 に研究班に参加した 7 施設から登録された肺血流量増加型先天性心疾患 41 症例で、これらの症例に対して、術前の状態安定化の目的により低酸素濃度ガス吸入療法を施行し、その前後での尿量の変化や、安定した状態での手術到達率により本療法の臨床的な有効性を評価した。

[結果] 41 症例の出生体重 2900g (1492-3760g)、在胎週数 38 週 (31-42 週)、本療法施行開始時期生後 5 日 (1 時間-67 日)、本療法施行期間 4 日 (5 時間-27 日)、吸入方法は気管内挿管によるもの 16 例、ヘッドボックスによるもの 7 例、鼻カニ

ューラによるもの 18 例であった。本療法の開始により、尿量は開始前に比して開始後 24 時間、48 時間の時点で有意に増加していた (2.6 ± 1.9 vs. 4.3 ± 2.6 , 4.4 ± 2.3 ml/kg/h)。呼吸数は、本療法開始前が 60/min 以上の症例では、開始後 6 時間で有意に低下していた。有効性は、病態の改善 (開始前尿量が 0.5ml/kg/hr 未満であったのが、開始後 0.5ml/kg/hr 以上になった場合)、あるいは、病態の安定化 (開始前尿量が 1ml/kg/hr 以上であった症例で、開始後尿量が 1ml/kg/hr 以上の持続期間が 48 時間以上であった場合) を認めた場合を有効と定義したところ、41 症例中、32 例 (78%) で有効であった。また、術前尿量が 0.5ml/kg/hr 以上に維持できた手術到達例は、41 例中 35 例 (85%) であった。また、IVH、PVL などの神経学的有害事象を認めた症例はなかった。

[考察] 肺血流量増加型先天性心疾患に対する術前の状態の改善・安定化を目標とした本療法は、有効かつ安全であると思われた。

[3] 本療法の施行にあたって関連する問題点に関しての研究と、安全に施行する上での提言

A) 生体システム理論による本療法の理論的な効果の証明

a) システム理論からの考察——齋藤正一 (福井大学)

単心室並列循環のモデルを用いてのシステム理論による検討を行った。肺血流量の減少が動脈血酸素飽和度に与える影響についての検討では、肺血流過剰の状態 ($Q_p/Q_s > 1$) にあるとき、動脈血酸素飽和度の低下は緩やかであり、急峻に低下するのは $Q_p/Q_s < 1$ となるところである。これは本療法を施行する際には、動脈血酸素飽和度をモニターしながら徐々に FiO₂ を下げてゆき、飽和度低下の差分が増し始めるところを限界とみなせるということを示唆している。肺血流量の減少が全身の酸素供給量に与える影響についての検討では、心拍出量/体血流量/仕事量

のいずれが一定であっても、酸素供給量が増加、あるいは心負荷は軽減することが予想され、低酸素濃度ガス吸入療法による肺血流量の制限は生体に有利に働くことが証明された。

B) 本療法の施行システムについての研究

a) 低酸素ガス吸入療法の吸入方法に関する研究——山村英司（東京女子医科大学循環器小児科）

本療法を人工呼吸器で施行する場合に窒素ガスの混合部位や加湿による吸入酸素濃度への影響は少ないが、終末呼気圧や換気圧が高いときには吸入酸素濃度は算出される推定値よりも高くなった。これは、陽圧換気管理下では窒素ガスの接続部位での流量が減少し、回路内酸素濃度が上昇することが判明した。経鼻カヌラに関しては使用方法と使用窒素の濃度が施設間に違いがあり、安全性の検討が必要であった。純窒素を微流量で一側の鼻にのみ吸入させる場合には、安全性に関して理論的には 0.1L/min 単位で調節が可能であれば咽頭部での酸素濃度の変動幅 1%前後で調節可能であり、0.5L/分以下の低流量での使用を厳守する必要がある。純酸素の直接吸入では、流入側鼻の酸素分圧が極度に低下するため、十分な注意が必要であることも示唆された。今後も窒素ガス投与法の統一化と安全性に関する検討をさらに続けている必要がある。

b) 低酸素回路と低酸素モニター方式に関する研究 —— 星合美奈子（山梨大学医学工学総合研究部）

窒素ガス吸入による低酸素療法を安全に施行するには、安定したガスの供給と、酸素濃度の連続モニターが必要になる。そのためには回路や人工呼吸器の違いにおける酸素濃度の安定性を検討することが重要である。分担研究では人工呼吸器を用いた閉鎖回路と鼻カニューラ等を用いた開放回路で酸素濃度の安定性を評価した。

さらに、従来から使用されている医療機器では低酸素療法に必要な機能が十分に装備されていないため、低酸素療法に必要な条件を備えた窒素空気ガス混合器と高精度酸素濃度モニターを製作した。製作した機器を実際に臨床で使用し（4 例）、安定した低酸素療法が施行可能であることが証明された。

C) 本療法の効果の評価指標についての研究

a) 低酸素ガス吸入療法の効果判定のための評価法に関する研究 —— 磯田貴義、伊藤裕司（国立成育医療センター）

肺血流増加型先天性心疾患の 11 例に対して窒素ガス吸入による低酸素ガス吸入療法を実施し、効果判定のための評価法を検討した。血行動態の破綻したショック例では、バイタルサイン、血液ガス、超音波による血流評価の全てにおいて改善が見られた。血行動態の比較的安定している例では、酸素飽和度、呼吸数、尿量、超音波による動脈管右左／左右短絡血流比の 4 項目で改善が得られた。血液ガスでは乳酸値の改善傾向が認められた。

D) 本療法の肺高血圧症併発の危険性に関する研究

a) 新生児期に施行した低酸素濃度ガス吸入療法が遠隔期の肺血管抵抗に及ぼす影響に関する研究——渡辺 健、黒寄健一、越後茂之（国立循環器病センター小児科）

新生児期で本療法を施行した症例で、目標手術が施行される遠隔期での肺血管抵抗の値に関して検討した。全 53 症例を対象とした評価では、平均 1.27 歳の時点で肺血管抵抗は平均 1.67 単位・ m^2 であった。このうち将来の二心室修復術候補では平均 1.06 歳の時点で肺血管抵抗は平均 1.66 単位・ m^2 であったのに対して、Fontan 手術候補では平均 1.50 歳の時点で肺血管抵抗は平均 1.68 単位・ m^2 と両者に差はなかった。新生児期に施行した低酸素濃度ガス吸入療法においては、

目標手術に係わらず、その適応を直接左右するような肺血管抵抗の上昇を招いた症例はなかった。

E) 本療法の中樞神経系への影響についての研究

a) 低酸素ガス吸入療法における組織酸素運搬能に関する研究 --- 濱岡建城（京都府立医科大学大学院）

低酸素濃度ガス吸入療法（本療法）において酸素供給の面から本療法の効果と安全性を明らかにすることを目的として、主要 vital sign（体圧、時間尿量、SpO₂）、採血（血液ガス、生化学）、組織酸素供給量の算出、近赤外線分光法（Near infrared spectroscopy）による脳組織酸素飽和度（rSO₂）、頭部エコーによる中大脳動脈血流パターンを測定し、特に脳へ酸素供給の変化を検討した。結果は中大脳動脈の血流パターンが本療法開始後に改善し脳循環血液量が増加し、脳 rSO₂ は嫌気性代謝に変わる 40%以下になることがなかった。これらより、本療法によって脳に対する酸素供給は低下しないと考えられた。

b) 低酸素濃度ガス吸入療法の成長・発達に及ぼす影響に関する研究 --- 嘉川忠博（榊原記念病院）

低酸素濃度ガス吸入療法の遠隔期の中樞神経系への影響を明らかにするため、新生児・乳児を対象として発達検査を施行した。中期遠隔期（3才まで）23例での身体発育、神経学的異常所見、発達指数を対照群と比較し有意な差は認めなかった。低酸素濃度ガス吸入療法の発育及び発達への影響は少ないものと考えられる。

F) 本療法を有効かつ安全に施行するための提言

今後の本療法を有効かつ安全に施行する上でガイドとなるように、本研究での班全体研究の

成果、および、各分担研究の最終結果に基づいて、本療法を有効かつ安全に施行するための提言を行った。

4. 研究目標の達成度

[1] 本邦での本療法の現状実態調査：調査を実施し、その集計・検討を終了して、すでに関連各学会で発表を終了している。今後、論文化の予定である。

[2] 本邦での本療法の有効性・安全性を検討する多施設共同臨床試験：多施設共同臨床試験のプロトコル作成、各参加施設での倫理委員会の承認作業、臨床試験の実施、臨床試験の集計とデータ解析を、3年間で終了し、本年度、関連各学会で、臨床試験の結果報告を行ない、論文化の予定である。

[3] 本療法の施行にあたって関連する問題点に関しての研究と、安全に施行する上での提言：分担研究によって、A)～E)のそれぞれのテーマについて検討を行った。A), B), C)に関しては分担研究の内容をもとに、本療法を有効かつ安全に施行するための提言を作成した。D), E)に関しては、分担研究での現段階の評価では、本療法の流布に障害となるような結果はなかったが、今後も慎重に検討していく必要があると思われる。

以上のように、[1] [2] [3]それぞれに関して十分その目標を達成することができた。

5. 研究成果の学術的意義、発展性及び厚生行政に対する貢献度

本療法に関しては、国内はもとより国際的にも、多施設臨床試験の報告は少ない。とくに、本邦においては、これまで、その実態把握もなされたことはなく、さらに多施設臨床試験の実施も今回が初めてである。今回の研究によって、[1] 本邦での本療法の実施の実態が明らかとな

り、その問題点が明らかとなった点は、今後の本療法に関しての安全性を検討していく上では、有用な基礎データの集積ができた。[2] 本療法に関する本邦での初めての多施設臨床試験が実施でき、その結果より本療法の有効性と安全性を証明するエビデンスが得られた。[3] 本療法の実施に伴い、その安全性や有効性を確保するための、施設基準や施行方法についての提言を作成することができ、今後、本療法を本邦で流布していく上での基礎が確立された。

これらの点は、学術的には非常に価値の高いことと思われ、さらに、厚生行政上も重要な意義があると思われる。それは、本療法はまだ保険認可はなされていない療法であり、今回の研究によって、保険認可に向けての申請を十分可能とする情報を得ることができたからである。

6. 研究内容の倫理面への配慮

本研究の実施にあたり、各医療機関において倫理委員会の承認後に多施設共同の前方視的研究を行ったが、全施設で本研究の実施について倫理委員会の承認を得て実施した。また、研究実施にあたっては、各省庁が定める法律・省令・倫理指針等のほか、各施設の倫理委員会の承認条件を遵守して研究を実施した。

7. 該当研究分野における現在の周辺状況

本療法の臨床的な意義に関しては、以前より小児循環器医学領域、新生児医学領域での関心が高まってきていた。本研究結果の公表後、本療法の普及に拍車がかかる傾向にあると思われる。従って、本療法の保険認可の申請や、有効かつ安全に施行する上での指針の作成が急務となってきている。

8. 研究業績

[学会発表]

1) 伊藤裕司 他：本邦における肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の現状. 第 52 回日本未熟児新生児学会学術集会. 2007 年 11 月. 於 香川 (高松) .

2) 平田拓也 他：肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する検討. 第 44 回日本小児循環器学会学術集会 2008 年 7 月. 於 福島 (郡山) .

3) 吉敷香菜子 他：本邦における肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の実態—厚生労働省成育医療研究委託事業アンケート調査—. 第 44 回日本小児循環器学会学術集会 2008 年 7 月. 於 福島 (郡山) .

4) 齋藤正一 他：肺血流増加型の単心室循環における肺循環と体循環の血流量関係. 低濃度酸素吸入療法の効果に関する考察. 第 44 回日本小児循環器学会学術集会 2008 年 7 月. 於 福島 (郡山) .

5) 間山健太郎 他：肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素ガス吸入療法 (N2 療法) 中の脳内酸素飽和度に関する検討. 第 44 回日本小児循環器学会学術集会 2008 年 7 月. 於 福島 (郡山) .

6) 伊藤裕司 他：肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する検討 (成育医療研究委託事業：石澤・磯田班). 第 53 回日本未熟児新生児学会学術集会 2008 年 10 月 於 北海道 (札幌) .

[2] 低酸素濃度ガス吸入療法の有効性、安全性の評価のための多施設共同臨床試験

(1) 多施設共同臨床試験の計画とプロトコール作成

石澤 瞭 (国立成育医療センター)

越後 茂之 (国立循環器病センター)

伊藤 裕司 (国立成育医療センター)

(研究成果の要約) 新生児重症先天性心疾患のなかで、肺血流量増加型先天性心疾患においては多量の血液が肺へ流れ、その分全身の臓器へ供給される血液、すなわち体血流量が減少して全身状態が悪化し、最悪の場合ショック状態になる場合がある。左心低形成症候群(HLHS)など肺血流増加型チアノーゼ型先天性心疾患のほか、動脈管開存など肺血流増加型非チアノーゼ型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法が、肺血管抵抗を増加させて肺血流量の減少をもたらし、この結果体血流増加による組織血流増加が血行動態と全身状態の安定に寄与することが確認されれば、最終的には外科治療やカテーテル治療が必要になるにしても、その実施前の全身状態改善が可能になり安定した状態で待機できる。これによって、手術成績の向上と術後の QOL 改善に大きく貢献することが期待される。しかし、低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性についての検討は十分とはいえず、有効且つ安全な施行の条件についての解明が求められている。

研究班の初年度に行った後方視的検討から今後実施する研究の方向性と目標がより明確になったと考える。まず、分担研究における HLHS を主な対象とする複数の検討では、低酸素濃度ガス吸入療法によって呼吸数や心拍数の減少や尿量の増加など、全身状態は著明に改善した。低酸素濃度ガス吸入療法による脳など組織への影響について、投与酸素濃度が 18～20%では局所酸素飽和度は増加した。また、単一心室疾患における数学モデルの研究で示された動脈血酸素飽和度と肺体血流比の関係を、実際の患者にも当てはめることができれば、簡便な指標で安全な治療を実施できる可能性がある。以上の研究成果から、班全体研究のプロトコールを作成して前方視的観察研究を実施することを決定した。

1. 研究の背景

新生児重症先天性心疾患のなかで、肺血流量増加型先天性心疾患においては多量の血液が肺へ流れ、その分全身の臓器へ供給される血液、すなわち体血流量が減少して全身状態が悪化し、最悪の場合ショック状態になる場合がある。左心低形成症候群(HLHS)など肺血流増加型チアノーゼ型先天性心疾患のほか、動脈管開存など肺血流増加型非チアノーゼ型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法が、肺血管抵抗を増加させて肺血流量の減少をもたらし、この結果体血流増加による組織血流増加が血行動態と

全身状態の安定に寄与することが確認されれば、最終的には外科治療やカテーテル治療が必要になるにしても、その実施前の全身状態改善が可能になり安定した状態で待機できる。これによって、手術成績の向上と術後の QOL 改善に大きく貢献することが期待される。しかし、低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性についての検討は十分とはいえず、有効且つ安全な施行の条件についての解明が求められている。

以下のような、研究班の初年度に行った後方視的検討から今後実施する研究の方向性を検討した。まず、分担研究における HLHS を主な対

象とする複数の検討では、低酸素濃度ガス吸入療法によって呼吸数や心拍数の減少や尿量の増加など、全身状態は著明に改善していることが明らかとなった。低酸素濃度ガス吸入療法による脳など組織への影響について、投与酸素濃度が18～20%では局所酸素飽和度は増加した。また、単一心室疾患における数学モデルの研究で示された動脈血酸素飽和度と肺体血流比の関係を、実際の患者にも当てはめることができれば、簡便な指標で安全な治療を実施できる可能性があることが判明した。以上の研究成果から、班全体研究として、多施設共同による前方視的観察研究を実施することを決定し、プロトコールの作成を行った。

2. 研究目的

本研究の目的は、1) HLHS や心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖などを肺血流増加型チアノーゼ型先天性心疾患のほか、動脈管開存など肺血流増加型非チアノーゼ型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法は、体血流増加をもたらす組織血流増加による血行動態および全身状態の改善と安定に寄与するかを検証すること、2) 低酸素濃度ガス吸入療法が、体血流増加による組織血流増加による血行動態と全身状態の安定に寄与するとすれば、実際の治療において投与室酸素混合ガスの酸素濃度、患者の動脈血酸素飽和度などの指標について、適切な目標値を設定できるか否か。また、その目標値はいくらとすべきかを検討すること、3) 低酸素濃度ガス吸入療法は、合併症なく安全に実施できるかを調査することである。

3. 研究組織

分担研究者 所属施設

黒岩 健一 国立循環器病センター小児科

伊藤 裕司 国立成育医療センター周産期診療部

濱岡 建城 京都府立医科大学発達循環病態学

山村 英司 東京女子医科大学心臓病センター

循環器小児科

嘉川 忠博 榊原記念病院小児循環器科

小野 安生 静岡県立こども病院循環器科

星合美奈子 山梨大学大学院医学工学総合研究部

4. 班全体研究の多施設共同臨床試験プロトコールの作成

初年度の後方視的検討に基づき、前方視的観察研究の多施設共同臨床試験プロトコールを作成した。

以下に、プロトコールの骨子について説明する。

[1] 試験課題名

肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する基礎的・臨床的研究

[2] 試験の目的

肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性を検討する。

[4] 試験のデザイン

中央登録方式による多施設共同非盲検・非対照試験。前方視的観察研究試験。

本療法は、小児循環器専門施設においては高頻度に施行されている療法であり、その有効性に関しては大規模な研究はないが、小規模のパイロット研究ですでに証明されている。従って、対照群をおくこと自体、倫理的には許されがたい状況にあるため、非盲検・非対照試験とした。

[5] 対象

肺血流量増加型先天性心疾患をもつ新生児お

よび乳児で、肺血流量の制限が必要と判断される症例。

本療法は、肺血流量を制限する目的で、心臓手術の術前管理のみならず、術後管理の一つとしても施行されている現状にあり、年齢層も、広く小児にわたっている。しかしながら、本試験では、ある一定の肺血管の反応性を有する時期の症例に対象を限定することで、本療法の効果の判定を一律の基準により行得るようにした。すなわち、対象を、新生児、および乳児の症例に限定した。また、本療法施行の最大の目的は、肺血流量増加による悪化した全身状態を、本療法により肺血流量の制限を行うことで、術前に安定化させることであり、手術施行を目的として本療法を施行する症例を本臨床試験の対象とした。

[6] 目標症例数

目標症例数を、100 症例とした。

ただし、2008 年 2 月に、試験終了前の中間解析を行い、その有効性や安全性の評価により、症例数の調整を行う。

国立循環器病センターでの後方視的検討では、本療法の有効性に関して、尿量、アシドーシス、呼吸条件、手術前の安定性などから総合的に判定すると、有効 63%、無効 9%、不明 27% であった。有効率 65%で、危険率 0.05 で 95%信頼区間の幅を 0.20 とするには、サンプルサイズとしては、85 症例が必要となる計算となる(85 症例で、有効率 65%のときには、95%信頼区間は 54-75%になる)。従って、この有効率を証明するには、最低 85 症例は必要と考え、目標症例数を 100 症例とした。

また、参加施設が 7 施設であり各施設に年間 5 症例前後の症例が期待され、最低 85 症例は到達可能と考えた。

しかし、試験期間終了前の集積症例での中間解析にて、もし、有効率が 85%以上の場合には、95%信頼区間の幅を 0.20 としてもサンプルサイズとしては 49 症例で十分ということになるので、この予想の元に最終の症例数を調整することとした。

[7] 評価項目

A) 主要評価項目

病態の改善、病態の安定、手術到達度 によって、有効性を評価する。

- ・病態の改善、病態の安定 に関して、いずれかで、有効以上の判定を得た症例数の割合をもって、有効率とする。

- ・手術到達度 に関しては、術前死亡や緊急手術に至らず、予定手術・待機手術が可能であった症例の割合で評価する。

B) 副次評価項目

合併症

中枢神経合併症の有無、肺高血圧症の有無を評価する。

C) 評価項目の詳細

主要評価項目としては、病態の改善、病態の安定、手術到達度とする。但し、病態の改善についての評価は、低酸素濃度ガス吸入療法開始前の尿量が 0.5 ml/kg/hr 未満の乏尿のある症例に対してのみ行う。以下に評価のエンドポイントを述べる。

(1) 病態の改善（治療的使用の評価）

(a) 有効：低酸素濃度ガス投与開始 24 時間以内に、以下の項目を満たす場合とする。

- ・尿量 0.5 ml/kg/hr 以上・1 ml/kg/hr 未満

・動脈血ガス base excess -5 以上（持続的な炭酸水素ナトリウム投与がない状態）

（b）著効：低酸素濃度ガス投与開始 24 時間以内に、以下の項目を満たす場合とする。

・尿量 1 ml/kg/hr 以上

・動脈血ガス base excess -5 以上（持続的な炭酸水素ナトリウム投与がない状態）

（2）病態の安定（予防的使用の評価）

（a）有効：48 時間以上から 96 時間未満の時間で、持続して以下の項目を満たす場合とする。

・尿量 1 ml/kg/hr 以上

・動脈血ガス base excess -5 以上（持続的な炭酸水素ナトリウム投与がない状態）

（b）著効：96 時間以上にわたって、持続して以下の項目を満たす場合とする。

・尿量 1 ml/kg/hr 以上

・動脈血ガス base excess -5 以上（持続的な炭酸水素ナトリウム投与がない状態）

（3）到達度

手術到達の有無と術前状態の安定度を調査する。術前状態の安定度は、術前死亡、緊急手術（各施設の基準で緊急性があったと判断した場合）、予定手術のいずれであるか、また術前挿管の有無によって判定する。

副次評価項目としては、合併症 を評価する。

（4）合併症

（a）中枢神経系合併症の有無

・頭蓋内出血、PVE(PVL)：頭部エコーによる評価（経過中、手術直前）

・神経症状：痙攣（四肢の強直を含む）、四肢麻痺、眼球の位置・運動異常など

（b）肺高血圧の有無（生存例のみ対象）

術後 6 から 18 か月の時点における平均肺動脈圧または肺血管抵抗（心臓カテーテル検査によ

る）

・最終手術終了例：平均肺動脈圧 25 mmHg 未満

・その他の症例：肺血管抵抗 5 WU・m2 未満

[8] 試験実施期間

患者登録は、2005 年 11 月 11 日から 2008 年 3 月 31 日までとする。

[9] 選択基準・除外基準

[A] 選択基準

・肺血流量の制限が必要と判断される肺血流増加型心疾患を持つ小児。

・年齢：新生児および乳児。

[B] 除外基準

・すでに低酸素血症が著明な患者（動脈血酸素飽和度で 75%以下）

・術後患者

[10] 試験実施施設（7施設）

- ・国立成育医療センター 循環器科、新生児科
- ・国立循環器病センター 小児科
- ・京都府立医科大学発達循環病態学 小児内科
- ・東京女子医科大学 循環器小児科
- ・榊原記念病院 小児循環器科
- ・静岡県立こども病院 循環器科
- ・山梨大学大学院医学工学総合研究部 小児科

[11] 統括施設

- ・国立成育医療センター 循環器科
- ・国立循環器病センター 小児科

5. 研究内容の倫理面への配慮

本研究の実施にあたり、各医療機関において

倫理委員会の承認を得て多施設共同の前方視的研究を開始することとしているが、すでにいくつかの施設においては本研究の実施について倫理委員会の承認をすでに得て前方視的観察研究を開始している。当然のことながら、研究実施にあたっては、各省庁が定める法律・省令・倫理指針等のほか、各施設の倫理委員会の承認条件を遵守して研究を実施する。

6. 臨床試験の経過

各施設で、倫理申請を行い、倫理委員会の承認を得てもらい、承認終了後、随時臨床試験を開始した。2006年5月末には、全施設で倫理委員会の承認が終了し、症例登録がスタートした。

(2) 多施設共同臨床試験の結果のまとめ

肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性の評価に関する多施設共同臨床試験（前方視的観察研究）

黒寄 健一 平田 拓也（国立循環器病センター）
伊藤 裕司（国立成育医療センター）

（要旨）

肺血流量増加型先天性心疾患に対しての、肺血管抵抗を増加させる目的での低酸素濃度ガス吸入療法に関して、本邦での多施設共同臨床試験を施行し本療法の有効性と安全性を検討した。

【目的】 非盲検・非対照臨床試験による前方視的観察研究を行い、本療法の有効性の検討と、安全性の確認を行なう。

【方法】 対象は 2005/11/11 から 2008/03/31 に研究班に参加した 7 施設から登録された肺血流量増加型先天性心疾患 41 症例で、術前の状態安定化の目的により低酸素濃度ガス吸入療法を施行し、その前後での尿量の変化や、安定した状態での手術到達率により本療法の臨床的な有効性を評価した。

【結果】 41 症例の中央値での出生体重 2900g、在胎週数 38 週、本療法施行開始時期生後 5 日、本療法施行期間 4 日、吸入方法は気管内挿管によるもの 16 例、ヘッドボックスによるもの 7 例、鼻カニューラによるもの 18 例であった。本療法の開始により、尿量は開始前に比して開始後 24 時間、48 時間の時点で有意に増加していた (2.6 ± 1.9 vs. 4.3 ± 2.6 , 4.4 ± 2.3 ml/kg/h)。有効性は、病態の改善（開始前尿量が 0.5ml/kg/hr 未満であったのが、開始後 0.5ml/kg/hr 以上になった場合）、あるいは、病態の安定化（開始前尿量が 1ml/kg/hr 以上であった症例で、開始後尿量が 1ml/kg/hr 以上の持続期間が 48 時間以上であった場合）を認めた場合を有効と定義したところ、41 症例中 32 例（78%）で有効であった。術前尿量が 0.5ml/kg/hr 以上に維持できた手術到達例は、41 例中 35 例（85%）であった。短期的に IVH、PVL などの神経学的有害事象を認めた症例はなかった。

【考察】 肺血流量増加型先天性心疾患に対する術前の状態の改善・安定化を目標とした本療法は、有効と思われた。

1. 背景

肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法は、低酸素濃度ガス吸入により、肺動脈の hypoxic vasoconstriction の機序に基づき、肺動脈を収縮させ肺血管抵抗を増大させることで、増加した肺血流量を制限する方向へ導くという治療法である。肺血流量増加型先天性心疾患においては多量の血液が肺へ流れ、そのため体血流量が減少して全身状態が悪化し、最悪の場合ショック状態になることがある。このような病態に対して低酸素濃度ガス吸入療法（本療法）により肺血管抵抗を増加させると、肺血流量の減少、体血

流量の増加が生じ、状態の改善と安定化が可能となると考えられている。

歴史的には、左心低形成症候群に対する術前の内科的治療法として提唱され、その後、類似の肺血流量増加型先天性心疾患に対する術前内科管理方法として、応用されていった。本邦でも、朴らの報告以降、小児循環器専門施設などで施行されその効果について報告されてきている。しかしながら、本療法の有効性と安全性に関して、多施設臨床試験で評価した研究はこれまでない。

本療法の効果が臨床研究にて十分に証明できれば、プレショック状態を回避したり、あるいは陥ったプレショック状態から離脱し、術前の全身状態を改善し安定した状態

での手術待機が可能となり、その結果、手術成績の向上と術後の QOL 改善に大きく貢献することが期待できる。

そこで、今回、本邦での多施設共同臨床試験を施行し、本療法の有効性と安全性を検討することとした。

2. 目的

非盲検・非対照臨床試験による前方視的観察研究を行い、肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の有効性の検討と、安全性の確認を行なうことを目的とした。

3. 方法

試験デザインと目的

試験のデザインは、中央登録方式による多施設共同非盲検・非対照試験とし、前方視的観察研究を行うこととした。肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の有効性の評価は、本療法の施行前後での尿量の変化や、安定した状態での手術到達率によりその臨床的な有効率を算出することで評価することとした。

対象の選択基準と除外基準

対象は、肺血流量増加型先天性心疾患をもつ新生児および乳児で、肺血流量の制限が必要と判断される 1 歳未満の症例で書面によるインフォームドコンセントをあらかじめ取得できた症例とした。すでに低酸素血症が著明な患者（動脈血酸素飽和度で 75%以下）や、術後症例は除外した。

試験期間と参加施設

2005/11/11 から 2008/03/31 の試験期間に、研究班に参加した 7 施設（国立循環器病センター、京都府立医科大学、東京女子医科大学、榊原記念病院、静岡こども病院、山梨大学医学部、国立成育医療センター）において、肺血流量の制限が必要とされる肺血流量増加型先天性心疾患をもつ新生児・乳児症例を前方視的に登録した。

低酸素濃度ガス吸入療法施行方法

呼吸数の増加（原則として 60 回/分以上）、経皮的酸素飽和度の上昇（原則として 85%

以上）など、患児がショックになる可能性がある場合に、低酸素濃度ガス吸入療法を開始した。

挿管前の場合はヘッドボックスまたはカニューラに、挿管中の場合は人工呼吸器の吸気側に、窒素と空気を混合した低酸素濃度ガスをながした。低酸素ガスの酸素濃度は約 14～18%とする。ただし気管内挿管をしていない状態では、低酸素濃度ガスのほか空気が混入した状態で吸入するため、吸入ガスの酸素濃度は供給する低酸素濃度ガスよりやや高めになることを配慮した。

治療開始後、患児の経皮的酸素飽和度をモニターしながら、徐々に吸入ガスの酸素濃度を下げる。経皮的酸素飽和度の目標値は 80%前後であるが、呼吸数、心拍数、血圧、尿量などの指標から総合的に判断して、吸入ガスの酸素濃度を随時調節した。

できれば、病態が安定化し、尿量が確保できた状態で、手術となるように待機し、術前まで本療法を継続した。病態によっては、担当医の判断で、低酸素濃度ガス吸入療法を中止や再開も可能とした。

測定項目

尿量、経皮的動脈血酸素飽和度、呼吸数、心拍数、血圧、血液ガス分析を、低酸素濃度ガス吸入療法開始前、開始後の時間的経過を追って手術前まで測定した。

尿量は、膀胱カテーテルを留置して、本療法施行前 3 時間の時点から測定を開始し、本療法開始後 48 時間は 1 時間毎、それ以降は 6 時間毎に測定した。他のバイタルサインも同様に測定した。血液ガスの測定は、本療法開始前、開始後 1, 3, 6, 12, 24, 48 時間、および手術直前に測定した。

心エコーを吸入療法施行直前と術後に測定し、頭部エコーを吸入療法施行直前と術前に施行した。また、肺高血圧の程度を評価する目的で、心臓カテーテル検査を生後 6 ヶ月から 1 年の間に施行することとした。

目標症例数

国立循環器病センターでの後方視的先行研究での、尿量、アシドーシス、呼吸条件、手術前の安定性などから総合的に判定した本療法の有効率は、63%であった。有効率 65%を、危険率 0.05 で 95%信頼区間の幅を

0.20 とするには、サンプルサイズとしては、85 症例が必要となった。そこで、目標症例数を 100 症例に設定し、試験終了前に中間解析を予定し、その時点での有効率によって最終症例数を調節することとした。

評価方法

主要評価項目を、本療法の有効率を、尿量の変化によって定義した「病態の改善」あるいは「病態の安定化」、と、「安定した状態での（術前の尿量が確保された状態での）手術到達度」によって、以下のように算出し、本療法の有効性を評価することとした。

(1) 「病態の改善」、「病態の安定化」に関して、いずれかで、「有効」以上の判定を得た症例数の割合をもって、有効率とした。

「病態の改善」は、本療法開始前の尿量が 0.5 ml/kg/hr 未満の症例で評価し、低酸素濃度ガス投与開始 24 時間以内に、尿量が 0.5 ml/kg/hr 以上-1 ml/kg/hr 未満の場合を「有効」、尿量 1 ml/kg/hr 以上の場合を「著効」と判定した。「病態の安定化」は、本療法開始前の尿量が 0.5 ml/kg/hr 以上の症例で評価し、尿量 1 ml/kg/hr 以上が 48 時間から 96 時間持続した場合を「有効」とし、96 時間以上持続した場合を「著効」と判定した。

(2) 「安定した状態での手術到達度」に関しては、術前死亡や緊急手術に至らず、術前の尿量が「有効」以上の状態を維持でき、予定手術・待機手術が可能であった症例の割合で評価した。

術前の尿量が 0.5-1.0 ml/kg/hr で手術に到達できた場合を「有効」とし、術前の尿量が 1.0 ml/kg/hr 以上であった場合を「著効」と判定した。

副次評価項目を、合併症の有無とし、中枢神経合併症や肺高血圧症の有無を評価した。

中枢神経合併症については、頭蓋内出血、PVE(PVL)、痙攣（四肢の強直を含む）、四肢麻痺、眼球の位置・運動異常などの有無を判定した。

肺高血圧の有無は、生存例のみで評価し、術後 6 から 18 か月の時点における平均肺動脈圧または肺血管抵抗（心臓カテーテル検査による）を用いて、最終手術終了例では平均肺動脈圧 25 mmHg 未満である場合を、

その他の症例では肺血管抵抗 5 WU・m2 未満であった場合を肺高血圧症の合併無しと判断した。

4. 結果

2005/11/11 から 2008/03/31 に研究班に参加した 7 施設から登録された対象症例数は 41 症例で、これらの全症例に対して、術前の状態安定化の目的により低酸素濃度ガス吸入療法を施行した。

41 症例の内訳は、男 18 例、女 18 例、不明 5 例であった。

疾患の内訳は、HLHS 12 例、CoA/IAA 21 例、CAVC 1 例、VSD 1 例、TOF 1 例、DORV1 例、PA+VSD+MAPCA 1 例、functional PA 1 例、Right isomerism 2 例であった。

出生体重は、中央値 2900g(範囲 1492-3760g)、在胎週数は中央値 38 週(範囲 31-42 週)であった。本療法施行開始時期は、中央値で生後 5 日(範囲 1 時間-67 日)、本療法施行期間は中央値で 4 日(範囲 5 時間-27 日)、吸入方法は気管内挿管によるもの 16 例、ヘッドボックスによるもの 7 例、鼻カニューラによるもの 18 例であった。

本療法の開始により、尿量は開始前に比して開始後 24 時間、48 時間の時点で有意に増加していた(2.6 ± 1.9 vs. 4.3 ± 2.6 , 4.4 ± 2.3 ml/kg/h)(図 1)。

心拍数は、本療法の開始前と、開始後 6, 24, 48 時間の間には、有意差はなかった(図 2)。

呼吸数は、本療法開始前の呼吸数が 80 回/分以上の症例、60-80 回/分の症例、60 回/分未満の症例の 3 群に分けて検討した。本療法開始前の呼吸数が 80 回/分以上の症例群と、60-80 回/分の症例群の両群とも、開始後 6 時間の呼吸数は、開始前に比して、有意に低下していた($p=0.003$, $p=0.002$)(図 3-(A),(B))。しかし、開始前の呼吸数が 60 回/分未満の症例群では、呼吸数の変化は認められなかった(図 3-(C))。

尿量増加による効果判定の結果は以下のようであった。

「病態の改善」についての効果

治療目的で低酸素濃度ガス吸入療法を実施した3例については、3例中3例(100%)が尿量が1ml/kg/hr以上まで増加し、あらかじめ定めた判定基準にしたがって吸入療法が著効したと判断した。すなわち、「著効」が100%であった。

「病態の安定化」についての効果

低酸素濃度ガス吸入療法開始前の尿量が0.5ml/kg/hr以上の症例で本療法を48時間以上継続した症例は36例であった。尿量が1ml/kg/hrの持続時間が72時間以上で「著効」と判定された症例は36中13例(36.4%)で、尿量が1ml/kg/hrの持続時間が48-72時間で「有効」と判定された症例は36中16例(44.4%)で、尿量が1ml/kg/hrの持続時間が48時間未満で「無効」と判定された症例は36中7例(19.4%)であった。

総合評価での尿量増加に関する有効率

上記の結果を総合すると、「病態の改善」あるいは、「病態の安定化」において、「著効」であった症例は41症例中16例(39.0%)、「有効以上」であった症例は41症例中32例(78.0%)であった。すなわち、尿量増加の効果に関しては、著効率39.0% [95%信頼区間: 24.6-55.4%]、有効以上の率は78% [95%信頼区間: 62.0-88.9%]であった。

手術到達度における効果は

術前死亡の症例は1例であった。41例中40例は手術到達、あるいは、手術を回避できていた。手術到達例で、術前の尿量が1ml/kg/hr以上であった「著効」例は、41例中31例(75.6%)、術前尿量が0.5-1.0ml/kg/hrであった症例は41例中4例(9.8%)であった。すなわち、手術の到達度に関しては、著効率は41例中31例で75.6% [95%信頼区間: 59.4-87.1%]、有効以上の率は41例中35例で85.4% [95%信頼区間: 70.1-93.9%]であった。

IVH、PVLなどの神経学的有害事象を認めた症例はなかった。

5. 考察

肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法は、低酸素濃度ガス吸入により、肺動脈のhypoxic

vasoconstrictionの機序に基づき、肺動脈を収縮させ肺血管抵抗を増大させることで、増加した肺血流量を制限する方向へ導くという治療法である。歴史的には、左心低形成症候群に対する術前の内科的治療法として提唱され、その後、類似の肺血流量増加型先天性心疾患に対する術前内科管理方法として、応用されていった。本邦でも、朴らの報告以降、小児循環器専門施設などで施行されその効果について報告されている。しかしながら、本療法の有効性と安全性に関して、多施設臨床試験で評価した研究はこれまでなく、この研究が本邦初の低酸素濃度ガス吸入療法に関する多施設共同臨床試験となった。

本療法を臨床上施行する際の目的は1) 高肺血流性ショックからの改善、2) 術前の状態を安定化、3) 安定した状態で手術に到達する、の3つである。従って、その有効性の評価に関しては、1), 2), 3)の目的の達成度として評価することとした。

1) 高肺血流性ショックからの改善に関しては、本療法施行前の尿量が0.5ml/kg/hr未満の乏尿の症例が、本療法によって、尿量を回復できたかどうかによって、有効性を評価することとしたが、該当症例3例全ても、本療法開始後24時間以内に尿量が1.0ml/kg/hr以上の増加して著効した。従って、症例数は少ないが、病態の改善の著効率は、100%であり、高肺血流性ショックからの回復に関しては、本療法は非常に有効であると思われた。

2) 術前の状態の安定化、に関しては、低酸素濃度ガス吸入療法開始前の尿量が0.5ml/kg/hr以上で本療法を48時間以上継続した症例36例中、尿量1ml/kg/hr以上を48時間以上持続的できた症例は29例で安定化率は80.6% [95%信頼区間: 63.4-91.2%]であった。従って、本療法は尿量増加を図りこれを維持することという効果に関しては、有効であると思われた。

1), 2)を総合すると、41症例中32例(78.0%)で本療法により尿量の確保が可能となっており、有効率は、78% [95%信頼区間: 62.0-88.9%]であった。従って、本療法により尿量確保は少なくとも60%以上で可能(危険率5%)と結論づけられると思われた。

3) 安定した状態で手術に到達する、に関

しては、術前死亡の症例は1例で、41例中40例は手術到達、あるいは、手術を回避できていた。手術到達例で、術前尿量が0.5ml/kg/hr以上を確保できていた症例は41例中35例で、尿量を確保できた状態での手術到達率は85.4% [95%信頼区間: 70.1-93.9%]であった。従って、本療法により、安定した状態での手術到達は少なくとも70%以上で可能(危険率5%)と結論づけられると思われた。

以上のように、本臨床試験により、肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の有効性は80-85%前後ときわめて高いと思われ、本療法は非常に有用であると思われた。

対象疾患は、本試験で登録された症例においては、HLHS, CoA/IAAが多く、重症な高肺血流性の疾患がその主であった。

肺高血圧症の遠隔期の発症に関しては、まだ十分なデータ集積が終了しておらず、今後検討していく必要がある。本試験プロトコールでは、1歳までの心臓カテーテル検査のデータの検討までであるが、本臨床

試験の症例については、さらに長期的にわたって肺高血圧の併発がないかどうか、長期間の経過観察が必要と思われる。

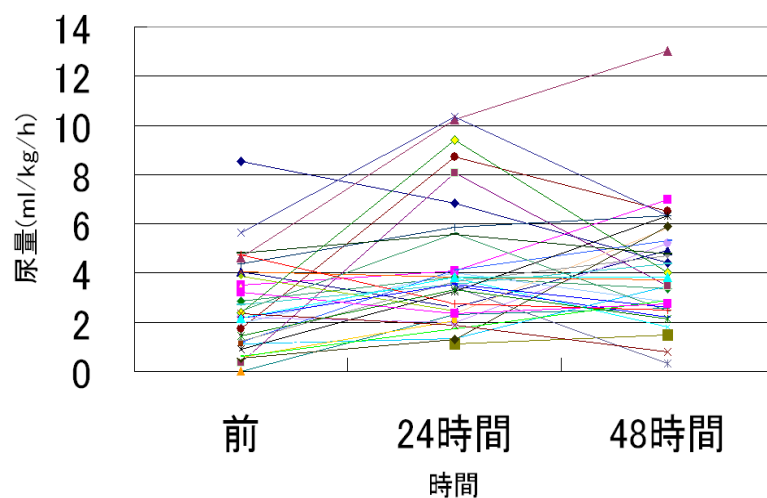
IVH や PVL など短期的な神経学的有害事象は、認めなかった。これらの結果はあくまでも、本療法施行後の比較的短期間での結果についてのみであり、長期的な神経学的な影響に関しては、今後も経過観察し検討していくことは重要と思われる。

6. 結論

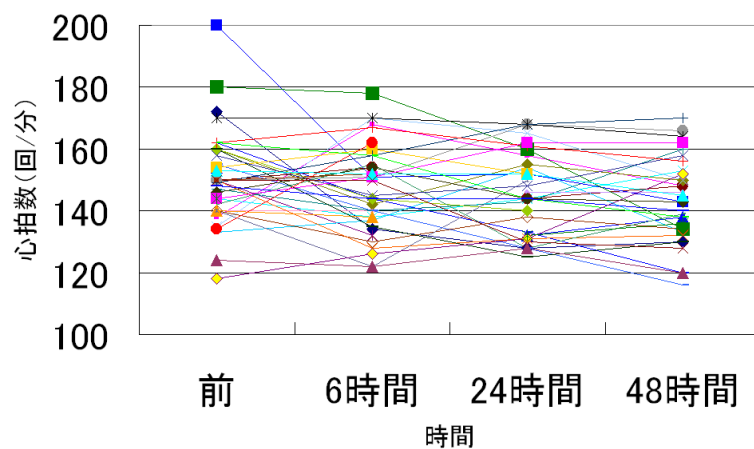
肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の有効性は80-85%前後ときわめて高く、本療法は有効かつ安全に施行できる治療法と考えられた。しかし、その長期的な肺血管床への影響や神経学的な影響に関しては、今後も検討を続けていく必要があると思われた。

(図 1) 尿量の推移

尿量は本療法開始前に比して開始後 24 時間、48 時間の時点で有意に増加していた
 ((開始前 2.6 ± 1.9 ml/kg/h vs. 開始後 24 時間 4.3 ± 2.6 ml/kg/h, $p=0.001$)、(開始前 2.6 ± 1.9 ml/kg/h vs. 開始後 48 時間 4.4 ± 2.3 ml/kg/h, $p=0.001$))



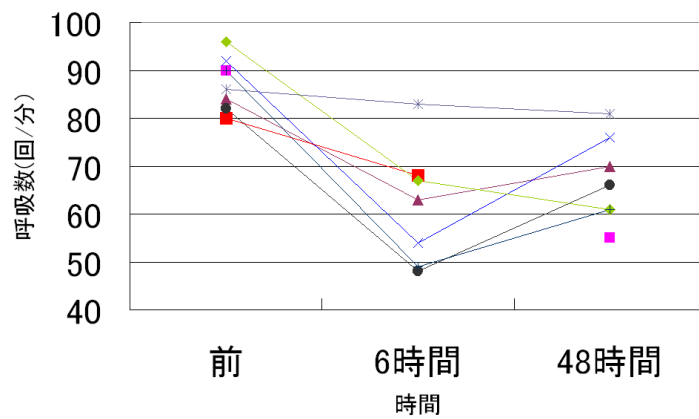
(図 2) 心拍数の推移



(図 3) 呼吸数の推移

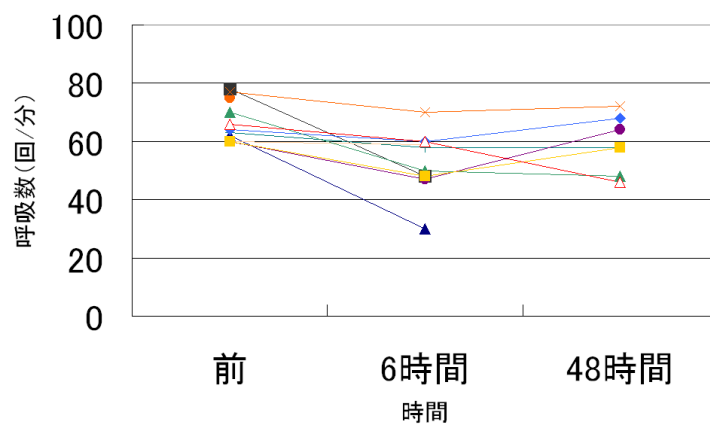
(A) 開始前の呼吸数 80 回/分以上の症例群

呼吸数は、開始後 6 時間には開始前と比して有意に低下した($p=0.003$)。

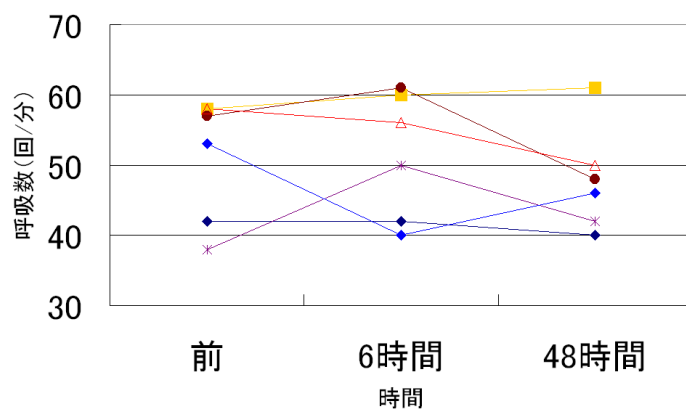


(B) 開始前の呼吸数 60-80 回/分の症例群

呼吸数は、開始後 6 時間には開始前と比して有意に低下した($p=0.002$)。



(C) 開始前の呼吸数 60 回/分未満の症例群



成育医療研究委託費 17 公-5
**「肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の
効果と安全性に関する基礎的・臨床的研究」**

全体研究 プロトコール

作成：2005年11月11日
一部修正：2006年 3月11日

**肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法
(前方視的観察研究)**

1. 背景

新生児期に発症する先天性心疾患は重症であり、外科手術が必要であることが多い。外科手術の成績は向上してきたが、いっそうの良好な結果と術後 QOL の改善を得るには、少しでも良好な全身状態で手術にのぞめるように術前管理を行うことが必須の条件である。新生児心疾患の管理には胎児循環から新生児循環への血行動態の移行と、それに伴う症状発生の機序の理解が必要である。胎児循環では動脈管および卵円孔が存在し、高い肺血管抵抗で肺血流が制限されている。これが出生により新生児循環へと移行し、動脈管または卵円孔が狭小化または閉鎖し、自発呼吸の開始に伴って肺血管抵抗が急激に低下することにより種々の症状が発症することになる。動脈管に対してはプロスタグランディン療法、卵円孔に対してはバルーン心房中隔裂開術により、動脈管および卵円孔の維持が可能である場合が多いが、これらの治療は同時に肺血管抵抗を更に低下させることになる。その後の生理的な肺血管抵抗の低下により、肺血流が著しく増加し体血流の減少を招き、血圧低下および尿量減少が生じ、ショックとなり得る。肺血流増加を抑制することが体血流を保ち、術前状態を良好に維持する鍵になる。

2. 研究目的

本研究の目的は、国内外の高度な小児心疾患治療施設において実施されている低濃度酸素ガス吸入療法が、十分な客観的データに基づいて効果と安全性が確認されているとは言えない状態であり、各施設の医師の主観的な経験と判断によって行われていることから、この効果と安全性を検証することにある。本研究では、左心低形成症候群を含めた肺血流量増加型先天性心疾患に対して低酸素濃度ガス吸入療法が肺血流を制限し、体血流を増加することによって組織への酸素運搬量が維持できるかについて全身状態と、その有効性および安全性を、前方視的観察研究にて検討する。さらに、簡便な指標による疾患別の低酸素濃度ガス吸入療法を確立することも目的に加える。この研究成果は、新生児期発症の先天性心疾患の手術成績の向上と術後 QOL の改善に役立つと考える。

3. 研究方法

本研究は、平成17年度成育医療研究委託事業（課題番号17公一5）「肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する基礎的・臨床的研究」（主任研究者石澤瞭）における多施設共同研究の総合研究として実施する。

1) 共同研究参加施設（7施設）

- ・国立成育医療センター 循環器科、新生児科
- ・国立循環器病センター 小児科
- ・京都府立医科大学発達循環病態学 小児内科
- ・東京女子医科大学 循環器小児科
- ・榊原記念病院 小児循環器科
- ・静岡県立こども病院 循環器科
- ・山梨大学大学院医学工学総合研究部 小児科

2) 統括施設

- ・国立成育医療センター 循環器科
- ・国立循環器病センター 小児科

3) 研究方式

前方視的観察研究を行い、対照群を置かない。

4) 調査項目の詳細は、後述する。

5) データ分析

データは個人を特定できない形で国立循環器病センターに集積する。

6) 研究期間

患者登録は、2005年11月11日から2008年3月31日までとする。

4. 研究対象

1) 肺血流量増加型先天性心疾患患者の新生児および乳児。

2) 対象症例数 100例

5. 患者選択

1) 選択基準

- ・肺血流量の制限が必要と判断される肺血流量増加型心疾患を持つ小児。
- ・年齢：新生児および乳児。

2) 除外基準

- ・すでに低酸素血症が著明な患者（動脈血酸素飽和度で75%以下）
- ・術後患者

6. 治療手技

1) 治療開始前

呼吸数の増加（原則として 60 回/分以上）、経皮的酸素飽和度の上昇（原則として 85% 以上）など、患児がショックになる可能性がある場合に、低酸素濃度ガス吸入療法を開始する。

2) 治療の開始

挿管前の場合はヘッドボックスまたはカニューラに、挿管中の場合は人工呼吸器の吸気側に、窒素と空気を混合した低酸素濃度ガスをながす。低酸素ガスの酸素濃度は約 14～18%とする。ただし気管内挿管をしていない状態では、低酸素濃度ガスのほか空気が混入した状態で吸入するため、吸入ガスの酸素濃度は供給する低酸素濃度ガスよりやや高めになる。

3) 治療開始後の操作

治療開始後、患児の経皮的酸素飽和度をモニターしながら、徐々に吸入ガスの酸素濃度を下げる。経皮的酸素飽和度の目標値は 80%前後であるが、呼吸数、心拍数、血圧、尿量などの指標から総合的に判断して、吸入ガスの酸素濃度を随時調節する。病態によっては、低酸素濃度ガス吸入療法を中止や、再開もある。

7. 評価

評価は、病態の改善、病態の安定、合併症、到達度でもっておこなう。但し、病態の改善についての評価は、低酸素濃度ガス吸入療法開始前の尿量が 0.5 ml/kg/min 未満の症例に対してのみ行う。

1) 病態の改善（治療的使用の評価）

（1）有効：低酸素濃度ガス投与開始 24 時間以内に、以下の項目を満たす場合とする。

- ・尿量 0.5 ml/kg/min 以上-1 ml/kg/min 未満
- ・動脈血ガス base excess -5 以上（持続的な炭酸水素ナトリウム投与がない状態）

（2）著効：低酸素濃度ガス投与開始 24 時間以内に、以下の項目を満たす場合とする。

- ・尿量 1 ml/kg/min 以上
- ・動脈血ガス base excess -5 以上（持続的な炭酸水素ナトリウム投与がない状態）

2) 病態の安定（予防的使用の評価）

（1）有効：48 時間以上から 96 時間未満の間に、持続して以下の項目を満たす場合とする。

- ・尿量 1 ml/kg/min 以上
- ・動脈血ガス base excess -5 以上（持続的な炭酸水素ナトリウム投与がない状態）

（2）著効：96 時間以上に、持続して以下の項目を満たす場合とする。

- ・尿量 1 ml/kg/min 以上
- ・動脈血ガス base excess -5 以上（持続的な炭酸水素ナトリウム投与がない状態）

3) 合併症

(1) 中枢神経系合併症の有無

- ・頭蓋内出血、PVE (PVL) : 頭部エコーによる評価 (経過中、手術直前)
- ・神経症状: 痙攣 (四肢の強直を含む)、四肢麻痺、眼球の位置・運動異常など

(2) 肺高血圧の有無 (生存例のみ対象)

術後 6 から 18 か月の時点における平均肺動脈圧または肺血管抵抗 (心臓カテーテル検査による)

- ・最終手術終了例: 平均肺動脈圧 25 mmHg 未満
- ・その他の症例: 肺血管抵抗 5 WU・m2 未満

4) 到達度

手術到達の有無と術前状態の安定度を調査する。術前状態の安定度は、術前死亡、緊急手術 (各施設の基準で緊急性があったと判断した場合)、予定手術のいずれであるか、また術前挿管の有無によって判定する。

8. 調査項目

1) 尿量測定

(1) 膀胱カテーテルの使用

(2) 尿量、測定時刻: ガス吸入療法 開始前 3 時間

測定方法: カテーテル or おしめの重量

開始後 0 ~ 48 時間: 1 時間毎

測定方法: カテーテル (必須)

以降; 6 時間毎

測定方法: カテーテル

*FiO₂ (%), 吸入法の変更があれば、時刻と直前の量を記載する

2) 経皮的酸素飽和度

(1) 目標設定値 (あれば記載) (要望項目)

(2) 実際の SpO₂ 値、測定時刻

測定時間: ガス吸入療法 開始前

開始後 0 ~ 48 時間: 1 時間毎

以降; 6 時間毎

*FiO₂ (%), 吸入法の変更があれば、時刻と前後の値を記載する

*急激な変動があれば、時刻、値、推定要因を記載する

3) バイタルサイン

(1) 呼吸数

(2) 心拍数

測定時間: ガス吸入療法 開始前

開始後 0 ~ 48 時間: 1 時間毎

以降; 6 時間毎

*FiO₂ (%), 吸入法の変更があれば、時刻と前後の値を記載する

*急激な変動があれば、時刻、値、推定要因を記載する

(3) 血圧

測定時間：ガス吸入療法 開始前

開始後 0～48時間：2時間毎

以降；6時間毎

*FiO₂ (%)、吸入法の変更があれば、時刻と前後の値を記載する

*急激な変動があれば、時刻、値、推定要因を記載する

4) 心 Echo：右室圧推測

TR velocity, ventricular septum (変形)

吸入療法直前、手術後

5) 心臓カテーテル検査：術後6か月～12か月

6) 頭部 Echo：頭蓋内出血、PVE(PVL)

吸入療法直前、外科手術直前に施行

7) その他

いずれの時期であっても、異常な神経症状があれば記載

8) 血液ガス分析

(1) 検査項目：pCO₂, pO₂, SaO₂, PH, BE

(2) 測定時間：ガス吸入療法直前、1時間後、3時間後、6時間後、
12時間後、24時間後、48時間後、手術直前

9) 予後（総括）

(1) 手術到達例

a. ガス吸入療法

a) 期間：

b) 結果：

c) 合併症：

b. 手術結果

a) 術式：

b) 結果：

c) 合併症：

(2) 手術未到達例

ガス吸入療法

a) 期間：

b) 結果：

低酸素濃度ガス吸入療法 調査表

厚生労働省 成育医療研究委託費 17公一5
肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の
効果と安全性に関する基礎的・臨床的研究

主任研究者: 石澤瞭 (国立成育医療センター第一専門診療部 循環器科)

- 1) 登録日

平成

 年

--

 月

--

 日
- 2)

--

 術前

--

 術後
- 3) 施設名

成育医療	国循センタ	京都府立	東京女子医
------	-------	------	-------

榊原記念	静岡こども	山梨大学
------	-------	------
- 4) エントリー番号

--

 性別

男	女
---	---

 出生体重

--

 g
- 5) 診断名

--
- 6) 在胎週数

--

 週

--

 日
- 7) 治療開始時間/生後

--

 日

--

 時間
- 8) 開始時の吸入方法
カニューラ

--

 記入記号#1. ヘッドボックス

--

 記入記号#2
気管内挿管

--

 記入記号#3
- 9) 吸入療法終了日数

--

 日

--

 時間
理由:

--

 手術実施

--

 吸入療法中止

--

 死亡

10) 吸入方法及び FiO₂ の変更があれば、尿量、経皮的酸素飽和度、呼吸・心拍数、血圧の

計測値記入枠の下欄に、吸入方法の記号(#1, #2 #3)、FiO₂(%)値を記入する。

2

I. 尿量測定

A 開始前
3時間尿量 CC カテ おしめ

B 開始後(カテーテル採取)

開始後時間(hr)	1	2	3	4	5	6	7	8
尿量(CC)								
吸入記号/FiO ₂								

開始後時間(hr)	9	10	11	12	13	14	15	16
尿量(CC)								
吸入記号/FiO ₂								

開始後時間(hr)	17	18	19	20	21	22	23	24(1日)
尿量(CC)								
吸入記号/FiO ₂								

開始後時間(hr)	25	26	27	28	29	30	31	32
尿量(CC)								
吸入記号/FiO ₂								

開始後時間(hr)	33	34	35	36	37	38	39	40
尿量(CC)								
吸入記号/FiO ₂								

開始後時間(hr)	41	42	43	44	45	46	47	48(2日)
尿量(CC)								
吸入記号/FiO ₂								

以降は6時間毎に計測

開始後時間
(6hr)

尿量(CC)

吸入記号

/FiO2

54	60	66	72(3 日)	78	84	90	96(4 日)

3

開始後時間
(6hr)

尿量(CC)

吸入記号

/FiO2

102	108	114	120(5 日)	126	132	138	144(6 日)

開始後時間
(6hr)

尿量(CC)

吸入記号

/FiO2

150	156	162	168(7 日)	174	180	186	192(8 日)

開始後時間
(6hr)

尿量(CC)

吸入記号

/FiO2

198	204	210	216(9 日)	222	228	234	240(10 日)

開始後時間
(6hr)

尿量(CC)

吸入記号

/FiO2

246	252	258	264(11 日)	270	276	282	294(12 日)

4

II 経皮的酸素飽和度測定

目標値設定(要望項目) %

A. 開始前 %

B 開始後

開始後時間(hr)	1	2	3	4	5	6	7	8
SpO2 (%)								
吸入記号/FiO2								

開始後時間(hr)	9	10	11	12	13	14	15	16
SpO2 (%)								
吸入記号/FiO2								

開始後時間(hr)	17	18	19	20	21	22	23	24(1 日)
SpO2 (%)								
吸入記号/FiO2								

開始後時間(hr)	25	26	27	28	29	30	31	32
SpO2 (%)								
吸入記号/FiO2								

開始後時間(hr)	33	34	35	36	37	38	39	40
SpO2 (%)								
吸入記号/FiO2								

開始後時間(hr)	41	42	43	44	45	46	47	48(2 日)
SpO2 (%)								
吸入記号/FiO2								

以降は6時間毎に計測

開始後時間(6hr)	54	60	66	72(3 日)	78	84	90	96(4 日)
SpO2 (%)								
吸入記号/FiO2								

開始後時間(6hr)	102	108	114	120(5 日)	126	132	138	144(6 日)
SpO2 (%)								
吸入記号/FiO2								

開始後時間(6hr)	150	156	162	168(7 日)	174	180	186	192(8 日)
------------	-----	-----	-----	----------	-----	-----	-----	----------

吸入記号/FiO2

--	--	--	--	--	--	--	--

SpO2 (%)

--	--	--	--	--	--	--	--

SpO2 (%)

--	--	--	--	--	--	--	--

6

1) 呼吸、心拍数

呼吸数

回/分

心拍数

--	--

回/分

開始後時間(hr)	1	2	3	4	5	6	7	8
-----------	---	---	---	---	---	---	---	---

心拍数/分

--	--	--	--	--	--	--	--

吸入記号/FiO2

--	--	--	--	--	--	--	--

呼吸数/分

--	--	--	--	--	--	--	--

心拍数/分

--	--	--	--	--	--	--	--

吸入記号/FiO2

呼吸数/分

--	--	--	--	--	--	--	--

心拍数/分

--	--	--	--	--	--	--	--

吸入記号/FiO2

呼吸数/分

--	--	--	--	--	--	--	--

心拍数/分							
吸入記号/FiO2							

開始後時間(hr)	33	34	35	36	37	38	39	40
呼吸数/分								
心拍数/分								
吸入記号/FiO2								

7

開始後時間(hr)	41	42	43	44	45	46	47	48(2 日)
呼吸数/分								
心拍数/分								
吸入記号/FiO2								

以降は6時間毎に計測

開始後時間(6hr)	54	60	66	72(3 日)	78	84	90	96(4 日)
呼吸数/分								
心拍数/分								
吸入記号/FiO2								

開始後時間(6hr)	102	108	114	120(5 日)	126	132	138	144(6 日)
呼吸数/分								
心拍数/分								
吸入記号/FiO2								

開始後時間(6hr)	150	156	162	168(7 日)	174	180	186	192(8 日)
呼吸数/分								
心拍数/分								
吸入記号/FiO2								

開始後時間(6hr)	198	204	210	216(9 日)	222	228	234	240(10 日)
呼吸数/分								
心拍数/分								

吸入記号/FiO2

開始後時間(6hr)	246	252	258	264(11 日)	270	276	282	288(12 日)
呼吸数/分								
心拍数/分								
吸入記号/FiO2								

急激な変動があれば、時間、値、推定要因を記載

8

III バイタルサイン
2) 血圧

A 吸入療法開始前 mmHg
B 吸入療法開始後(2 時間毎)

開始後時間(hr)	2	4	6	8	10	12	14	16
血圧(mmHg)								
吸入記号/FiO2								

開始後時間(hr)	18	20	22	24(1 日)	26	28	30	32
血圧(mmHg)								
吸入記号/FiO2								

血圧(mmHg)	34	36	38	40	42	44	46	48(2 日)
尿量 (CC)								
吸入記号/FiO2								

以降は6時間毎に計測

開始後時間(6hr)	54	60	66	72(3 日)	78	84	90	96(4 日)
血圧(mmHg)								
吸入記号/FiO2								

開始後時間(6hr)	102	108	114	120(5 日)	126	132	138	144(6 日)
血圧(mmHg)								

吸入記号/FiO2

開始後時間(6hr)	150	156	162	168(7 日)	174	180	186	192(8 日)
血压(mmHg)								
吸入記号/FiO2								

9

開始後時間(6hr)	198	204	210	216(9 日)	222	228	234	240(10 日)
血压(mmHg)								

開始後時間(6hr)	246	252	258	264(11 日)	270	276	282	288(12 日)
血压(mmHg)								
吸入記号/FiO2								

急激な変動があれば、時間、値、推定要因を記載

10

IV 右室圧(肺動脈圧)推定

1)TR velocity 吸入直前 m/sec

手術後 m/sec

2)IVS 変形	吸入直前	不変	軽度	中等度	高度
	手術後	不変	軽度	中等度	高度

3)その他

V 中枢神経系合併症

ICH	吸入直前	有		無	
	手術直前	有		無	
PVE	吸入直前	有		無	
	手術直前	有		無	

PVL	吸入直前	有		無	
	手術直前	有		無	

ICH: intracranial hemorrhage

PVE: periventricular
echodensities

PVL: periventricular leukomalacia

いずれの時期であっても、異常な神経症状があれば記載

11

VI 血液ガス分析

	pCO2	pO2	SaO2	PH	BE
吸入療法直前 吸入記号/FiO2					
1 時間 吸入記号/FiO2					
3時間 吸入記号/FiO2					
6時間 吸入記号/FiO2					
12時間 吸入記号/FiO2					
24 時間 吸入記号/FiO2					
48 時間					

吸入記号/FiO2

終了直前

--	--	--	--	--

吸入記号/FiO2

終了直後

--	--	--	--	--

吸入記号/FiO2

48～96 時間未満

--	--	--	--	--

吸入記号/FiO

96～144 時間未満

--	--	--	--	--

吸入記号/FiO

尿量計測(追加)

開始後時間(6hr)

尿量(CC)

--	--	--	--	--	--	--	--

吸入記号/FiO2

開始後時間(6hr)

尿量(CC)

--	--	--	--	--	--	--	--

吸入記号/FiO2

開始後時間(6hr)

尿量(CC)

--	--	--	--	--	--	--	--

吸入記号/FiO2

開始後時間(6hr)

尿量(CC)

--	--	--	--	--	--	--	--

吸入記号/FiO2

開始後時間(6hr)

尿量(CC)

--	--	--	--	--	--	--	--

吸入記号/FiO2

開始後時間(6hr)

尿量(CC)

--	--	--	--	--	--	--	--

吸入記号/FiO2

開始後時間(6hr)

尿量(CC)

吸入記号/FiO₂

--	--	--	--	--	--	--	--

開始後時間(6hr)

尿量(CC)

吸入記号/FiO₂

--	--	--	--	--	--	--	--

[3] 低酸素濃度ガス吸入療法についてのシステム理論からの考察

齋藤 正一（福井県立大学看護福祉学部）

（要約）単心室並列循環のモデルを用いてのシステム理論による数理的検討により、以下の結果が得られた。肺血流量の減少が動脈血酸素飽和度に与える影響についての検討では、 $Q_p/Q_s > 1$ 、すなわち肺血流過剰の状態にあるとき、動脈血酸素飽和度の低下は緩やかであり、急峻に低下するのは $Q_p/Q_s < 1$ となるところである。これは臨床の場において肺血流制限治療を行うときは、動脈血酸素飽和度の低下をモニターしながら徐々に減らしてゆき、飽和度低下の差分が増し始めるところを限界とみなせるということを示唆している。肺血流量の減少が全身の酸素供給量に与える影響についての検討では、心拍出量が一定であれば肺血流量の減少に伴い体血流の増加と酸素供給量の増加が起こる。体血流が一定であれば肺血流の減少に伴い心拍出量は低下し心負荷が軽減される。仕事量が一定であれば肺血流の減少に伴い体血流は増加し酸素供給量は増加し、かつ心拍出量は若干減少することができ心負荷は軽減される。以上より、低酸素濃度ガス吸入療法による肺血流量の制限は生体システムに有利に働くことが証明された。

1. 単心室並列循環の定義

全身に血液を供給するポンプの役割を担う心室が事実上1つしか存在せず、単一の心室が体循環と肺循環の両方への送血を担う先天性心疾患がある。単心室、左心低形成症候群、三尖弁閉鎖、純型肺動脈閉鎖、房室中隔欠損など、いずれも新生児期から全身への血流ならびに酸素の供給が損なわれる重篤な疾患である。このような循環の形態を「単心室並列循環」と呼ぶ。単心室並列循環の循環動態は以下の2つにより定義される。（1）肺還流と体還流が心臓の内部で混和するため、体循環系と肺循環系の動脈血、すなわち大動脈血と肺動脈血の酸素飽和度が等しい。（2）心臓の拍出血（心拍出量）は、肺血流量と体血流量の和であり、それを拍出するのはただ一つの心室である。

本稿では最初に単心室並列循環における血行動態の特性を、その他の形態短絡を有する先

天性心疾患と比較し、循環系の各部分（肺動脈、体動脈もしくは大動脈、肺還流もしくは肺静脈、体還流もしくは肺静脈）における血液中酸素濃度（または酸素飽和度）と血流との関係を理論的に分析し、全身への酸素供給と肺・体血流量のバランスとの関係を調べ、最後に臨床データとの対比によって低濃度酸素吸入療法時の意義について考察する。

2. 単心室循環の数式的扱い

酸素の供給・消費と血流との関係を表わす Fick の原理を単心室循環に適用する。変数となるものには以下に示すような右心・左心の各部位における血液中の酸素含有量、血流量、時間当りの酸素消費・供給量がある。

動脈血酸素含有量	CaO_2
肺動脈血酸素含有量	$CpaO_2$
静脈血酸素含有量	CvO_2
肺静脈血酸素含有量	$CpvO_2$
体血流量	Qs
肺血流量	Qp
両心室拍出量	CO
分時酸素消費量	$\dot{CVO}_2$
分時酸素供給量	$\dot{SVO}_2$
酸素消費供給量	VO_2
体循環から酸素が消費されるので、	

上記の変数に Fick の原理を適用すると、以下のような関係式が得られる。

$$CaO_2 \cdot Qs - \dot{CVO}_2 = CpvO_2 \cdot Qs \quad \text{式 (1)}$$

肺循環に酸素が供給されるので、

$$CpaO_2 \cdot Qp + \dot{SVO}_2 = CpvO_2 \cdot Qp \quad \text{式 (2)}$$

心室混合により肺動・大動脈血酸素含有量は等しい。

$$CpaO_2 = CaO_2 \quad \text{式 (3)}$$

定常状態においては、酸素の供給と消費は等しい。

$$\dot{CVO}_2 = \dot{SVO}_2 (= \dot{VO}_2) \quad \text{式 (4)}$$

単一心室の拍出が大循環・肺循環に分配される。

$$Qs + Qp = CO \quad \text{式 (5)}$$

式 (1) と式 (2) とは、短絡の有無にかかわらず全ての循環形態において成立する関係である。単心室並列循環の特徴を表わすのが式 (3) と式 (4) である。

式 (5) は定常状態または一定時間平均すると成り立つ関係であって、以下の議論では時間当りの酸素消費・供給量は VO_2 で代表する。なお、以上の式は酸素含有量によっているが、吸入気酸素分圧が大気値（約 160mmHg）以下の状況では血液中の酸素のほとんどが赤血球へヘモグロビンに結合していて酸素含有度は酸素飽和度に比例すると考えられるので、「酸素飽和度」を用いて議論する。

3. Fick の原理と短絡疾患

式 (i) と (ii) とを変形すると、酸素飽和度と血流の関係が得られる。

$$(CaO_2 - C_{sv}O_2) \cdot Q_s = \dot{V}O_2$$

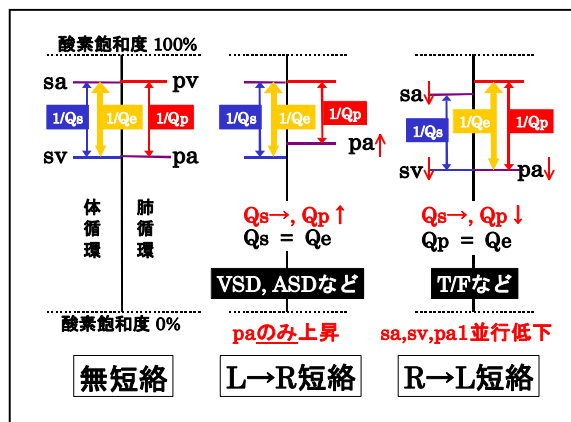
$$(C_{pv}O_2 - CaO_2) \cdot Q_p = \dot{V}O_2$$

酸素の出納が一定という条件下で、上流と下流の酸素飽和度の差（「酸素較差」と呼ぶ）と血流量は反比例する。血流量が多ければ酸素較差は狭く、逆に広い酸素較差が見られる場合はその流量が多いことを意味している。

以下、このことを念頭において無短絡、右左短絡、左右短絡、2心室両方向短絡、単心室循環の5タイプの短絡での血液酸素飽和度のようすを対比する。肺拍出を「肺動脈」、肺還流を「肺静脈」、全身拍出を「大動脈」、全身還流を「大静脈」と略称する。

図は左側に体循環、右側に肺循環の血液酸素飽和度を示す。肺の換気や酸素交換の影響はなく、肺静脈血酸素飽和度は等しいと仮定する。なお、図中に $1/Q_p$ 、 $1/Q_s$ 、 $1/Q_e$ と記したのは、「当該酸素較差が肺血流量、体血流量、有効血流量と反比例する」ことを表現したものである。

図1.
無短絡と一方向短絡
の比較



1) 短絡のない場合（無短絡）

肺静脈と大動脈、肺動脈と大静脈の酸素飽和度は等しい。その結果、肺静脈と肺動脈、大動脈と大静脈の酸素較差も等しい。すなわち肺血流量と体血流量とが等しい。

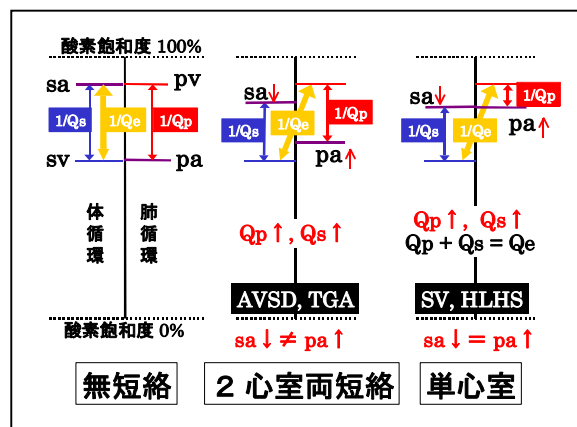
2) 肺血流増加型の左右短絡の場合（L→R 短絡）

肺静脈、大動脈、大静脈は無短絡の場合と同じである。従って肺静脈と大動脈の酸素飽和度は等しく、大動脈と大静脈の酸素較差は無短絡の場合と等しく、肺動脈酸素飽和度のみが上昇するために肺静脈と肺動脈との酸素較差だけが縮小する。これは体血流量が変わらずに肺血流量のみが増加することを意味している。

3) 肺血流減少型の右左短絡の場合（R→L 短絡）

肺静脈は無短絡の場合と等しいが、肺動脈、大動脈、大静脈は同じだけ下方へ平行移動する。大静脈と肺動脈の酸素飽和度は等しい。大動脈と大静脈の酸素較差は無短絡の場合と変わらないが、肺静脈と肺動脈との酸素較差は拡大する。体血流量は変わらないが、肺血流量が減少することを意味する。

図 2.
無短絡と両方向
短絡の比較



4) 心室が2つで短絡が両方向である場合

肺静脈と大静脈の酸素飽和度は無短絡の場合と変わらない、肺動脈の酸素飽和度は上昇し、大動脈では低下する。その結果肺循環、体循環の両方で酸素較差が縮小する。これは肺血流量、体血流量がともに増加することを意味する。

注意点を2つ指摘する。まず、肺静脈と大静脈の酸素飽和度は無短絡の場合と等しい。肺静脈と大静脈の酸素較差は全身での酸素消費によるもので、それに与る仮想的な血流、すなわち有効血流量に反比例する。有効血流量は心臓の活動状態と酸素消費状態が変わらなければ、短絡の有無にかかわらず不変である。(例外は肺血流減少型右左短絡であって、有効血流量は減少した肺血流量に等しい)。次に2心室両方向短絡では肺動脈酸素飽和度の上昇と大動脈酸素飽和度の低下は独立、言い替えると肺静脈と肺動脈の酸素較差と大動脈と大静脈の酸素較差の縮小は相互に影響しない、さらに換言すれば肺血流と体血流の増減は任意に定まるということである。

5) 単心室並列循環の場合

肺静脈と大静脈の酸素飽和度は無短絡の場合と等しく、肺動脈の酸素飽和度上昇と大動脈の酸素飽和度低下も2心室両方向短絡の場合と同じである。ただひとつ異なる、そして決定的な差異は肺動脈と大動脈の酸素飽和度が等しいことである。2心室両方向短絡の場合と異なり、肺動脈の上昇と大動脈の低下はリンクしている。換言すると、有効血流量が一定で酸素消費状態が不変であれば、肺血流量が増えれば体血流量が減少し、その逆もまた成り立つ。

現実には有効血流量は心循環系全体の機能状態を反映して時々刻々変動する。これを無短絡の場合で考えてみよう。短絡がなく、肺静脈＝大動脈の酸素飽和度は100%近い。カテコラミン等により心拍出量が増加すると、静脈＝肺動脈の酸素飽和度が上昇し、肺循環・体循環の双方で酸素較差が縮小する結果、肺静脈と大静脈の酸素較差も縮小する。無短絡のとき、すべての血流が末梢への酸素運搬に与り、肺体循環の血流は等しい。すなわち、

$$Q_p = Q_s = Q_e$$

である。

これに対して単心室並列循環で肺血流量が減少するときには、肺動脈＝大動脈の酸素飽和度低下は肺血流量の減少を意味する一方、大静脈酸素飽和度は低濃度酸素吸入時の安全域(セーフティ・マージン)の指標として重要である。このことを以下に説明する。

図 3.
動脈血酸素飽和
の意味するもの

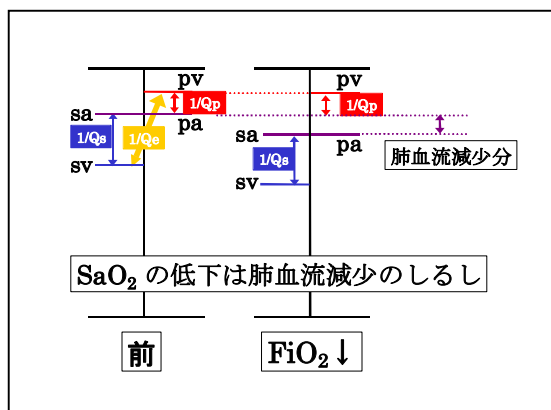
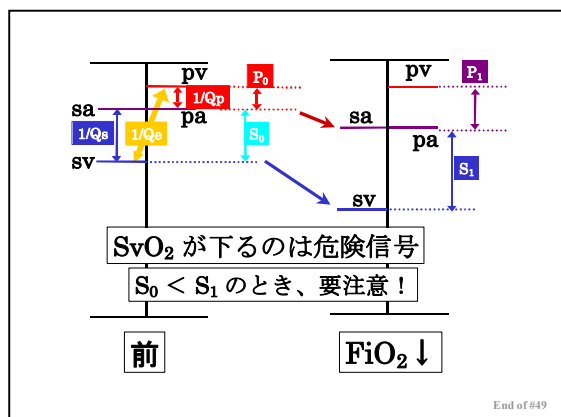


図 3 の左が低濃度酸素吸入前、右が吸入後である。もし肺血流が減少すれば、その分だけ肺動静脈酸素較差が広がる。肺静脈の酸素飽和は固定されている（ FiO_2 低下による肺静脈血の飽和度の低下は、ここでは無視する）ので、肺動脈の酸素飽和度が低下するが、それは大動脈の酸素飽和度（ SaO_2 ）と等しい。すなわち SaO_2 が低下することになるが、これは肺血流の減少を意味する「好ましい」所見である。逆に SaO_2 が低下しないようでは、肺血流の減少はなく、低濃度酸素吸入の効果が見られないこと意味する。

図 4.
静脈血酸素飽和
の意味するもの



大動脈の酸素飽和度（ SaO_2 ）が低下したとする。このとき体血流（ Qs ）が増えも減りもしなければ大動脈と大静脈の酸素較差は一定なので、大静脈の酸素飽和度（ SvO_2 ）は大動脈の酸素飽和度（ SaO_2 ）とともに下方に平行移動する、すなわち SaO_2 と SvO_2 の減少分は同じである。もしも SvO_2 がそれにも増して低下するならば、体血流の減少と同時に静脈血中の余剰酸素が乏しいことを意味し、全身の低酸素状態を表す危険信号となる。逆に、 SvO_2 の低下が SaO_2 の低下よりも少ない場合、動静脈酸素較差が狭くなった、すなわち体血流量（ Qs ）が増えているという、好ましい所見といえる。

4. 全身への酸素運搬と 肺体血流比との関係

以下、Barnea ら（1994）の研究（文献（1））に従って進める。変数数が 10 あるのに対して方程式の数は 6 しかないため、各所の血液中酸素飽和度が既知であっても血流量は一意的には定まらない。しかし、循環系全体像を表わすこれら変数の組み合わせの関係は探る

ことができる。肺血流量（ Q_p ）と体血流量（ Q_s ）を独自の変数とするよりも、心拍出全体を意味する心拍出量（CO）と、肺体血流比（ Q_p/Q_s ）とで表わすほうが理解が容易なので、式（4）を変形し、CO と Q_p/Q_s とを用いて肺血流（ Q_p ）と体血流（ Q_s ）を以下のように書きなおす。これは単心室並列循環の基本的な関係を表す式である。

$$Q_s = \frac{CO}{1 + Q_p/Q_s} \quad \text{式 (6)}$$

$$Q_p = \frac{CO \cdot Q_p/Q_s}{1 + Q_p/Q_s} \quad \text{式 (7)}$$

式（2）を変形すると動脈血酸素含有量が求められる。

$$CaO_2 = CpvO_2 - \frac{\dot{V}O_2}{Q_p} \quad \text{式 (8)}$$

式（7）を用いて Q_p を CO と Q_p/Q_s で表わすと、

$$CaO_2 = CpvO_2 - \frac{\dot{V}O_2}{CO} - \frac{\dot{V}O_2}{CO \cdot Q_p/Q_s} \quad \text{式 (9)}$$

全身へ送られる酸素の総量、すなわち動脈血に含まれる最大限利用可能の酸素量（Oxygen delivery : DO_2 ）は動脈血の酸素と体血流量の積である。式（8）の両辺に Q_s を乗じ、 Q_s を CO と Q_p/Q_s で書き直すと、

$$DO_2 = CaO_2 \cdot Q_s = CpvO_2 \cdot \frac{CO}{1 + Q_p/Q_s} - \dot{V}O_2 \cdot \frac{1}{Q_p/Q_s} \quad \text{式 (10)}$$

式（9）は動脈血酸素含有量（ $CaPO_2$ ）が、式（10）は酸素供給量（ DO_2 ）が、分時酸素消費量（ $\dot{V}O_2$ ）、肺静脈血酸素（ $CpvO_2$ ）、心拍出量（CO）、肺体血流比（ Q_p/Q_s ）により定まることを意味している。

5. 肺血流が減少するとき、何が一定か？

新生児期には胎内循環から体外循環（大気呼吸）への移行の伴い肺血管抵抗が急激に低下する。正常な心臓をもつ新生児にとって望ましいこの現象が、左心低形成症候群など単心室型先天性心疾患患者にとっては、①体循環血流の肺循環へのシフトによる全身虚血、②肺血流の過大な増加による心臓（ポンプ）と肺（受け手）の双方への負荷、という二重の負担となり、重症心不全、ショックに陥る。ひとたびこのような状態になると、手術等による根本治療も困難で危険も高くなり、死亡率も高い。

ここでは肺血流過剰状態（しばしば「肺性ショック」と呼ばれる）にある単心室型疾患患者で肺血流を減少させる治療のシミュレーションを行う。肺血流過剰状態から肺血流が減少すると、動脈血酸素（ $CaPO_2$ ）と酸素供給量（ DO_2 ）が度のようになるのかを式（9）、（10）の関係を用いて観察する。

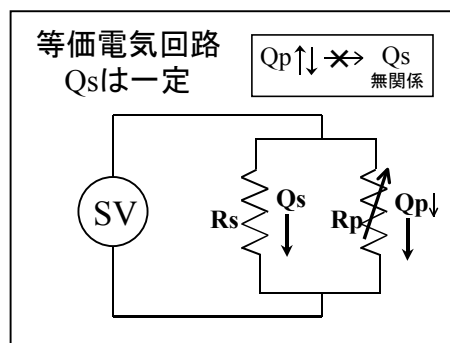
ただし、それに先立ち検討すべき重要なことがある。式（9）、（10）の右辺に含まれる変数のうち、定常状態を想定して分時酸素消費量（ $\dot{V}O_2$ ）は一定、肺換気と酸素交換は正常と仮定して肺静脈血酸素（ $CpvO_2$ ）もほぼ飽和状態で一定とみなすのであるが、残る変数が心

拍出量 (CO) と肺体血流比 (Q_p/Q_s) である。この 2 つの間にはどんな関係があるのだろうか？

6. 等価電気回路による考察

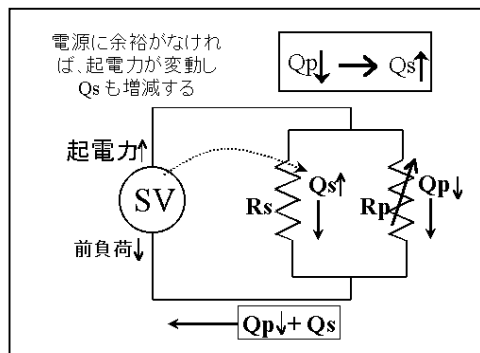
心拍出量 (CO) と肺体血流比 (Q_p/Q_s) の関係、これは肺血流量 (Q_p) と体血流量 (Q_s) の代理的關係である。単心室型疾患患者に肺血流を減らす治療（ここでは肺動脈拘扼手術や低酸素吸入を念頭に置く）を施すことを電気回路で考える。下図が単心室並列循環の等価電気回路である。

図 5.
並列電気回路による
考察



既知のように並列回路ではここでは R_p (肺血管抵抗) として示した末端の負荷抵抗が増減しても Q_p (肺血流) がそれに応じて増減するだけで、並列の体循環には何の変化もない。しかし、それは SV (単心室) として示す電源が負荷変動しないということが条件である。現実の心室は神経内分泌や負荷に応じてかなり大きな変動をしているから、等価回路は下図のように、 R_p が増加して Q_p が減少する結果、圧が上昇して Q_s (体血流) も増加する可能性がある。

図 6.
並列電気回路
(電源失効の場合)



後に示すように、「何が一定であるか」によってシミュレーションの結果は異なる。ここにはなんらかの根拠にもとづく仮定が必要になる。これらの仮定は理論上、 Q_p と Q_s の束縛条件であり、数式上は Fick の不定方程式 (式 (1)、(2)) への追加方程式となる。

1) 心拍出量 (CO) を一定とする仮定

心室は拍出量が一定になるよう調節され、拍出血の行き先にはよらないとする考え。Barnea ら (1994) はこの立場をとっている (文献 (1))。

2) 体血流量 (Q_s) が一定であるとする仮定

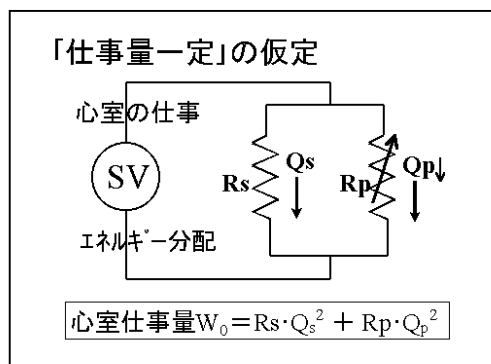
心室は全身の灌流量を一定にするよう調節されるので、体血流量は肺血流量が増減しても変化しないとする考え。

3) 心室の仕事量が一定であるとする仮定

本稿ではもうひとつ独自の仮定を置き、以下にその根拠と数式的取扱いを述べる。

単心室並列循環では最少でも通常心室の 4 倍以上の血液を駆出しなければならない心室の量的負荷は過大である。その結果、心室は最大限のパフォーマンスを発揮すべく強いられ、**「これ以上の仕事ができない状態」**にあると考えられる。もしも心室が発揮できる仕事量の最大限界付近の状態にあれば、肺血流が減少することによって負荷が減少した直後には、その仕事量（物理学では「エネルギー」と呼ぶ）は心室のマージンとして減らされるか、さもなければ他にエネルギーを要求する部分へ再配分されるであろう。ここでは後者の仮定を採用する。すなわち、**「心室の仕事量は肺循環への仕事量と体循環への仕事量の和であり一定」と**みなす。

図 7.
並列電気回路
(仕事量の場合)



心室の仕事量を W_0 と表す。 W_0 は肺血流 (Q_p)、体血流 (Q_s)、体血管抵抗 (R_s)、肺血管抵抗 (R_p) にかかわらず一定とする。このとき図に示すように、

$$R_s \cdot Q_s^2 + R_p \cdot Q_p^2 = W_0$$

Ohm の法則より、

$$R_s \cdot Q_s = R_p \cdot Q_p$$

であるから、これらを連立すれば 2 次方程式として解け、 Q_p 、 Q_s 、 CO を Q_p/Q_s で表わすことができる（計算の詳細は割愛する）。

$$\begin{aligned} Q_s &= \sqrt{W_0 / R_s \cdot \frac{1}{Q_p/Q_s + 1}} \\ Q_p &= \sqrt{W_0 / R_s \cdot \frac{(Q_p/Q_s)^2}{Q_p/Q_s + 1}} \\ CO &= \sqrt{W_0 / R_s \cdot (Q_p/Q_s + 1)} \end{aligned} \quad \text{式 (11)}$$

酸素供給量 (DO_2) も同様に表わせる。

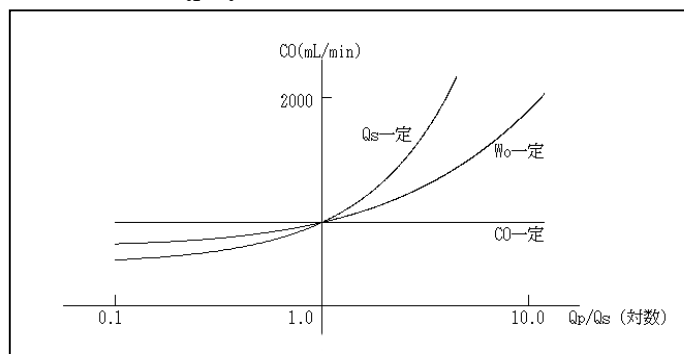
$$DO_2 = C_{pv}O_2 \cdot \frac{CO_{Q_p/Q_s=1}}{\sqrt{2 \cdot (Q_p/Q_s + 1)}} - \frac{C\dot{v}O_2}{Q_p/Q_s} \quad \text{式 (12)}$$

式 (11) 中の W_0/R_s は仕事量を抵抗で除した値の平方根であるから血流を意味し、 $Q_p=Q_s$ のとき、式 (12) 中の $CO_{Q_p/Q_s=1}$ となる。この値は W_0 と R_s とが一定なら定数である。

7. 肺血流量の減少が動脈血酸素飽和度、全身への酸素供給量に与える影響

まず、 $Q_p/Q_s=1$ のときの心拍出量を 800mL/分 としたとき上に述べた 1) ～ 3) のおのおの場合における肺体血流比 (Q_p/Q_s) と心拍出量 (CO) との関係を図示する。

図 8.
種々の仮定による
心拍出量と
肺体血流比の関係



心拍出量 (CO) が一定であれば心室の負荷は変わらない。体血流量 (Q_s) 一定または仕事量 (W_0) 一定の場合は肺血流量減少、すなわち Q_p/Q_s 減少に伴って心室の負荷は軽減さられる。ただし、前にも述べたがたとえ $Q_p/Q_s=1$ (y 軸との交点) であっても無短絡心室に比べて 4 倍の負荷がかかっているの、心室の負荷は大きい。なお、 $Q_p/Q_s > 1$ の領域、すなわち臨床における肺血流過多の場合には、体血流量 (Q_s) 一定と見なした場合が心仕事量 (W_0) 一定とした場合に比べて心室の負荷軽減効果は大きい。

まず動脈血酸素飽和度 (SaO_2) と肺体血流比 (Q_p/Q_s) の関係を図示する。

図 9.
動脈酸素飽和度
(心拍出一定の場合)

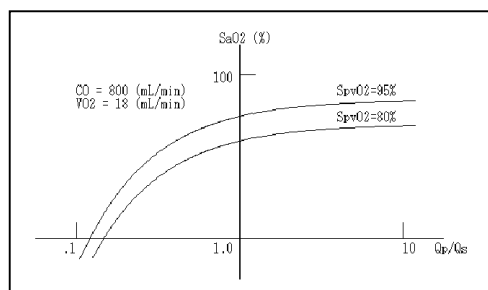


図 10.
動脈酸素飽和度
(体血流一定の場合)

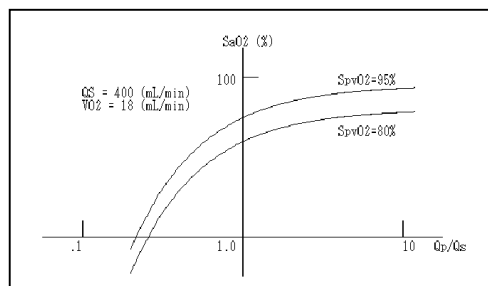
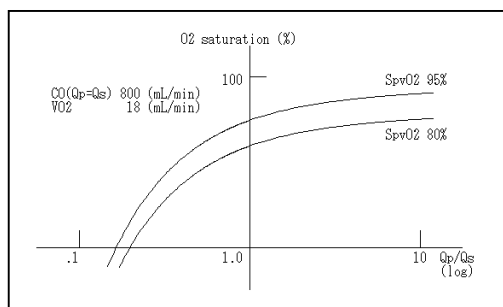


図 1 1.
動脈酸素飽和度
(仕事量一定の場合)



当然予想されることながら動脈血酸素飽和度は Qp/Qs の単調増加関数である。すなわち肺体血流比が低下すれば減少し、 Qp/Qs がある値未満では計算上負の値となる。しかし、何を一定とみなすかにかかわらず、 $Qp/Qs > 1$ 、すなわち肺血流過剰の状態にあるとき、動脈血酸素飽和度の低下は緩やかであり、急峻に低下するのは $Qp/Qs < 1$ となるところである。これは臨床の場において肺血流制限治療を行うときは、動脈血酸素飽和度の低下をモニターしながら徐々に減らしてゆき、飽和度低下の差分が増し始めるところを限界とみなせるということを示唆している。

最後に酸素供給量 (DO_2) と肺体血流比 (Qp/Qs) との関係を図示する。

図 1 3.
酸素供給量
(心拍出量一定の場合)

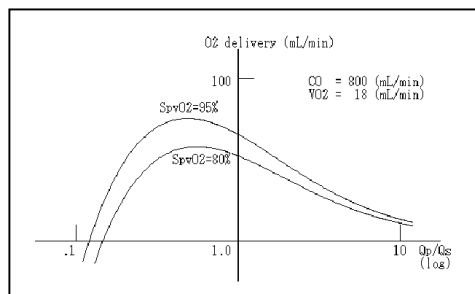


図 1 4.
酸素供給量
(体血流一定の場合)

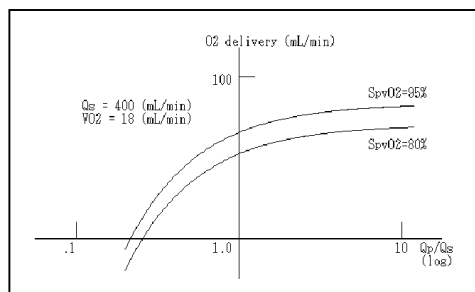
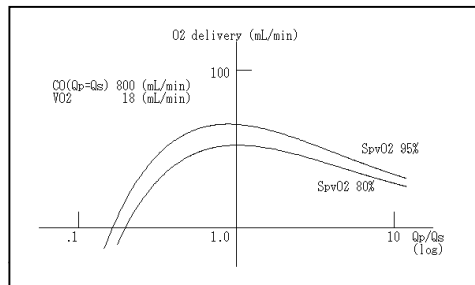


図 1 5.
酸素供給量
(仕事量一定の場合)



酸素供給量 (DO_2) は、
る。心拍出量 (CO) を

一定とみなしたのが Barnea らの研究（文献（1））である。この場合、酸素供給量は $Q_p/Q_s < 1$ のところで極大となる。「右左短絡優位のときに全身に酸素がゆきわたる」という主張は小児循環器の常識とは一見相容れないが、「CO が一定」という仮定が事実なら理論上は正しい。なぜなら CO 一定のときに Q_p を増やせば、それと同じだけ体血流が増えるからである。Barnea らはこのことと根拠に、肺体血流バランスをとる（ Q_p と Q_s を近づける）治療法の重要性を主張した。

「CO 一定」という仮定にはそれなりの説得力があるが、事実であるという保障はない。ただ、現実重症心疾患児の心拍出をモニターしながら肺血流量を減らすことは、肺動脈絞扼術の術中でもなければ困難である。そこで別の仮定のもとに酸素供給量と Q_p/Q_s の挙動を分析する。別の仮定とは、「体血流量（ Q_s ）一定」と「仕事量（ W_o ）一定」である。

「 Q_s 一定」という仮定は「 Q_p を減らしても Q_s は増えない」というもので、「CO 一定」という仮定の対極であるが、等価並列電気回路の場合は事実と合致する。この仮定が事実とすると、 Q_p/Q_s が減少するとき DO_2 は単調減少し、 $Q_p/Q_s < 1$ のところでのピークは見られず、全身への酸素運搬という観点からは Q_p 減少療法の利点がない（ただし「 Q_s 一定」なら図 6 に示すように、 Q_p 減少に伴って CO が著しく減少するので、心室負荷という観点からのメリットは大きい）。

「 W_o 一定」という仮定は、「CO 一定」と「 Q_s 一定」の中庸に存する。「CO 一定」ほど極端でないものの、やはり $Q_p/Q_s = 1$ の近傍で DO_2 が極大となる（この場合、極大値を与える Q_p/Q_s の値と 1 との大小関係は係数の値に依存する）ので、全身への酸素運搬という観点からの肺体血流バランスの意義は、この仮定のもとでも存在する。

8. 全身への酸素運搬と心室の量負荷のまとめ。「仕事量一定」仮定の帰結

各種仮定における肺血流量減少の効果をまとめると、下図のようになる。

図 16.

各種仮定における
肺血流量減少時の
心拍出量と
酸素供給との挙動

Qpが減るとき...				
仮定	CO	=	$Q_p + Q_s$	DO_2
CO一定	→		↓	↑
Q_s 一定	↓		↓	→
W_o 一定	↘		↓	↗

肺血流を（ Q_p ）を減らすことは、①心室の量負荷の低減、②全身への酸素運搬量の増加という2つのメリットが期待でき、何を一定とみなすかによってそのバランスが異なるということになる。

ここで、「仕事量（ W_o ）一定」という仮定について若干補足する。上にも述べたとおり、これは折衷的な仮定であるが、それだけに現実により近いと筆者は考えている。血圧（ P ）を用い、心室の仕事量 W_o を以下のように変形する。

$$\begin{aligned}
 W_o &= R_p \cdot Q_p^2 + R_s \cdot Q_s^2 \\
 &= P \cdot Q_p + P \cdot Q_s \\
 &= P \cdot (Q_p + Q_s) \\
 &= P \cdot CO
 \end{aligned}$$

肺血流過多の状態を想定しているので、大動脈圧と肺動脈圧は等しいとする。 W_o が一定

であるならば、 Q_p が減少すると Q_s は増える（図 14 を見よ）。つまり上式 2 行目の $P \cdot Q_p$ は減少し $P \cdot Q_s$ が増える。これは肺に配分され、過剰な流量のために肺血管床を傷害している仕事量が減少し、その分だけ全身血を駆動するのに再配分されることを意味する。さらにこのとき、 CO も若干減少する（図 14 を見よ）が、上式 4 行目により W_o が一定なら血圧と心拍出量が反比例するので、血圧（ P ）は若干増加することになる。肺血流が減少する結果、「心臓は新たに仕事量（エネルギー）を要求しなくても血圧を上げることができる」ということを、この式は示している。

9. 臨床データからの考察

理論の臨床応用には事実との符合を確認が不可欠である。単心室系疾患患者は近年、心臓カテーテル検査をせず、大動脈再建や肺動脈絞扼などの手術に向かうこともあり、血中（肺静脈、大動脈、大静脈）酸素濃度と分時酸素消費量のデータは非常に得るのが困難になった。そこで過去にカテーテル検査を受けた左心低形成症候群患者の血中酸素濃度（飽和度）を参考にすると、肺機能が正常と思われる体表面積 $0.2m^2$ 程度の症例で、① Q_s は $0.6-1.2L/\text{分}$ 程度で、無短絡時の心拍出量の 2-4 倍程度の値である。② Q_p/Q_s は、肺機能の悪化、肺血管狭窄・閉塞の例では判断に窮するが、明らかな肺循環過多の例では計算上 $4L/\text{分}$ を超える例があり、肺性ショック以前であっても Q_p/Q_s が 4 以上の症例は珍しくないと思われる。ここまでの考察において比較の便宜を図って係数を Barnea らの報告の値に合わせ、心拍出量（ CO ）を $800mL/\text{分}$ に固定したが、 $Q_p/Q_s=1$ のときの CO を無短絡時の 2 倍と見積もった彼等の係数決定は誤りである（無短絡時の 4 倍でなければならない）。肺性ショック時のように有効な Q_s が維持できないほど肺血流が多い状態では、 Q_p/Q_s はさらに大きな値であると推測される。

10. 関連事項への補足的説明

議論の単純化のため本文中では詳述しなかったが、臨床では重要となる関連事項について最後に簡単に補足する。

1) 酸素飽和度と酸素含有度の関係

上記の議論はすべて酸素含有度が酸素飽和度に比例すると仮定して進めた。血液中酸素含有度は以下の式により定められる（ヘモグロビンを「Hb」と略記する）。

$$\begin{aligned} \text{酸素含有量 (mLO}_2\text{/mL 血)} \\ = \text{Hb 飽和酸素量 (mLO}_2\text{/gHb)} \times \text{Hb 濃度 (gHb/mL 血)} \times \text{Hb 酸素飽和度} \\ + \text{血漿酸素溶解度 (mLO}_2\text{/mL 血/mmHg)} \times \text{血液酸素分圧 (mmHg)} \end{aligned}$$

血漿酸素溶解度は非常に小さく、高圧酸素療法などの特殊な状況を除く通常の血液酸素分圧の場合、第 2 項は無視できる。しかし、第 1 項に含まれる Hb 濃度は患者－患者間、ときには同一患者であっても異なり得る。Fick の原理は酸素含有量を問題にしているので、貧血または多血症の有無は重要である。貧血があると血液量あたりの運搬酸素量が減少し、より大量の血流量が必要となる。すなわち、酸素運搬の悪化と Q_s の増加という「2 重の負荷」の原因となる。一般に右→左短絡疾患患者は多血症となることが多いが、単心室疾患においては術前術後を問わず、貧血の回避と改善に努めるべきである。

2) 肺還流血の酸素飽和度と、ヘモグロビン-酸素乖離曲線

いうまでもなく血液中酸素含有度の最大の決定要因は血液（赤血球）中 Hb の飽和度である。Hb の飽和度は、血液酸素分圧と Hb-酸素乖離曲線によって決まる。通常、肺毛細血管内酸素分圧は 100mmHg 前後である。成人型 Hb の飽和度は酸素分圧が約 60mmHg 以上で 100% に近く、それ未満に下がるにつれて急激に乖離し、飽和度が 50% となる酸素分圧 (P_{50}) が 30mmHg 周辺にあるとされる（文献（2））。一概には論じられないが、低濃度酸素吸入療法として用いられる FiO_2 の範囲（14～21%）ならば肺毛細血管内酸素分圧が 60mmHg 以上、肺還流血酸素飽和度の低下は僅かであるとみなし、無視した。実際面においては考慮に入れるべきであろう。

なお、ヘモグロビンの酸素乖離曲線は種々の要因の影響を受けてシフトする。これら要因のうち単心室系疾患の新生児でとりわけ重要と考えられるのは、①血液中水素イオン濃度（pH）と、②赤血球 Hb の組成である。循環不全（腎機能低下）と換気不全（呼吸機能低下）に起因するアシドーシスの影響について論じる余裕はないが、胎児ヘモグロビン（HbF）には若干触れる。正常の新生児でも生後 2～3 か月後まで流血中に HbF が残存するとされ、チアノーゼ型心疾患患者ではさらに存在が遷延する可能性がある。ただ HbF の P_{50} は成人型ヘモグロビン（HbA）のそれよりも低く、より低い酸素分圧下でより高飽和度を示す。新生児チアノーゼ型心疾患患者におけるこの HbF の存在は、低酸素吸入療法にとって好都合であると考えられる。

3) 酸素飽和度の測定の問題

低酸素吸入療法を行う際に血液中酸素飽和度のモニターは、①治療効果、②治療の安全性の双方を評価する意味で不可欠である。先述したように動脈血の酸素飽和度（ SaO_2 ）は肺血流減少の評価すなわち治療効果の評価に、静脈血の酸素飽和度（ SvO_2 ）は酸素供給量が酸素消費量を上回っていることの保障、肺静脈血の酸素飽和度（ $SpvO_2$ ）は呼吸機能が順調であることの保障、すなわち治療が安全域にあることの確認のために、おのおの測定するのが望ましい。しかし左心低形成症候群など、単心室系疾患では心房レベルで左房から右房へ大量の短絡血が流入するものが多い。右房と左房の交通のため、心臓カテーテル検査でも静脈血の適正な採血が困難である。とくに何をもって体還流とするかの判断が難しい。下大静脈は右房・左房からの吹き下ろしのため酸素飽和度が上昇すること多く、上大静脈血を用いるのが一般的なようだが、肺静脈還流異常の合併がある例などは、Fick 法の最大の泣き所となる。静脈血酸素飽和度を測定もしくは推定する適当な方法が得られれば、低酸素吸入療法はより安全に広く利用できよう。これが今後の課題である。

参考文献

- (1) Barnea O, Austin EH, Richman B, Santamore WP.
Balancing the circulation: theoretic optimization of pulmonary/systemic flow ratio in hypoplastic left heart syndrome.
J Am Coll Cardiol. 1994 Nov 1;24(5):1376-81.
- (2) Hlastala MP.
Gas transport and exchange.
In: Patton HD et al (eds.). Textbook of Physiology 21st ed. WB Saunders, Philadelphia 1989: 1012-25.

[4] 低酸素濃度ガス吸入療法の本邦での現状

(アンケートによる全国の実態調査)

a) 小児循環器医療施設

吉敷 香菜子 黒寄 健一 (国立循環器病センター)

(要約) 本邦の小児循環器関連施設における低酸素濃度ガス吸入療法の施行実態をアンケート調査した。回答が寄せられた158施設中35%で施行経験があり、18%が施行予定であった。施行経験のある55施設中44%が倫理委員会の承諾をとり、66%が文書での説明を行っていた。低酸素濃度ガスの作成は、64%で空気流回路の途中に純窒素ガスを接続し混合、専用ブレンダー使用は13%であった。窒素供給源は、窒素ガスボンベが69%、壁配管は5%。投与方法は人工呼吸器93%、ヘッドボックス58%、鼻カニューラ36%、クベース15%などであった。吸入酸素濃度調節の最重視基準は SpO_2 が最も多かった。インシデント経験は19%であった。より安全確実な施行方法の検討、施行基準作成の必要性が示唆された。

1. はじめに

近年、肺血流量増加型先天性心疾患重症例に対して、病態の安定、心不全のコントロール、ショックからの離脱などを目的とする内科的治療法として低酸素濃度ガス吸入療法(窒素吸入療法)が臨床導入され、その有効性に関しての報告がなされている。しかし、本邦での施行実態に関して多施設での調査検討はなされておらず、各施設がそれぞれの経験から独自に施行しているのが現状であり、その施行実態や安全性は明らかではない。

2. 目的

本邦の小児循環器関連施設における低酸素濃度ガス吸入療法の施行実態を明らかにすることを目的とした。

3. 方法

小児循環器学会評議員の所属する各施設および大学病院232施設にアンケートを郵送した。アンケート内容は各施設における低酸素濃度ガス吸入療法施行の際の、低酸素ガス作成方法(窒素ガスの供給方法)、投与酸素濃度のモニタリング方法、患者のモニタリング、環境に対する配慮、倫理手続き、適応疾患、適応基準、目標と効果の判定法、インシデントについてなどとした。(資料1)

4. 結果

1) 回答率

232施設中、158施設から回答が得られ、回答率は68%であった。その内訳は、小児科130施設、循環器科または心臓科22施設、外科6施設であった。

2) 低酸素ガス吸入療法の施行率

低酸素濃度ガス吸入療法を現在施行している施設は38施設(24%)、以前施行した経験があるが、現在は施行していない施設は17施設(11%)で、合計55施設(35%)に低酸素濃度ガス吸入療法施行経験があった。施行経験はないが、今後施行していく予定のある施設は28施設(18%)であった。

また、二酸化炭素ガスの加給によって肺血流量を減少させる治療を現在施行しているのは7施設(4%)、以前に施行したことがあるが現在は施行していないのは14施設(9%)であった。

低換気によって肺血流量を減少させる治療を現在施行しているのは44施設(28%)あり、以前に施行したことがあるが、現在は施行していないのは42施設(27%)あった。

3) 倫理手続き、説明内容

低酸素濃度ガス吸入療法の経験がある55施設中、倫理委員会の承諾を得ているのは24施設(44%)であった。患者様から承諾を文書で得ているのは36施設(66%)で、特に説明はしていない施設を除き、他の施設は口頭での説明を行っていた。また46施設(84%)では危険性や悪影響の可能性についても説明がなされていた。

4) 低酸素濃度ガス供給方法、作成方法

低酸素濃度ガス吸入療法の経験がある55施設における、室素ガスの供給源は室素ガスボンベが38施設（69%）、壁配管は3施設（6%）であった。室素ガスとの接続口の形状に関して、誤接続を防止するための配慮を行っているのは9施設（16%）であり、45施設（82%）が室素用の固有規格を望んでいた。低酸素濃度ガス作成方法は、35施設（64%）が空気流回路の途中に純室素ガス流を接続して混合しており、既存のブレンダーを利用しているのが14施設（26%）、専用ブレンダー使用は7施設（13%）であった。

低酸素濃度ガスの患者様への投与法は人工呼吸器51施設（93%）、ヘッドボックス32施設（58%）、鼻カニューラ20施設（36%）、保育機内投与8施設（15%）、酸素マスク8施設（15%）であった。

5) 投与酸素濃度のモニタリング

人工呼吸器回路やヘッドボックス内の酸素濃度測定は55施設中52施設（91%）で行われていたが、0%濃度から校正された酸素濃度計を使用しているのは14施設（25%）であった。

6) 周囲の環境への配慮

室素ガス使用に際し、患者周囲や病室環境に対して酸素濃度測定や空調に注意を払っているのは55施設中14施設（25%）であった。

7) インシデントの経験

低酸素濃度ガス吸入療法施行時に何らかのインシデントを経験したことがあるのは55施設中10施設（19%）であり、内容は室素ボンベや呼吸器などの医療機器故障、低酸素濃度ガス吸入療法に起因する低酸素血症などであった。

合併症の経験については、因果関係は明らかではないが2施設で肺高血圧の合併が見られたと回答があった。

治療マニュアルを作成しているのは12施設（22%）であった。

8) 施行件数

これまでの施行件数は1-10症例が30施設（57%）、11-20症例が8施設（15%）、21-30症例が5施設（9%）、31-40症例が4施設（8%）、41-50症例が1施設（2%）、50症例以上が5施設（9%）であった。

9) 対象疾患

術前の低酸素濃度ガス吸入療法対象疾患は、左心低形成が最も多く55施設中49施設（89%）、次いで大動脈縮窄複合・離断30施設（55%）、総動脈幹遺残22施設（40%）、両大血管右室起始20施設（36%）であった。

左心低形成については姑息手術後も19施設（35%）が低酸素濃度ガス吸入療法の対象としていた。

10) モニタリング

低酸素濃度ガス吸入療法中のモニタリングとしては、経皮的酸素飽和度、尿量、心拍数、呼吸数の計測がそれぞれ80%以上の施設で施行されていた。

また室素吸入量増減の基準とするモニタリングとしては、経皮的酸素飽和度が最も重要視されていた。

11) 合併症の評価

合併症の評価は25施設（46%）で行われており、具体的には血液検査、頭部超音波検査、CT、MRIなどの画像検査、質問紙などを使用した発達評価などであった。

5. 考察

低酸素濃度ガス吸入療法は小児循環器関連施設の35%で施行経験があった。このうち現在は施行していない施設が約1/3あったが、今後施行予定の施設が18%あり、施行施設は拡大方向にあった。逆に二酸化炭素ガスの加給による肺血流減少療法の経験施設は13%であったが、そのうちで現在は施行していないものが2/3あり、減少傾向であると思われた。また低換気により肺血流減少を目指す治療は54%の施設で経験されていたが、このうち約半数は現在施行されていない。

「気管内挿管下に深く鎮静し人工呼吸器を使用して低換気とし、低酸素高炭酸ガス血症の状態とし、肺血管抵抗を上昇させ肺血流減少をはかる治療」は従来より行われてきた。この治療法をより簡便、安全、確実に発展させようとして、室素添加による低酸素濃度ガス吸入や二酸化炭素添加による高炭酸濃度ガス吸入が施行されてきた。近年はその簡便性と安全性の面から低酸素濃度ガス吸入療法が拡大発展し、十分な効果が得られないときに低換気療法や二酸化炭素ガス加給を行う傾向にあると思われた。

倫理委員会や説明文書などの利用は多くの施設で行われ、悪影響の可能性についても大半の施設で説明されており、低酸素濃度ガス吸入療法に対する慎重な対応がみられた。

実際の投与方法については、それぞれの施設での工夫がみてとれたが、臨床導入進行中の治療であり、壁配管、接続口、専用ブレンダー、低酸素濃度測定機器などの使用、周囲への配慮などは不十分であると思われた。インシデントの発生も約2割の施設で経験されており、機器やマニュアルの標準化や整備が急務である。

低酸素濃度ガス吸入療法経験数が多い施設は、先天性心疾患手術件数が多いとされている施設であり、左心低形成など肺血流

増加型先天性心疾患の術前治療として定着している感があった。モニタリングに関しては、経皮的酸素飽和度以外は多岐にわたっており、安全性の面から標準化が望まれる。

6. 結論

小児循環器関連施設での低酸素濃度ガス吸入療法は55%の施設で経験されていた。その設備、施行方法、モニタリングは施設により様々であったが、安全性を考慮して慎重に施行されていた。インシデントも少数ではなく、その設備や施行方法の標準化が急務であると思われた。

b) 新生児医療施設

塚本 桂子 伊藤 裕司（国立成育医療センター）

（要約）本邦の NICU での低濃度酸素ガス吸入療法の施行の実態を、アンケートにより調査した。低酸素濃度ガス吸入療法は NICU を持つ施設の 27%と比較的多くの施設で施行されていた。約半数以上の施設で倫理委員会の承認後に施行されており、患者さんへの説明では、その施行に際しての危険性や将来的な影響の可能性についても説明している施設が 9 割以上を占めていた。低酸素濃度ガス作成方法は、多くの施設が空気流に純窒素ガス流を混入して作成しており、専用のブレンダーの使用はわずかであった。投与方法としては人工呼吸やヘッドボックスでの投与が殆どであった。投与回路内やヘッドボックス内の酸素濃度の測定を行っている施設は 7 割であった。インシデントは 3 割の施設で経験されていた。

実際の施行に当たって最も頻用され重要視されているモニタリング項目は、SpO₂ と尿量であり、その他多項目にわたってモニタリングが行われており、非常に慎重に行われている現状が明らかとなった。

本療法は普及の方向へ向かっており、本療法の施行に当たっては、酸素濃度測定や患者モニタリングについては慎重かつ厳重に行われている実態が明らかになった。しかし、インシデントを経験している施設もあり、その安全性についての更なる配慮と検討が必要と思われた。

1. はじめに

低濃度酸素ガス吸入療法は、肺血流量増加型先天性心疾患において臨床応用され、その有効性が報告されてきている。しかし、この治療方法は、低酸素濃度ガスの作成の際に、純窒素ガスを空気に混入させるという操作を伴い、純窒素ガスの使用に関しては安全性についての十分な注意が必要と思われる。この治療法を施行する対象疾患は、肺血流量増加型先天性心疾患で、新生児時期に施行されることが殆どであり、その施行の場の一つは NICU がある。NICU は閉鎖された空間であり、そこでの特殊性に応じた本療法の安全性と有用性についての検討が必須である。しかしながら、新生児医療の臨床の現場では、各施設が各々の経験に基づいて施行しているのが現状で、本療法を安全に有効に施行する上での指針の作成が急務と思われる。

2. 目的

低濃度酸素ガス吸入療法を、NICU という

環境で施行する場合の、安全で有効な施行方法の確立を目的とする。NICU において低濃度酸素ガス吸入療法を有効で安全に施行するための指針の作成を行なう上での基礎的なデータを収集することを目指す。特に、NICU という環境の中で、新生児症例の本療法に対する反応の特殊性の有無を検討し、効果を評価する方法、有効で安全な施行方法を検討する。

本年度は、NICU での低酸素濃度ガス吸入療法の施行の実態を、アンケート調査により調査し、現状での本療法の安全性への配慮に関して検討した。

3. 方法

NICU をもつ医療機関に対して、郵送によるアンケート調査を施行した。

アンケートを送付した医療機関は、新生児医療連絡会参加施設 250 施設、大学病院の小児科 65 施設、小児専門病院 30 施設の計 259 施設とした。

アンケートの内容は、NICU での低酸素濃度ガス吸入療法の際の、低酸素濃度ガスの

作成方法（窒素ガスの供給方法）、投与酸素濃度のモニタリング方法、患者のモニタリング、環境に対する配慮、倫理手続き、適応疾患、適応基準、目標と効果の判定方法、インシデントについてなどとした。（資料 1）

4. 結果（資料 2）

1）回答率

250 施設中 129 施設より回答があり、回答率は、52%であった。

2）低酸素濃度ガス吸入療法の施行率

低酸素濃度ガス吸入療法を現在施行している施設は 19%あり、過去に施行したことがあり現在は施行していない 9%、現在は施行していないが今後施行予定である施設が 11%あり、27%の施設が施行経験を持っていた。

一方、これに比して、二酸化炭素ガス加給による肺血流量を低下させる方法については、現在施行している施設が 2%、以前施行したが現在施行していない施設が 9%であった。

3）倫理手続き、説明内容

倫理委員会の承認を得て施行している施設は 51%であった。患者さんへの説明時に文書による承諾を得ている施設は 59%であった。本療法の安全性に関する説明は、施行に際しての危険性や将来的な影響の可能性に関しての説明を行っている施設が 92%であった。

4）低酸素濃度ガス作成方法・供給方法

窒素源としては、90%の施設が窒素ボンベを使用しており、壁配管を使用していたのは 3 施設であった。供給源に対する誤接続の防止に関して、約 35%の施設が何らかの配慮をしていた。窒素用の呼吸の規格の設定を求める声は約 9 割の施設で聞かれた。

低酸素濃度ガスの作成方法は、空気流に

純窒素ガス流を接続して混入している施設が 70%であった。既存のブレンダーを利用している施設が 9 施設、専用のブレンダーを用いている施設が 2 施設あった。

人工呼吸や n-CPAP の方法での施行が 94%の施設で行われており、ヘッドボックス・保育器内投与の方法は、76%の施設で行われていた。また、鼻カニューラによる投与が 40%の施設で施行されており、うち、7 施設（20%）において「純窒素を鼻カニューラで低流量で流す」という方法が行われていた。

5）投与酸素濃度のモニタリング

呼吸器回路中やヘッドボックス内の酸素濃度を測定モニタリングしている施設は、75%であった。通常の医療用の酸素濃計を 49%の施設が使用しており、0%から較正されている医療用濃度計を使用している施設が 23%あった。

6）周囲の環境への配慮

患者周囲の環境の酸素濃度測定や十分な空調を行うなどにより、周囲の環境への何らかの配慮をしている施設は、わずか 15%であった。

7）インシデンスの経験

本療法に関連する何らかのインシデンスを経験したことがあり施設は 33%であった。合併症の経験については 2 施設がありと回答していたが、その内容に関しては、今後検討が必要と思われた。

8）施行件数

これまでの施行件数は 1-10 症例という施設が 66%で、11-20 症例という施設が 7 施設（20%）、20-30 症例という施設が 2 施設（6%）であった。

9）対象疾患

対象疾患は、HLHS が最も多く CoA あるいは IAA、Truncus、TGA、DORV がこれに続い

ていた。

10) モニタリング

本療法施行中のモニタリングとしては、SpO₂ 動脈血液ガス分析、吸入酸素濃度、尿量、呼吸数、心拍数、超音波血流検査 等が 70-85%の施設で施行されていた。これらの方法により効果の判定を行いながら施行している施設が約 9 割であった。

5. 考察

低酸素濃度ガス吸入療法は NICU を持つ施設の 27%と比較的多くの施設で施行されている実態が判明した。このことは、本療法がその効果の証明とともに徐々に普及してきていることを示すものと思われた。かつ、二酸化炭素ガス加給による方法よりも好んで用いられている現状にあることが判明した。

本療法自体がすでに行われており倫理委員会の承認を要していない施設もあったが、約半数以上の施設で倫理委員会の承認後に施行されていた。また、患者さんへの説明では、その施行に際しての危険性や将来的な影響の可能性についても説明している施設が 9 割以上を占め、臨床現場では非常に慎重に施行されている実態が判明した。

低酸素濃度ガス作成方法は、多くの施設が空気流に純窒素ガス流を混入して作成しており、専用のブレンダーの使用はわずかであった。専用のブレンダーの開発と普及が今後必要であると考えられた。

投与方法としては人工呼吸やヘッドボックスでの投与が殆どであったが、鼻カニューラによる投与でも、効果が上がっていた。いずれの方法に関しても、その酸素濃度の安定性についての基礎的な検討が必要であり、特に、純窒素ガス低流量での鼻カニューラでの投与方法については、危険性もはらんでいる方法であり、十分な基礎的検討と安全性への配慮が必要と思われた。

投与回路内やヘッドボックス内の酸素濃

度の測定を行っている施設は 7 割であり、さらなる慎重が必要と思われた。

環境への配慮は 8 割以上の施設で特になされておらず、今後検討が必要と思われた。

インシデントは 3 割の施設で経験されており、今後内容の詳細な検討が必要と思われた。さらに、合併症の経験有りの施設が 2 施設見られたが、その内容に関しては、その妥当性も含めて今後検討が必要であると思われた。

実際の施行に当たっては、患者のモニタリングも多項目にわたって行われており、非常に慎重に行われている現状が明らかとなった。最も頻用され重要視されているモニタリング項目は、SpO₂ と尿量であった。本研究班での今後の効果判定方法の検討を含めて、標準的なモニタリング・評価方法の確立が必要であると思われた。

6. 結論

NICU を持つ施設での低酸素濃度ガス吸入療法の施行実態を調査した。27%という比較的多くの施設で本療法は施行されており、普及の方向へ向かっていると思われた。

本療法の施行に当たっては、酸素濃度測定や患者モニタリングについては慎重かつ厳重に行われている実態にあった。しかしながら、投与酸素濃度のモニタリングが十分に行われていない施設も 3 割程度あり、また、インシデントを経験している施設も約 3 割あり、その安全性についての更なる配慮と検討が必要と思われた。その際に、窒素ガス源回路への接続の規格の設定や、低酸素濃度に対応した酸素濃度計やブレンダーなどの開発・承認が急務であると思われた。

7. 研究協力者

高橋 重裕、大石 芳久、塚本 桂子：
国立成育医療センター 周産期診療部
新生児科

(資料1) アンケート用紙

肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法（窒素吸入療法）に関する実態調査

施設名： _____

診療科： _____

記載者： _____

日時： 200 年 _____ 月 _____ 日

[1] 肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法（窒素吸入療法）を施行した経験がありますか。

1. ある。
 - a. 現在施行している。
 - b. 以前に施行したことがあるが、現在は施行していない。
2. ない。
 - a. 今後施行していく予定である。
 - b. 今後も施行する予定はない。

[2] 肺血流増加型先天性心疾患に対して、二酸化炭素ガスの加給によって肺血流量を減少させる治療を施行した経験がありますか。

1. 現在施行している。
2. 以前に施行したことがあるが、現在は施行していない。
3. ない。

[3] 肺血流増加型先天性心疾患に対して、低換気によって肺血流量を減少させる治療を施行した経験がありますか。

1. 現在施行している。
2. 以前に施行したことがあるが、現在は施行していない。
3. ない。

低酸素濃度ガス吸入療法（窒素吸入療法）の経験がある施設におたずねします。

[4] 倫理委員会の承諾を得ていますか。

1. はい。
2. いいえ。

3. その他
(具体的に： _____)。

[5] 患者様への説明はどのようにしていますか。

1. 説明し、文書での承諾をもらっている。
2. 口頭で説明して、文書での承諾はもらっていない。
3. とくに説明していない。

[6] 安全性については、どのように説明していますか。

1. 特に問題ない。
2. 現段階では問題ないが、将来的な検討は必要である。
3. 不慮の事態が起こる可能性もあるが、十分な対処をしている。
4. その他
(具体的に： _____)。

[7] 窒素の供給源は何を用いていますか。

1. 医療用。
2. 工業用。
3. 窒素ガスボンベ。
4. 窒素ガス壁配管。

[8] 接続口の形状に関して、窒素用の固有の規格はまだありませんが、誤接続を防止するための何らかの配慮を行っていますか。

1. はい
(内容 _____)。
2. いいえ。

[9] 接続口の形状に関して、窒素用の固有の規格の設定は必要と思いますか。

1. はい。
2. いいえ。

[10] 低酸素濃度ガスの作成には、どのような方法を用いていますか。

1. 専用のブレンダーを使用している。
2. 既存のブレンダーを代用して使用している。
3. 空気流の回路の途中に、純窒素ガス流を接続して混合している。
4. その他
(_____)。

[11] 低酸素濃度ガスの患者様への投与法はどのようにしていますか（複数回答可）。

1. ヘッドボックス。
2. 保育器内投与。
3. 鼻カニューラ。
 - a. 混合ガスを流す。
 - b. 純窒素ガスを低流量で流す。
4. 酸素マスク。
 - a. 混合ガスを流す。
 - B. 純窒素ガスを低流量で流す。
5. n-CPAP
 - a. 呼吸回路中に純窒素ガスを混入。
 - b. 呼吸器の本体への供給ガス自体にあらかじめ窒素を混入させて低酸素濃度ガスを作成してある。
6. 人工呼吸器の回路に流す。
 - a. 呼吸回路中に純窒素ガスを混入。
 - b. 呼吸器の本体への供給ガス自体にあらかじめ窒素を混入させて低酸素濃度ガスを作成してある。
7. その他
()。

[12] 回路やヘッドボックス内の酸素濃度(FiO₂)測定を行っていますか。

1. はい。
使用器具：
 - a. 通常の医療用の酸素濃度計を用いている。
 - b. 医療用でも0%から酸素濃度を測定可能な機種を使用している。
 - c. 工業用の0%から酸素濃度を測定可能な機種を使用している。

使用器具数：

- a. 1種類のみを使用。
 - b. 一人の患者様に2種の酸素濃度計を併用して測定している。
2. いいえ（流量計から算出した計算式を使用している）。

[13] 窒素ガスの周囲（病室やベッド周囲）への影響について、配慮していますか。

1. 定期的な環境の酸素濃度の測定を行っている。

2. 医療スタッフへの何らかの配慮をしている。
3. 周囲の患者様への何らかの配慮をしている。
4. 周囲の空調には十分な配慮をしている。
5. 特別な対応は行っていない。

[14] 治療マニュアルは作成してありますか。

1. ある。
2. ない。

[15] この治療法を行っているときに、その安全性について、何かひやとしたことはありますか。

1. ある（内容 ）。
2. ない。

[16] この治療の結果、肺高血圧や中枢神経系障害などの合併症を発症したことはありますか。

1. ある（内容 ）。
2. ない。

[17] 低酸素濃度ガス吸入療法（窒素吸入療法）の実際について、下記質問項目にお答えください。

1. およその経験数（該当するものに○）
() 0、() 1～10、() 11～20、
() 21～30、() 31～40、
() 41～50、() 51～

2. 対象疾患（該当するものに○；複数可）

- 1) 術前：() 左心低形成、
() 肺動脈閉鎖又は重症肺動脈狭窄、
() 三尖弁閉鎖、() 大血管転位、
() 両大血管右室起始、
() 大動脈縮窄複合・離断、
() 総動脈幹遺残、
() その他の肺血流増加型チアノーゼ型心疾患*、

() 肺血流増加型の非チアノーゼ型心疾患**、() 未熟児動脈管開存、

() その他 ()

- 2) 姑息術後：() 左心低形成、() 肺動脈閉鎖又は重症肺動脈狭窄、

- () 三尖弁閉鎖、() 大血管転位、()
 両大血管右室起始、
 () 大動脈縮窄複合・離断、() 総動脈幹
 遺残、
 () その他の肺血流増加型チアノーゼ型心
 疾患*、
 () 肺血流増加型の非チアノーゼ型心疾患
 **、() その他 ()

注：*共通房室弁口を含む、**心房中隔一次孔
 欠損および中間型心内膜症欠損を含む。

3. 挿管後の吸入方法（該当するものに
 ○；複数可）
 () 呼吸数調節、() 自発呼吸容認、()
 その他 ()

4. モニタリング（該当するものに○；複
 数可）

1) 挿管前：() 経皮的酸素飽和度、()
 動脈血ガス、
 () 吸入気酸素濃度、() ヘッドボックス
 内酸素濃度、() 乳酸、
 () 尿量、() 呼吸数、() 心拍数、()
 超音波血流、
 () その他 ()

2) 挿管後：() 経皮的酸素飽和度、()
 動脈血ガス、
 () 吸入気酸素濃度、() カプノメーター、
 () 乳酸、() 尿量、
 () 呼吸数、() 心拍数、() 超音波血
 流、() その他 ()

5. 室素吸入量の増減の基準（重要視する

- ものから順に1から3の番号を記す)
 () 経皮的酸素飽和度、() 動脈血ガス、
 () 吸入気酸素濃度、
 () ヘッドボックス内酸素濃度、() 乳酸、
 () 尿量、() 呼吸数、
 () その他 ()

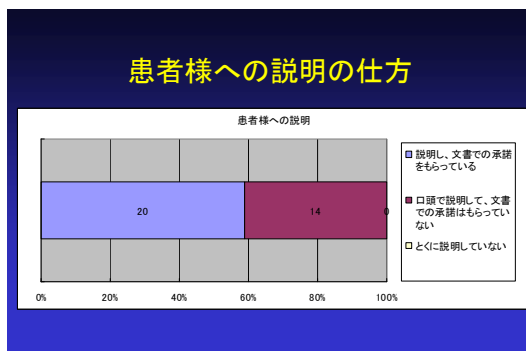
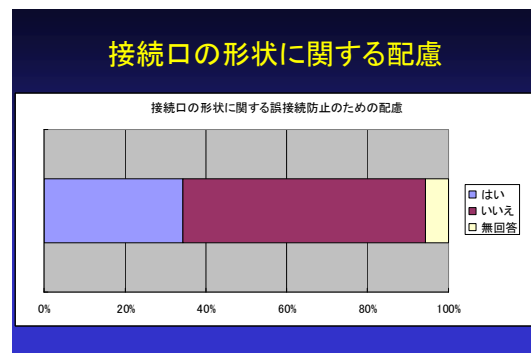
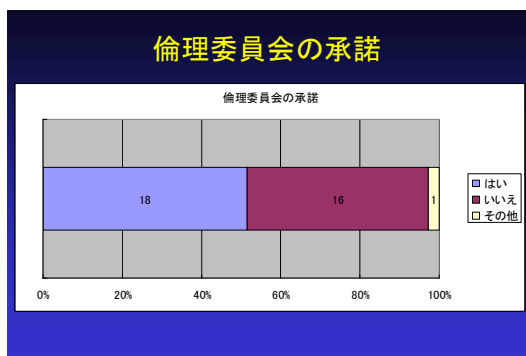
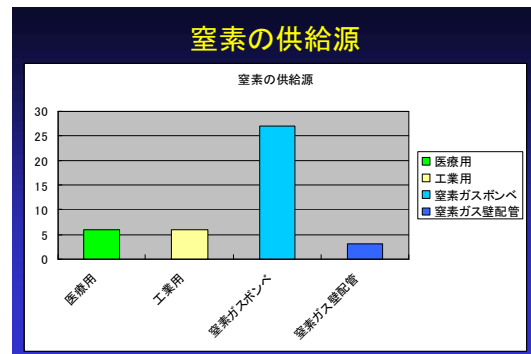
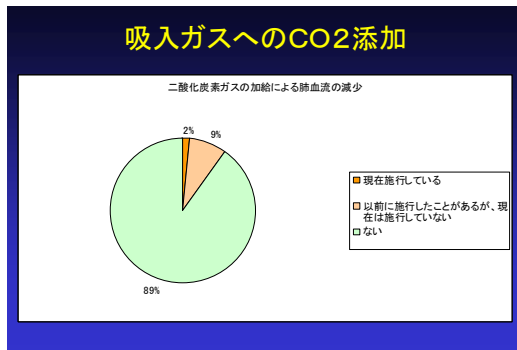
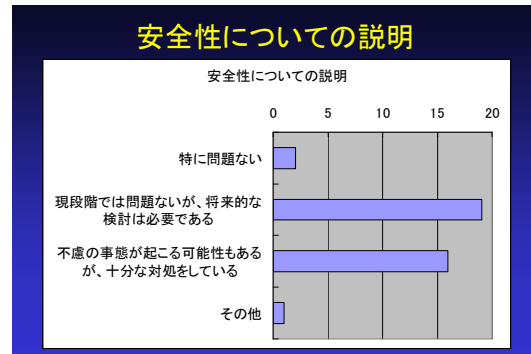
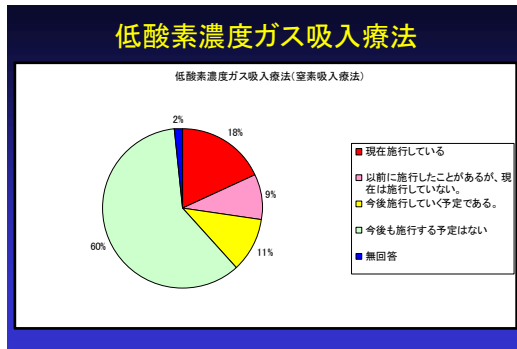
6. 効果の評価（該当するものに○）
 () 行っている。
 ○の場合は具体的に何ですか？
 ()
 () 行っていない。
 () その他。
 ○の場合は具体的に何ですか？
 ()

7. 合併症の評価
 () 行っている。
 ○の場合は具体的に何ですか？
 ()
 () 行っていない。
 () その他。
 ○の場合は具体的に何ですか？
 ()

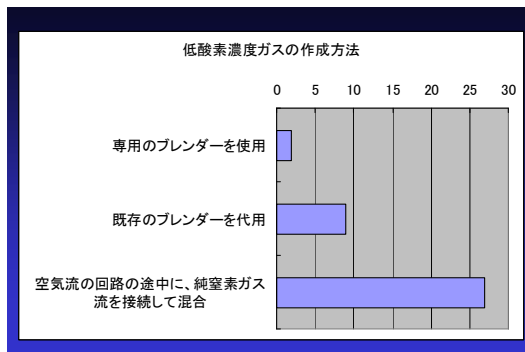
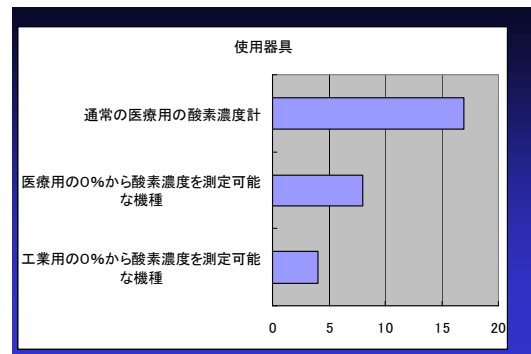
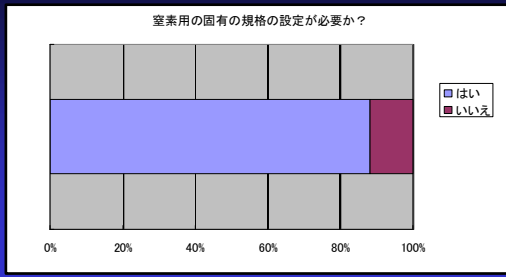
ご協力ありがとうございました。

)

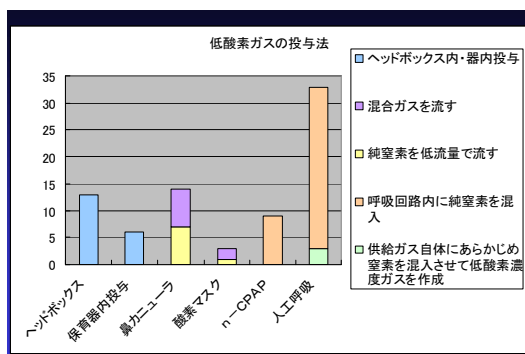
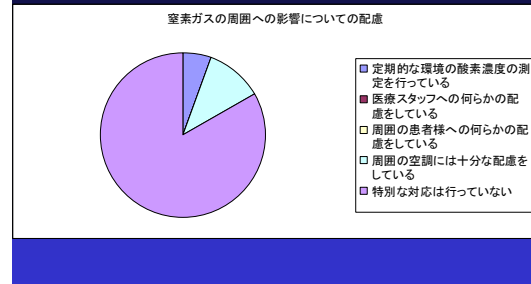
(資料2) アンケート結果のまとめ



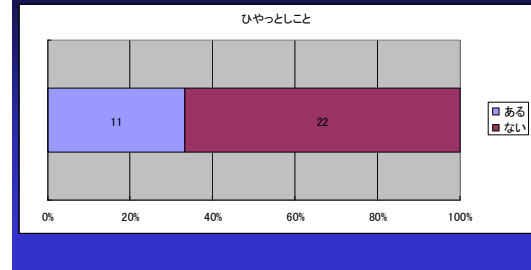
窒素用の固有の規格の必要性



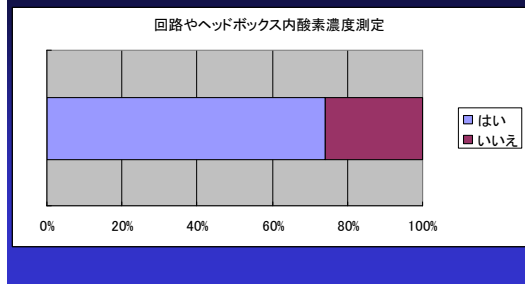
周囲の環境への影響についての配慮



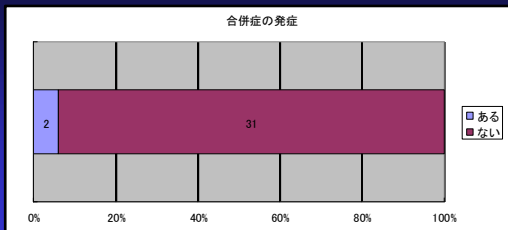
インシデンスの有無



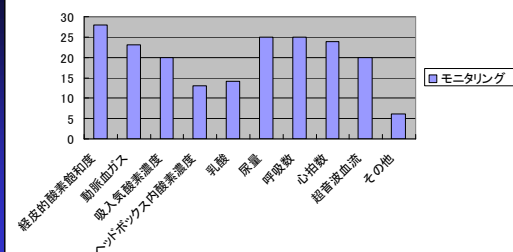
回路などの酸素濃度測定の施行の有無



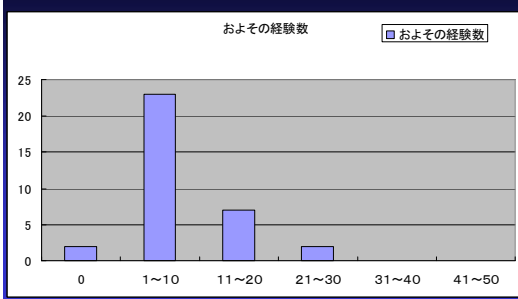
合併症の発症の有無



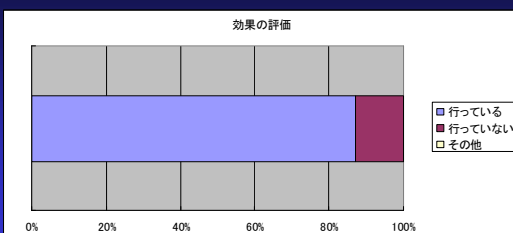
モニタリング 挿管前



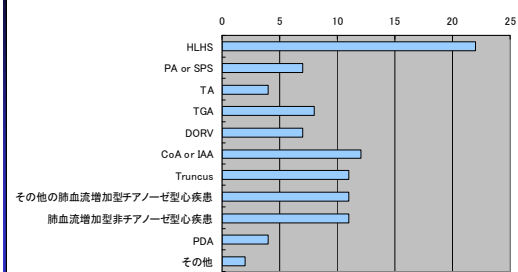
低酸素濃度ガス吸入療法の経験数



効果の評価



対称疾患 術前



[5] 低酸素濃度ガスの投与システム

a) 低酸素回路と低酸素モニター方式に関する研究

低酸素療法における適切な回路と低酸素療法に必要な機器について

杉山 央（山梨大学医学工学総合研究部）

はじめに

窒素ガス吸入による低酸素療法を安全に施行するには、安定したガスの供給と、酸素濃度の連続モニターが必要不可欠である。低酸素ガスの供給方法は人工呼吸器を用いた閉鎖回路と鼻カニューラ等を用いた開放回路の2種類に大別されるが安定した低酸素ガスを供給するには回路の標準化が必要である。

従来から使用されている医療機器では低酸素療法に必要な機能が十分に装備されていないため、低酸素療法に必要な条件を備えた専用の窒素空気ガス混合器と高精度酸素濃度モニターを開発した。

1、回路の条件

1) 解放回路：鼻カニューラ、マスク、ヘッドボックス

窒素ガス供給はブレンダーを使うのが望ましいが、使わない場合、窒素ガスはなるべく吸気回路の患者から遠位で挿入する。

2) 閉鎖回路：加湿器に直接窒素ガスを挿入する。または患者に近い部位で挿入するときは専用ミキサー（螺旋状のデバイス）を患者との間にはさむ。

2、酸素濃度モニターにおける問題（専用酸素濃度計の開発）

現状では低酸素療法に必要な条件を満たした酸素濃度計はない。そのため専用の酸素濃度計を開発した。開発にあたって低酸素療法用モニターの必要条件を検討した。

低酸素療法に必要な酸素濃度モニターの条件。

- 1) 連続吸引測定が可能であること。
- 2) 低酸素領域でも十分な精度があること（0.1%の精度）
- 3) 低酸素または高酸素どちらにもアラーム機能があること。

3、解放回路における問題

（専用窒素空気ブレンダーの開発）

現状では解放回路は3つ叉にしてそこから窒素、空気を供給。流量計から流量を読み取り、混合比から予測される酸素濃度を計算して供給しているが誤差が大き

い。そのため低酸素療法専用の精度の高い窒素空気ブレンダーを開発した。

専用の窒素空気ブレンダーの条件。

- 1) 窒素供給源はボンベでも中央配管でも可能であること。
- 2) 十分な精度の酸素濃度ガスが供給できること。
- 3) 回路の屈曲やボンベの残量低下などで起こる供給圧低下に対してアラームなどのセーフティー機能が付いていること。

4、閉鎖回路における問題

閉鎖回路における酸素濃度安定性の検討：人工呼吸器はDemand流と定常流があるが、定常流の呼吸器に比較してDemand流の呼吸器の方が同じ酸素濃度における窒素ガスの必要量は少なく、呼吸器の種類により窒素ガス流量計の変更が必要であった。Demand型の人工呼吸器では呼吸器条件を変化させなくても呼吸状態の変化（tidal volumeの変化）で酸素濃度は大きく変化することから、定常流型の人工呼吸器の使用が望ましい。Demand型の人工呼吸器を使わざるを得ない場合は、必ず連続して酸素濃度をモニターして適宜窒素ガスの流量を調節する必要がある。

5、専用機器の開発

以上の条件にあう酸素濃度計（NAM-2000）および窒素空気ブレンダー（NA-2000）およびその人工呼吸器対応改良型（NA-2000V）を製作した。

（実際の製作に当たってはサンヨーテク

ノロジー社に依頼した。)

酸素濃度計 (NAM-2000) 仕様 :

- (1) 精度 0.1 % 単位
- (2) アラーム機能 0.1% 毎 (Lo、Hi アラーム)
- (3) キャリブレーション機能 : room air による一点校正
- (4) 連続吸引測定
- (5) 測定範囲 : 0-100%
- (6) 2 か所測定可能

窒素空気ブレンダー (NA-2000) 仕様 :

- (1) 精度 ± 0.7 % 以下
- (2) 空気供給低下に警報/シャットダウンシステム、相互ガス逆流防止弁
- (3) 酸素濃度計 NAM-2000 に直接接続可能で、本装置を使用するときは酸素濃度計 (NAM-2000) を回路に組み込む必要がなく簡便。
- (4) 供給濃度 : 12-21%
- (5) 供給出口流量 : 2-5L/分
- (6) 供給圧 : 1-1.2kg/min
- (7) 窒素供給はボンベ、中央配管どちらにも対応

評価 : 臨床に使用したが安定して低酸素療法が可能であり低酸素療法に関連した副作用はなかった。また機器の故障等の不都合もなかった。

6、考察

回路、人工呼吸器の組み合わせにより、酸素濃度の安定度、窒素ガスの必要量は差があり、回路、人工呼吸器の標準化が必要である。閉鎖回路における窒素ガスの混合は加湿器に直接いれど安定し、混合ガスの sampling はより患者の口元からが望ましい。人工呼吸器は定常流のタイプで酸素濃度が安定していた。試作した酸素濃度計、窒素空気ブレンダーは臨床応用に必要な条件を満たし、実際の臨床使用でも安定した低酸素療法が可能

であった。

生体における経皮動脈血酸素飽和度計のみでモニタリングすることはすでに生体での影響が強く出てからでしか検知できないため安全な低酸素療法にあたっては安定した濃度の低酸素ガスを供給する専用のブレンダーが必要となる。さらに、連続測定可能な精密低酸素療法が必要不可欠である。

7、結論

安全な低酸素療法には回路、人工呼吸器の標準化が必要不可欠である。また、従来、低酸素療法に使用できる機器はなく、今回製作した機器は安全で安定した低酸素療法を施行するのに有用であった。より安全で簡便な低酸素療法をおこなうには、今回開発したような専用機器の普及が望ましい。

8、協力者

星合美奈子、内藤 敦

9、参考文献

- (1) Improved Pretransplant Management of Infants with Hypoplastic Left Heart Syndrome Enable Discharge to Home While Waiting for Transplantation. Brourke KD et al. Pediatric Cardiol. 24:538-543, 2003
- (2) Supplemental Nitrogen Inhalation Therapy in Very Low-Birth-Weight Infants with Patent Ductus Arteriosus. Tan et al. Pediatric Cardiol. 26: 801-806, 2005
- (3) Balloon Angioplasty for Ductus Arteriosus in Infant With Ductal Origin of the Left Pulmonary Artery Combination With Nitrogen Inhalation Therapy H Sugiyama et al. Circulation J. 71 : 445-447, 2007

b) 低酸素ガス吸入療法の吸入方法に関する研究

山村 英司（東京女子医科大学）

（要約）低酸素換気療法の投与法は、人工呼吸器¹⁾だけでなく、ヘッドボックス（酸素フード）²⁾や経鼻管などが知られている。まず、人工呼吸器使用時の問題点を中心に研究した。呼吸器の場合、回路の吸入側から純窒素を混合する方法が用いられるが、接続部位による吸入酸素分圧や加湿への影響はほぼ無視できるレベルであった。一方、終末呼気圧が高いときには吸入酸素分圧が算出される推定値よりも高めになっていることが判明した。陽圧換気時における酸素濃度上昇の原因を解明するために、窒素ガス混合部位の流量ならびに患者側の流量を測定して検討した。陽圧換気では陽圧呼吸が開始されると、窒素ガスの接続部位での流量が減少し、結果として、回路内酸素分圧が上昇していた。自発呼吸における回路内の流量に関する検討は検討できなかったが、陽圧の場合と逆に酸素分圧が低下する可能性が示唆された。

その他の吸入方法に関して、ヘッドボックスに関しては文献からの報告とした。アンケート調査の結果、経鼻カヌーの使用法と使用窒素の濃度が施設間に違いがあることがわかった。使用窒素分圧と投与法により推定される吸入酸素濃度に差があることが推定され、酸素療法の報告から、理論的推定を行なった。また、推定酸素分圧と成人での投与実験の結果をもとに検討した。安全性について検討し、吸入ガスの酸素分圧に比して最終の酸素分圧は高く、比較的安全と考えられた。純窒素ガスを直接用いた方法は、取り入れている施設があるが安全性に関しては、十分に留意して行なわれる必要があることを示した。今後も投与方法の統一や管理の方法などの基準作りを進めていき、より安全に投与できる方法の確立が必要であろう。

第1章：呼吸器使用時の酸素分圧の変動要因に関する研究

1-1. 目的

低酸素ガス吸入療法は肺血流増加を伴う呼吸循環不全や低酸素血症を呈する先天性心疾患に、肺循環を制御することによって体循環を改善することを目的に使用される^{1,2,3,4)}。副作用として最も注意を要するのは高度の低酸素血症をきたすことであり、これを回避するための、安全でかつ安定した濃度の低酸素ガスを供給する方法の確立が必要である。人工呼吸器を要する患者と必要としない患者により投与法が異なるため、いかなる投与法が安全、なおかつ有効であるかを研究する必要があるが、昨年の報告で、通常の呼吸器回路では算出された酸素濃度よりも約2%高く、接続部位による吸気ガスの湿度や温度の変化は吸気ガスの酸素濃度にほとんど影響しないことを示した。一方、呼気終末の圧により側方から流入させる窒素ガスの混合量が大きく変化することがわかった。特に高い呼気終末圧を要する場合には十分な低酸素治療が行えていない可能性があり、注意が必要と思われた。今年度の研究では回路内の気

流の流れを比較検討し、低酸素ガスが十分回路内に反映されない原因をあきらかにすることを目的とした。

1-2 方法

人工呼吸器 BearCub 2000 ならびに BearCub750psv を用いて、各種条件による酸素供給量を高い精度で測定する。通常の呼吸器回路に以下のような条件を設定し、吸入側の酸素濃度を Datex 社製 Capnomac Ultima を用いて測定した。人工呼吸器は圧縮合成空気 (FiO_2 0.22) と酸素を接続するが設定を吸入酸素 (FiO_2) 0.21 の目盛に合わせた。患者側はテストラングを取り付けた。窒素のポンペは 7000L ポンペで精度は 99.9999% のものを使用した。空気の流量は呼吸器の目盛を、窒素の流量は窒素ポンペに酸素濃度計（最大 10L/分）を取り付けて使用した。測定は最も患者側、テストラングの直前から毎分 0.2L で吸引したガスを分析した。同一条件で患者側の流速と断面積から算出される流量を記録し、窒素ガスの呼吸器回路への流入口で同様に流速と流量を計測した。さらに、同時に流入口での酸素分圧の変化を記録した。

1-3. 結果

結果は図 1 のようになり、陽圧換気が行われている間は患者側の流速が変化し、流量が増加した。テストラングが膨らみ、患者の肺と同様に陽圧がなくなると縮んで、呼吸となった。窒素ガスの呼吸器回路への接続部位では逆に気道内、すなわち回路内が陽圧になると、流入する量が減っていることが示された。酸素分圧(図 1 下段)はそれに伴い、わずかに遅れて増加して、一時的に酸素濃度は 3% 上昇していた。

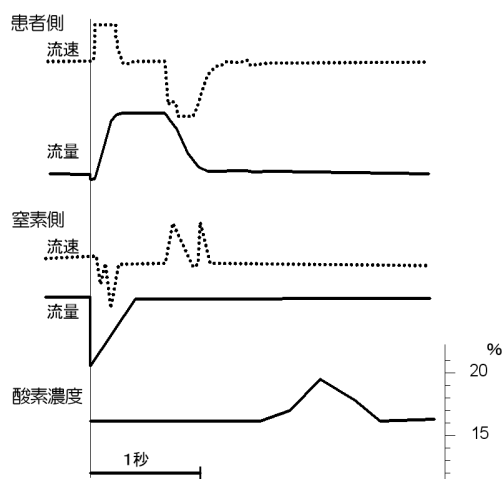


図 1 呼吸器内圧ならびに流量の変化
横軸は時間。上段の破線は窒素ガス接続部の流速、実線は流量の変化を示す。中段は患者側での測定で破線は流速、実線は流量の変化を示す。下段は患者側での酸素分圧をしめす。測定条件使用呼吸器 Bear cub 750vs、Baseflow 10L/分、IMV 10/分、N₂ 10L/分、PIP 15mmHg、PEEP 0mmHg、IT 0.6 秒

1-4. 考察

前回の報告で示したように、酸素分圧は通常の呼吸器管理において、開放された患者側での計測や計算値と比べて高めになる。その原因として、窒素ガスの流量が変化していることが証明された。これは流量の測定を酸素ボンベなどの使用される計測器を使用して、実際の流量ではなく、圧力を流量に換算しているためである。

1-5. 結論

現在行われている人工呼吸管理下での低酸素換気療法においては、窒素ガスの流入部位が回路の途中であることから、酸素分圧の推定は実際には困難である。使用に当たっては個々の患者での吸入酸素分圧を定期的に測定し、動脈血酸素分圧などを参考に管理する必要がある。または、現在開発中の窒素ガス濃度調整用ブレンダーを呼吸器に安全に接続する方法を確立する必要がある。

1-6. 研究協力者

石井徹子・工藤恵道・高月晋一・西田純子
東京女子医科大学循環器小児科

第2章 人工呼吸器以外の低酸素換気療法の問題点に関して

2-1. ヘッドボックスを用いた方法

ヘッドボックスに関しては酸素投与方法で示されているように安定した酸素濃度の供給が可能である。窒素を混合した低酸素管理療法の安定性については報告がある^{1) 2)} 患者のいない状態のヘッドボックス内での酸素濃度分布を測定しており、方法としては送気方法による濃度差、送気部位による濃度安定までの時間、投与部位と予測濃度に達するまでの時間ならびに総投与量と酸素濃度均一化までの時間を測定している。

2-1-1 送気方法による濃度差

方法：圧縮空気 8L と窒素ガス 4L を用いて（計算上の理論値は 14%）、窒素を混合させた後にヘッドボックスと接続した場合と、空気と窒素を別々に流入させた場合のボックス内の酸素濃度分布を比較した。

結果：空気と窒素を混合させた後にボックス上部、後方、側方から流入させた場合、ヘッドボックス出口での酸素濃度は 16% となった。ヘッドボックス 内の分布は均一だった。一方、空気と窒素を混合せずに別々にボックスに接続し送気した場合では、ボックス出口での酸素濃度は 16% とほぼ同様であったが、窒素の流入口付近では 11% であり、患児の顔の向きにより吸入酸素濃度が変化する可能性がある。

2-1-2 送気部位による濃度安定までの時間。

方法：ヘッドボックス内の酸素濃度が一定になるまでの投与部位による差を検討した。

結果：上方、側方、後方から流入させた後ボックス出口での酸素濃度が定常状態となるまでに上方で 152 秒、側方で 161 秒、後方で 184 秒であった。2～3 分ほど安定することが判明した。

2-1-3 投与総量と酸素濃度安定までの時間。

方法：圧縮空気と窒素ガスを、同じ混合比率で総流量を変えた場合に、ヘッドボックス内の酸素濃度が安定するまでの時間を調べた。混合気の比率、空気：窒素を 2：1 とし、総流量を 9 l、15 l および 21 l にかえて定常状態達するまでの時間を測定した。

結果：9L では 103 秒、15L では 58 秒、21L では 40 秒と流量増やすと早く定常状態に達した。

2-1-4 結論

以上の結果から、ヘッドボックスの投与法は、流入させる前に混合することで、安定した酸素濃度供給が可能である。濃度の変化に対しても 1～2 分で安定するため、管理が容易である。ただし、使用するヘッドボックスに見合った流量を投与する必要があり、安定供給のためには使用する窒素ガスの量が多い。

2-2 経鼻カヌラを用いた方法

経鼻カヌラを用いた方法を採用している施設がある。しかし、投与方法はガスの種類から投与経路まで決まったものはない。特に患児の吸入ガス濃度に関する研究はなく、安全性に関する研究もない。そこで、酸素投与における酸素濃度の研究結果をもとに、概算を行い、本方法における安全性を検討した。また、経鼻カヌラを用いた低酸素ガス吸入で、健常成人での吸入酸素濃度の実験を行なった。

2-2-1. 文献的考察による経鼻カヌラを用いた低酸素換気療法の安全性の検討

方法：酸素に関連する文献から、投与量、患者の体重、吸入濃度を測定している情

報をまとめ、窒素の混合気を鼻カヌラで吸入した場合の安全性を検証した。

文献的考察：本研究が対象とする 3kg 前後の新生児に対する酸素投与に関してはいくつかの報告がある。100%酸素を鼻カヌラで投与し、鼻咽喉で酸素濃度を測定している（図 2）報告をいくつか示す。Finer⁵⁾らの 1580～4020 g の児に 0.2L/分で投与し、47%と報告、Vain⁶⁾らは 1780～4090g に 0.5L/分投与し 45%、1.0 L/分で 65%と報告した。Kuluz⁷⁾らは体重が 3-10kg と幅があるが、流量を 0.5～4.0L/ml まで変動させて 35%～73%となることを示している。Fan⁸⁾らは 3.5kg 以下の患者に 0.5L/分投与し 35%と報告した。PALS の provider manual⁹⁾でもわかるように、一定の流量であっても体重によって換気量が違うため、投与される酸素分圧が変わる。

一般的に一回換気量は約 5～7ml/kg であり、体重 3kg なら約 15～18ml/回になる。体重 3kg の児（一回換気量を 18ml とする）に、1L/分の 100%酸素を流した場合の効率を考える。鼻カヌラからの流量は呼吸時には入らないので、通常の呼吸で吸気呼気時間比が 1:2 なら投与量の 1/3 が吸われ、多呼吸のときにように吸気呼気時間比が 1:1 になると 1/2 が吸われることになる。呼吸数 40 回で吸気呼気時間比が 1:2 であれば、1 分間に 18ml x 40 の換気量に対して、1L の 1/3 の酸素を一緒に吸っていることになる。したがって、吸入酸素濃度は 57.6%である。多呼吸で 80 回/分で、吸気呼気時間比が 1:1 になると酸素濃度は 48.4%である。Vain と Kuluz 報告したデータからのグラフの中間に相当し報告とほぼ一致する。

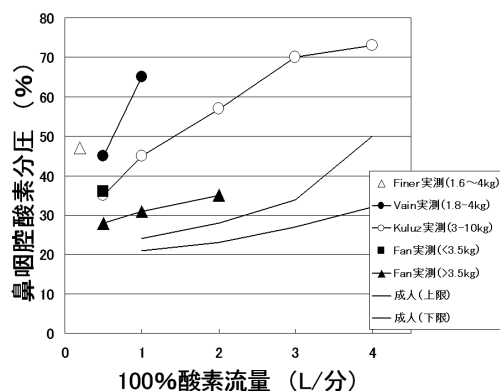


図2. 経鼻カヌラによる酸素投与と吸入酸素濃度。
グラフは各報告者の投与量と鼻咽腔の酸素分圧を示す。

考察：この計算から、経鼻カヌラを用いた低酸素換気療法で15%の合成ポンペを用いた方法で投与したとすると、鼻粘膜の刺激⁹⁾を考慮して最大でも3L/分までとして算出すると図のようになる。

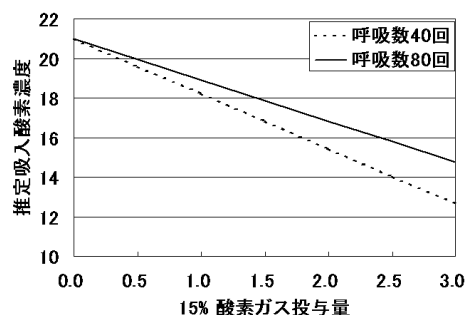


図3 経鼻カヌラによる15%合成ガス吸入時の推定酸素分圧
点線は呼吸数40回で吸気呼気比が1:2の場合、実線は呼吸数80回で吸気呼気比が1:1の場合。

低酸素換気療法として現在取り入れられている15-16%までであれば、2.0から2.5L/分程度までの調整でよく、また、0.5L/分の調節により約1%単位で調節しようと推測される。

純窒素に関しては酸素でも一側鼻腔からの投与方法に関する研究はない。予測値を

検討するうえでの仮定として、吸気呼気の時間が1:1で60回呼吸しているとする(吸気時間0.5秒)呼気時には窒素ガスは押し戻されるとする。一回の呼吸で通過する窒素ガスの量は投与量が0.5L/minでは以下の式により

$$0.5(\text{L/min}) \times 1/2 \div 60 (\text{/min}) = 4.2\text{ml}$$
となる。

一方、一回換気量は5-7ml/kgとして3kgの児では約18mlとする。さらに、両側の鼻腔で均等に呼吸していると仮定する。最終的に咽頭にいたる時点で混合され、吸入されると推定して、吸入酸素濃度は以下の式により

$$18(\text{ml}) \times 0.21(\%) / (18(\text{ml}) + 4.2(\text{ml})) = 17.0(\%)$$

となる。したがって、3kgの児に0.5L/minの純窒素を一側の鼻腔から投与すると吸入される酸素分圧は17%になると推定される。(図4)

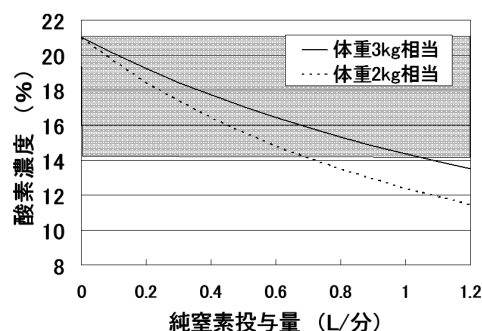


図4 一側の鼻腔から純窒素ガスを登用した場合の推定吸入酸素分圧
実線は体重3kg相当の推定一回換気量(18ml)から、点線は体重2kg相当からの推定値で、呼吸数60回と仮定している。網掛けは使用されうる14-15%以上を示す。

考察

この計算から、微量流量計を用いて1L/分まで微量流量計で投与することで、その他の投与方法で用いられている14-15%程度までの低酸素ガスを吸入せしめると推定される。しかし、図4に示すように体重が2kgでは0.6L/分以上投与すると強い低酸素ガスを吸入させる可能性がある。

2-2-2 健常成人での経鼻カヌラによる低酸素ガス吸入方法の吸入酸素濃度

方法：成人で 15%酸素濃度のガスを経鼻カヌラで吸入したときの鼻咽腔での酸素濃度と純窒素ガスを一側の鼻腔から投与した場合の鼻咽腔での酸素濃度を測定した。

方法：成人に対して窒素ガスを投与して咽頭ならびに鼻腔内の酸素濃度を測定した。一回換気量は 610ml (9.0ml/kg)、分時換気量は 6.8L/分であった。実験①経鼻カヌラで両側から 15%ガスを吸入し、吸入量を増加させて、鼻咽腔ならびに鼻腔内の酸素濃度を測定した。実験②経鼻カヌラの一側を閉塞させて、純窒素が一側の鼻から流入するようにした。測定は中咽頭と鼻腔で、ベッドサイドモニター (BSM2301, 日本光電社製、東京) とマルチガスユニット (AG920R, 日本光電社製、東京) を用いて酸素濃度 (1%単位)、炭酸ガス濃度と酸素飽和度を記録した。安定するまでの 5 分前後を記録し、酸素濃度は吸気時、呼気時ともに記録した。

結果

実験①

合成空気 4L/分と 15%酸素ガス 5.6 L/分 (合成空気 4L/分+窒素ガス 1.6 L/分) と 15%酸素ガス 11.2 L/分 (合成空気 8L+窒素ガス 3.2L) で比較した。吸入酸素濃度は 19%で 5.6L でも 11.2L でも変わらなかった。

実験②

純窒素ガスを 0, 2, 4, 6, 8, 10 L/分で一側の鼻腔から入れたところ、咽頭では 22%から 17%まで吸入酸素濃度は低下した。一側の酸素濃度は 2 L/分すでに 8%まで低下していた。対側は 19-20%であった。血液酸素分圧は 98%から 96%まで低下した (図 5)。

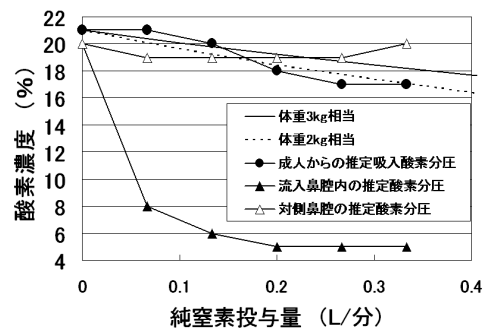


図 5. 成人での実験結果からの推定吸入酸素分圧

図 4 に成人からの推定値 (体重 3kg 相当) を加え、横軸を 0.4L までに変更した。●は推定吸入酸素分圧で実線 (3kg 相当の推定値のグラフ) に近い変化をしていた。▲は窒素ガス吸入側の酸素分圧、△は対側の鼻腔内の酸素分圧。

2-2-3 考案

実験①

体重換算で 5.6L は 3kg 児の 0.24 L/分に相当する。11.2 L/分は同様に 0.49 L/分に相当する。予測値からも 19-20%であり、予測された結果と同じであった。

実験②

体重換算では 2L/分は 0.09 L/分に相当しており、図 5 グラフに示すように推定値とほぼ一致していた。最大の 10L は 0.44L に相当し、この量までは 17%程度と比較的安全に使用しうる濃度で調整されていると判断された。

これらの推測は呼吸数 60 回、吸気呼気比が 1:1 の場合を示している。呼吸数が少ないときには吸気呼気比が伸びて 1:2 になるが、呼吸数 40 回で吸気呼気比 1:2 は、呼吸数 60 回の吸気呼気比 1:1 と計算上は同じであり、分時換気量が低下しない範囲であれば推定値と大きくはずれることはない。

一方、一側の鼻腔内が成人で 2L/分、すなわち 3kg 体重の児であれば 0.07L/分相当では、呼吸により流入する空気と合わせても流入側の鼻腔内の酸素濃度が 8%まで低下していた。したがって、対側の鼻閉などにより容易に強い低酸素ガスを吸入する危険性を示唆していた。

2-4. 考案と結論

上記の結果を踏まえて、鼻カヌラによる低酸素ガス吸入療法は酸素濃度 15%程度の混合ガスを、通常酸素で使われている流量計で計測できる範囲内で投与することで、酸素濃度に関しては比較的安全に投与可能であると推測された。ただし、肺疾患の合併や無呼吸のある患児においては十分な監視下での使用となろうし、酸素飽和度の持続的測定が必要である。さらに、純窒素ガスに関しては微量流量計で 0.1L/分単位で調整することにより吸入酸素分圧を微調整しようと推定されたが、鼻閉などのわずかな変化により急速に低酸素が進行する危険性があることも示唆され、十分注意が必要である。

アンケートによればその他の方法として保育器（クベース）内投与がある。方法や安全性は確立していないが、クベース内では直接口元の酸素濃度がモニターできるはずであり、十分な監視下であれば投与が可能であろうと推測される。

まとめ

投与法に関しては決まった方式があるわけではない。今後さらに検討され、統一化していく必要があるだろう。今回の検討では患児にどの程度の酸素投与されているかをモニターする方法がない場合がある。その際には十分な監視が必要である。また、吸入酸素濃度がモニターされていても無呼吸などの患児側の問題も発生するため、安全に留意したモニターを十分することが治療をする場合に不可欠である。これらを踏まえて各施設における倫理委員会で承認を得る必要があるだろう。

2-5. 研究協力者

石井徹子、稲井 慶。東京女子医科大学循環器小児科

3. 参考文献

1) 山村英司. 先天性心疾患と吸入ガスによ

る肺血流コントロール. Annual Review 循環器 2004 巻 222-228. 2004

2) 鈴木優子ら. 肺血流増加型の先天性心疾患患児に対するヘッドボックスを用いた低酸素換気療法の看護・管理. ハートナーシング. 16 巻. 256-259. 2003

3) 朴仁三ら. 新生児期, 乳児期肺血流増加型心疾患に対する低酸素換気療法の効果. 日本小児循環器学会雑誌 16 巻 869-876. 2000

4) Takami T et al. Monitoring of Cerebral Oxygenation during Hypoxic Gas Management in Congenital Heart Disease with Increased Pulmonary Blood Flow. *Pediatr Res.* 58. pp521-524. 2005

5) Finer NN et al. Low flow oxygen delivery via nasal cannula to neonates. *Pediatr Pulmonol.* 1996 Jan;21(1):48-51.

6) Vain NE, Prudent LM, Stevens DP, Weeter MM, Maisels MJ. Regulation of oxygen concentration delivered to infants via nasal cannulas. *Am J Dis Child.* 1989 Dec;143(12):1458-60.

7) Kuluz JW. et al. The fraction of inspired oxygen in infants receiving oxygen via nasal cannula often exceeds safe levels. *Respir Care.* 2001 Sep;46(9):897-901.

8) Fan LL et al. Determination of inspired oxygen delivered by nasal cannula in infants with chronic lung disease. *J Pediatr.* 1983 Dec;103(6):923-5.

9) American Heart Association, PALS provider manual. 2000. P88-89

c) 低酸素濃度ガス吸入システムに関する推奨

山村 英司（東京女子医科大学）

今回のアンケートを通じて、低酸素ガスを吸入させる方法として、人工呼吸器、ヘッドボックスなどのフード型、鼻カヌラ（一側、両側）、保育器内の手法が行なわれていることが報告された。以下に、今回の検討から推奨される方法を記載した。管理上は原則として心拍監視と経皮的酸素飽和度は常時つけておくものとする。

人工呼吸器を用いた低酸素ガス吸入療法

人工呼吸器に関しては安定供給をするための理想的な方法は、窒素を酸素配管と同様に呼吸器に直接流入させることであるが、現実的ではない。

通常的人工呼吸器の管理として十分な監視体制の下で使用することを原則とし、

- 1) 純窒素ガスを呼吸器回路の吸入側の途中から流入させる。
- 2) 純窒素ガスの流入部位は加湿器の前でも、後でもよい。加湿ならびに酸素濃度に大きな差はない。
- 3) 陽圧換気のみ場合と自発呼吸がある状態では、吸入される酸素濃度の違い発生しうる。従って、自発呼吸のあるばあいからない場合に移行するとき、あるいはその逆の場合には十分な監視を要する。
- 4) 可能ならば定期的または持続的に吸入酸素濃度をモニターする。

ヘッドボックスを用いた低酸素ガス吸入療法

- 1) 純窒素ガスと圧縮空気（または合成空気）

を混合させてからヘッドボックスに挿入する。別々に直接ヘッドボックスにつながらない。

- 2) 混合された低酸素ガスの流入部位は上方、後方、側方いずれでもよい
- 3) ヘッドボックスの大きさに見合った流量を維持する（酸素療法と同じ）
- 4) 定期的に口元の酸素濃度をモニターする。

鼻カヌラを用いた低酸素ガス吸入療法

- 1) 純窒素ガスと圧縮空気（または合成空気）を混合させたガスを用いる。あるいは、15%などに最初から合成されたガスを用いる
- 2) 流量は新生児投与可能な量までとする。正常新生児で最大でも 4L/分まで。低体重児には相応に減量する。
- 3) 純窒素を単独で用いる場合には、微量流量計は必須であり、それでもその他の方法に比べて安全性は確保されているとはいいがたく、きわめて厳重な監視下で行なわれるべきであろう。その他の方法が困難な場合に選択されうる。

その他の投与方法

- 1) 保育器内に投与する場合。ヘッドボックスと同様に混合気を流入することで投与可能であろうが、効果と安定性は実証されていない。
- 2) 専用ブレンダーは開発されているが、現在呼吸器へ直接の流入は不可能である。

以上

[6] 低酸素濃度ガス吸入療法の臨床での実際（各施設での後方視的症例の検討）

a) 人工呼吸管理下における低酸素濃度ガス吸入療法による術前管理に関する研究

渡辺 健 黒崎 健一 越後茂之（国立循環器病センター）

（要約）1998 年以降、新生児期の肺血流増加・体血流減少型心疾患に対して窒素ガスを用いた低酸素濃度ガス吸入療法を実施している。導入初期には、低酸素濃度ガス吸入療法は肺うっ血のため人工呼吸管理となった症例に限り、開始前には原則として低酸素濃度ガス負荷試験を行ない、臨床に必要と考えられた場合に低酸素濃度ガス吸入療法を施行した。低酸素濃度ガス負荷試験では、超音波検査の評価において有意に腎血流量と脳血流量を増加させた。また、低酸素濃度ガス吸入療法により有意に尿量が増加した。これらの体血流量増加は、臨床的に有効が 63%に対して無効は 9%と術前状態の安定化に寄与していると考えられた。

1. 目的

当科では、1998 年以降、新生児期の肺血流増加・体血流減少型心疾患に対して窒素ガスを用いた低酸素濃度ガス吸入療法（以下 N2 吸入療法）を積極的に実施している。1998 年 8 月から 2002 年 7 月までの N2 吸入療法導入初期は、肺血流が増加し肺うっ血のため人工呼吸管理となった場合にのみ、人工呼吸器回路の吸入側に N2 を加えることにより実施していた（挿管後 N2 群）。この時期は導入初期であることから、原則として N2 吸入療法を開始する前に N2 負荷試験を行ったうえで、臨床に必要と判断すれば N2 吸入療法を実施していた。この時期の挿管後 N2 群における N2 負荷試験および N2 吸入療法の実施状況をまとめ、その有効性を検討する。

2. 方法

対象は 1998 年 8 月から 2002 年 7 月までに人工呼吸管理下に N2 負荷試験（13 例）または N2 吸入療法（11 例）を施行した肺血流増加・体血流減少型心疾患新生児（15 例）である。診断の内訳は、左心低形成症候群 5 例、大動脈離断・縮窄 4 例、肺動脈閉鎖・重度狭窄 4 例、総動脈

管遺残 1 例、重症大動脈狭窄 1 例であった。N2 負荷試験後に N2 吸入療法を施行したのは 9 例、N2 負荷試験のみ施行したのは 4 例、N2 吸入療法のみ施行したのは 2 例であった。

N2 吸入は、人工呼吸器の吸気側にある加湿器の前で N2 を混入し、N2 流量と呼吸器空気流量で酸素濃度を調節して実施した。吸入気の FiO2 は 0.17 以上、患児の SpO2 は 60%以上、動脈血ガスで PaO2 は 25mmHg 以上を維持するようにした。N2 負荷試験は、パルスドブラにより N2 吸入前後の腹部大動脈、腎動脈、中脳動脈の血流パターンを測定し、血管断面積は収縮期および拡張期で不変であると仮定してこれを無視して、順行性 VTI から逆行性 VTI を引いたもの (m/sec x sec = m) に心拍数 (/min) を掛けたものを有効血流量 (m/min) と定義して評価した。また N2 吸入療法の有効性は、N2 吸入前後の尿量 (ml/hr) および臨床経過で評価した。

3. 結果

N2 負荷試験：N2 吸入前および N2 吸入中の有効血流量（平均±標準偏差）の変化は、腹部大動脈では 3.3 ± 1.8 m/min から 4.0 ± 2.0 m/min へ、腎動脈では 6.3 ± 3.9 から 8.6 ± 3.3 m/min

へ、中大脳動脈では 16.7 ± 9.0 から 21.4 ± 8.6 ml/min へ増加し、腎動脈 ($p < 0.005$) および中大脳動脈 ($p < 0.05$) においては統計学的に有意な増加がみられた。

N₂ 吸入療法：尿量（平均±標準偏差）の変化は、N₂ 吸入前 6 時間が 6.2 ± 5.5 ml/hr であったのに対して、N₂ 吸入後 6 時間では 9.8 ± 4.2 ml/hr、N₂ 吸入中全期間では 9.6 ± 3.4 ml/hr と増加し、N₂ 吸入前 6 時間の尿量に対して N₂ 吸入後 6 時間 ($p < 0.05$) および N₂ 吸入中全期間 ($p < 0.05$) の尿量は統計学的に有意に増加した。なお、臨床経過は N₂ 吸入療法を実施した 11 例中、有効 7 例、不明 3 例、無効 1 例であった。

4. 考察

人工呼吸管理下における N₂ 吸入療法は、当科における経験では、高肺血流量の広い範疇の心疾患に安全に施行しえた。実施前に施行した N₂ 負荷試験では、腎および脳血流量を有意に増加した。また実際に N₂ 吸入療法を実施した症例において、尿量は有意に増加した。尿量、アシドーシス、呼吸条件、手術前の安定性などから総合的に判定した臨床経過は有効 63%、無効 9%、不明 27%と良好であった。Day らは、心移植候補の体血流を PDA に依存する機能的単心室に対して N₂ 吸入療法等で SaO₂ を 75%前後に維持し手

術を待機すると報告している。当科では施行中の目標は、肺体血流量比が 1 以上とされる SpO₂ が 80%前後とし肺血流量を制限しすぎないように配慮して実施しているが、この基準で施行しても N₂ 吸入療法による肺体血流量の調節は簡便で安全に施行でき、術前管理においては是非持っておきたい一手段と考える。

5. 結論

人工呼吸管理下における N₂ 吸入療法は、有意に体血流量を増加し、その結果尿量も増加した。臨床的にも無効例は少なく、術前状態の改善に寄与していることが示唆された。

6. 研究協力者

堀田智仙・小林奈歩・吉敷香菜子・平田拓也
国立循環器病センター小児科

7. 参考文献

1) Day RW, et al. : Pulmonary vascular resistance of children treated with nitrogen during early Infancy、Ann Thorac Surg、65 : 1400-1404、1998

b) 左心低形成症候群に対する低酸素濃度ガス吸入療法の導入による術前管理の変遷に関する研究

渡辺 健 黒崎 健一 越後 茂之 (国立循環器病センター)

(要約) Norwood 手術候補である左心低形成症候群に対して窒素ガスを用いた低酸素濃度ガス吸入療法を導入した。導入前は、術前挿管が 76%で予定手術は 18%にすぎず術前状態は不安定であり、予後は生存退院 18%と不良であった。挿管後に人工呼吸管理下で低酸素濃度ガス吸入療法を導入するようになり、術前挿管 92%と吸入療法を行なうために人工呼吸管理は若干増加したが、予定手術は 31%と術前状態はやや改善し、生存退院は 31%と予後はやや改善した。さらに挿管前からカニューラやボックスを用いて低酸素濃度ガス吸入療法を積極的に導入するようになると、術前挿管は 47%と半減し、予定手術 80%と術前状態は安定し、予後は生存退院が 67%と更に改善した。同療法の適応となる肺血流増加が問題である症例については、全例で術前挿管を回避でき、予定手術に到ることができるようになった。一方、緊急手術例は、同療法の適応外と考えられる卵円孔閉塞が問題点であり全例が死亡し、今後の課題であると考えられた。

1. 目的

左心低形成症候群(HLHS)に対する Norwood 手術は新生児期に人工心肺を必要とする姑息術であることから、いまだに最も困難な手術のひとつである。したがって患児の術前状態を良好に保つことが Norwood 手術の予後を良好とする重要な要素であると考えられる。窒素ガスを用いた酸素濃度ガス吸入療法(N₂吸入療法)の導入により HLHS の術前管理がどのように変わったかを検討する。

2. 方法

HLHS は初回手術として Norwood 手術が目標とされる構造異常であることにより定義した。1994年1月から2005年10月までに当科に入院した HLHS は連続的に 48 例であった。このうち治療を拒否した 3 例を除く 45 例を対象とした。

対象を従来の術前管理をおこなっていた 1994 年 1 月から 1998 年 7 月までの導入前群(17 例)、挿管後に N₂ 吸入療法を行っていた 1998 年 8 月から 2002 年 7 月までの挿管後群(13 例、うち N₂ 使用は 8 例)、挿管前に N₂ 吸入療法を行うようになった 2002 年 8 月から 2005 年 10 月までの挿管前群(15 例、うち N₂ 使用は 10 例)の 3 群に分けて、術前状態の客観的な指標として、術前の安定度をみる術前挿管の有無、手術の危急度をみる手術不能、緊急手術(当日または翌日の手術で予定手術患者から変更されたものと定義)、予定手術の内訳を比較検討した。また予後は術前状態だけによるものではないが参考として生存退院も検討した。

3. 結果

導入前群では、術前挿管は 13/17 例(76%)であり、手術の内訳は手術不能が 2/17 例(12%、卵円孔閉塞 1 例と肺血管閉塞性病変 1 例ですべて死

亡)、緊急手術が 12/17 例(71%、うち卵円孔閉塞 1 例と肺血管閉塞性病変 1 例の 2 例死亡)、予定手術が 3/17 例(18%)であり、予後は生存退院が 3/17 例(18%)であった。挿管後群では、術前挿管は 12/13 例(92%)であり、手術の内訳は手術不能が 3/13 例(23%)、緊急手術が 6/13 例(46%)、予定手術が 4/13 例(31%)であり、予後は生存退院が 4/13 例(31%)であった。挿管前群では、術前挿管は 7/15 例(47%)であり、手術の内訳は手術不能が 0/15 例(0%)、緊急手術が 3/15 例(20%、3 例すべて卵円孔閉塞で死亡)、予定手術が 12/15 例(80%)であり、予後は生存退院が 10/15 例(67%)であった。

4. 考察

導入前群は、術前挿管となり緊急手術を行うが死亡する例が多かった。N2 吸入療法が挿管後に導入された挿管後群になると、挿管しても N2 吸入療法がひかえているためかやや術前挿管が多くなり、予定手術の割合が増え、生存例もやや増加した。しかしながら手術不能例は増加しており、挿管後では N2 吸入療法でも制御できない可能性が示唆された。これに対して N2 吸入療法を挿管前に積極的に施行するようになった挿管前群になってから、肺血流増加例は全例で術前挿管とならずに予定手術に到るようになり、生存例は倍増した。術前挿管は 2 例全例で卵円

孔閉塞例であり N2 吸入療法は適応外で死亡した。挿管前に N2 吸入療法を施行することにより肺血流増加・体血流減少は制御できるようになったが、卵円孔閉塞、肺血管閉塞性病変が術前管理の課題として残っている。

5. 結論

N2 吸入療法は特に挿管前より積極的に使用することにより HLHS の術前状態を明らかに改善した。このことが Norwood 手術の予後の改善に寄与していることが示唆された。なお卵円孔閉塞、肺血管閉塞性病変が術前管理の今後の課題である。

6. 研究協力者

堀田智仙・小林奈歩・吉敷香菜子・平田拓也
国立循環器病センター

7. 参考文献

1) Barnea O, et al. : Balancing the circulation: theoretic optimization of pulmonary/systemic flow ratio in hypoplastic left heart syndrome、J Am Coll Cardiol、24 : 1376-1381、1994

c) 低酸素ガス吸入療法による術前管理と血行動態指標に関する研究

小野 安生 金 成海（静岡県立こども病院）

（要約）

新生児期に発症し最も重篤な先天性心疾患のひとつとされる左心低形成症候群では、循環動態が、肺および体血管抵抗の微妙なバランスに大きく左右され、出生後の肺血管抵抗低下・肺血流量増加に伴い、動脈管を経由する体血流量が減少し、冠灌流低下・右室機能不全からショック状態に陥る。ショック状態に伴う右室機能や房室弁逆流の増悪は外科治療の危険因子となる。低酸素濃度ガス吸入療法による術前管理の導入前後においての手術成績を比較・検討した。低酸素濃度ガス吸入療法導入前（1995年5月～2000年12月）の前期19例、低酸素濃度ガス吸入療法導入後（2001年1月～2005年12月）の後期19例の2群において、前期では術前ショック状態からの改善が得られず手術に到達しえなかった例を3例認め、Norwood手術生存退院率5/19例（26.3%）であったのに対し、後期では全例ショック状態、乳酸アシドーシスからの改善を1日以内に認め、中等度以上の三尖弁逆流が改善した症例も多く、Norwood手術生存退院率15例（78.9%）であり、低酸素濃度ガス吸入療法の安全性と有効性が示唆された。

理における意義を明らかにすることである。

1. 目的

新生児期に手術が必要となる左心低形成症候群では、手術成績が他の先天性心疾患に比べ不良であり、その一因として同疾患が生後早期より重症化し、手術成績は術前の全身状態に大きく左右されることが挙げられる。この重症化の原因は肺血流量増加に伴い動脈管を経由する体血流量が減少し、冠灌流低下・右室機能不全にある。鎮静剤、筋弛緩剤を持続静注した完全調節呼吸管理に、呼吸器回路内への低酸素濃度ガス添加吸入療法を併用し肺血管抵抗を上昇させることにより体血流の減少を予防することが可能と考えられる。

本研究の目的は、現在試行的に行っている低酸素濃度ガス吸入療法の適応、効果判定、血行動態指標の検討により、本療法の術前管

2. 対象および方法

1) 対象

1995年5月から2005年12月までに当院に入院した左心低形成症候群で、重度水頭症合併2例を除き、連続38例を対象とした。低酸素濃度ガス吸入療法導入前の1995年5月～2000年12月を前期19例、低酸素濃度ガス吸入療法導入後の2001年1月～2005年12月を後期19例として、2群に分けて比較検討した。

2) 方法

前期19例では、ショック状態の傾向のない場合には、できる限り自発呼吸下とした。しかし、本疾患群では動脈管の閉鎖や肺血管抵抗の低下、啼泣等をきっかけとして急激にショック状態に傾くことが多く、ショック状態

あるいはその前段階の場合には気管内挿管、人工呼吸管理とした。

後期 19 例では、卵円孔狭窄（早期閉鎖）や肺静脈狭窄により肺静脈還流が障害される症例以外では、積極的に気管内挿管、人工呼吸管理を行い、鎮静剤、筋弛緩剤静注による完全調節呼吸とし、換気回数の調節により、動脈血中二酸化炭素分圧（ PaCO_2 ）を高めに維持（50～60mmHg）した。呼吸器の吸気回路に窒素ガスボンベからのガスを添加することにより低酸素濃度ガス吸入を行った。末梢酸素飽和度（ SpO_2 ）75～80mmHg を目標とした。

3. 結果

前期 19 例のうち、5 例に術前ショック状態を認め、全例死亡したが、そのうち 3 例は手術に到達できず死亡した。5 例のうち 2 例は来院時すでにショック状態であったが、残りの 3 例は来院後、急変しショック状態に陥ったものである。19 例中、Norwood 手術に到達し生存退院したのは 5 例（26.3%）にとどまった。

後期 19 例のうち、有意な肺静脈還流障害のなかった 16 例（84.2%）に完全調節呼吸下の低酸素濃度ガス吸入療法が行われた。低酸素濃度ガス吸入療法施行後、全例乳酸アシドーシスが改善した。そのうち、来院時ショック状態にあった例を 4 例認めたが、乳酸アシドーシスの改善に伴いショック状態から離脱し Norwood 手術に到達し得た。19 例中、Norwood 手術に到達し生存退院したのは 15 例（78.9%）であった。

術前の合併症としての中程度以上の三尖弁逆流は、弁尖の裂隙や腱索短縮等による異形成によるもののほか、高肺血流性心不全による心拡大によるものがあるが、いずれの場合も手術への危険因子となり、重度の場合は手

術適応から外れる場合もあり得る。低酸素濃度ガス吸入療法による血行動態改善の指標のひとつとして、ドプラ心エコー（カラーフローマッピング）上の三尖弁逆流の程度を、評価したところ、16 例中、低酸素濃度ガス吸入療法前に中程度以上の三尖弁逆流を認めた 6 例のうち、4 例に改善を認めた（残りの 2 例は改善が得られず、Norwood 手術時に三尖弁形成術）が追加された。

低酸素濃度ガス吸入療法により全身状態、血行動態が安定した後、比較的早期に手術に予定することが望まれる。ほとんどの症例で全身状態、血行動態の改善は早期に得られ、16 例中 4 例が開始当日、8 例が翌日に手術に至っている。

4. 考察

近年、新生児期の肺血流増加型の重症心疾患の手術成績、救命率は向上しつつあるが、その要因として、術式の改良、術前・術後管理の進歩が挙げられる。今回検討した左心低形成症候群では前期と後期において手術成績、救命率の顕著な差がみられるが、この要因の一つに、Norwood 手術の改良（腕頭動脈送血による大動脈再建中の循環停止回避、肺血流供給路として Blalock-Taussig 短絡から右室-肺動脈短絡への変更）による術後状態の安定化が挙げられる。一方、ショック状態や中程度以上の三尖弁逆流が併発した状態での手術介入による成績は不良とされ、ほぼ同時期に導入された低酸素濃度ガス吸入療法により術前状態の改善が得られたとするならば、本法の寄与するところは大きいと考えられる。後期 19 例において、16 例という高い割合で、完全調節呼吸管理下での低酸素濃度ガス吸入療法が行われた。当初、窒素ガスを添加した吸気

回路の酸素濃度の測定を行ったが、その値は症例や患児の状態により 14～19%と安定せず、主に患児の末梢酸素飽和度 (SpO_2) を指標に低酸素の調節を行った。左心低形成症候群の術前においては、概ね SpO_2 85%以上では肺体血流比 (Qp/Qs) 2.0 以上の高肺血流性心不全を引き起こすと推測され、大動脈弁閉鎖や上行大動脈の細い典型例では、動脈管から逆行性に灌流される冠動脈血流が減少し、悪循環に陥る。Barnea らのコンピュータシミュレーションによれば、単心室循環では Qp/Qs が 1 ないしそれ以下で酸素運搬能が最もよいとされる¹⁾。これらのことから、 SpO_2 の目標を 75～80%とした²⁾が、その設定により 16 例全例に、0～1 日以内の早期に乳酸アシドーシスの改善が得られ、また中等度以上であった三尖弁逆流の改善が得られた症例も認め、結果として比較的良好な状態で Norwood 手術に到達し、15 例 (78.9%) という高い救命率が得られた。

また、低酸素濃度ガス吸入療法の問題点としては、低酸素血症による肺動脈・気管支攣縮による呼吸障害の悪化や中枢神経系への悪影響が挙げられる³⁾が、今回の検討では呼吸障害の悪化により低酸素濃度ガス吸入療法を中止した症例はなく、また手術後に明らかな低酸素性脳障害を来した症例もなかった。同様な単心室循環では、適切な低酸素によりドブラ上の脳血流の増加⁴⁾や組織への酸素供給 ($\text{SaO}_2/(\text{SaO}_2-\text{SvO}_2)$) の増加⁵⁾が報告されており、われわれの検討でもむしろ有効であった可能性が示唆されるが、中枢神経系や発達への影響については長期的な評価が必要と思われる。

5. 結論

低酸素濃度ガス吸入療法導入前 (1995 年 5 月～2000 年 12 月) の前期 19 例、低酸素濃度ガス吸入療法導入後 (2001 年 1 月～2005 年 12 月) の後期 19 例の 2 群において、前期では術前ショック状態からの改善が得られず手術に到達しえなかった例を 3 例認め、Norwood 手術生存退院率 5/19 例 (26.3%) であったのに対し、後期では Norwood 手術生存退院率 15 例 (78.9%) であり、低酸素濃度ガス吸入療法の安全性と有効性が示唆された。

6. 研究協力者 金 成海

7. 文献

- 1) Barnea O, et al : Balancing the circulation: theoretic optimization of pulmonary / systemic flow ratio in hypoplastic left heart syndrome. J Am Coll Cardiol 24 : 1376-81, 1994
- 2) Day RW, et al : Pulmonary vascular resistance of children treated with nitrogen during early infancy. Ann Thorac Surg 65 : 1400-04, 1998
- 3) 朴 仁三、他 : 新生児、乳児期肺血流増加型心疾患に対する低酸素換気療法の効果. 日小循環誌 16 : 869-76, 2000
- 4) Day RW, et al : Congenital heart disease with ductal-dependent systemic perfusion: Doppler ultrasonography flow velocities are altered by changes in the fraction of inspired oxygen. J Heart Lung Transplant 14: 718-725, 1995
- 5) 岡 達二郎、他 : 左心低形成症候群に対する窒素ガス混合低酸素換気療法 -組織への酸素供給変化の検討- 日小循環誌 19 : 2-7, 2003

d) 低酸素ガス吸入療法の効果判定のための評価法に関する研究

金子 正英 磯田 貴義 (国立成育医療センター)

高橋 重裕 伊藤 裕司 (国立成育医療センター)

(要約) まだ 肺血流増加型先天性心疾患の 11 例に対して窒素ガス吸入による低酸素ガス吸入療法を実施し、効果判定のための評価法を検討した。血行動態の破綻したショック例では、バイタルサイン、血液ガス、超音波による血流評価の全てにおいて改善が見られた。血行動態の比較的安定している例では、酸素飽和度、呼吸数、尿量、超音波による動脈管右左／左右短絡血流比の 4 項目で改善が得られた。血液ガスでは乳酸値の改善傾向が認められた。低酸素吸入療法後の経過にて、本療法に起因すると思われる中枢神経合併症や肺高血圧は認められなかった。

1 目的

左心低形成症候群を含めた肺血流増加型先天性心疾患患者に対する、窒素投与による低酸素ガス吸入療法は、臨床的に応用され、有効性が報告されている。安全で有効な低酸素ガス吸入療法を施行できるガイドライン作成を目標とし、低酸素ガスの効果判定を臨床的に活用できる評価法を検討する。本来、肺血流量と体血流量の変化をみるには、肺体血流比の算出や心拍出量を評価するのが望ましいが、実際にベッドサイドにて行うのは現実的には難しい。臨床的に効果を充分判定するために、バイタルサインの変化を始めとし、比較的ベッドサイドで簡便に行える検査を中心に、充分に効果判定ができる評価を行い、有効性を検討する。

2. 対象と方法

2005 年 7 月以降に、国立成育医療センターに入院した先天性心疾患患者のうち、肺血流増多により従来の方法での手術前の心不全のコントロールが難しい症例を対象とし

た。窒素ガス投与方法は、Nasal CPAP、ヘッドボックス内投与または気管内挿管での人工呼吸にて行った。

効果判定は、バイタルサインとして投与前後の心拍数、呼吸数、血圧、酸素飽和度、時間尿量(ml/kg/h)、血液ガス検査では、pH、PCO₂、PO₂、Base Excess、Lactate を評価項目とした。血流評価として、ベッドサイドで簡便にできる方法である超音波検査により、体血流、肺血流の血流評価を行った。体血流量の評価として、中大脳動脈血流の Velocity time integral (VTI)、Resistance index (RI)、腎血流の VTI を投与前と投与後安定した時期の 24 時間以内で計測した。また、肺血流量の評価として超音波検査による肺動脈血流の VTI、動脈管血流の右左短絡量と左右短絡量の比を計測した。

3. 結果

11 例の新生児に対し、低酸素ガス吸入療法を施行した。症例は大動脈縮窄複合 5 例、大動脈離断複合 1 例、動脈管開存 1 例、三

尖弁逆流・動脈管開存 1 例、左心低形成症候群 1 例、両大血管右室起始 1 例、肺動脈閉鎖・心室中隔欠損・体肺側副血行路 1 例であった。性別は男 7 例、女 4 例であった。合併疾患は 3 例に染色体異常、6 例に低出生体重児を認めた。低酸素ガス開始日齢は 2-36 日 (平均 10)、開始時体重は 611-2847g (平均 1929g)、投与日数は 1-56 日 (平均 10.5 日)、開始酸素濃度は 16.8-19.6% (平均 18.2%)、最低酸素濃度は 15-18.0% (平均 17.0%) であった。投与開始理由は、1 例は high flow shock に対し開始し、7 例で多呼吸、1 例で尿量低下といった high flow の兆候を目安とし、低出生体重の体重増加目的が 2 例だった。11 例中 9 例が手術に到達し、低酸素療法を終了した。1 例は未熟児動脈管の症例で、低酸素換気療法により比較的安定して体重増加をはかれ、最終的に心不全が軽減し低酸素療法を終了した。左心低形成症候群の 1 例は、姑息的手術も難しい低体重(1492g)であり、低酸素換気療法を開始したが心不全の進行により死亡した。

(1) バイタルサイン

心拍数の変化 : high flow shock の 1 例では、開始前後で心拍数の低下が認められた。その他は明らかな変化を認めなかった。

呼吸数 : 開始前は全体的に多呼吸であったが、開始後呼吸数が低下する傾向を認めた。数時間から数日で徐々に再上昇する例も認められた。

血圧 : high flow shock の 1 例では、開始前後で明らかな血圧の上昇が認められた。その他は血圧が上昇する傾向を認めた例とほとんど変化を認めなかった例とがあった。

酸素飽和度 : high flow shock の 1 例で、開始前後で酸素飽和度の低下が明らかに認められた。変化のないものが 2 例であったが、他の症例では開始後には酸素飽和度は低下するが、再度上昇傾向となるものが多かった。

時間尿量 : high flow shock の 1 例で、開始前の無尿が改善された。ほぼ全例で尿量

の増加傾向を認めた。

(2) 血液ガス

ショックを呈した例とアシドーシスの傾向を認めた例の 2 症例にてアシドーシスの改善があった。5 例ではアシドーシスはないが、乳酸値の上昇があり、低酸素ガス吸入療法により改善を認めた。

(3) 超音波検査による血流評価

脳血流の RI 値は、4 例で評価を行い、1 例で改善傾向を認めたが、3 例は低酸素療法前後で変化はなかった。中大脳動脈 VTI は、6 中 4 例で改善を認めた。6 例の平均 VTI は投与前 $8.65\text{cm} \pm 4.80$ 、投与後 $9.43\text{cm} \pm 2.91$ であった。腎血流 VTI では 10 例中 4 例で明らかな改善を認めた。平均 VTI は投与前 $4.56\text{cm} \pm 1.87$ 、投与後 $6.14\text{cm} \pm 3.41$ であった。肺動脈血流の VTI は 3 例で評価したが、明らかに減少を認めたのは 1 例のみであった。動脈管血流の RL/LR シャント血流比は、7 例で評価し、全例右左血流の相対的な増加を認めた ($P=0.04$)。平均血流比は、投与前 0.67 ± 0.38 、投与後 1.44 ± 0.93 であった。動脈管の左右血流の評価を 2 例で行い、2 例とも左右血流の減少を認めた。

(5) BNP

一例のみ BNP を低酸素ガス吸入療法の前後で比較した。吸入療法により 437pg/ml より 137pg/ml に低下した。

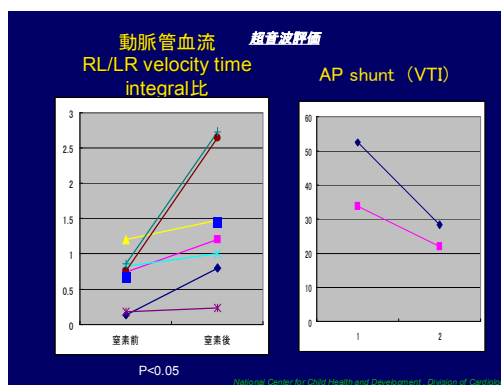
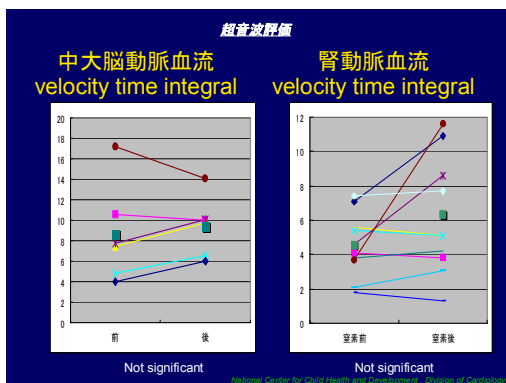
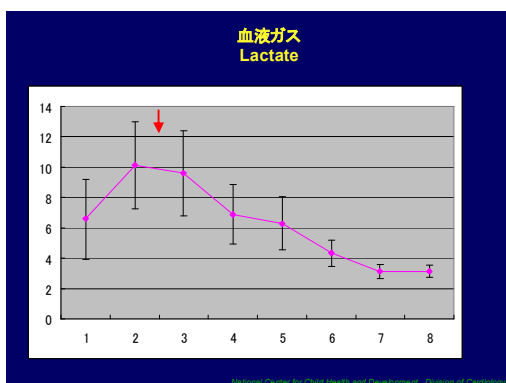
4) 副作用の検討

経過中低酸素吸入療法に起因すると思われる中枢神経合併症は認められなかった。しかし、低出生体重児においては、未熟性による無呼吸や肺合併症により、容易に低酸素血症となり、十分な低酸素ガス吸入療法を行うことが難しかった。特に、無呼吸発作時の酸素飽和度低下時には、窒素を中止せざるを得ない場合もあり、さらに低酸素血症からの回復も時間がかかった。

神経学的評価として、低酸素ガス吸入療

法後、主に手術後にCTを4例、MRIを4例、脳波検査を6例、聴性脳幹反応を6例に施行した。CTは全て正常、MRIでは2例に陳旧性の脳室内微小出血を認めた。脳波は全例異常なし、聴性脳幹反応は1例に閾値の経度低下を認めた。8例で外来での発達評価を行い、6例は正常範囲の発達を認め、2例で遅れがあったが、MRI、聴性脳幹反応で異常であった症例でもあった。この2例は低出生体重児であり、さらに染色体異常を伴う例と気管狭窄にて気管切開をおいている症例であった。

室素投与後の8例において、心臓カテテル検査または心臓超音波検査にて肺高血圧の評価を行ったが、肺高血圧が残存した例はなかった。



4. 考察

今回までに経験した11症例において、低酸素療法の効果を判定する評価法を検討した。

バイタルサインの検討では、ショック症例やプレショック状態の症例での変化は大きかったが、比較的全身状態が安定している状態での室素投与では、明らかな変化は認めなかったが、酸素飽和度の低下の程度や呼吸数、尿量の改善は、投与後には改善する傾向があったため、その3項目の変化を中心に観察することがコントロールに有用であった。死亡した1例以外では、結果として安定して手術に到達、または心不全状態からの離脱がはかれた。心不全のコントロールし、状態を安定化させるという形で、低酸素ガス吸入療法の効果を得られたと考えられた。

血液ガスのデータでは、ショック、プレショック症例ではpH、B.E.の改善が明らかであったが、炭酸水素ナトリウムの投与も行われており、本療法のための効果としての判断はできない。乳酸値の変化は、安定している症例でも、本療法により改善する傾向を示しており、コントロールには十分参考になる所見と考えられた。

血中BNP値の評価は、高血流量による心室負荷の判定として1例のみ施行し、本療法によりBNP値の低下を認めた。今後も評価法の一つとして検討していきたい。

超音波検査での評価は、症例が多少集まった結果、効果判定の評価として十分検討できた。諸項目の中で、動脈管の右左・左

右短絡の比率の評価法がもっとも鋭敏であり、効果判定に有用であった。今回評価を行った症例は、全例動脈管の形状がまっすぐであり動脈管血流の評価に適していた。蛇行した動脈管である症例ではこの評価は難しいと考えられるが、今回経験した一例にて体肺側副血行路による左右短絡を認めた症例では、直接側副血管を測定することが出来なかったが、一方の末梢肺動脈を選び継続的に評価を行うことで肺血流を評価することが出来た。また、動脈管の血流は、鋭敏であるが故、検査中のエコープローベの接触などちょっとした変化で動脈管血流自体も変化するため、状態の安定した状態を待ちながら、丁寧な検査を行う必要があった。腎動脈、中大脳動脈血流の評価は、十分な体血流がある場合には窒素投与前後であまり変化はなかったが、ショックまたはプレショック状態の症例では明らかに改善した。中大脳動脈RIは評価できた例は少なかったが、これも変化をとらえるほど鋭敏ではなかった。本療法における超音波評価としては、短絡血流の評価を経時的に行うことは、評価の判定としても、窒素投与量の変更に関しても有用であった。腎血流、脳血流の評価も重要ではあるが、大きく血行動態が狂った症例以外での効果判定としての有用性は低かった。しかし、脳血流、腎血流の評価を行うことは、本療法を安全に行うためには施行することが望ましいと考えられる。

副作用の評価では、低出生体重児での使用の場合に、未熟性にともなう呼吸障害や無呼吸発作を伴う場合に十分な窒素投与ができない、発作的な低酸素血症時に酸素を使わざるを得ない、低酸素からの改善に時間を要すといった問題を認めた。神経学的な評価でも同様に、低出生体重児にともなう神経合併症によるものと考えられたが、低酸素ガス吸入療法自体がどれほど影響を与えているかは不明である。しかし低出生

体重児での使用は、未熟性に伴う問題を増長する可能性は否定できず、低酸素の負荷をどの程度にするかより慎重な使用をしないといけないと考えられる。成熟児での使用に関しては、問題なく使用でき、発達や肺高血圧に関する障害は認めていない。

5. 結論

低酸素換気療法の効果判定として、バイタルサインの評価では、血行動態の悪化例では改善を、緩徐増悪例では安定化として、効果を認めることができた。酸素飽和度、呼吸数、尿量に関して、改善する傾向を示したため、コントロールの指標としては有用と考えられた。超音波検査では、腎動脈、中大脳動脈の血流評価により体血流量の増加を判定でき、動脈管血流の評価はより鋭敏な効果を判定することができた。特に動脈管血流の評価は本療法の効果判定だけでなく、窒素投与量のコントロールの指標と成りうると思われた。

6. 研究協力者

国立成育医療センター 循環器科 金子正英

国立成育医療センター 新生児科 高橋重裕

7. 参考文献

1) 朴 仁三：新生児期、乳児期肺血流増加型心疾患に対する低酸素換気療法の効果、日本小児循環器学会雑誌、16巻：869-876、2000年

2) 岡 達二郎：左心低形成症候群に対する窒素ガス混合低酸素換気療法—組織への酸素供給変化の検討—、日本小児循環器学会雑誌、19巻：2-7、2003年

e) 低濃度酸素ガス吸入療法の NICU における安全な施行に関する研究

伊藤 裕司 (国立成育医療センター)

(要約) 2004 年 6 月から 2007 年 12 月までに当センターNICUに入院した児で、肺血流量増加型先天性心疾患に対して低酸素濃度ガス吸入療法を施行した 15 症例を対象とし、これらの症例の臨床経過について、後方視的に検討した。

当院NICUで低酸素濃度ガス吸入療法を施行した症例の約半数が出生体重2000g未満の低出生体重児であった。死亡例は、染色体異常合併例や極低出生体重児であった。

低酸素濃度ガス吸入療法により、手術の可能性のある症例中 86%で、状態の安定化を得ることができ手術の待機が可能、あるいは、根治的治療効果を認め、本療法は、有効な治療法と思われた。

極・超低出生体重児での肺血流量増加型心疾患に対して、体重増加を目的とした待機に、低酸素濃度ガス吸入療法は有効で、2ヶ月前後の長期使用も可能であった。

1. はじめに

低酸素濃度ガス吸入療法は、肺血流量増加型先天性心疾患において臨床応用され、その有効性が報告されてきている。しかし、この治療方法は、低酸素濃度ガスの作成の際に、純窒素ガスを空気に混入させるという操作を伴い、純窒素ガスの使用に関しては安全性についての十分な注意が必要と思われる。この治療法を施行する対象疾患は、肺血流量増加型先天性心疾患で、新生児時期に施行されることが殆どであり、その施行の場の一つはNICUがある。NICUは閉鎖された空間であり、そこでの特殊性に応じた本療法の安全性と有用性についての検討が必須である。しかしながら、新生児医療の臨床の現場では、各施設が各々の経験に基づいて施行しているのが現状で、本療法を安全に有効に施行する上での指針の作成が急務と思われる。

また、近年、極低出生体重児の肺血流量増加型心疾患に対して、その体重増加を計る目的での低酸素濃度ガス吸入療法が施行されることが、当院では数例認められ、今後の本療法の低出生体重児にたいする適応

を考えていく上でも重要と思われる。

2. 目的

低濃度酸素ガス吸入療法を、NICUという環境で施行する場合の、安全で有効な施行方法の確立を目的とする。NICUにおいて低濃度酸素ガス吸入療法を有効で安全に施行するための指針の作成を行なう上での基礎的なデータを収集することを目標とする。特に、NICUという環境の中で、新生児症例の本療法に対する反応の特殊性の有無を検討し、効果を評価する方法、有効で安全な施行方法を検討する。

最終年度である本年度は、当センターNICUでの低酸素濃度ガス吸入療法の施行例について、まとめ、有効性と安全性について検討した。また、極低出生体重児での本療法の効果や臨床現場での実際やその特徴についても検討した。

3. 方法

2004 年 6 月から 2007 年 12 月までに当セ

ンターNICUに入院した児で、肺血流量増加型先天性心疾患に対して低酸素濃度ガス吸入療法を施行した15症例を対象とした。これらの症例の臨床経過について、後方視的に検討した。

また、NICUの環境に与える影響を検討する目的で、低濃度酸素ガス吸入療法を施行した6症例について、低濃度酸素ガス吸入療法施行中に対象患者のベッド（閉鎖式保育器、あるいは解放式保育器）から1m離れたところ（患者と同じ床からの高さ）で、隣接する患者との間の空間での酸素濃度を、酸素濃度計を用いて測定した。

4. 結果

対象の15名の内訳は、男児8名、女児7名で、出生体重は、中央値1998g（範囲505-3140g）、在胎週数は、中央値38週（範囲24-40週）であった。対象となった心疾患は、表1の様なものであった。染色体異常を合併した児が2例含まれていた。

低酸素濃度ガス吸入療法の施行期間は、中央値6日（範囲2-56日）であった。低酸素濃度ガス吸入療法で、状態の安定化が得られ、手術へ到達できた症例は、15例中11例、その他1例は、未熟児の合併したPDAで、低酸素濃度ガス吸入療法にて状態の安定化および体重増加を図ることができ、最終的にはPDAの自然閉鎖を来した症例であった。これら、手術到達例12例と未熟児PDA管理例1例をあわせた12例が、低酸素濃度ガス吸入療法有効例と考えられた。また、手術に到達できなかった症例のうち1例は13トリソミーを合併した症例で、手術適応の無かった症例であった。従って、低酸素濃度ガス吸入療法は、この13トリソミーの1例を除外して、14例中12例で有効で、有効率85.7%であった。

手術に到達できなかった症例は、染色体異常2例（13トリソミー1例、4p-症候群1例）HLHS1例（在胎31週、出生体重1492g）

の計3例であり、いずれも、手術適応についても議論のある症例群であった。

体重別にみると、疾患の内訳は、表2のようで、PDAあるいは、CoAを合併した2000g未満の低出生体重児症例で、術前の体重増加を図る目的での使用例が4例認められた。

予後は、体重別に見ると（表3）、2000g未満の症例では、8例中3例が死亡しており、うち2例が染色体異常（13トリソミー、4p-症候群）の合併があった。2000g以上の症例では、死亡は2例で、手術死亡1例、遠隔死亡1例であった。

また、本療法を全例NICU内で施行したが、インシデント・アクシデントに相当するような事例はおきなかった。

6症例、のべ1550時間に、331回の環境酸素濃度の測定を行った。本療法施行中の環境酸素濃度は、 $21.0 \pm 0.1\%$ であった。のべ1550時間の本療法の施行中を通じて、環境酸素濃度が21%未満に下がることはなかった。

5. 考察

当院NICUは、当センターの性格上、早産・低出生体重児から、各種合併症をもつ新生児まで、幅広い疾患群の患児を扱うNICUであるが、当NICUで、3年6ヶ月の間に、15症例が低酸素濃度ガス吸入療法の適応となった。これは、NICU全入院症例中の約1.5%に相当する割合であった。循環器疾患のみの専門施設でない当センターでも、NICUで扱う症例中の1.5%に本療法が必要であったことからしても、先天性心疾患を扱うNICUでは、考慮すべき治療手段であると思われた。循環器疾患専門施設では、装備することがさらに重要となる治療法と思われた。

対象となる疾患群も、成熟児での肺血流量増加型先天性心疾患のみでなく、極低出生体重児での動脈管開存症をも含めた肺血流量増加型心疾患も、低酸素濃度ガス吸入

療法のよい適応となることが示された。つまり、本療法による内科的保存的な療法で体重増加を図り、最終的な外科手術につなげるという新しい治療戦略が可能となった。

早産・低体重児では、早期から血管抵抗が低下しやすく、かつ、心拍出力が弱く肺血流量の増加に対する代償機能が不十分なため、肺鬱血・心不全に陥りやすい。従って、体重増加をはかるには、比較的生後早期からの低濃度酸素ガス吸入療法の開始が必要となる。しかし、生後早期の時期は、肺血管の反応性も高く、軽度の FiO_2 の変化によって、急激な SpO_2 低下を招くことがあり、 FiO_2 の調節には十分慎重でなければならない。早産・低体重児に対する低濃度酸素ガス吸入療法では、生後早期には、 SpO_2 が変動しやすいため、徐々に酸素濃度を下げていくことが重要であった。早産・低体重児に対する本療法の施行では、56 日間という長期間にわたり安全に施行することが可能で、体重増加が可能となり、心臓外科手術に至ることができ、本療法は有効であったと考えられた。

本療法の有効性に関しては、前述のように、手術適応の可能性を最大限に拡大して解釈した場合、14 例中 12 例で有効（有効率 86%）であった。しかし、さらに厳重に適応を考慮した場合、有効率は上昇すると思われた。従って、本療法は、肺血流量増加型心疾患に対する治療戦略として十分考慮されるべき方法と思われた。

また、NICU という閉鎖された環境での施行に於いても、当 NICU では特に安全性に関して問題となった事例は無く、かつ、換気に十分配慮されている NICU においては、環境酸素濃度の低下もなく、本療法は NICU で十分に安全に施行できる治療法であると思われた。

6. 結論

当院 NICU で低酸素濃度ガス吸入療法を施行した症例の約半数が出生体重 2000g 未満の低出生体重児であった。死亡例は、染色体異常合併例や極低出生体重児であった。

低酸素濃度ガス吸入療法により、手術の可能性のある症例中 86%で、状態の安定化を得ることができ手術の待機が可能、あるいは、根治的治療効果を認め、本療法は、有効な治療法と思われた。

極・超低出生体重児での肺血流量増加型心疾患に対して、体重増加を目的とした待機に、低酸素濃度ガス吸入療法は有効で、2 ヶ月前後の長期使用も可能であった。

7. 研究協力者

高橋 重裕、大石 芳久、塚本 桂子：
国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科

表 1

No.	疾患名	性	週 数	体重	日 数	手術	予後	有用 性
9	PDA, ELBW	女	24	505	24	なし	生存	あり
6	CoA complex	男	31	1354	56	あり	生存	あり
14	CoA, VSD, 4p- synd	男	39	1380	3	なし	死亡	無
12	HLHS LBW	男	31	1492	2	なし	死亡	無
2	DORV, Ap window, 13 trisomy	女	35	1560	19	なし	死亡	?
10	simple CoA (TTTS donor)	男	36	1766	4	あり	生存	あり
11	DORV,	女	37	1804	6	あり	生存	あり
13	TR, PR, PS, PDA, functional PA	女	34	1998	2	あり	生存	あり
5	IAA(Type B)	男	39	2350	3	あり	遠隔死亡	あり
3	TGA, CoA	男	38	2580	7	あり	生存	あり
8	DORV, VSD, CoA	女	39	2596	7	あり	生存	あり
15	PA, VSD, MAPCA	男	39	2680	5	あり	生存	あり
7	DORV, VSD, IAA (Type B), SAS	女	38	2704	6	あり	術中死亡	あり
4	TGA II	女	38	2712	4	あり	生存	あり
1	TGA	男	40	3140	6	あり	生存	あり

表 2

<2000g		8例
	PDA	1
	PDA, fPA	1
	CoA, IAA	3
	DORV	2
	HLHS	1
>2000g		7例
	TGA	2
	IAA, CoA, (DORV, TGA 合併)	4
	MAPCA	1

表 3

<2000g		8例
	死亡	3
	(染色体異常)	2
>2000g		7例
	死亡	2
	(遠隔死亡)	1
	(手術死亡)	1

[7] 低酸素濃度ガス吸入療法後の肺高血圧

a) 低酸素濃度ガス吸入療法後の遠隔期肺高血圧に関する検討

新生児期に施行した低酸素濃度ガス吸入療法が遠隔期の肺血管抵抗に及ぼす影響に関する研究

渡辺 健 黒寄 健一 越後 茂之（国立循環器病センター）

（要約）窒素ガスを用いた低酸素濃度ガス吸入療法は施行中に肺血管抵抗を増加させることにより肺血流量を制限している。したがってこの肺血管抵抗上昇が施行後遠隔期の臨床経過に影響を与えることが懸念される。このため新生児期に低酸素濃度ガス吸入療法が施行された症例において、目標手術が施行される遠隔期において手術適応の要因となる肺血管抵抗がどのようになっているのか調べた。全 53 症例を対象とした評価では、平均 1.27 歳の時点で肺血管抵抗は平均 1.67 単位・ m^2 であった。このうち将来の二心室修復術候補では平均 1.06 歳の時点で肺血管抵抗は平均 1.66 単位・ m^2 であったのに対して、Fontan 手術候補では平均 1.50 歳の時点で肺血管抵抗は平均 1.68 単位・ m^2 と両者に差はなかった。新生児期に施行した低酸素濃度ガス吸入療法においては、目標手術に係わらず、その適応を直接左右するような肺血管抵抗の上昇を招いた症例はなかった。

1. 目的

当科では、1998 年以降、新生児期の肺血流増加型心疾患に対して窒素ガスを用いた低酸素濃度ガス吸入療法（以下 N2 吸入療法）を積極的に実施している。N2 吸入療法は術前状態を良好に保ち初回手術の予後を改善する一助となっていると考えるが、肺血管抵抗を上昇させることにより肺血流増加・体流血流減少を制御することから、施行後遠隔期に目標手術（修復術および Fontan 手術）の適応に関与する肺血管抵抗の上昇が懸念される。このため、新生児期に施行した N2 吸入療法が、遠隔期の肺血管抵抗に及ぼす影響を調べる。

2. 方法

対象は 1994 年から 2005 年に当科で新生児期に N2 吸入療法を施行した肺血流増加型心疾患 106 例のうち、N2 吸入療法後に心臓カテーテル検査が施行され肺血管抵抗が計算された 53 例である。後方視的に心臓カテーテル検査時の年齢、肺血管抵抗、平均肺動脈圧（左右肺動脈のうち

高い方、両方が無ければ主肺動脈の値を採用）を調べた。また目標手術別（二心室修復術候補、Fontan 手術候補）に分けて検討し、肺血管抵抗が高値（3 単位・ m^2 以上）である症例は個別に状況を調べた。

3. 結果

全症例を対象とした評価では、平均 1.27（最小値 0.01、最大値 5.69、中央値 1.12、）歳の時点で肺血管抵抗（平均±標準偏差）は 1.67 ± 0.80 単位・ m^2 、平均肺動脈圧は 16.3 ± 8.8 mmHg であった。このうち二心室修復術候補（ $n=28$ ）では、平均 1.06 歳の時点で肺血管抵抗は平均 1.66 単位・ m^2 、平均肺動脈圧は平均 17.1 mmHg であるのに対して、Fontan 手術候補（ $n=25$ ）では、平均 1.50 歳の時点で肺血管抵抗は平均 1.68 単位・ m^2 、平均肺動脈圧は平均 15.4 mmHg と両者に優位な差はなかった。肺血管抵抗が 3 単位・ m^2 以上は 3 例（5.7%）で、多発外表奇形を合併した動脈管開存の閉鎖術後（心房中隔欠損は放置）で全身疾患が示唆される 1 例（症例 1）、

Fontan 手術候補の心室中隔欠損のない肺動脈閉鎖で体肺短絡術を繰り返した肺血管床が不十分な 1 例（症例 2）、Fontan 手術候補の共通房室弁口・低形成左室で肺動脈絞扼術のバンドがずれ片側肺高血圧の状態で評価した 1 例（症例 3）で、ただし、いずれの症例も肺血管抵抗は 4 単位・ m^2 以下であった。

4. 考察

N2 吸入療法は、低酸素濃度ガスにより反応性（一過性）に肺動脈の平滑筋が収縮することによって肺血管抵抗を上昇させ肺血流量を制限するが、長期間の低酸素濃度ガス曝露は肺血管閉塞性病変を惹起する可能性は否定できない。当センターにおける N2 吸入療法は、原則として、生後 1 か月以内、手術までのブリッジ、施行前に多呼吸（呼吸数が 60/分以上）または酸素飽和度の上昇（ SpO_2 が 80%以上）など肺血流量増加の所見がある、施行中の目標は肺体血流量比が 1 以上とされる呼吸数が 60/分前後または SpO_2 が 80%前後とし肺血流量を制限しすぎないようにし肺血管抵抗が上昇しすぎないように配慮して実施している。当研究の結果から、この施行基準の範囲内では、肺血管抵抗は全て 4 単位・ m^2 以下であり、肺血管閉塞性病変を生じた症例はなかった。また、肺血管抵抗が 3 単位・ m^2 以上と軽度上昇していたのは 3 例のみで 5.7%と頻度は少なかった。症例 1 は大きな動脈管開存、心房中隔欠損、肺高血圧で新生児期に主に動脈管による高肺血流量に対して N2 吸入療法で待機し動脈管閉鎖術を施行した。その後、心房中隔欠損は放置のままで経過観察したが肺高血圧が残存した。染色体異常は確定されなかったが奇形症候群であり、全身疾患による肺血管抵抗の上昇（肺高血圧）が示唆された。このように全

身疾患が疑われる症例については、遠隔期に肺血管抵抗の増悪がみられる可能性があり、N2 吸入療法は十分にその適応を考慮する必要があると考える。症例 2 は度重なる体肺動脈短絡術の合併症である肺動脈狭窄が原因で肺血管床が不十分となったため Fontan 手術に到達できなかった。症例 3 は肺動脈絞扼術のバンドがずれ片側肺高血圧の状態での評価であったが、再肺動脈絞扼術後に両側の肺高血圧はなくなり Fontan 手術に到達している。症例 2 および症例 3 は、いずれも術後合併症が肺血管抵抗の軽度上昇を招いたと考えられる。症例 1（全身疾患）と症例 2（術後合併症）を除き、Fontan 手術を含む目標手術に直接支障を来す肺血管抵抗の上昇はみられなかった。

5. 結論

N2 吸入療法は目標手術の種類に係わらずその適応を直接左右するような肺血管抵抗の上昇を来した症例はなかった。なお肺血管抵抗が軽度上昇した症例は、全身疾患または術後合併症の関与が示唆された。

6. 研究協力者

堀田智仙・小林奈歩・吉敷香菜子・平田拓也
国立循環器病センター小児科

7. 参考文献

1) Day RW, et al. : Pulmonary vascular resistance of children treated with nitrogen during early Infancy, Ann Thorac Surg, 65 : 1400-1404, 1998

b) 低酸素濃度ガス吸入療法後の肺高血圧に関する文献的考察

小野 安生（静岡県立こども病院）

新生児、乳児の低酸素ガス吸入療法を行うにあたっての懸念の一つとして吸入療法後の肺高血圧がある。とくに、将来フォンタン循環を目指す疾患群での姑息術後状態での肺高血圧は予後に直結するため、きわめて重要といえる。ここでは、低酸素血症と肺高血圧に関する文献的考察を行う。

1. 動物実験による知見

肺血管の抵抗を制御しているシステムは、NO系、アラキドン酸系、エンドセリン系、カリウムイオンチャンネルなどが知られ、吸入ガスを用いた治療もこれらの機序と関連があるとされている1-2)。低酸素血症が肺動脈収縮を起こすという現象は1946年にVon Eulerの猫による実験で明らかにされた。また、肺高血圧において、低酸素状態による肺血管収縮の役割は大きく、高二酸化炭素血症や多血症によるその役割は副次的であるとされている。肺胞内低換気への急性変化への対応は主としてNO系が関係し、無気肺部分への肺血流の減少（肺血管抵抗の上昇）が生じる2)。また、慢性的低酸素血症(PIO₂=65-90 torr, 10から21日間)にさらされた guinea pig³⁾あるいは生直後の豚4-5)では、肺動脈中膜の肥厚がみられるとされるが、その可逆性も示されている6)。

2. 臨床応用による知見

1990年代になって、左心低形成症候群などの疾患の肺血流制御に二酸化炭素ガスや窒素ガスを用いた治療が試みられるようになった7-9)。1996年のReddyらによる羊の胎児を使用した単心室実験モデルで一酸化窒素、酸素、二酸化炭素、低酸素ガス吸入による血行動態の変化をみた報告は、その後の臨床応用の基礎となった10)。近年では、単心室循環の様々な疾患に使用されるようになってきている11)。長期間の投与となった場合、肺高血圧の懸念は大きくなるが、実際は、低出生体重児で、体重増加を待つ場合12)、左心低形成症候群で心臓移植な

どを待機する場合などである13)。Dayら14)は、心臓移植を待機した主として左心低形成症候群で長期低酸素換気療法を行った20例の検討を行い、平均投与日数は38日で、内10例で生検あるいは剖検で肺組織の検討を行っている。肺の組織学的検討で正常と診断されたのは1例で、他は中膜の増成などが認められている。また、1例で不可逆性の肺動脈閉塞性変化を示した。移植手術後3ヶ月で肺高血圧は軽快したとされている。近年、本邦では左心低形成症候群に関しては、早期にNorwood手術が行われているので、長期使用は少ないと思われるが、低出生体重児での手術待機時などには十分な注意が必要である。

文献

- 1) Ferreiro CR, Chagas AC, Carvalho MH et al: Influence of hypoxia on nitric oxide synthase activity and gene expression in children with congenital heart disease: a novel pathophysiological adaptive mechanism. Circulation. 2001、103 : :2272-6
- 2) Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F et al: Hypoxia- and non-hypoxia-related pulmonary hypertension - established and new therapies. Cardiovasc Res 2006 72:30-40
- 3) Thompson BT, Steigman DM, Spence CL, Janssens SP, Hales CA. Chronic hypoxic pulmonary hypertension in the guinea pig: effect of three levels of hypoxia. J Appl Physiol. 1993, 74:916-21.
- 4) Fike CD, Kaplowitz MR: Effect of chronic hypoxia on pulmonary vascular

- pressures in isolated lungs of newborn pig. *J Appl Physiol*, 1994;77:2853-62
- 5) Haworth SG, Hislop AA.. Effect of hypoxia on adaptation of the pulmonary circulation to extra-uterine life in the pig.. *Cardiovasc Res*. 1982 ,16::293-303.
 - 6) Li Z, Huang W, Jiang ZL et al : Tissue remodeling of rat pulmonary arteries in recovery from hypoxic hypertension. *Proc Natl Acad Sci* 2004, 101:11488-93.
 - 7) Jobes DR, Nicolson SC, Steven JM et al. Carbon dioxide prevents pulmonary overcirculation in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*. 1992 54:150-1.
 - 8) Emery JR. Strategies for prolonged survival before heart transplantation in the neonatal intensive care unit. *J Heart Lung Transplant*. 1993 12:S161-3
 - 9) 八代健太、松下 亨、竹内 真他。 窒素ガス吸入による術前管理が有用であった左心低形成症候群の1例。 *日小循誌* 1996, 12:48-53
 - 10) Reddy VM, Liddicoat JR, Fineman JR et al: Fetal model of single ventricle physiology: Hemodynamic effect of oxygen, nitric oxide, carbon dioxide, and hypoxia in early postnatal period. *Cardiovasc Surg* 1996;112:437-49
 - 11) 朴 仁三、山村英司、佐々木康他：新生児期、乳児期肺血流増加型心疾患に対する低酸素換気療法の効果。 *日小循誌* 2000,16 : 869-76
 - 12) Tan T, Mizobe N, Sugiyama H et al: Supplemental nitrogen inhalation in very low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol* 2005, 26:1-5
 - 13) Bourke KD, Sondheimer HM, Ivy DD et al: Improved pretransplant management of infants with hypoplastic left heart syndrome enables discharge to home while waiting for transplantation. *Pediatr Cardiol* 2003, 24:538-43
 - 14) Day RW, Barton AJ, Pysher TJ et al: Pulmonary vascular resistance of children treated with nitrogen during early infancy. *Ann Thorac Surg* 1998,65:1400-4

[8] 低酸素濃度ガス吸入療法の神経学的な影響

a) 低酸素ガス吸入療法における組織酸素運搬能に関する研究

濱岡 建城（京都府立医科大学大学院）

（要約）低酸素ガス吸入療法（N₂療法）による酸素運搬能の変動を検討し、酸素供給の面から本治療法の効果と安全性を明らかにすることを目的として、主要 vital sign（体血圧、時間尿量、SpO₂）、採血（血液ガス、生化学）を計測、組織酸素供給量を算出、脳循環に於いて近赤外線分光法（Near infrared spectroscopy）による脳の組織酸素飽和度（rSO₂）、頭部エコーにより中大脳動脈血流量及び血流パターンを計測した。その結果、N₂療法により安定した全身状態で術前管理が行えた。また、中大脳動脈の血流パターンはN₂療法開始後に改善し、脳 rSO₂も組織代謝が嫌気性代謝に変わる 40%以下になることがなかった。今回の検討により、N₂療法によって脳に対する酸素供給は低下しないと考えられた。

1. 目的

肺血管抵抗を高く保つ方法として、窒素を吸入気に混合する低酸素換気療法を使用した管理（以下 N₂療法）が報告されている。臨床上有効である事は周知の事実であるが、至適な低酸素状態の決定に関して確立された指標はなく、低酸素換気という状態で動脈血酸素飽和度を人工的に低下させるため、低酸素換気療法における安全性の問題も指摘される。体血流量そのものは増加しても体動脈酸素含有量は減少しており、最終的に両者の積である組織への酸素供給が増加するのか減少するのかということが重要なポイントとなる。今回 N₂療法による酸素運搬能の変動を検討し、酸素供給の面から本治療法の効果と安全性を明らかにする。

2. 方法

N₂療法については本研究班のプロトコールに沿って行った。また、FiO₂の計測については挿管・人工呼吸器管理の患児については人工呼吸器回路の出口で直接 FiO₂を計測し、自発呼吸・鼻カニューラの患児の場合、大気と N₂ gas の混合割合から算出した値を FiO₂とした。主要 vital sign（体血圧、時間尿量、SpO₂）、心エコーによる推定心拍出量、採血（pH、B. E.、乳酸、SaO₂（動脈ライン確保時）、SvO₂（中心静脈カテーテル確保時）、を計測、組織酸素供給量（左心低形

成症候群；Barnea の方法¹⁾、その他の先天性心疾患；Riordan の方法²⁾）をそれぞれ計測し、N₂療法前後において体動脈酸素含有量は減少しても体血流量が増加するため結果的に組織への酸素供給が増加するかを判定した。また、近赤外線分光法（Near infrared spectroscopy、以下 NIRS）による脳組織酸素飽和度（脳 rSO₂）測定、頭部エコーによる中大脳動脈血流量、血流パターンの測定を行い、脳循環に於いて組織酸素供給は改善を認めるか否かを判定した。脳 rSO₂は、同症例の対照として肝臓に一致した部位で肝 rSO₂を測定しその値と脳 rSO₂の値を比較した。

NIRS は近赤外線を用いて組織内の酸素飽和度を計測するものであるが、脳組織においては、動脈血 25%、静脈血 75%の割合で分布しておりこの混合酸素飽和度が rSO₂として計測される。成人の正常値は幅がひろく rSO₂=45－85%と報告されている（小児もほぼそれに準じた値と考えられる）。そのため、脳 rSO₂の絶対値では虚血等の判断は難しい。臨床的には治療前の脳 rSO₂を計測しその値をベースラインとして、それに対する変化でもって脳組織への酸素の受給の変化を判断する。具体的には、ベースライン値の 20%以上の低下もしくは絶対値で 40%以下に低下した場合に酸素受給が低下した可能性が高いと言われている。また、動物実験や in vitro の実験では、組織の rSO₂が 40%以下に低下した場

合、嫌気性代謝が開始されるとの報告もあるので、今回の研究でも下限値は 40%に設定した。

3. 結果

今回の研究は 2005 年 4 月から 2007 年 1 月までの間に当院に入院してきた肺血流増加型先天性心疾患児 8 例に対して N₂ 療法を行った。疾患は、

- ① TA(Ⅱ-c), hypo arch, PDA
- ② HLHS (AS, MA), PDA, PFO
- ③ IAA (type B), SAS, AS, VSD, PDA, ASD
- ④ TA(Ⅱ-c), IAA (type A), ASD, PDA
- ⑤ CoA, PDA, VSD, ASD
- ⑥ CoA, PDA, PFO, MVP, MR, TVP, TR
- ⑦ HLHS (MA, AA), PDA, ASD
- ⑧ IAA (type B), PDA, PFO, VSD

であった。在胎 37 週 5 日から 42 週 1 日（平均 39 週 2 日）、出生体重 3129±235g、男女比=5:3 であった。

症例① 三尖弁閉鎖

症例1 TA 1-c

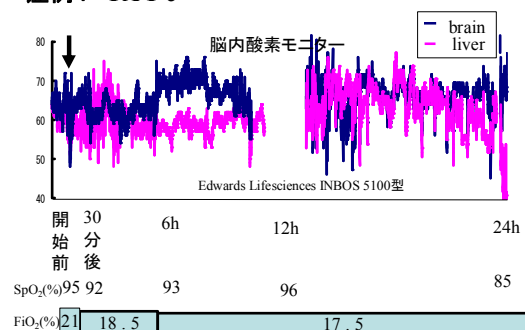


図1 三尖弁閉鎖に対する N₂ 療法管理中の脳内酸素モニター計測結果

図1に示すように、症例①は N₂ 療法を開始した3時間後より、およそ3時間の間、肝 rSO₂ に比べ、脳 rSO₂ が高値を示した。対照として、哺乳時一過性の SpO₂ 低下を示す対象症例では、一過性低酸素時の肝 rSO₂ および脳 rSO₂ はほぼ同等であった（図1）。時間尿量、乳酸値、収縮期体血圧のそれぞれの開始前、開始後は以下の通りである。尿量は 2.8 ml/kg/h→4.2 ml/kg/h に増加した。乳酸値は 1.3 mmol/l→1.6 mmol/l、収縮期体血圧は 48 mmHg→50 mmHg であった。脳出血

などの合併症なく手術に到達した。

症例② 左心低形成症候群

図2に示すように、HLHS では脳 rSO₂、肝 rSO₂ ともに安定し大きな変動は認めなかった。時間尿量は 0.42ml/kg/h から 2.13ml/kg/h に増加した。乳酸値は 5.6mmol/l から 1.8mmol/l に低下した。収縮期体血圧は変動を認めなかった。本症例も脳内出血や他の合併症を認めず、手術に到達できた。また、N₂ 療法中の脳 rSO₂ は 40%以下になることはなく、安全に N₂ 療法を施行できた。

症例2 HLHS

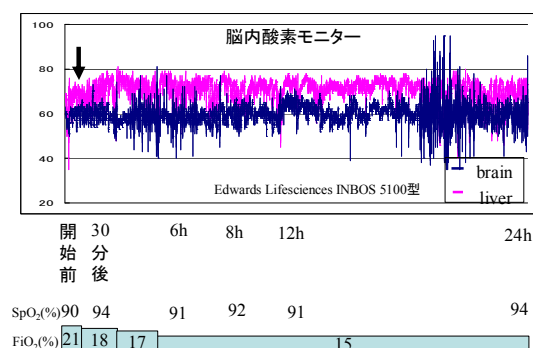


図2 左心低形成症候群における N₂ 療法中の脳内酸素モニター

症例③ 大動脈弓離断複合

本症例は、IAA の type B であった。グラフに示すように肝 rSO₂ は変動を認めたものの、脳 rSO₂ は大きくは変動しなかった。入院時より尿量は保たれていたが（3-4ml/kg/h）、腎動脈の血流パターンから予防的に N₂ 療法を開始した。N₂ 療法開始後、やはり尿量の増加を認め、3.59ml/kg/h から 4.98ml/kg/h に増えた。乳酸、収縮期体血圧は特に変化を認めなかった。

症例3 IAA type B, SAS, VSD, PDA

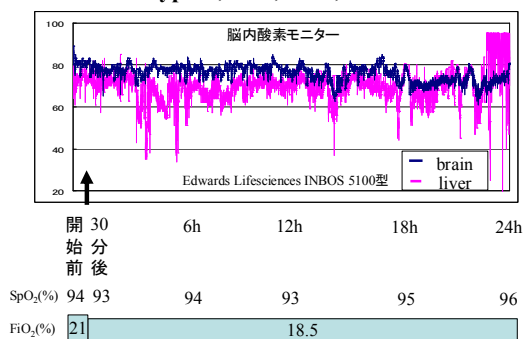


図3 大動脈弓離断複合での N_2 療法中の脳 rSO_2 ならびに肝 rSO_2 の変化。

本症例も、安定した状態で手術に望むことができた。

症例④ 三尖弁閉鎖 (II-c)+大動脈弓離断

本症例は、三尖弁閉鎖に大動脈弓離断が合併した症例であった。日令 3 日目に入院したが、日令 4 日目に尿量が 1.40ml/kg/h に低下したため、 N_2 療法を開始した。翌日からは尿量は 3ml/kg/h 以上を安定して維持できるようになった。本症例も脳 rSO_2 は 40%以下に低下することなく N_2 療法を継続することができた。

症例4 TA (I-C), IAA

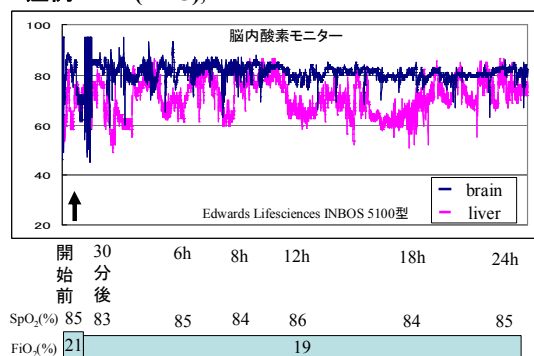
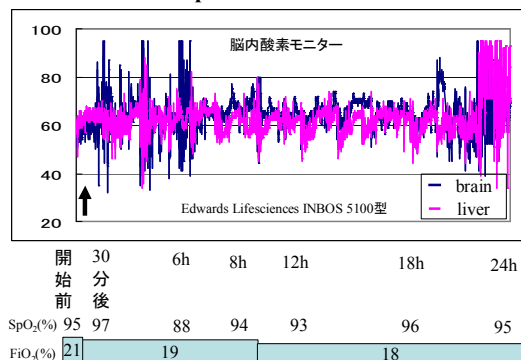


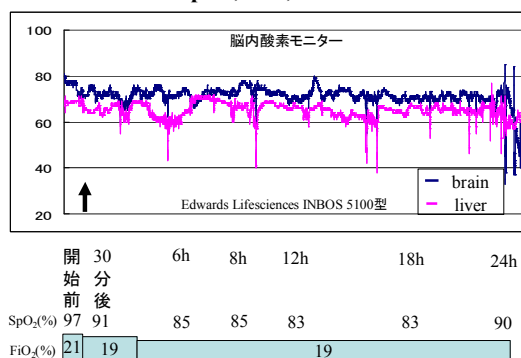
図4 三尖弁閉鎖 (II-c)+大動脈弓離断の N_2 療法。

症例5 CoA complex



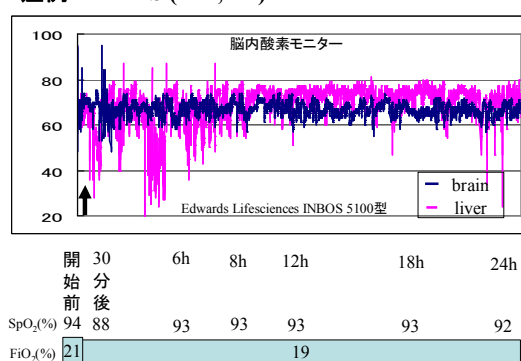
症例⑥ 大動脈縮窄複合、僧帽弁閉鎖不全、三尖弁閉鎖不全

症例6 CoA complex, MR, TR



症例⑦ 左心低形成症候群

症例7 HLHS (MA,AA)

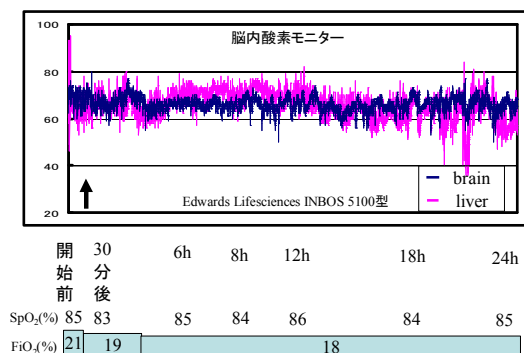


症例⑧ 大動脈弓離断複合

本症例は日令 5 日に尿量の低下が認められ、日令 6 日に N_2 療法を開始した。開始後、尿量は 1.38ml/kg/h から 3.69ml/kg/h に増加した。安定した状態で手術をむかえることができた。

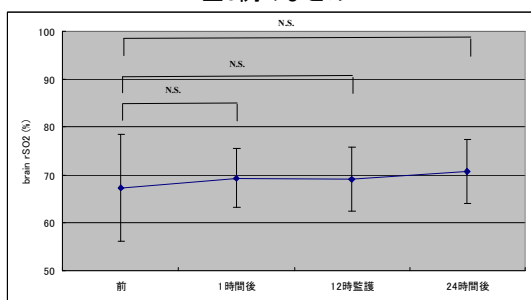
症例⑤ 大動脈縮窄複合

症例8 IAA typeB, VSD,



まとめとして、今回の 8 例は全例、安定した状態で一回目の手術に臨むことができた。また、術後経過も良好で 1-2 ヶ月の経過で退院し外来フォローを行っている。

全8例のまとめ



全 8 例に対して統計学的な考察も行ったが、脳 rSO₂ の有意な変化は認められなかった（わずかながら脳 rSO₂ は増加傾向にあった）。

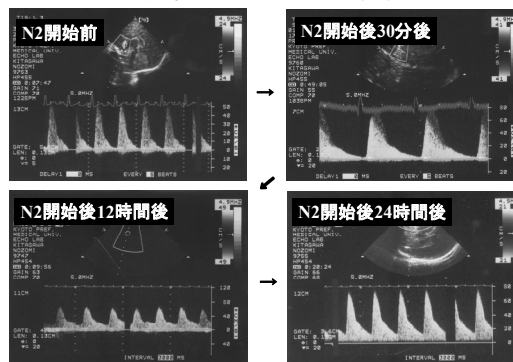
・ 中大脳動脈の血流パターン

N₂ 療法開始前後で改善を認めた症例が 3 例みられた。これらの疾患は脳循環も PDA に依存していた症例であった。症例①、症例②、症例⑦では N₂ 療法開始前の拡張期血流が低下していたものが、N₂ 療法開始後に拡張期血流が認められ著明に改善した。その他の症例については、大動脈弓離断もしくは大動脈縮窄を伴うことから血行動態的に脳血流が肺動脈に引かれて拡張期に低下する可能性は少なく N₂ 療法開始前から血流パターンに異常は認められなかった。しかしながら N₂ 療法開始後に拡張期血流の増加がみられ、全体として N₂ 療法開始後に脳血流は増加してい

たことになる。これは N₂ 療法開始によって全身に対する Cardiac Output が増加したためと考えられる。

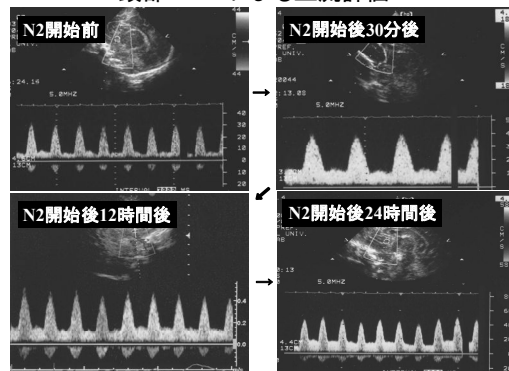
症例①三尖弁閉鎖、動脈管開存の中大脳動脈の血流パターンの変化

頭部エコーによる血流評価



症例⑦HLHS の中大脳動脈の血流パターンの変化

頭部エコーによる血流評価



4. 考察

今回、我々の経験した 8 症例では全例 N₂ 療法を行うことで安定した術前管理をすることができ、さらに安定した状態で手術に臨むことができた。脳の rSO₂ も FiO₂ の低下に対してもおおむね安定した値を推移し、各々の症例においても最低値が嫌気性代謝の始まる 40%以下³⁾に持続して低下することはなかった。一方、中大脳動脈の血流パターンも N₂ 療法開始後は安定したことを併せて考えると、N₂ 療法によって FiO₂ を人為的に低下させても脳に対する酸素供給は低下していないものと推測できた。これは低酸素によって肺血管床が収縮し肺血流増加(肺うっ血)が改善さ

れ肺での換気が改善したことと、全身への血流が増加したためであると思われる。

N₂療法中の脳 rSO₂は嫌気性代謝の起こるとされる40%以下になることなく、低酸素下でも脳への酸素供給は十分量維持されていた。これはN₂療法の安全性を裏付ける一つの根拠と考えられる。

5. 結論

N₂療法により安定した全身状態で術前管理が行え、さらに良好な全身状態で手術に臨むことができた。N₂療法中の脳 rSO₂は嫌気性代謝の起こるとされる40%以下になることなく、低酸素下でも脳への酸素供給は十分量維持されており、中大脳動脈の血流パターンもN₂療法開始後改善していた。N₂療法は脳への血流パターン、酸素供給、の両方の面から安全に施行できるものと

考えられた。

6. 研究協力者

岡 達二郎 京都府立医科大学大学院医学研究科小児循環器・腎臓病学

問山健太郎 京都府立医科大学大学院医学研究科小児循環器・腎臓病学

7. 参考文献

- 1) Barnea O, Circulation 1998; 1407
- 2) Riordan, J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 644
- 3) Kurth, J Cereb blood flow metab 2002, 22, 335

b) 低酸素濃度ガス吸入療法の成長・発達に及ぼす影響に関する研究

嘉川 忠博（榊原記念病院）
畠井 芳穂（東京北社会保険病院）

（要約）低酸素濃度ガス吸入療法の遠隔期の中枢神経系への影響を明らかにするため、新生児・乳児を対象として諸検査を施行した。中期遠隔期（3才まで）23例での身体発育、神経学的異常所見、発達指数を対照群と比較し有意な差は認めなかった。低酸素濃度ガス吸入療法の発育及び発達への影響は少ないものと考えられる。

1. 目的

低酸素濃度ガス吸入療法は、低酸素血症により肺血管抵抗を上昇させることで、肺血流増加型先天性心疾患の血行動態を改善させる治療法である。これまで臨床的有効性については報告されているが、安全性に関する研究はほとんど施行されていない。特に小児において、脳神経系の発達に対する影響についてこれまで報告がない。今年度の研究目的は、昨年度からの継続で、低酸素濃度ガス吸入療法の中枢神経系への影響を、発達の見地から明らかにすることである。

2. 方法

対象は肺血流増加型心疾患で重症心不全のため入院治療を要し、心不全が従来の方法だけでは改善が困難である新生児・乳児とした。

急性期の方法として

(1)合成空気に窒素ガスを混合し、流量調節により混合ガスの酸素濃度を13～20%とした。自発呼吸の児はヘッドボックスから、人工呼吸器（定常流型）下では呼吸器回路の吸気側から混合ガスを投与した。ヘッドボックス内の酸素濃度測定は、oxygen monitor EO-150G(中村医科工業製)を使用した。呼吸器例では流量から計算した理論値を用いた。(2)酸素濃度は21%から15%程度まで1%ずつ低下させた。(3)経皮的酸素飽和度の目標値を疾患群別に設定した。機能的単心室群は、75～80%、左右短絡疾患群では90～93%、大血管転位では70～80%を目標値とした。

遠隔期の検査項目は(1)身体計測(体重、身長、

頭囲)(2)神経学的所見(3)乳幼児精神発達質問紙(津森・稲毛式)とした。また対照群として低酸素濃度ガス吸入療法を施行しなかった大血管転位、左右短絡疾患群に同様な検査を行い比較検討した。

3. 結果

遠隔期の対象は2003年から2006年に低酸素濃度ガス吸入療法を施行した23例である。二心室修復群は13例で、大血管転位9例(4～17ヶ月)、左右短絡疾患4例(大動脈縮窄複合、総動脈幹、7～24ヶ月)、一心室修復群は10例で、左心低形成症候群4例(6～36ヶ月)、ノーウッド型手術を施行した単心室6例(4～29ヶ月)である。対照群は大血管転位3例(7～22ヶ月)、左右短絡疾患3例(12～18ヶ月)である。

二心室修復群13例と対象群6例はいずれも一期的手術を施行している。手術時年齢、手術時間、麻酔時間、心肺時間、大動脈遮断時間、ICU滞在時間、挿管時間、入院期間について両群間に有意差はなかった。

(i)身体計測

頭囲は低酸素濃度ガス吸入群では平均 -0.77 SD($-4.8\sim+1.8$)で、頭囲が -2 SD以下は4例であった。対照群では平均 -0.12 SD($-1.3\sim 0$)、頭囲 -2 SD以下はいなかった。頭囲 -2 SD以下の4例は、3例が一心室修復群で二心室修復群の1例は大血管転位例であった。4例とも出生時の頭囲は正常範囲であり、出生時の仮死はなかった。4例の発達指数はいずれも低かった。

(ii)神経学的所見

周術期異常、神経学的異常所見、痙攣につい

て検討したところ、低酸素濃度ガス吸入群では、周術期異常は見られなかったが、神経学的異常所見を2例に認めた。いずれも筋緊張低下例であった。また手術後に痙攣をきたした例が1例あったが、脳波異常はなかった。(h)発達指数

乳幼児精神発達質問紙による発達年令と暦年令から発達指数を算出した(発達指数は平均100、標準偏差は乳児17、幼児13)。低酸素濃度ガス吸入群では、23例中16例は発達指数が80以上で80未満は7例であった。対照群では80以上は5例、80未満は1例であった。低酸素濃度ガス吸入群で発達指数80未満7症例のうち6例は一心室修復例であった。残りの1例は大動脈縮窄複合の症例であった。(図1)

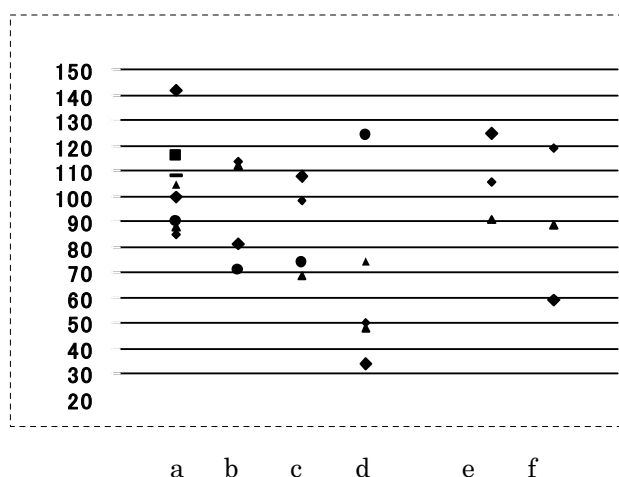


図1 発達指数

a 大血管転位 b 左右短絡疾患 c 左心低形成
d 単心室 e 大血管転位 f 左右短絡疾患
(a~d 低酸素濃度療法群、e~f 対照群)

	低酸素療法 N=23	相関係数
a	136±99	0.047
b	15.2±1.26	0.13
c	-0.15±5.11	0.038
d	267±118	-0.50
e	100±46	-0.19
f	60±32	-0.14
g	16±14	-0.56
h	13±12	-0.45
i	51±38	-0.56

表1 低酸素療法の発達指数に影響する因子

a 低酸素療法時間 b 最低酸素濃度 c BE d 麻酔時間 e 心肺時間 f 大動脈遮断時間 g ICU滞在日数 h 挿管日数 i 入院日数

発達指数と、低酸素吸入療法を行った時間、吸入した最低酸素濃度との間に、相関は認められなかった。麻酔時間や集中治療、入院期間の長さとの相関がより大きいと考えられた。

(表1)

4. 考察

本研究からは、身体発育や精神発達について低酸素ガス吸入療法の影響はないと考えられた。特に二心室修復群では対照群と比較しても差はなく、健常児のレベルにある。ところが、一心室修復群のなかには、発達の遅れや頭囲の小さい例があった。一心室修復群のほとんどがノーウッド型手術症例であり、長期入院、複数回手術となるため発達への影響があると予想される。更に、左心低形成症候群では、術前から脳の構造異常が指摘されており、microcephalyの頻度もその他の先天性心疾患より高いといわれている。本研究でも、左心低形成症候群の半数で発達指数が低値であることは、低酸素療法の影響というよりも疾患の特異性によるものかもしれない。

今後、症例数を増やして詳細な検討が必要である。

5. 結論

(1)低酸素濃度ガス吸入療法の3年までの遠隔期では、二心室修疾患群において身体発育や発達検査は対照群と差がなかった。本法の発育及び発達への影響は少ないものと考えられる。

(2)ノーウッド型手術群では、頭囲が小さく、発達指数の低い症例が多く認められた。低酸素濃度ガス吸入の影響よりも、原疾患や複数回手術など多因子の関与が大きいと思われた。

(3) 発達指数と、低酸素吸入療法時間、最低吸入酸素濃度との間に、相関は認められなかった。

6. 参考文献

1)Ofer et al:Estimation of Oxygen Delivery in Newborn with a Univentricular Circulation, Circulation:98:1407-1413,1998

2)Clancy:The Neurology of Hypoplastic Left Heart Syndrome, Hypoplastic Left Heart Syndrome:2510-272,2005

[9] 肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法を、有効かつ安全に施行するための提言

伊藤 裕司（国立成育医療センター）

はじめに

本研究班での研究成果（臨床試験、および分担研究の成果）を踏まえ、研究班員内での討議の結果、以下のような「肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法を、有効かつ安全に施行するための提言」をまとめた。

本療法を有効かつ安全に施行するための提言

[1] 施設基準に関して

本療法は、その臨床的な有効性に関しては本研究班による多施設共同臨床試験によって証明されたが、長期的な肺血管床への影響や神経学的な影響に関しては、今後も厳重な経過観察を必要である。従った、本療法を、有効にかつ安全に施行する上で、現段階では、施行する施設は下記のような基準を満たす施設に限定して慎重に施行すべきと考える。

[表 1] 低酸素濃度ガス吸入療法施行可能な施設の基準

（成育医療委託研究 石澤班 Japan, 2006.）

1. 小児循環器の専門の医師による心エコ

ー検査などによる十分な診断が可能である。

2. 本療法を施行するための、ICU、NICU、またはそれに準ずる病棟を有し、モニタリングなどの集中管理が可能である。

3. 緊急心臓外科手術を含めたバックアップシステムが備わっていること。あるいは、緊急心臓外科手術が不可能な施設では、可能な施設への緊急搬送体制を整えておくこと。

4. 患児のフォローアップアップが実施でき、この治療に関する臨床データを収集、保存できること。

5. 施設の倫理委員会が整備されていること。

[2] 施行システムに関して

将来的には、薬事法の承認を得た、低酸素濃度ガスを安定して供給できるような、専用のブレンダーや流量計、呼吸器への専用ガス供給のシステムの開発が必須である。しかしながら、そのような機器の認可がない現段階では、既存の呼吸回路への純窒素ガス混合による低酸素濃度ガスの作成をせざるを得ない状況である。その際に、以下の点に留意して、その安全性には厳重であることが必要である。

(1) 純窒素供給源の安全な管理

現段階では、医療用、或いは工業用の純窒素ガスが供給されている。供給のされ方は、専用配管を施設にあらかじめ装備している場合（壁配管）や、純窒素ボンベによる場合などである。壁配管、ボンベいずれの場合においても、特殊なガスである旨を、周知徹底するような表示および現場での広報が重要である。（目立ちやすい赤や黄色のような表示をし、かつ、他の医療用ガスとは異なった外観としておくことが望ましい。

その分配パイプとの接続に関しても、本来他の医療ガスとは異なる固有の形状に統一されるべきものであるが、現段階ではその統一はされていないため、他の医療ガス分配パイプとの誤接続がないように厳重に注意する必要がある。例えば、配管口と分配パイプとを目立つ赤や黄色などの同じ色表示として誤接続の防止につとめる。）

(2) 投与回路に関して

現在、臨床現場で使用されている低酸素濃度ガス供給システムは、

i) 人工呼吸器の呼吸回路への純窒素ガスの混入によるもの

ii) ヘッドボックス内や保育器内への供給ガス回路に純窒素ガスを混入させて低酸素濃度ガスを供給する場合

iii) 鼻カニューラへの、低酸素濃度ガスを供給する場合

iv) 鼻カニューラへの純窒素ガスの微流量単独投与する場合

などがある。それぞれの供給システムについてその留意点を述べる。

i) では、以下の点に注意が必要である。

- 人工呼吸器のタイプ（デマンドフロー型あるいは定常流型）によって、混合割合が変化する危険性がある点
- 混合するガス源の供給圧や呼吸器の設定圧の影響を受ける危険性のある点

ii) では、以下の点に注意が必要である。

- ヘッドボックス内や保育器内への、純窒素ガス単独の直接の流入は、濃度の不均衡が起こり、危険な低酸素濃度を局所的に起こす危険性がある点（直接にヘッドボックスや保育器内に純窒素ガスを流すことは避けて、あらかじめ、他のガス（空気）回路純窒素ガスを混入させて低酸素濃度ガスとしたものをヘッドボックス内や保育器内に供給する。）

iii) では、以下の点に注意が必要である。

- 鼻カニューラへの供給回路内への純窒素ガスの混入はできるだけ患者から離れた回路でおこない、不均等な混合が起こらないように配慮する。
- 純窒素ガスと混合する他のガス（空気）の供給圧と純窒素ガスの供給圧の極端なアンバランスに注意する。

iv) では、以下の点に注意が必要である。

- 純窒素の流量は、必ず微量流量計を用いて投与し、その供給量は、**0.5 L/min** 以下にする。
- 鼻腔の閉塞などがないかどうか注意が必要である。
- 患児の **SpO₂**、**HR** などを必ず常時モニタリングして、厳重な監視下で行う。

詳細に関しては、前章（山村、杉山）を参照していただきたい。

それぞれの供給回路に於ける注意点に十分配慮して、投与回路を作成する。

（できれば毎回、）患者に投与する前にあらかじめ、その回路から供給される酸素濃度の測定をおこない、その安定化を確認してから患者に投与を開始することが望ましい。

将来的には、低酸素濃度ガス供給用の専用の流量計やブレンダーや供給システムの開発及び認可が必要と思われる。

【表 2】 投与システムに関する提言

（2008 年 石澤・磯田班）

【A】 人工呼吸器を用いた低酸素ガス吸入療法

人工呼吸器に関しては安定供給をするための理想的な方法は、室素を酸素配管と同様に呼吸器に直接流入させることであるが、現実的ではない。

通常的人工呼吸器の管理として十分な監視体制の下で使用することを原則とし、

- 5) 純室素ガスを呼吸器回路の吸入側の途中から流入させる。
- 6) 純室素ガスの流入部位は加湿器の前でも入、後でもよい。加湿ならびに酸素濃度に大きな差はない。
- 7) 陽圧換気のみと自発呼吸のある状態では、吸入される酸素濃度の違い発生しうるので、酸素飽和度など酸素状態を十分監視する
- 8) 可能ならば定期的または持続的に吸入酸素濃度をモニターする。

【B】 ヘッドボックスを用いた低酸素ガス吸入療法

- 5) 純室素ガスと圧縮空気（または合成空気）を混合させてからヘッドボックスに挿入する
- 6) 混合された低酸素ガスの流入部位は上方、後方、側方いずれでもよい

- 7) ヘッドボックスの大きさに見合った流量を維持する（酸素療法と同じ）
- 8) 定期的に口元の酸素濃度をモニターする。

【C】 鼻カヌーを用いた低酸素ガス吸入療法

- 4) 純室素ガスと圧縮空気（または合成空気）を混合させたガスを用いる。あるいは、15%などに最初から合成されたガスを用いる
- 5) 流量は新生児投与可能な量までとする。正常新生児で最大でも 4L/分まで。低体重児には相応に減量する。
- 6) 純室素を単独で用いる場合には、微量流量計は必須であり、それでもその他の方法に比べて安全性は確保されているとはいいがたく、きわめて厳重な監視下で行なわれるべきであろう。その他の方法が困難な場合に選択される。

【D】 その他の投与方法

- 3) 保育器内に投与する場合。ヘッドボックスと同様に混合気を流入することで投与可能であろうが、効果と安定性は実証されていない。
- 4) 専用ブレンダーは開発されているが、現在呼吸器へ直接の流入は不可能である。

（3） 投与酸素濃度のモニタリングに関して

本来、低濃度の酸素ガス（21%未満）に関して測定が補償されている測定機器を使用して、投与酸素濃度を測定することが望ましいと考える。さらに、投与酸素濃度の安定性と安全性を確保する上で、測定酸素濃度に対してのアラーム機能を有する濃度測定システムが望ましい。残念ながらまだ薬事法の認可を得ている測定機器はないので、臨床あるいは工業用などの特殊な用途での酸素濃度計をその補償性を確認した上で併用するのが事前の策と思われる。

上記の iv)の方法では、最終的な投与酸素濃度を測定することは不可能であるので、次項に述べる患者モニタリングによって最

最終的な患者の安全性を確保するようにすることが必須である。

(4) 患者モニタリングに関して

患者の安全性を保証する上で、最終の砦となるべきものであり、低酸素濃度ガス吸入療法に於いては最も重要で必須の事項である。その **real time** 性、正確性、迅速性、信頼性などの点より、パルスオキシメータの装着によるモニタリングは必須である。動脈管の血流が関与している病態に於いては、**pre-ductal SpO2**, **post-ductal SpO2** の両方を同時にモニタリングすることも有用であろう。その他、呼吸心拍モニター、尿量のモニタリング、心エコー検査による肺血流量など血行動態の評価などは、本療法の効果を判定する上で重要と思われる。

本療法の施行、および、患者管理は、ICU、NICU、あるいはそれに準ずる集中管理が可能な設備の整った病棟で行うことが必須である。

(5) 環境への配慮

本療法を施行する病棟、病室は、空調システムが十分完備されている必要があり、窒素ガスの速やかな室外への排出が可能な吸引・排気システムを完備している必要がある。

空調システムが完備されていれば、患者周囲の環境の酸素濃度の低下を招くことは現実的にはほぼないと言えるが、環境の酸素濃度測定を定期的に施行して、その環境の安全性に関しても留意する必要がある。

また、働く医療スタッフの健康状態に関しても留意していくことが必要である。

[3] 適応疾患に関して

今回の臨床試験では、肺血流量の制限が必要と判断される肺血流量増加型先天性心疾患を広く本療法の適応疾患と考え試験を行った。その疾患内訳としては、左心低形成症候群、大動脈縮窄症、大動脈弓離断症、両大血管右室起始症、心室中隔欠損症、房室中隔欠損症、肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損症、などであった。また、全国の実態調査の結果からは、その他の疾患として、完全大血管転位症、総動脈幹症、肺動脈閉鎖症/重症肺動脈狭窄症などが、本療法の適応となると思われた。

[4] 適応状態の基準に関して

今回の臨床試験では、適応年齢に関しては、広く小児（新生児から小児）としたが、実際には、本療法開始年齢は中央値 5 日であり、新生児期（しかも早期新生児期）がほとんどであった。また、早産・低出生体重児に関しても、特定の施設で本療法を施行されていたが、体重 2000g 未満の症例に関しての予後はあまり良くない傾向を示しており、かつ、早産の超低出生体重児にでの施行も可能ではあったが、肺血管の反応性が特異であるためその管理には十分注意が必要と思われる。

また、臨床試験では、その除外基準として、低酸素濃度ガス吸入療法開始前にすでに低酸素血症が著明な場合(**SpO2** が 75% 以下の場合)をもうけた。

本療法施行の適応を考慮すべき臨床所見として、呼吸数の増加（原則として呼吸数 60 回/分以上）、経皮的酸素濃度飽和度

(SpO₂)の上昇（原則として 85%以上）とした。

「血流量増加型先天性心疾患をその原因として、呼吸数の増加（原則として呼吸数 60 回/分以上）、経皮的酸素濃度飽和度(SpO₂)の上昇（原則として 85%以上）など、患児がショックになる可能性がある場合」に、本療法を開始することとした。

臨床試験の結果からは、本療法開始前の呼吸数が、80 回/分以上の群、60-80 回/分の群の両群において本療法の施行により有意に呼吸数の低下を認めており、少なくとも呼吸数 60 回/分以上という条件は本療法により状態も改善や安定化を得ることが可能な状況と考えられる。SpO₂ に関しては、その開始基準や効果判定に関しては、疾患の病態毎に異なると考えられるので、それぞれの疾患の病態を考慮した上で、本療法の適応基準や効果判定基準を調整すべきと思われる。

[5] 施行手技

挿管前の場合はヘッドボックスまたはカニューラに、挿管中の場合は人工呼吸器の吸気側に、窒素と空気を混合した低酸素濃度ガスをながす。低酸素ガスの酸素濃度は約 14~18%とする。ただし気管内挿管をしていない状態では、低酸素濃度ガスのほか空気が混入した状態で吸入するため、吸入ガスの酸素濃度は供給する低酸素濃度ガスよりやや高めになることを認識しておく必要がある。

本療法開始後、患児の経皮的酸素飽和度をモニターしながら、徐々に吸入ガスの酸素濃度を下げる。経皮的酸素飽和度の目標値は 80%前後であるが、呼吸数、心拍数、

血圧、尿量などの指標から総合的に判断して、吸入ガスの酸素濃度を随時調節する。病態によっては、低酸素濃度ガス吸入療法を中止や、再開を行なう。

[6] 効果判定と調整目標に関して

臨床試験で証明されたこととして、本療法による効果の判定には、臨床所見としては、尿量の増加、呼吸数の低下を認めた場合に本療法の効果があったと判断できる。SpO₂の値を見ながら FiO₂を調節していくことになるが、個々の疾患の病態により、目標とすべき SpO₂ の値は異なると思われる。今回の検討では、疾患別の詳細に関しては検討していない。尿量の増加に関しては、本療法が有効な場合には、1ml/kg/hr 以上の尿量の確保が可能となっており、これが 48 時間以上維持できることが、期待される。また、呼吸数に関しては、少なくとも、本療法開始前の呼吸数 60 回/分以上の場合、本療法によって、60 回/分以下に低下することが期待される。

安定した状態で手術に到達できることが、本療法の最終目的となるが、本療法の施行により、尿量が 1ml/kg/hr 以上確保された状態で手術に到達できることが期待される。

[7] バックアップ体制に関して

本療法は、あくまでも、肺血流量増加型先天性心疾患に患者に於ける術前の状態の安定化を図るために施行するものであり、もし本療法でも十分な効果が得られない場合には速やかに外科手術による肺血流量増加に対する対処が必須である。従って、このような場合も想定して、速やかに外科手術を施行できるようなバックアップ体制を

備えていることは必須である。もし、手術が自施設で不可能な場合には、速やかに外科手術可能な施設への緊急搬送のシステムを整備しておく必要がある。

今回の臨床試験においても、本療法によっても術前の状態の安定化を得られず、緊急手術に症例が、41 例中 4 例（9.8%）存在しており、本療法施行に当たっては、緊急の外科手術を受けられる体制、あるいはそのような施設への緊急搬送のシステムを備えておくことは必須と思われる。

[8] 倫理申請とインフォームドコンセント

本療法は、将来的には、保険診療として認可をめざすものであるが、現段階で保険診療外の治療につき、各施設での倫理委員会などによる承認が必要であり、かつ、施行に際しては、患者あるいは家族よりインフォームドコンセントを得る必要がある。

倫理申請における、患者への説明に関しては、以下のような要点を含む説明を行うことが望ましい。

参考として、東京女子医科大学、国立循環器病センター、および、国立成育医療センターにおける、患者および家族への説明文

書、承諾書を掲載しておく。

[9] 危機管理に関して

危機管理マニュアルの作成など、施設に状況に応じた、緊急時の対処法をマニュアル化してまとめておく必要がある。参考として、国立成育医療センターNICUでの本療法施行に関する危機管理マニュアルを掲載しておく。

おわりに

本研究班での現段階での、本療法を有効かつ安全に施行する上での提言を提示した。本療法については、その効果（長期的な効果も含めて）および安全性に関しては、今後も検討を続けていかなければならず、本稿で示した内容に関しても、今後改訂されていくことが期待される。

資料3

(東京女子医科大学)

「肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する多施設共同研究」の説明文書

【研究への協力の任意性と撤回の自由】

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めてください。強制いたしません。同意しなくてもあなた(またはあなたのお子様)の不利益になるようなことはありません。

また、一旦同意した場合でも、あなた(またはあなたのお子様)が不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができ、その場合は採取した血液や研究目的のみの結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。

ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することができない場合があります。さらに、診療記録に記載されている臨床上必要な検査結果などは、破棄できません。

【研究目的及び内容】

研究目的:

先天性心疾患は肺へ流れる血液量(肺血流量と言います)が増加している場合があります。肺血流量が増加しますと、肺に血液が溜まり呼吸障害(呼吸困難)があらわれ、また、心臓からの送り出される血液量も増加しますので、心臓の負担にもなります。肺血流量が更に一層増加しますと、体に送られる血液量(体血流量)の一部が肺の方へ取られてしまい、全身に十分な血液が送られなくなります。このため、血圧が下り、尿量が減って、最終的にはより重症なショックとなる場合があります。ショックになりますと、そのまま死亡する場合がありますし、その後手術ができたとしても全身状態が不良であるために、手術がうまくいかなかったり、重篤な後遺症が残ることがあります。

このため最近では、国内外の主な子どもの心臓病を専門とする施設において、窒素と空気を混ぜた混合ガス(酸素濃度が空気より低くなり、低酸素濃度ガスとよばれています)を吸入させる治療が行われています。吸っているガスの酸素濃度が低いと、肺の血管が収縮し、肺血流量が増えるのを抑えます。そうすると、体へ流れる血液が維持できます。これによって全身の状態が改善し、よい状態を維持したまま手術にいたることが報告されています。国内外で有効であるという論文が発表されています。当科においても、肺血流増加型先天性心疾患の患者様に対する低酸素濃度ガス治療を、通常の治療として実施しています。その結果、手術の死亡率は減少し、手術後の経過も改善しました。しかしながら、十分な数のいろいろな肺血流増加型先天性心疾患の患者様に対し

て、綿密な検討がなされたとは言えない状態です。

今回の研究の目的は、このようないろいろな肺血流増加型先天性心疾患の患者様に対する低酸素濃度ガス吸入を用いて、肺血流量の増加をおさえ、体血流量を維持するという効果を綿密に調べることにあります。これらの肺血流増加型先天性心疾患の全身状態を良好に保つためには極めて重要な研究で、多くの患者様の今後の内科的管理と手術成績の向上、手術後の状態の改善に役に立つと考えます。

研究方法:

心臓病棟で通常の内科的治療の一環として、低酸素ガス吸入療法を行います。

吸入療法前の患者様の状態(尿量、血圧、心拍数、呼吸数、経皮的酸素飽和度(体を流れる酸素の分量)、動脈血液ガス(動脈の血液の状態)など)を調べ、吸入療法後の変化を調べます。酸素飽和度は持続的に観察します。またエコー検査で、吸入療法開始前および後の血液の流れ方や体の組織の血流の量(脳の血流量や腎臓の血流量)を計測します。頭部エコー検査で脳への血流の状態を治療開始前と治療後に行います。また手術治療を受けた後にも、疾患により心臓カテーテル検査が施行される場合は、そのデータ(特に肺血管への影響)を調べます。

また、低酸素濃度ガス吸入療法以外の必要な内科的治療は同時に行います。

以上は、通常の治療や検査でもおこないます。ただし、今回の研究では、治療開始前後の検査の時間を統一して、個々の患者様の検査データを比較し易くしています。

【研究計画書等の開示】

あなたが希望される場合、この研究の研究計画の内容を見ることができます。また、低酸素濃度ガス吸入療法に関する資料が必要な場合もご用意いたします。

【予測される心身に及ぼす危険性及びその対応】

低酸素濃度ガス吸入療法は国内外の高度な専門施設では現時点でも施行されています。窒素と空気を混合して低酸素ガスを作りますが、窒素自体はもと大気中に約 8 割存在する安定したガスであり、窒素自体を使用することには問題はないと考えます。しかし、治療には低酸素濃度のガスを吸入することにより、体を流れる酸素濃度が低下します。ただ、体を流れる血流量は増えますので、体への酸素の供給量には大きな変化はないと考えられます。しかし、当然、酸素濃度が極端に低い状態にならないように十分に監視しながら吸入治療を行い、慎重に施行します。仮に患者様に不都合と考えられる事態が生じましたら、同療法を中止し、適切な対応をいたします。

【研究協力者にもたらされる利益及び不利益】

低酸素濃度ガスの吸入により、肺血流が減少し、体血流が改善することができれば、あなた(また

はあなたのお子様)の病気の状態が改善します。手術前のショックを回避するとともに、手術前の状態を安定させ、ひいては手術の結果がよくなることが期待されます。また、今後の管理、指導に大きく役立つ場合もあります。不利益としては、低酸素血症を伴うことです。低酸素血症の程度は他の体の酸素が低くなる心臓病で許される範囲内までであり、かつ酸素が低下したことによる体の酸アルカリのバランスの乱れが生じないように十分監視して行います。また何らかの不都合と考えられる事態が生じましたら、同療法を中止し、適切な対処をいたします。

【費用負担に関すること】

研究以外のあなたの病気に対する通常の診療費については、これまで通りあなたに負担していただきます。それ以外に特にこの研究に必要な費用が生じた場合は、厚生労働省の科学研究費から支出されます。なお、この研究による交通費、謝金等の支給は行いません。

【知的所有権に関すること】

この研究の結果として特許権等が生じる可能性があります、その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権等に関して経済的利益が生じる可能性があります、あなたはこれらについても権利はありません。

【倫理的配慮】

この研究は、本学倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、倫理的な観点からの妥当性が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮をいたします。

【個人情報の保護に関すること】

この研究で利用される個人情報は、行政機関個人情報保護法に基づき適正に管理し、研究に利用させて頂くあなたの個人情報も厳重に管理致します。

平成17年12月26日
東京女子医科大学
循環器小児科 診療部長
教授

資料 4

(国立循環器病センター)

「肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する多施設共同研究」の説明文書

【研究への協力の任意性と撤回の自由】

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制いたしません。同意しなくてもあなたの不利益になるようなことはありません。

また、一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができ、その場合は採取した血液や研究目的のみの結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することができない場合があります。さらに、診療記録に記載されている临床上必要な検査結果などは、破棄できません。

【研究目的及び内容】

研究目的：

先天性心疾患は肺へ流れる血液量（肺血流量と言います）が増加している場合があります。肺血流量が増加しますと肺に血液が溜まり呼吸障害が出現し、心臓からの送り出される血液が増加することから、心臓で使われるエネルギーが増えます。さらに肺血流量が増加しますと、全身に送られていた血液（体血流量）の一部が肺へ流れるようになり、全身に十分な血液が送られなくなります。このため、低血圧となり、尿量が減少し、最終的にはショックとなる場合があります。このような状況に至りますと、死亡する可能性もありますし、その後外科手術ができたとしても全身状態が不良であれば手術成績も期待できません。このため最近では、国内外の主要な循環器を専門とする施設において、窒素と空気の混合ガス（低酸素濃度ガス）を吸入させることにより、肺の血管抵抗を上昇させ、肺血流量を抑え、体血流量を維持する治療が行われるようになりました。当科においても、肺血流増加型先天性心疾患患者様に対する低酸素濃度ガス治療を、通常の治療として実施しています。しかしながら、十分な数の種々の肺血流増加型先天性心疾患の患者様に対して、綿密な検討がなされたとは言えない状態です。

今回の研究の目的は、このような種々の肺血流増加型先天性心疾患の患者様に対する低酸素濃度ガス吸入による肺血流量の抑制つまり体血流量の維持についての効果を綿密に調べることにあります。これら種々の肺血流増加型先天性心疾患の全身状態を良好に保つた

めには極めて重要な研究で、多くの患者様の今後の内科的管理と手術成績の向上、手術後の状態の改善に役に立つと考えます

研究方法：

乳幼児病棟で通常の内科的治療の一環として、低酸素ガス吸入療法を行います。

吸入療法前の状態（尿量、血圧、心拍数、呼吸数、経皮的酸素飽和度、動脈血ガスなど）を把握し、吸入療法後の変化を調べます（モニタリングを継続します）。またエコー検査で、吸入療法開始前および後の心行動態の把握と組織血流量（脳血流量、腎血流量）を計測します。頭部エコー検査を吸入療法前と手術前に行います。また術後にももとの疾患により心臓カテーテル検査が施行される場合は、そのデータ（特に肺血管抵抗）を調べます。

また、低酸素濃度ガス吸入療法以外の必要な内科的治療は同時に行います。

以上は、通常の治療や検査でもおこないます。ただし、今回の研究では、治療開始後の検査の時間を統一して、個々の患者様の検査データを比較しやすくしています。

【研究計画書等の開示】

あなたが希望される場合、この研究の研究計画の内容を見ることができます。また、低酸素濃度ガス吸入療法に関する資料が必要な場合もご用意いたします。

【予測される心身に及ぼす危険性及びその対応】

低酸素濃度ガス吸入療法は国内外の高度な専門施設では現時点でも施行されています。窒素自体は大気中に約 8 割存在する安定したガスであることから、窒素自体を使用することには問題はないと考えます。しかし、治療には低酸素血症を伴うため、極端な低酸素血症にならないように十分に監視しながら低濃度ガス吸入を行い慎重に施行します。仮に患者様に不都合と考えられる事態が生じましたら、同療法を中止し、適切な対処をいたします。

【研究協力者にもたらされる利益及び不利益】

低酸素濃度ガスが肺血流を制限し体血流を維持することができれば、あなたの病気の状態や問題点に対する理解が深まるのに加えて、初回手術前のショックを回避するとともに、術前状態を安定化し、ひいては手術の予後の改善が期待できます。また、今後の管理、指導に大きく役立つ場合もあります。不利益としては、低酸素血症を伴うことですが、低酸素血症は他のチアノーゼ型先天性心疾患患者で許される範囲内で、かつ低酸素血症による体のバランスの乱れ（代謝性アシドーシス）が生じないように十分モニタリングして行います。また何らかの不都合と考えられる事態が生じましたら、同療法を中止し、適切な対

処をいたします。

【費用負担に関すること】

研究以外のあなたの病気に対する通常の診療費については、これまで通りあなたに負担していただきます。それ以外に特にこの研究に必要な費用が生じた場合は、厚生労働省の科学研究費から支出されます。なお、この研究による交通費、謝金等の支給は一切行いません。

【知的所有権に関すること】

この研究の結果として特許権等が生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権等に関して経済的利益が生じる可能性があります。あなたがこれらについても権利はありません。

【倫理的配慮】

この研究は、倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮をいたします。

【個人情報の保護に関すること】

この研究で利用される個人情報は、行政機関個人情報保護法に基づき適正に管理し、研究に利用させて頂くあなたの個人情報も厳重に管理致します。

年 月 日

(説明者)

所 属

氏 名

(署名または記名・押印)

お問い合わせ先：国立循環器病センター

吹田市藤白台5-7-1 TEL (06) 6833-5012

小児科部長 越後 茂之 (内線2327)

「肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する多施設共同研究」への協力に関する同意書

国立循環器病センター 病院長 殿

私は、当該研究の目的、内容、安全性及び危険性等について、説明文書に基づき説明しました。

年 月 日

(説明者)

所 属

氏 名

(署名または記名・押印)

私は、「肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する基礎的・臨床的研究」(主任研究者 越後茂之)に関して、その目的、内容、利益及び不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。

また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

つきましては、私自身の自由意思により研究への協力に同意します。

- ・ 研究への協力の任意性と撤回の自由
- ・ 研究目的及び内容
- ・ 研究計画書等の開示
- ・ 予測される心身に及ぼす危険性及びその対応
- ・ 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
- ・ 費用負担に関する事
- ・ 知的所有権に関する事
- ・ 倫理的配慮
- ・ 個人情報の保護に関する事

年 月 日

氏 名 _____

(署名または記名・押印)

(代諾者の場合)

氏 名 _____ (協力者との関係 _____)

(署名または記名・押印)

住 所 _____

電話番号 () _____

「肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する多施設共同研究」の説明文書

【研究への協力の任意性と撤回の自由】

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制いたしません。同意しなくてもあなたが親権者である患者様の不利益になるようなことはありません。

また、一旦同意した場合でも、あなたが親権者である患者様が不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができ、その場合は採取した血液や研究目的のみの結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することができない場合があります。さらに、診療記録に記載されている内容については、破棄できません。

【研究目的及び内容】

研究目的：

先天性心疾患は肺へ流れる血液量（肺血流量と言います）が増加している場合があります。肺血流量が増加しますと肺に血液が溜まり呼吸障害が出現し、心臓から肺へ送り出される血液が増加することから、心臓で使われるエネルギーが増えます。さらに肺血流量が増加しますと、全身に送られていた血液（体血流量）の一部が肺へ流れるようになり、全身に十分な血液が送られなくなります。このため、低血圧となり、尿量が減少し、最終的にはショックとなる場合があります。このような状況に至りますと、死亡する可能性もありますし、その後外科手術ができたとしても全身状態が不良であれば手術成績も期待できません。このため最近では、国内外の主要な循環器を専門とする施設において、窒素と空気の混合ガス（低酸素濃度ガス）を吸入させることにより、肺の血管抵抗を上昇させ、肺血流量を抑え、体血流量を維持する治療が行われるようになりました。当科においても、肺血流増加型先天性心疾患患者様に対する低酸

素濃度ガス治療を、通常の治療として実施しています。しかしながら、全国的にみても十分な数の種々の肺血流増加型先天性心疾患の患者様に対して、綿密な検討がなされたとは言えない状態です。

今回の研究の目的は、このような種々の肺血流増加型先天性心疾患の患者様に対する低酸素濃度ガス吸入による肺血流量の抑制つまり体血流量の維持についての効果を綿密に調べることにあります。これら種々の肺血流増加型先天性心疾患の全身状態を良好に保つためには極めて重要な研究で、多くの患者さまの今後の内科的管理と手術成績の向上、手術後の状態の改善に役に立つと考えます

研究方法：

乳幼児病棟で通常の内科的治療の一環として、低酸素ガス吸入療法を行います。

吸入療法前の状態（尿量、血圧、心拍数、呼吸数、経皮的酸素飽和度、動脈血ガスなど）を把握し、吸入療法後の変化を調べます（モニタリングを継続します）。またエコー検査で、吸入療法開始前および後の心血行動態の把握と組織血流量（脳血流量、腎血流量）を計測します。頭部エコー検査を吸入療法前と手術前に行います。また術後にもととの疾患により心臓カテーテル検査が施行される場合は、そのデータ（特に肺血管抵抗）を調べます。

また、低酸素濃度ガス吸入療法以外の必要な内科的治療は同時に行います。

以上は、通常の治療や検査でもおこないます。ただし、今回の研究では、治療開始後の検査の時間を統一して、個々の患者様の検査データを比較し易くしています。

期待される低酸素濃度ガス吸入療法の機序と効果：

あなたが親権者である患者様は、肺血流量が増加するタイプの先天性心疾患です。このため、肺へ流れる血液量が増加し、その分全身に送られる血液量の減少が予想されるか、すでに減少した状態です。増加した肺血流量を減少させるためには、肺の血管に血液が流れ難い状態にする必要があります。酸素を吸入しますと肺の血管抵抗が低くなって肺への血流量が増加しますが、逆に低酸素濃度ガスを吸入しますと肺の血管抵抗が高くなって肺への血流量が減少し、この結果全身に送られる血液量は増加し、その血液に適切な量の酸素（適切な酸素含有量、酸素飽和度）があれば、全身に送られる酸素の量は増加します。低酸素濃度ガス吸入療法では、以上のような機序によって、肺血流量増加型先天性心疾患の患者様が低血圧となり、尿量が減少し、最終的にはショックとな

ることを防止し、症状の改善と安定した状態での手術待機ができるような効果を期待しています。

低酸素濃度ガス吸入療法の実際：

呼吸数の増加（原則として 60 回/分以上）、経皮的酸素飽和度の上昇（原則として 85%以上）など、患児がショックとなる可能性がある場合に、低酸素濃度ガス吸入療法を開始します。挿管前の場合はヘッドボックスまたはカニューラに、挿管中の場合は人工呼吸器の吸気側に、窒素と空気を混合した低酸素濃度ガスをながします。空気の酸素濃度は約 21%ですが、このとき最初に吸入する低酸素ガスは約 16～18%の酸素飽和度です。ただし気管内挿管をしていない状態では、低酸素濃度ガスのほか空気が混入した状態で吸入するため、吸入ガスの酸素濃度は供給する低酸素濃度ガスよりやや高めになります。これまでの経験では、初期設定の低酸素ガス（酸素濃度約 16～18%）で患児の低酸素血症が目標値を下回ることはありません。その後に、患児の経皮的酸素飽和度をモニターしながら、徐々に吸入ガスの酸素濃度を下げていきます。目標となるのは、経皮的酸素飽和度で 80%前後です。この目標値は、左心低形成症候群で最も体への酸素供給量が多くなるとされる 75%より高く設定しています。安全域を考えての配慮です。また、目標となるのはあくまで経皮的酸素飽和度ですから、低酸素血症が目標より低下すれば、低酸素ガスの吸入をむやみに続けることはありません。目標の経皮的酸素飽和度をなるべく維持するように、低酸素濃度ガスの酸素濃度は随時増減され中止、再開されることになります。

なお、この低酸素濃度ガス吸入療法に必要な窒素ガスは、現在、保険医療としては認められていません。窒素ガスの正確で適切な混入方法に関しては、二重三重の安全対策を行っております。しかしながら、万が一の窒素ガスが原因による合併症や事故に対しては、保険医療上の救済は受けられません、無論、病院側として責任をもって対処いたします。低酸素濃度ガス吸入療法を希望されない場合は、従来の方で最善を尽くします。

【研究計画書等の開示】

あなたが希望される場合、この研究の研究計画の内容を見ることができます。また、低酸素濃度ガス吸入療法に関する資料が必要な場合もご用意いたします。

【予測される心身に及ぼす危険性及びその対応】

低酸素濃度ガス吸入療法は国内外の高度な専門施設では現時点でも施行されています。窒素自体は大気中に約 8 割存在する安定したガスであることから、

窒素自体を使用することには問題はないと考えます。しかし、治療には低酸素血症を伴うため、極端な低酸素血症にならないように十分に監視しながら低濃度ガス吸入を行い慎重に施行します。仮に患者様に不都合と考えられる事態が生じましたら、同療法を中止し、適切な対処をいたします。低濃度酸素濃度吸入療法の長期的な合併症として、中枢神経系の障害や肺高血圧などが考えられますが、現在までに、当院での低酸素ガス治療施行数は10例前後ですが、明らかに低酸素濃度ガス治療によると考えられる合併症の経験はありません。

【研究協力者にもたらされる利益及び不利益】

低酸素濃度ガスが肺血流を制限し体血流を維持することができれば、あなたが親権者である患者様の病気の状態が改善し、初回手術前のショックを回避するとともに、術前状態を安定化し、ひいては手術の予後の改善が期待できます。また、今後の管理、指導に大きく役立つと考えられます。不利益としては、低酸素血症を伴うことですが、低酸素血症は他のチアノーゼ型先天性心疾患患者で許される範囲内で、かつ低酸素血症による体のバランスの乱れ（代謝性アシドーシス）が生じないように十分モニタリングして行います。また何らかの不都合と考えられる事態が生じましたら、同療法を中止し、適切な対処をいたします。

【費用負担に関すること】

研究以外のあなたが親権者である患者様の病気に対する通常の診療費については、これまで通りあなたに負担していただきます。それ以外に特にこの研究に必要な費用が生じた場合は、厚生労働省の科学研究費から支出されます。なお、この研究による交通費、謝金等の支給は行いません。

【知的所有権に関すること】

この研究の結果として特許権等が生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究遂行者などに属し、あなたが親権者である患者様には属しません。また、その特許権等に関して経済的利益が生じる可能性があります。あなたが親権者である患者様はこれらについても権利はありません。

【倫理的配慮】

この研究は、倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮をいたします。

【個人情報の保護に関すること】

この研究で利用される個人情報は、行政機関個人情報保護法に基づき適正に管理し、研究に利用させて頂くあなたの個人情報も厳重に管理致します。

年 月 日

(説明者)

所 属

氏 名

(署名または記名・押印)

お問い合わせ先：国立成育医療センター

東京都世田谷区大蔵2-10-1

TEL (03) 3416-0181

第一専門診療部長 石澤 瞭

(内線5302)

「肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する多施設共同研究」への協力に関する同意書

国立成育医療センター 総長 殿

私は、「肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する多施設共同研究」（主任研究者 石澤 瞭）に関して、下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。

また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

つきましては、私自身の自由意思により研究への協力を同意します。
下記の項目の中で理解できたものにチェックをしてください。

- ☐ 研究の目的および研究方法
- ☐ 治療により予測される利益
- ☐ 治療により起こりうる合併症
- ☐ 個人情報保護されていること
- ☐ 費用負担について
- ☐ 研究結果の取り扱い

患児本人にかわり、患児（氏名 ）が本治療に参加することに同意します。また、本研究への参加の同意はいつでも撤回でき、撤回した場合でも何ら不利益は扱いを受けないことを確認しています。

平成 年 月 日

患児のお氏名： _____

保護者（代諾者）のご署名 _____（患児との続柄： ）

説明医師 _____

資料 6

低酸素濃度ガス吸入による低酸素性肺血管収縮療法について

患者氏名 _____ () 生年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日
患者 I D _____ 様

はじめに

お子様の心臓の病気は、_____ という病気です。この病気では、心臓から肺や身体へ向かうの血管の形やつながり方に異常があるために、肺へ行く血液の量が極端に増加してしまい、肺がうっ血を起こし、呼吸が苦しくなります。さらに、必要以上に肺へ血液がとられてしまうために身体へ流れる血液の量が減少してしまい、身体各臓器（腎臓や肝臓など）に流れる血液の量が極端に減ってして、これらの臓器で、血液の運ぶ酸素や栄養分が不足した状態となってしまいます。

最終的には心臓外科手術をして、異常な血管の形やつながり方を正常に近い形にもどす必要があります。しかし、お子様の状態によっては、例えば、お子様の全身状態が非常に悪い時や、生まれてからの日数が短すぎたり、身体が大きさ（体重）が小さいために、すぐに心臓外科手術を受けることが難しい場合があります。このような場合には、内科的治療（お薬や人工呼吸器を使用するなど）によって、しばらくの間（手術までの間）良い状態を維持することが必要となります。現在、いくつかの内科的治療方法がありますが、その中のひとつの方法で、非常に効果が期待される治療法が、この「低酸素濃度ガス吸入による低酸素性肺血管収縮療法」です。

低酸素濃度ガス吸入による低酸素性肺血管収縮療法について

この治療法では、普通の空気（酸素の濃度は 21%）よりも、低い酸素濃度のガス（酸素濃度が 16-20%）を吸入させることで、肺の血管が収縮し、これにより肺へ血液が流れにくくなり、多く流れすぎていた肺への血液量が減少して正常化され、逆に減少していた身体へ行く血液の量が増加して正常化することが期待されます。息を吸うときに吸入するガスの酸素濃度を空気よりも下げるために、空気に純窒素ガスを混入させ、こうして作った低酸素濃度のガスを人工呼吸器の回路を通してお子様に吸ってもらおうようにします。

この治療法によって予想される利益と不利益

この治療法の効果がある場合は、お子様の血圧の上昇、尿量の増加などが起こります。手術までの間このように良い状態を維持することによって、手術の予後成績も良くなる

ことが期待されています。

一方、空気よりも酸素濃度が低いガスですので、その取り扱いには十分な注意が必要です。お子様が極度の低酸素にならないように、ガスの供給システムに二重三重の工夫が施されており、かつ、お子様の血液中の酸素の量をさまざまなモニターを常時使いながら、監視し、適正な酸素濃度に調節できるように実施していきます。

この治療法は、既に国内外で実施されておりますが、当センターでは始まったばかりの治療方法です。この治療法の効果につきましては、国内外で、この治療法の効果を示した報告が数多くあり、逆に、副作用に関する報告はほとんどありません。したがって、きちんとした管理の下で使用するであれば、非常に効果があり、副作用の少ない治療法と考えています。当センターでは、先に述べましたように、安全に本療法を行なうために新しいガス供給システムを開発し、検討を続けてまいりました。これまでの事故例では純窒素ボンベガスを使用していますが、ボンベを使用した場合、接続の誤りや他のガスとの取り違えをまねく危険性があり、当センターでは、壁に専用に配管されている窒素供給源を使用して他の医療ガスの取り扱いシステムとは別にして管理したほうがより安全と考えました。現在、当センターで本療法に用いる壁配管の純窒素は、医療用に特別な滅菌などを施したものではありません。しかし、理論的には純窒素の中で雑菌が繁殖する可能性はなく、また万全を期するために除菌フィルターを用いるなど対策を講じておりますので、問題はないと考えております。

さらに、将来的なお子様の発育発達などへの影響についてですが、残念ながら現段階では長期的なデータはありません。しかし、この治療法は短期間の一時的なものですので、将来的な影響はほとんどないと考えております。また、この治療中に、もし万が一、目的の酸素濃度よりも極端に低い酸素濃度のガスが呼吸回路に流れ、これをお子様が吸入した場合には、脳や心臓、その他の臓器が低酸素による障害を受ける恐れはありますが、十分に管理し二重三重に安全機構を備えたシステムで施行してそのような事を最大限に予防していきます。

この治療法を選択しない場合の治療法について

この治療法を選択しなかった場合には、現在行なっている治療を継続し、できるだけ良い状態を手術まで維持できるように努力いたします。

自由意思によってご判断ください

この治療法は、既に国内外において数多くの専門病院で実施されている治療法ですが、当センターではまだ一般的な治療法となっておりません。したがって、この療法を選択するかどうかは、強制するものではありませんので、十分にご検討ください。もしこの説明でご不明な点がございましたら、いつでも主治医に聞いてください。

また、一旦、この療法を選択され同意書に署名をされた後に、もしお気持ちが変わら

れた場合は、いつでもその同意を撤回することができます。いつでも主治医にご相談ください。

成果の公表について

当センターの新しいガス供給システムを用いた低酸素濃度ガス吸入による低酸素性肺血管収縮療法の成績などは、同じ疾患の患者様の治療成績の向上などの目的のために、将来公表させていただく可能性があります。この際、個人を特定できる情報はすべて削除されますので、個人情報漏えいのリスクがないようにいたします。

お問合せ先

以上が「低酸素濃度ガス吸入による低酸素性肺血管収縮療法」についての説明です。もしご不明な点、ならびにご不安な点などございましたら、いつでも下記の担当医師にお問い合わせください。また、この療法は、肺血管の縮み具合を調節して肺血流量を調節し、心臓外科手術を行なうまでの期間、患者様を良い状態に維持するための療法ですので、この療法は心臓外科手術を受けられることを前提としています。したがって、心臓外科手術についてのご質問などがあります場合も、いつでもご相談ください。

説明医師

病院名： 国立成育医療センター 診療科： 周産期診療部 新生児科
担当医師 _____ 印 医長 _____ 印

(国立成育医療センター)
危機管理マニュアル

純窒素ガス混合による低酸素濃度ガス吸入療法

緊急時対応マニュアル

[はじめに]

純窒素ガス混合による低酸素濃度ガス吸入療法について

この治療法は、呼吸器で使用する吸気側から流れるガス（Air, 空気：酸素濃度は、21%）に、少量の純窒素ガスを混入させることで、その酸素濃度を 21%未満（16-20%）に下げ、この低酸素濃度ガスを吸入（このガスで、人工呼吸）させる治療法である。

これにより、肺血流量が増加している先天性心疾患（左心低形成症候群、大動脈縮窄複合、総動脈幹症、大動脈肺動脈窓、完全大血管転位症、両大血管右室起始症、など）において、肺血管が収縮して肺血流量を下げる事が出来る。従って、これらに疾患に対して、新生児期に、心臓外科的手術までの期間を肺血流量を増加させることなく全身状態を良好に維持する目的で施行する。

純窒素を使用するため、患児が極端な低酸素状態とならぬように、その投与方法や運用方法に関して、下記のような方策を講じるとともに、その施行にあたっては、厳重な注意が必要である。さらに、純窒素による周囲の環境状態が悪化しないように注意が必要である。

[方法と装置]

投与装置

1. NICU-1 の部屋の NICU-101 ベッドの裏の壁にある窒素ガス供給配管
2. 窒素ガス流量計（最大流量を制限されている、流量計のつまみが容易に回せないようになっている）
3. 流量計からの配管チューブ（吸気側への回路—レスピレーターからでて、加湿器に行くまでの間に合流させる）
4. 吸気ガス酸素濃度の持続測定とアラーム発生の為の酸素濃度計の接続（吸気回路の ETT に接続する前—温度センサープローブよりも患者側に接続）

[実施手順]

1. 両親説明し、文書で承諾を頂く。
2. 患児を、窒素配管の近くのベッド（NICU-101 or NICU-102）へ移動させる
3. 患者から、呼吸器回路を外し、テストラングをつけた状態として、窒素供給回路及び、

酸素濃度測定器を接続する。この間は、患者はマニュアルバグgingする。

4. 呼吸器の設定をする（必ず、基本流量は 5L/Min 以上とする。最初は、10L/Min より開始し、呼吸器の FiO₂ は、0.21 とする。）
5. 室素流量計が完全に閉鎖した状態（最も右側につまみが回っている）にあることを確認した上で、壁の室素配管の弁を開き、圧力を 0.45 に設定し、その後、室素流量計のつまみを徐々に開き（左向きに回す）、流量を 0.5 L/min（FiO₂ は、0.19-0.20 に相当する）に設定する。
6. 回路中の酸素濃度が安定したら、患児を呼吸器に継ぐ。
7. 患児の SpO₂ をみながら、SpO₂ は、>70%を保つ。
8. 状態の安定化を見て、必要であれば、呼吸器の基本流量を 0.5-1.0L/Min ずつ下げていき、目的の FiO₂ にまで、調節する（下限は、5L/min、このときは、FiO₂ 0.18 前後）。更に低濃度の酸素が必要な場合には、室素流量を 0.5L/Min から、1.0L/Min まで、増加させる（室素 1 L/Min, 呼吸器の基本流量が 5L/Min で、FiO₂ は 0.17 前後）0.17-0.18%前後が最終目標で、FiO₂ を、0.16 未満には決してしないようにする。

尚、吸気中の酸素濃度を上げるには、

1. 室素の流量を減らす、あるいは、室素を止める、回路からはずす。
2. 呼吸器の基本流量を増やす。
3. 呼吸器の酸素濃度を増やす。
4. 患者を呼吸器回路からはずし、別のシステム（ジャクソンリース）を用いて、換気する。

などの方法がある。

[実施時のチェック事項]

1. モニタリング：PR モニター、SpO₂ モニター（必要なら pre-ductal と post-ductal の2つ）
2. 血圧、尿量測定、呼吸器回路の持続酸素濃度モニタリング（1 時間ごとに測定値を DIS に記録する）
3. 環境の酸素濃度モニタリング：患児から、1 m 離れた場所で、隣のベッドとの間で、FiO₂ を測定。3 時間ごとに測定記録。
4. 児の周囲と呼吸器の周囲の吸引を常時 ON にしておく。（場合によっては、呼吸器の排ガス部に持続吸引を設置）

[緊急時の対応]

何らかの原因により、患児の S p O₂ が急激な低下を見せたり、徐脈になったりした場合、

窒素の比率が増加した可能性があるので、その場合には、以下のような処置を行う。

極端な FiO₂ の低下、SpO₂ の低下、徐脈の出現の場合

1. 患者を呼吸器回路から、はずし、空気あるいは、酸素を用いて、マニュアルバギングする。呼吸器の回路には、テストラングをつけ、患者周辺への呼吸器回路からのガスの流出を防ぐ。
2. 他の医師や、他の看護師を呼び、窒素配管の弁のレバーを「閉」にする。
3. 周囲の酸素濃度を確認して、下がっていれば、シーリングペンダントから酸素を流し、かつ、吸引を ON とする。

徐々に呼吸器回路の FiO₂ が低下(SpO₂ が徐々に低下)傾向を示したとき

1. 窒素の流量を確認し、これが変化している場合には、これを調節。
2. 呼吸器の基本流量を確認して、これを増量する。 5-10 L/min の範囲で増量する。
3. 呼吸器の酸素濃度を上げる。(必要なら、100%へ)

環境の酸素濃度が低下したとき

1. 周囲の酸素配管より、酸素を流す、
2. 周囲の配管から吸引を開始する。
3. 窒素配管の供給弁を閉じる、窒素の流量をゼロにする。
4. 酸素濃度の下がっている領域に近づく場合には、酸素を口元に流しながら、作業を行う。

上記のような事態が起こったときは、NICU 当直の医師に連絡し、当直医師は、新生児科医長（伊藤、中村 のいずれか）へ報告する。医長は、事態の把握に向かい適切な処置と、必要であれば、病院幹部への報告を行う。

2004/06/30

資料 7

学会発表抄録

1) 人工呼吸器装着中の窒素による低酸素療法

東京女子医科大学循環器小児科

石井徹子 山村英司 中西敏雄 中澤誠

【背景、目的】肺血流量をコントロールする目的で窒素を用いた低酸素換気療法の有用性の報告は多くあり、標準的な治療になりつつある。窒素を用いる方法は施設によりさまざままで人工呼吸器との併用もなされている。窒素の投与量は尿量や血圧、動脈血酸素分圧をみながら決定されるが、その際にどの程度の酸素濃度で児が換気されているかの報告はない。呼吸器使用患者で窒素を用いた場合に、呼吸器設定条件による吸気中の酸素濃度の変化を調べる。

【方法】呼吸器は BearCb750vs を用いた。吸気回路内で窒素ボンベから一定の流量で窒素を混合させ、窒素流量、持続陽圧換起圧、呼吸器内空気流量を変化させその時の吸気酸素濃度を調べた。また強制喚起気時の吸気内酸素濃度を調べた。窒素は加湿器より患者側に取り付けた。換気酸素濃度は吸気回路の最も患者側に酸素濃度計を取り付け計測した。

【結果】(1) PEEP0mmHg の場合、空気と窒素の流量から予測された酸素濃度に比較し吸気中の酸素濃度は高かった。(2) PEEP3mmHg にした場合は PEEP0mmHg の場合に比較しさらに吸気中の酸素濃度は高かった。(3) 酸素と窒素の流量を一定にし PEEP 圧を変化させた場合、PEEP 圧が高いほど酸素濃度は上昇した。4 強制換気を行ったところ呼吸サイクルに合わせて酸素濃度の変化が認められた。BearCb750vs では定常流に加え強制喚起時の流量が設定できる。このため定常流 10l/分に対し、強制換気時の流量を 10、15、20l/分と変化させたが吸気酸素濃度には大きな変化はみられなかった。

【結語】空気と窒素の流量から計算上予想される酸素濃度より、高濃度で低酸素換起療法は行われていた。呼吸器の条件によっては予想されるより低酸素療法が十分に行われていない可能性があり、これらの結果を踏まえた管理が必要である。

2) 人工呼吸器使用例での低酸素換気療法の注意点 2

東京女子医科大学循環器小児科

山村英司 石井徹子 工藤恵道 藤田修平 中西敏雄 中澤 誠

【目的】肺血流量をコントロールする目的で窒素を用いた低酸素換気療法の有効性の報告は多く、標準的な治療になりつつある。しかし、窒素を混入する方法は施設によりさまざまであり、人工呼吸器を用いた投与法は一定ではない。人工呼吸器を用いた低酸素換気療法の問題点、特に投与酸素濃度に関して検討した。

【方法】人工呼吸器（IMI、BEARcub2000 ならびに BearCb750vs）を用いて、回路への接続部分による温度ならびに湿度と酸素濃度への影響を検討した。人工呼吸器回路に窒素（99.9%以上）をアダプタを接続して投与した。加湿器の前と後で口元での温度並びに湿度の変化を調べ、酸素分圧に対する影響を理論値と比較検討した。

【成績】BEARcub2000 で定常流 101/分に対して加湿器の後に窒素 0～101/分を混合させた場合の湿度変化はほぼ 100%で変わらず、それによる酸素の濃度の変化は無視できるものであった。一方、口元での温度は 0～101/分で 1～2 度低下した。温度変化による吸気酸素濃度の変化は 1mmHg であった。BearCb750psv では吸気側回路内で窒素を混合しベースフロー 101/分で IMV10 回分、吸気時間 0.6 秒、吸気圧 15cmH₂O で換気した。PEEP を 0、3、5 と変動させると口元温度は 5～2.5℃変動した。これによる酸素分圧の変動は約 2mmHg であった。吸気流量を 0、10、201/分とすると約 3℃低下した。これによる酸素分圧の変動は約 2mmHg であった。

【結論】温度低下は起こるが、吸入酸素分圧への影響は無視し得る。

3) 本邦における肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の現状

国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科

伊藤裕司 塚本桂子 高橋重裕 大石芳久 伊藤直樹 藤永英志 難波由喜子
中村知夫

国立成育医療センター 第一専門診療部 循環器科

金子正英 磯田貴義

＜目的＞重症肺血流量増加型先天性心疾患に対して、低酸素濃度ガス吸入療法が報告され、本邦でも小児循環器専門施設を中心に普及してきている。低酸素濃度ガスの作成に純窒素ガスを使用するため、本療法の施行にあたっては、その安全性に十分な配慮が必要と思われる。現在の本療法の本邦での施行実態を調査する目的で、アンケート調査を行ったので報告する。

＜方法＞本療法の施行実態と安全性に関する配慮について、全国小児専門施設、大学病院小児科、新生児医療連絡会登録施設、計 250 施設を対象に、郵送によるアンケート調査を行った。

＜結果＞250 施設中 129 施設(52%)より回答があった。うち、本療法の施行の経験のある施設が 35 施設(27%)であった。倫理委員会の承諾ものと施行している施設は 51%であった。施行に当たっては慎重な説明が全体の半数以上の施設で行われていた。純窒素供給源として純窒素ガスボンベを使用している施設が全体の 77%を占め、人工呼吸器(94%)、経鼻カニューラ(40%)、ヘッドボックス(37%)で行われており、空気ガス流に純窒素ガス流を混入する方法が 77%の施設でとられていた。回路内酸素濃度測定の施行は、約 70%の施設で行われており、49%の施設では通常の酸素濃度計が使用されていた。対象疾患は左心低形成症候群、大動脈縮窄症複合、大動脈弓離断症、総動脈幹症などが多く、SpO₂、尿量、呼吸数をモニタリングしながら効果を判定している施設が大半であった。合併症の発症を 2 施設で経験しており、インシデンスを 11 施設(31%)で経験していた。

＜考察＞本療法は本邦でも比較的多くの施設で行われていたが、その安全管理に関しては、インシデントを 31%の施設で経験しており、低酸素濃度専用の酸素濃度計・ブレンダーの開発や、純窒素ガス配管接続の固有規格設定の必要性など、今後の検討が必要と思われた。

4) 肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する検討

国立循環器病センター 小児循環器診療部 平田拓也 吉敷香奈子 黒寄健一
北野病院 小児科循環器部門 渡辺 健
えちごクリニック 越後茂之

【背景】低酸素濃度ガス吸入療法（N₂療法）は、肺血流増加型先天性心疾患に対して多施設で施行されているが、その効果と安全性について本邦における多施設共同研究はない。

【目的】N₂療法の効果と安全性を、多施設前方視的観察研究で検討すること。

【対象】2005/11/11～2007/12/31 に成育医療研究委託事業「肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する基礎的・臨床的研究」班の共同研究参加7施設から登録された、N₂療法を施行した新生児および乳児34例。

【方法】尿量、呼吸数、心拍数、血圧について、N₂療法前後の推移を調査、検討した。またその有効性について、病態の改善、病態の安定、中枢神経の合併症、到達度で評価した。病態の改善はN₂療法開始前尿量が0.5ml/kg/h未満の症例について、開始後24時間以内に尿量が0.5～1ml/kg/hに増加したものを有効とし、1ml/kg/h以上のものを著効と定義した。病態の安定は1ml/kg/h以上の尿量を48～96時間未満で維持できたものを有効とし、96時間以上維持できたものを著効と定義した。到達度は術前死亡、術前挿管の有無、術前尿量が1ml/kg/h以上保たれているかで判断した。

【結果】N₂療法により、尿量の増加、呼吸数の減少を認めたが、心拍数、血圧については変動を認めなかった。病態の改善は3/3例(100%)で著効であった。病態の安定は30例中12例(40%)で有効、11例(37%)で著効であった。7例(23%)が無効であった。術前死亡は認めず、吸入方法を変更した症例が4例あった。21例(75%)で術前尿量は保たれていた。全症例で中枢神経の合併症を認めなかった。

【まとめ】肺血流増加型先天性心疾患に対してN₂療法は有効であり、中枢神経の合併症を認めず安全に施行できると考えられた。

5) 本邦における肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の実態—構成労働省成育医療研究委託事業アンケート調査

国立循環器病センター 小児循環器診療部 吉敷香奈子 黒寄健一 平田拓也
北野病院 小児科循環器部門 渡辺 健
えちごクリニック 越後茂之

【目的】近年、肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法(N₂療法)が臨床導入されてきているが、本邦での施行実態に関する調査検討はない。今回、成育医療研究委託事業「肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する基礎的・臨床的研究」班で、施行実態を調査検討したので報告する。

【方法】小児循環器学会評議員の所属する各施設および大学病院232施設にアンケートを郵送、回答が得られた158施設のうち、N₂療法施行経験のある55施設のデータを分析検討した。

【結果】経験数は10症例以上が23施設(42%)であった。低酸素濃度ガスの作成は、33施設(60%)で空気流回路の途中に純窒素ガスを接続し混合、専用ブレンダー使用は7施設(12%)であった。窒素供給源は、窒素ガスボンベが38施設(69%)、壁配管は3施設(5%)。投与方法は人工呼吸器が51施設(93%)、このうち調節呼吸は35施設、自発呼吸容認は27施設。ヘッドボックスは32施設(58%)、鼻カニューラは20施設(36%)であった。酸素濃度測定には47施設(85%)で医療用濃度計を使用。吸入酸素濃度調節の最重視基準はS p O₂が最も多く41(75%)施設であった。N₂療法について施設の倫理委員会承諾を得ていたのは24施設(44%)、患者からの承諾書を得ている施設は36施設(65%)であった。インシデントは10施設で経験、窒素ボンベや呼吸器などの医療機器故障、N₂療法に起因する低酸素血症などであった。

【まとめ】N₂療法は本邦においても多施設で効果的に施行されているが、その方法は各施設の経験に基づきさまざまであり、インシデントの発生も認められた。より安全確実な施行方法の検討、施行基準作成の必要性が示唆された。

6) 肺血流増加型の単心室循環における肺循環と体循環の血流量関係。低濃度酸素吸入療法の効果に関する考察

福井県立大学看護福祉学部 福井大学医学部小児科 齋藤正一 田村知史

福井循環器病院小児科 西田公一

国立循環器病センター 小児循環器診療部 黒寄健一 吉敷香奈子 平田拓也

北野病院 小児科循環器部門 渡辺 健

えちごクリニック 越後茂之

【目的】左心低形成症候群のように単一の心室が肺と全身へ血液を送る循環器形態（単心室肺体並列循環）は特異な短絡特性を有する。このような患者への肺血流減少療法、特に低濃度酸素吸入療法の意義と効果を理論面から分析する。

【方法】Barnea らが 1994 年に提唱し、わらわれが本会（第 4 2 回）で紹介した Fick の原理を用いた短絡分析法に肺血管抵抗変動時の束縛条件を仮定して数値解析した。分時酸素消費・供給量、動脈（＝肺動脈）・体還流・肺還流の各血中酸素含有度（飽和度）と肺/体血流の関係式から動脈血酸素飽和度から肺体血流比（ Q_p/Q_s ）、またはその逆を推定する式が得られる。左心低形成症候群患者の術前カテーテル血液酸素データをもとに定数値を定め、低濃度酸素吸入療法、すなわち吸入気酸素濃度低下と肺血流量減少が同時に起こる状況のシミュレーションを行い、酸素飽和度、酸素運搬量の挙動を観察した。

【結果】（1）単心室肺体並列循環の心拍出量は単一心室の拍出ゆえに最少でも無短絡心室の 4 倍である（ $Q_p/Q_s = 1$ のとき 2 倍とした Barnea らの推算は誤り）。 $Q_p/Q_s \neq 1$ ならさらに多い。左心低形成症候群の肺性ショック時などは Q_p/Q_s も大きく、心室は過大な量負荷状態にあると推測される。（2）肺血流が減れば動脈酸素飽和度は低下するが、おもに減るのは酸素運搬に与らない短絡である。肺の換気とガス交換が健常であれば、動脈酸素飽和度の低下は必ずしも全身の低酸素を意味しない。逆に高い動脈酸素飽和度は心肺負荷が大きいことを意味する。（3）「過大な負荷に晒されて心室は余剰エネルギーを発生できない」という仮説を肺/体血流の束縛条件とする。心室の仕事量が一定のとき、肺血管抵抗増加は Q_p/Q_s 減、心拍出量減、体血流増、対血圧増をもたらし、肺静脈血酸素飽和度低下に伴う利用可能酸素量の減少を補う効果が認められる。

7) 肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素ガス吸入療法 (N₂療法) 中の脳内酸素飽和度に関する検討

京都府立医科大学大学院医学研究科小児循環器・腎臓病学

問山健太郎 小林奈歩 加藤竜一 河井容子 佐藤恒 小澤誠一郎 白石 公
糸井利幸 濱岡建城

【はじめに】肺血流増加型先天性心疾患においては、出生後の肺血流をコントロールすることが術前管理をするうえで一番重要なポイントである。現在では、低酸素ガス吸入療法 (N₂療法) が行われるようになり、より安定した状態で手術に臨めるようになってきた。しかしながら、人為的に低酸素状態にすることによる人体への影響はまだ不明な点が多い。今回、低酸素状態の脳に対する影響を検討するため脳組織内酸素飽和度 (rSO₂) の連続モニターを行った。

【対象】2005年4月から2007年12月までの間で、当院に入院してきた動脈管依存性先天性心疾患児のうち、新生児・乳児期にN₂療法を必要とした患児8名。日齢0～120日 (中央値6.5日)、男女比=5:3。

【方法】N₂療法については厚生労働省成育医療研究班のプロトコルに沿って行った。主要 vital sign (体血圧、時間尿量、SpO₂)、採血 (pH、B.E.、乳酸、SaO₂)、近赤外線分光法 (near infrared spectroscopy、NIRS) による rSO₂ 測定、頭部エコーによる中大脳動脈血流量、血流パターンの測定を行い、脳循環において組織酸素供給は改善を認めるか否かを確認した (なお、同症例の対照として肝臓に一致した部位でも rSO₂ を測定した)。

【結果】NIRS については、N₂療法開始前: rSO₂ = 67.3 ± 11.1%、1時間後: 69.4 ± 6.2%、24時間後: 70.7 ± 6.7% で有意な低下は認められなかった。また、組織内嫌気性代謝の始まる rSO₂ = 40% 以下に低下することもなかった。中大脳動脈血流パターンは N₂療法により正常化する症例が3例認められた。

【考察】N₂療法では rSO₂ の低下は認めず、さらに脳内の血流パターンが正常化することも併せて考えると、脳への酸素供給の変化は問題のない範囲であると考えられる。

8) 肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する検討 (成育医療研究委託事業：石澤・磯田班)

国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科

伊藤裕司 高橋重裕 塚本桂子 難波由喜子 垣内五月 大石芳久 中村知夫

肺血流量増加型先天性心疾患に対しての、肺血管抵抗を増加させる目的での低酸素濃度ガス吸入療法に関して、本邦での多施設共同臨床試験を施行し本療法の有効性と安全性を検討した。

[目的]非盲検・非対照臨床試験による前方視的観察研究を行い、本療法の有効性の検討と、安全性の確認を行なう。

[方法] 対象は 2005/11/11 から 2008/03/31 に研究班に参加した 7 施設から登録された肺血流量増加型先天性心疾患 41 症例で、術前の状態安定化の目的により低酸素濃度ガス吸入療法を施行し、その前後での尿量の変化や、安定した状態での手術到達率により本療法の臨床的な有効性を評価した。

[結果] 41 症例の中央値での出生体重 2900g、在胎週数 38 週、本療法施行開始時期生後 5 日、本療法施行期間 4 日、吸入方法は気管内挿管によるもの 16 例、ヘッドボックスによるもの 7 例、鼻カニューラによるもの 18 例であった。本療法の開始により、尿量は開始前に比して開始後 24 時間、48 時間の時点で有意に増加していた(2.6 ± 1.9 vs. 4.3 ± 2.6 , 4.4 ± 2.3 ml/kg/h)。有効性は、病態の改善 (開始前尿量が 0.5ml/kg/hr 未満であったのが、開始後 0.5ml/kg/hr 以上になった場合)、あるいは、病態の安定化 (開始前尿量が 1ml/kg/hr 以上であった症例で、開始後尿量が 1ml/kg/hr 以上の持続期間が 48 時間以上であった場合) を認めた場合を有効と定義したところ、41 症例中 32 例 (78%) で有効であった。術前尿量が 0.5ml/kg/hr 以上に維持できた手術到達例は、41 例中 35 例 (85%) であった。短期的に IVH、PVL などの神経学的有害事象を認めた症例はなかった。

[考察] 肺血流量増加型先天性心疾患に対する術前の状態の改善・安定化を目標とした本療法は、有効と思われた。

資料 8 低酸素濃度ガス吸入療法に関する文献リスト

低酸素濃度ガス吸入療法 に関する 国内 の文献

肺血流増加型先天性心疾患に対する窒素ガスによる低酸素換気療法の経験

福田豊(福島県立医科大学), 武田いづみ, 鈴木英樹, 小林智幸, 桃井伸緒, 鈴木仁
日本小児科学会雑誌(0001-6543)107 巻 12 号 Page1682(2003. 12)

窒素ガスを用いた低酸素換気療法中の脳循環モニタリング

高見剛(東京医科大学 小児科), 山村英司, 稲井慶, 中澤誠, 武井章人, 西川康, 宮島祐, 星加明徳
日本未熟児新生児学会雑誌(1347-8540)15 巻 3 号 Page457(2003. 11)

低濃度酸素療法用の窒素ガス供給装置の作製 肺血流増加体血流低下型心疾患の安全な呼吸循環管理のために

由茅直子(福岡市立こども病院 循環器科), 石川司朗, 中村真, 牛ノ濱大也, 佐川浩一
日本小児循環器学会雑誌(0911-1794)19 巻 3 号 Page244(2003. 05)

高肺血流型心疾患の窒素ガスを用いた術前管理における脳循環モニタリング

高見剛(東京女子医科大学附属日本心臓血管研究所 循環器小児科), 山村英司, 稲井慶, 中澤誠
日本小児循環器学会雑誌(0911-1794)19 巻 3 号 Page244(2003. 05)

総動脈幹遺残に対し窒素ガスを用い低酸素療法を行った 1 例

稲澤奈津子(札幌医科大学 小児科), 山本大, 堀田智仙, 高室基樹, 布施茂登, 堤浩幸, 佐藤俊哉, 早田航
日本小児科学会雑誌(0001-6543)107 巻 3 号 Page590(2003. 03)

左心低形成症候群術前管理におけるヘッドボックスを使用した窒素ガスによる低濃度酸素療法

増谷聡(埼玉医科大学 小児心臓科), 先崎秀明, 星礼一, 石戸博隆, 朝野晴彦, 許俊鋭, 横手祐二, 佐々木望, 小林俊樹
日本未熟児新生児学会雑誌(1347-8540)15 巻 1 号 Page35-40(2003. 02)

Abstract: 左心低形成症候群術前管理として, 生後早期の全身状態が安定している時期からヘッドボックス内に窒素ガスを流入することにより, 非人工呼吸管理下低濃度酸素療法を施行し, 術前の安定した血行動態の維持に成功した 2 症例(症例 1: 在胎 38 週 6 日, 男児, 出生体重 2541g, 症例 2: 在胎 41 週 3 日, 男児, 出生体重 2541g))について報告し, その有用性と問題点を検討した. 症例はそれぞれ日齢 2 と日齢 0 から経皮的酸素飽和度が 75~85%になるのを目標に吸入気酸素濃度を調節した結果, 手術直前まで呼吸管理を行わず, 良好な利尿と経管栄養の増量が可能であった. ヘッドボックスによる窒素ガスを用いた低濃度酸素療法は, 肺血流量の増加・心不全の進展を抑制し, 術前の良好な栄養状態, 呼吸状態の確保に有用と考えられた. 以上より本法は生後早

期の心不全が高度となる前から,積極的に導入してよい治療法と考えられた

左心低形成症候群に対する窒素ガス混合低酸素換気療法 組織への酸素供給変化の検討

岡達二郎(京都府立医科大学附属小児疾患研究施設 内科 部門), 糸井利幸, 川北あゆみ, 間山健太郎, 佐藤恒, 小澤誠一郎, 山元康敏, 坂田耕一, 白石公, 早野尚志, 浜岡建城

日本小児循環器学会雑誌(0911-1794)19 巻 1 号 Page2-7(2003. 01)

Abstract: 左心低形成症候群 2 例に対し, 窒素ガス混合低酸素換気による組織への酸素供給量の変化を検討した. 使用前後で血圧, および pH には変動は見られなかった. しかし, 経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)は有意に低下を示した. 尿量と組織への酸素供給量については, 正比例関係を認めた. 酸素供給は, 低酸素換気療法前が 2.97, 2.65 であったのが, 開始 12 時間後には 3.79, 4.96 と増加した. 時間尿量は, 換気療法前が 0.4ml・kg⁻¹・h⁻¹ であったのが, 開始 12 時間後には 5.8ml・kg⁻¹・h⁻¹ に増加した. また, 時間尿量と組織への酸素供給の間に強い相関関係を認めた. 窒素ガス混合低酸素療法は, 肺血管抵抗を上昇させることで肺動脈血流量を低下させ, 体血流量を上昇させる. そのため, SpO₂ が低下しても体血流量が増加し, その結果, pH が変化することなく組織酸素供給が上昇すると考えられた. この療法は左心低形成症候群の術前管理において, 安全, かつ効果的な手段であると考えられた

出生直後からヘッドボックスによる窒素ガス吸入による低濃度酸素投与を施行し, 良好な術前管理を施行し得た左心低形成症候群の 2 症例

増谷聡(埼玉医科大学 小児心臓科), 石戸博隆, 竹田津未生, 松永保, 先崎秀明, 小林俊樹

日本未熟児新生児学会雑誌(1347-8540)14 巻 3 号 Page449(2002. 11)

高肺血流症例の緊急手術前管理における窒素ガス吸入療法の有用性

鈴木章司(山梨医科大学 医学部 第 2 外科), 吉井新平, 保坂茂, 大澤宏, SamuelAbraham, 高橋渉, 岡本祐樹, 三森義崇, 多田祐輔

The Japanese Journal of THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY(1344-4964)50 巻 増刊 Page252(2002. 09)

心臓外科周術期における窒素ガス混合低酸素換気療法の検討

村田明(千葉県こども病院 心臓血管外科), 藤原直, 佐藤一樹, 渡辺学, 青墳裕之, 中島弘道, 池田弘之

The Japanese Journal of THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY(1344-4964)50 巻 増刊 Page214(2002. 09)

左心低形成術前管理における経鼻的窒素ガス吸入療法

増谷聡(埼玉医科大学附属病院 小児心臓科), 先崎秀明, 石戸博隆, 星礼一, 小林順, 小林俊樹, 朝野晴彦

日本小児循環器学会雑誌(0911-1794)18 巻 3 号 Page397(2002. 06)

肺血流減少性心疾患に対する吸入窒素ガスを用いた低酸素換気療法

武田紹(聖隷浜松病院), 金子幸栄, 西尾公男, 水上愛弓, 瀬口正史
日本小児循環器学会雑誌(0911-1794)18 巻 2 号 Page243(2002. 04)

窒素ガスを用いた低酸素換気療法の検討
横澤雅人(北海道立小児総合保健センター), 沖田リサ, 藤田正樹, 阿部なお美, 渡辺一人, 浅沼秀臣, 新井田裕一, 佐藤真司, 伊藤真義, 菊地誠哉, 他
日本小児循環器学会雑誌(0911-1794)18 巻 1 号 Page75(2002. 02)

新生児期, 乳児期肺血流増加型心疾患に対する低酸素換気療法の効果
朴仁三(東京女子医科大学 循環器小児科), 山村英司, 佐々木康, 横山詩子, 中西敏雄, 中澤誠, 門間和夫, 今井康晴

日本小児循環器学会雑誌(0911-1794)16 巻 6 号 Page869-876(2000. 12)

Abstract: 窒素ガスと空気の混合ガスで換気させる低酸素換気療法の, 新生児期, 乳児期の肺血流増加に起因する心不全に対する治療効果を検討した. 左心低形成を含む機能的単心室 14 例と二心室心 17 例を対象とした. その結果, 低酸素換気療法は新生児期, 乳児期早期の肺血流増加による心不全やショックに有効であること, 機能的単心室のみならず二心室心にも有用であること, また, 肺血流増加による心不全に合併する病態の治療にも有効であることがわかった

高肺血流による心不全に対して窒素吸入を使用した低濃度酸素療法が有効であった乳児例

岡村達(長野県立こども病院), 原田順和, 竹内敬昌, 井上秀範, 大矢知昇
胸部外科(0021-5252)53 巻 12 号
Page997-1000(2000. 11)

Abstract: 窒素ガスを用いた低濃度酸素療法を施行し, 肺体血流比を適正に維持できた 1 ヶ月男児例を経験した. 血液ガス分析をアシドーシスに傾けることなく, 人工呼吸器による PaCO₂ のコントロールを試み PaCO₂ を 50mmHg 台に保ち, かつ, ドパミン 10 γ の投与を行った. しかし, 心不全状態が改善しなかったために Fio₂ を低く維持する方法(窒素ガス投与による低濃度酸素療法)を施行することになった. 本症例では, 窒素ガス投与を開始した 6 時間後から尿量の増加を認め心不全の改善を認めた

左心低形成症候群に対する窒素ガス投与による血行動態の変化

松岡孝(千葉県こども病院), 井上真理, 松本道祐, 水野克巳, 古谷貴子, 安田和志, 岡嶋良知, 青墳裕之, 岩崎順弥, 竹内敏雄, 他
日本新生児学会雑誌(0029-0386)36 巻 2 号
Page197(2000. 06)

左心低形成症候群に対する窒素ガス混合低酸素換気療法の有用性

岡達二郎(京都府立医科大学附属小児疾患研究施設), 糸井利幸, 問山健太郎, 山元康敏, 岩崎直哉, 小澤誠一郎, 坂田耕一, 白石公, 早野尚志, 浜岡建城

日本小児循環器学会雑誌 (0911-1794) 16 巻
3 号 Page529 (2000. 05)

低酸素濃度ガス吸入療法 に関する 国外
の文献

Tabbutt S, Ramamoorthy C, Montenegro LM, Durning SM, Kurth CD, Steven JM, Godinez RI, Spray TL, Wernovsky G, Nicolson SC. Impact of inspired gas mixtures on preoperative infants with hypoplastic left heart syndrome during controlled ventilation.

Circulation. 2001 Sep 18;104(12 Suppl 1):I159-64.

Shime N, Hashimoto S, Hiramatsu N, et al. Hypoxic gas therapy using nitrogen in the preoperative management of neonates with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2000; 1: 38-41.

Day RW, Barton AP, Pysher TJ. Pulmonary vascular resistance of children treated with nitrogen during early infancy. *Ann Thorac Surg*. 1998; 65: 1400-1404.

Ramamoorthy C, Tabbutt S, Kurth CD, et al. Effects of inspired 17% O₂ or 3% CO₂ on cerebral O₂ saturation in neonates with hypoplastic left heart syndrome. *Anesth Analg*. 2000; 90: 26. Abstract

Reddy VM, Liddicoat JR, Finemann JR, et al. Fetal model of single ventricle physiology: hemodynamic effects of oxygen, nitric oxide, and hypoxia in the early postnatal period. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 112: 437-449.

Riordan CJ, Randsbeck F, Storey JH, Montgomery WD, Santamore WP, Austin EH 3rd. Effects of oxygen, positive end-expiratory pressure, and carbon dioxide on oxygen delivery in an animal model of the univentricular heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(3):644-654.

Timothy R Myers RRT-NPS.
Therapeutic Gases for Neonatal and Pediatric Respiratory Care
Respir Care 2003;48(4):399-422.

あとがき

伊藤 裕司（国立成育医療センター）

肺血流増加により肺うっ血による呼吸障害や、肺血流増加に伴う体血流減少による体循環不全は、肺血流増加性先天性心疾患の治療においては、非常に深刻な問題である。これらの疾患に対しては、最終的には心臓外科治療による血行動態の外科的修復が必要となるが、疾患・症例によっては、外科手術までに循環動態を安定化させたり、極端な低体重児の場合には長期間にわたって内科的治療のみで体重増加を図る必要があり、この肺血流量増加状態を是正する内科的方策の確立が急務となってきた。それまでに行われてきた内科的治療としては、水分制限や強心昇圧剤による心機能補助や、陽圧人工呼吸管理による肺鬱血への治療、あるいは、肺血管抵抗を増加させる目的での、低換気療法による高炭酸ガス血症による呼吸性アシドーシスの導入などがあった。低換気療法では、生理的範囲以上に血中炭酸ガスを貯留させて呼吸性アシドーシスに移行させるが、効果は顕著ではなく、有効な効果を挙げるためには、生理的範囲を極端に逸脱した高度の血中高炭酸ガス血症にまでする必要があり、血中 pH も生理的範囲を逸脱したものとするため、その神経学的な悪影響も懸念されていた。また、低換気療法では、非生理的な範囲までの高炭酸ガス血症を要するため、その管理には筋弛緩療法の併用が必要であり、これも、患者の浮腫を助長する要因となっていた。一方、低酸素濃度ガス吸入による低酸素性肺血管収縮療法では、血中 pH や炭酸ガスは正常範囲で維持可能であり、筋弛緩薬の併用も必要なく、かつ、その効果は著明とされた。

低酸素濃度ガス吸入療法は、歴史的には、左心低形成症候群の症例に対して臨床応用され、吸入酸素濃度を、 FiO_2 0.21-0.15 の範囲での低酸素濃度ガス吸入が行ったところ、その効果は著明で、有意な血圧上昇、尿量の増加、代謝性アシドーシスの改善を認めた。かつ、特に副作用もなく、浮腫の増加なく尿量を増加させることが可能で、低出生体重児（極低出生体重児）に対してのこの療法の長期間の使用により、体重増加をはかる事も可能であったと、報告がなされた。その後も、低酸素濃度ガス吸入療法の有効性が、国内外の多くの施設で認識され、本療法についての実践とその効果についての報告が多数行われるようになった。

上記のように、本療法は、臨床的にその効果・有用性が非常に期待される治療法であり、国内外の多数の施設で施行されてきたが、本邦では、残念ながら、大規模な多施設共同による臨床試験はこれまで行われておらず、その有用性についてのエビデンスは十分とは言えない状況であった。また、純窒素ガスを混合して低酸素濃度ガスを作成するという本療法の施行の実際については、その危険性についての検討も十分おこなわれないまま、各施設で施行されているという状況であった。従って、多施設共同の臨床試験による本療法の有効性・安全性に関するエビデンスの確立、および、本療法を安全に施行するための指針の作成が急務となっていた。

今回、成育医療委託研究費により、「肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する基礎的・臨床的研究」のための研究班（主任研究者：石澤 瞭、磯田貴義）が結成され、本療法の有効性と安全性に関するエビデンスの確立と本療法を安全に施行するための指針作成を目標に研究事業が開始された。

研究班では、[1] 本療法の実態調査、[2] 多施設共同による臨床試験（前方視的観察研究）、[3] 本療法の個別の諸問題に対する研究と安全に施行するための提言 を行った。

実態調査では、より安全で確実な施行方法の検討、及び施行基準作成の必要性が示唆された。多施設共同臨床試験では、肺血流量増加型先天性心疾患に対する術前の状態の改善・安定化を目標とした本療法の有効性と安全性が証明された。そして、本療法について、その投与回路・方法の検討や、遠隔期の肺高血圧症への影響、神経学的影響などについての研究を総括して、本療法を有効かつ安全に施行する上での提言をまとめた。

本研究班を終えるに当たり、今回、本研究の研究結果をもとに、この「肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法のてびき」を作成した。

「てびき」の内容については、研究班内で検討し作成した。しかしながら、本療法の適応、施行の際の適正酸素濃度や目標 SpO₂ 値、疾患による個別性の検討、さらに、有効で安全な施行方法の検討や、遠隔期の肺高血圧症への影響、神経学的影響など、まだまだ今後も検討を続けていかなければならない点も多く残されている。従って、今後も現場の先生方からのご意見・ご批判を頂きながら、改訂してゆくべきものと考えている。また、本療法の保険適応の申請や、窒素ガス固有規格の設定などをすすめていく必要がある。

最後に、この「てびき」が、先天性心疾患のこどもたちの予後の改善に少しでも寄与できることを祈念する。