

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：森川 和彦

専攻分野：最新医学研究コース

指導教授：清水 直樹

主論文の題目：

Safety and Efficacy of a Helium-Oxygen Mix for
Pediatric Respiratory Failure Associated with
Anatomical and Functional Stenotic Lesions of the
Airway: A Phase II Clinical Trial

(解剖学的・機能的気道狭窄病変に伴う小児呼吸不全に対するヘリウム酸素混合ガスの安全性と有効性：第II相臨床試験)

共著者：

Kenji Morimoto, Tadashi Kodani, Yoko Miyahara, Nao
Nishimura, Osamu Saito, Emi Morikawa, Masako
Tomotsune, Tetsuji Kaneko, Atsushi Makimoto, Masaru
Miura, Masataka Honda, Naoki Shimizu

緒言

小児は気道径が小さく、細気管支炎や喘息増悪、先天性気管狭窄などの閉塞性病態では、わずかな浮腫や分泌物増加でも気道抵抗が急増して換気障害と呼吸不全に陥りやすい。ヘリウムは酸素や窒素より密度が低く、その物理学的特性により気道抵抗を下げ得るため、閉塞性換気障害の補助療法として期待されている。しかし日本では、人工呼吸管理を要する小児重症例における体系的な前向きデータが乏しい。そこで、人工呼吸器を介したヘリウム・酸素混合ガス（試験薬）の安全性と有効性を前向きに評価した。

方法・対象

本試験は東京の2つの三次小児専門医療機関の小児集中治療室（PICU）で、2018年6月～2020年6月に実施した多施設共同、単群、非盲検の医師主導試験である。対象

は 20 歳未満で、細気管支炎、先天性気管狭窄（未根治）、喘息増悪により挿管下人工換気を必要とすると判断された症例とした。呼吸状態の安定化を確認した上で、人工呼吸器を介して試験薬を投与した。投与開始は吸入酸素濃度 40%・ヘリウム濃度 60%を基本とし、投与中は酸素飽和度 > 90%および pH > 7.35 を維持するよう、必要に応じて換気設定を調整した。バイタル・呼吸状態、血液ガス、人工呼吸器設定はベースライン、投与 30 分後、治療中は毎日、治療終了後、抜管時に記録した。

主要評価項目は試験薬に関連する重篤な有害事象（SAE）の発生割合とし、副次的評価項目として試験薬投与前と投与 30 分後の気道抵抗、動脈血二酸化炭素分圧（PaCO₂）、一回換気量（VT）の変化を評価した。加えて、各指標が改善した症例の割合を算出し、探索的に抜管までの時間や PICU 退室までの時間も記述した。

主要評価項目である試験薬に関連する SAE 発生割合は安全性解析集団で算出し、両側 95%信頼区間を付した。副次評価項目は、ベースラインから投与 30 分後の変化量の平均と 95%信頼区間を算出した。試験薬投与開始から抜管および PICU 退室までの時間は Kaplan-Meier 法で推定した。なお、本試験では仮説検定は計画せず、多重性の調整も行わなかった。

プロトコルは、参加機関が共同で設置した小児臨床試験ネットワークの中央治験審査委員会で審査・承認され、各施設で実施許可を得た。登録前に保護者から文書同意を取得し、可能な場合は 7 歳以上の小児からアセントを得た。本試験は Japan Registry of Clinical Trials に登録し

（jRCT2091220357）、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令等に準拠して実施した。日本では小児を対象とする医師主導治験は少ない。

結果

本試験では 15 例（女性 46.7%、年齢中央値 7 か月、気管支炎（73.3%）、喘息（20.0%）、先天性気管狭窄

（6.7%））を登録し、全例が治療を完遂した。試験薬投与時間は平均 45.5 時間（中央値 24.8 時間）だった。有害事象は 12/15 例（80.0%）に認めたが、いずれも試験薬との

関連性はなく、自然軽快した。試験薬に関連する SAE は認めず、発生割合は 0% (95%信頼区間 0.0–21.8%) だった。試験薬投与前と投与 30 分後の変動として、気道抵抗値は平均 138.1 cmH₂O/L/s から 90.7 cmH₂O/L/s へ低下し、平均変化量は-47.4 (95%信頼区間-64.2～-30.6) だった。気道抵抗値が低下した症例は 14/15 例 (93.3%) に達した。一方、PaCO₂は平均 42.0 mmHg から 41.5 mmHg (平均変化量-0.5、95%信頼区間-2.1～1.1)、VT は 83.0 mL から 84.4 mL と明らかな変化は認めなかった。試験薬投与開始から抜管までの中央値は 25.6 時間、PICU 退室までの中央値は 95.5 時間だった。

考察

試験薬に関連する SAE は認めず、閉塞性気道疾患を有する小児でのヘリウム・酸素混合ガスの安全性を確認した。

本試験で認められた気道抵抗値の低下は、物理学的な機序や海外の報告とも整合する。一方で、PaCO₂や VT の改善が明確でなかった背景として、投与開始時点で換気が一定程度保たれており、改善余地が限定的だった可能性があった。

本試験の結果は、ヘリウム・酸素混合ガスの位置付けや規制・薬事的な議論に有用な情報となる。従来の呼吸補助だけでは換気が維持できない閉塞性気道疾患に伴う高い気道抵抗を有する小児に対してレスキュー治療となり得る。物理的特性によって作用するため、背景疾患自体の改善は望めないが、気道抵抗を低下させることで、高圧での人工呼吸や体外式膜型人工肺などの侵襲的な介入の必要性を減らし、人工呼吸関連肺障害を含む合併症や転帰の改善につながる可能性がある。

結論

ヘリウム酸素混合ガスは、閉塞性気道疾患を有する小児患者において安全であり、気道抵抗値の減少と関連していた。