



	備 考	<p>(特記事項等)</p> <p>今回、日本集中治療医学会は東京都立小児総合医療センターの臨床研究支援センターの協力の元に要望を行う。今後も共同体制で行う予定である</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	<p>約 1,000~2,000 人</p> <p>&lt;推定方法&gt;</p> <p>気道狭窄に伴う呼吸不全の原因疾患として、①気道狭窄(咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管狭窄、気管軟化症、気管支狭窄症・軟化症)、②急性細気管支炎(重症例)、③クループ症候群(重症例)、④喘息発作重積状態などが考えられている。</p> <p>① 気道狭窄 患者数を示す直接的な統計データはないが、小児慢性特定疾病に指定されていること<sup>1)</sup>が示すように患者数は少ない。全国調査によると2009年から2013年の5年間に回答のあった施設から治療を要する気道狭窄病変患者892名と報告されている。内訳は、咽頭狭窄症84名、喉頭狭窄症338名、気管・気管支狭窄症179名、気管・気管支軟化症292名であった<sup>2)</sup>。これらより全国で180人/年程度と見込まれる。特に、気管狭窄症については東京都立小児総合医療センターへの入院実績(2010年3月1日(開院)から2016年3月31日)では64名(手術を要したものが31名)であり、これらより全国で30名/年程度と見込まれる</p> <p>② 急性細気管支炎(重症例) 患者数を示す直接的な統計データはないが、急性細気管支炎のうち、入院を要する頻度は患者数の1~5%とされている<sup>3)</sup>。細気管支炎の原因の50~90%はRSウイルス感染症であり、同感染症の患者数は数万人/年で推移している<sup>4)</sup>。これらのことから、急性細気管支炎(重症例)は全国で500~1,000人/年程度と見込まれる。</p> <p>③クループ症候群(重症例) 患者数を示す直接的な統計データはない。東京都立小児総合医療センターへの入院実績(2010年3月1日(開院)から2016年3月31日)では21名(年平均3.5名)であり、これらより、全国で100人/年程度と見込まれる。</p> <p>④喘息発作重積状態 患者数を示す直接的な統計データはない。厚生労働省患者調査(平成26年)によると、喘息により入院した患者は3,800人であり<sup>5)</sup>、東京都立小児総合医療センターへの入院実績(2010年3月1</p>	

	日(開院)から 2016 年 3 月 31 日では 44 名(年平均 7.3 名))であり、これらを加味すると、喘息発作重積状態の患者は全国で数百人/年程度と見込まれる。
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 承認なし。
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>気道狭窄に伴う呼吸不全の原因疾患として、①気道狭窄 (咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管狭窄、気管軟化症、気管支狭窄症・軟化症。)、②急性細気管支炎 (重症例)、③クループ症候群 (重症例)、④喘息発作重積状態などが考えられている。①については、小児慢性特定疾病に指定されており<sup>1)</sup>、また、新生児期に発症して極めて重篤な疾患で術前術後に長期に集中治療室での管理が必要な重篤な疾患である。②-④については急性感染症または急性発作により急速に気道径の狭窄を呈する。小児は成人に比してもともと解剖学的な気道径が細く、気道抵抗は半径の 4 乗に反比例するため成人に比して気道狭窄の影響が大きい。いずれの疾患においても、気道狭窄状態の悪化により呼吸不全に陥り、時として死に至る致死的となる場合もある。</p> <p>以上により、適応疾患の重篤性は、「ア. 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当すると考えた。</p> <p>なお、本剤は、気道狭窄そのものは改善しないものの、狭窄状態においてもガスの流れを維持しやすく<sup>6)</sup>、呼吸不全という危機的な状況からの回復が期待できる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p>

本邦の細気管支炎の治療は対症療法が中心とされている<sup>7)</sup>。米国の細気管支炎診療ガイドラインでは、気管支拡張薬等の多くの治療薬・療法は”should not administer”となっており<sup>8)</sup>、適切な治療薬・療法が十分に確立しているとは言い難い。他の疾患についても同様であり、人工呼吸等の支持療法か、最重症例には体外式膜型人工肺（ECMO）を施行する。成人の ARDS を対象とした無作為化試験の解析では、高い駆動圧（最大吸気圧と呼気終末陽圧の差）は、死亡率の増加、人工吸気関連肺損傷の増加が示されている<sup>9)</sup>。また小児呼吸不全患者での観察研究では、従圧式換気の最大気道内圧は死亡患者で有意に高かったことが示されている<sup>10)</sup>。一方で、急性細気管支炎挿管患者での吸入薬の反応を調べたものでは、吸入薬の使用により気道抵抗の低下、最高吸気圧の低下を示しており、気道抵抗の低下と最高吸気圧の低下には相関関係を認めていた<sup>11)</sup>。呼吸原性に ECMO 管理を要した児の場合、新生児で 25%、小児で 44%が死亡にしていた。ECMO の使用に関連した主な合併症として、頭蓋内出血が 6.0%、けいれんが 5.7%、心タンポナーデ 1.9%のほか、カニュラ部位の出血が 16.6%、手術部位の出血が 14.0%に上る。機器に関連するものも、酸素化不全が 12.6%、カニュラの問題が 15.3%など、多岐にわたる合併症が認められている<sup>12)</sup>。以上から、高い人工呼吸器設定や ECMO 管理は合併症が多く、死亡率を上げるため、そうした状況への進展は避けるべきであり、気道抵抗を下げることでよりこれらの事象が回避することが期待される。

また、本剤の原薬たるヘリウムは、米国局方<sup>13)</sup>、英国局方<sup>14)</sup>、ヨーロッパ局方<sup>15)</sup>等に記載があり、ヘリオックスとしての添付文書（効能・効果、用法・用量）はないものの、標準的な医薬品として位置付けられていると考えられる。なお、本剤の作用機序は、ヘリウムの密度が小さく、狭い気道でも流れやすいことによるものであり<sup>6)</sup>、有効性及び安全性に人種差はないと考えられる。なお、当該医薬品は、特定が出来た英国の記載で 1963 年には収載されており、古くから利用されてきている。そのため、現行の医薬品開発とは異なり、局方への収載のみで利用されている可能性がある。

なお、米国の医薬品の定義は以下のようにされており、医薬品としての承認がある。「すべての薬剤、米国内もしくは国外で使用するために、米国薬局方または国民医薬品集で承認された調剤、人または他の動物の治療、緩和、病気の予防のために使用することを意図した任意の物質または混合物。人体の構造機能に影響を与えるもの（食品を除く）。ただし、食品及び栄養補助食品は、その表示規則に則る限り、上記の目的を表示する場合は、医薬品とはしていない。」さらに、フランスに本社を置き世界 80 カ国で事業を展開する

	<p>グローバル企業である Air Liquid 社が医療用配管として、医療用酸素や空気、吸引などと同様に、配管対象として「f. helium/oxygen (oxygen21%)」を販売している。</p> <p>以上により、医療上の有用性は、「ア. 既存の療法が国内にない」及び「ウ. 欧米等において標準的療法に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考えた。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備考	

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	Heliox70/30、Heliox80/20 (Praxair) <sup>16)</sup>
		効能・効果	
	用法・用量		
	備考	Praxair 社より、ヘリウム 70%/酸素 30%、またはヘリウム 80%/酸素 20%の 2 種が販売されている。これは、臨床試験及び審査機関による審査を経て承認されたものではなく、効能・効果、用法・用量に関する情報はない。 なお、ヘリウムとして局方 <sup>13)</sup> に収載されている。2000 年版 (USP23-NF18) には収載されていたが、それ以前については確認が出来ていない。	

			また、米国の <b>FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT</b> によると、医薬品の定義は以下のようにされている。「すべての薬剤、米国内もしくは国外で使用するために、米国薬局方または国民医薬品集で承認された調剤、人または他の動物の治療、緩和、病気の予防のために使用することを意図した任意の物質または混合物。人体の構造機能に影響を与えるもの（食品を除く）。ただし、食品及び栄養補助食品は、その表示規則に則る限り、上記の目的を表示する場合は、医薬品とはしていない。」
英国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
独国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
仏国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪州	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての 見、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	ガイドライン名  2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science Part 12: Cardiac Arrest in Special Situations <sup>17)</sup>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	ヘリオックスはアルブテノールのネブライザー吸入時の到達、沈着を改善することが示されている。しかしながら、最近の臨床試験のメタアナリシスでは、ヘリオックスが効果を得るためには少なくともヘリウム 70% 必要であることから、酸素 30% 必要とするような患者には使用できず、重症喘息患者の初期治療としての使用は推奨していない。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ヘリオックスは、通常、ヘリウム 70%、酸素 30% の混合気体であり、通常の空気より粘性が低い。 (用法・用量に関する詳細な記述はない)
	ガイドラインの根拠論文	Hess DR, Acosta FL, Ritz RH, et, al. The effect of heliox on nebulizer function using a beta-agonist bronchodilator. Chest. 1999;115:184 -189. <sup>18)</sup>
	備考	本ガイドラインは 2015 にアップデート版が出版されているが、上記で引用した項目は”not reviewed”となっており、2010 年版が有効となっている。
ガイドライン名	喘息の診断及び管理ガイドライン Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma <sup>19)</sup>	

	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p> <p>重度の増悪患者においては、初期治療に反応しなかった場合においては、硫酸マグネシウムの静注やヘリオックス吸入といった補助療法を考慮すること。 (e.g., FEV<sub>1</sub> 又は PEF &lt;40 % predicted もしくは 個々の患者に最適な初期治療実施後)</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>
	<p>備考</p> <p>2007年更新</p>
英国	<p>ガイドライン名</p> <p>Difficult Airway Society Guidelines for the management of tracheal extubation 20) 気管チューブ抜管のためのガイドライン</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p> <p>ヘリオックスは、気道腫脹の影響を減らすための、一時的な処置として投与されることがある。</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p> <p>上気道狭窄／喘鳴が悪化した際には、アドレナリン (1 mg) のネブライザー吸入時にヘリオックスを使用する。ただし、吸入酸素濃度が限られてしまう。</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p> <p>Ho AM, Dion PW, Karmarkar MK, Chung DC, Tay BA. Use of heliox in critical upper airway obstruction. Physical and physiologic considerations in choosing the optimal helium:oxygen mix. Resuscitation 2002; 52: 297-300. 21) Solomons NB, Livesey JR. Acute upper airway obstruction following Teflon injection of a vocal cord; the value of</p>

		<p>nebulized adrenaline and a helium / oxygen mixture in its management. <sup>22)</sup>  Boorstein JM, Boorstein SM, Humphries GN, Johnston CC. Using helium-oxygen mixtures in the emergency management of acute upper airway obstruction. <i>Annals of Emergency Medicine</i> 1989; 18: 688-90. <sup>23)</sup>  Diehl J-I, Peigne V, Guerot E, Faisy C, Lecourt L, Mercat A. Helium in the adult critical care setting. <i>Annals of Intensive Care</i> 2011; 1: 24. <sup>24)</sup>  Jaber S, Carlucci A, Boussarsar M, et al. Helium-oxygen in the postextubation period decreases inspiratory effort. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 2001; 164: 633-7 <sup>25)</sup>.  Skrinskas GJ, Hyland RH, Hutcheon MA. Using helium-oxygen mixtures in the management of acute upper airway obstruction. <i>Canadian Medical Association Journal</i> 1983; 128: 555-8 <sup>26)</sup>.</p>
	備考	
	ガイドライン名	HELIOX21 (BOC) <sup>27)</sup>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	本剤の適応は(上気道又は下気道の)重篤な気道狭窄を有する患者における、肺胞への酸素の流れを補助し、呼吸仕事量を減らすことである。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	本剤は79%ヘリウム / 21%酸素の比率で供給されたまま患者に投与されるが、患者の必要性に応じて医師の裁量で酸素添加したうえで投与される場合もある。 意図したヘリウム濃度を維持し、室内空気の混入を防ぐため、本剤は患者の吸気流速及び換気量に十分見合う流量で投与しな

		<p>なければならない。</p> <p>気道狭窄患者に対するすべての治療と同様に、臨床モニタリングや血液ガス分圧/飽和度の評価を用いて、本剤による治療中、患者の換気状態をモニタしなければならない。また適切な酸素化を維持しなければならない。</p>
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	<p>BOC社より、ヘリウム 79%/酸素 21%の医療用混合ガスとして販売されている。これは、臨床試験及び審査機関による審査を経て承認されたものではないが、前項の内容が Medical Gas Data Sheet (本邦の (M) SDS、Material Safety Data Sheet、(化学物質等) 安全データシートと類似するもの) に効能・効果、用法・用量として記載されている。</p> <p>なお、ヘリウムとして局方<sup>14)</sup>に収載されている。1963年版には収載されていたが、それ以前は不明。</p>
独国	ガイドライン名	Helium (販売名)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	<p>ヘリウムとして局方<sup>15)</sup>に収載されている。効能・効果、用法・用量に関する記載はない。2007年の追補(5.7版)で収載されていたが、それ以前については不明。</p>

	仏国	ガイドライン名	Helium（販売名）
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	ヘリウムとして局方 <sup>15)</sup> に収載されている。効能・効果、用法・用量に関する記載はない。 フランスに本社を置き世界 80 カ国で事業を展開するグローバル企業である Air Liquid 社が医療用配管として、医療用酸素や空気、吸引などと同様に、配管対象として「f. helium/oxygen (oxygen21%)」を販売している。
	加国	ガイドライン名	He (80%) O <sub>2</sub> (Bal) Heliox (Linde Canada Limited) <sup>28)</sup> （販売名）
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	Linde Canada Limited 社より、ヘリウム 80%/酸素 20%の医療用混合ガスとして販売されている。これは、臨床試験及び審査機関による審査を経て承認されたもので

			はなく、効能・効果、用法・用量に関する情報はない。
	豪州	ガイドライン名	HELIOX 28 (BOC LIMITED (AUSTRALIA)) <sup>29)</sup>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	BOC (Australia) 社より、ヘリウム 78%/酸素 22%の医療用混合ガスとして販売されている。これは、臨床試験及び審査機関による審査を経て承認されたものではなく、効能・効果、用法・用量に関する情報はない。

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

##### 1) RCT の検索

データベース Pub Med

検索式 (((("helium"[MeSH Terms] OR ("helium"[MeSH Terms] OR "helium"[All Fields])) OR helium[Supplementary Concept]) OR ("heliox"[Supplementary Concept] OR "heliox"[All Fields])) AND ((randomized controlled trial[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]))) AND (((((((("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields]) OR "infant"[MeSH Terms]) OR ("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields])) OR "pediatrics"[MeSH Terms]) OR ("paediatrics"[All Fields] OR

"pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields]) OR "pediatrics"[MeSH Terms]) OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields]) OR "child"[MeSH Terms]) OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) OR "child"[MeSH Terms])

検索時期 2016年3月3日

検索結果 48件

#### RCTの検索

データベース 医中誌

検索式 ((ランダム化比較試験/TH or RCT/AL)) and (((Helium/TH or ヘリウム/AL)) or (ヘリオックス/AL)) and (((小児/TH or 小児/AL)) or ((乳児/TH or 乳児/AL)) or ((小児/TH or 子供/AL)) or ((新生児/TH or 新生児/AL))))

検索時期 2016年3月4日

検索結果 0件

#### <海外における臨床試験等>

上記検索結果のうち、メタアナリシスは(2) Peer-reviewed journal の総説、メタアナリシス等の報告状況に示す。

通常の方法で論文を手に入れられたものに関して以下に要約をまとめる。

1) 48件中、入手困難であったもの、今回の目的と異なる内容のものを除外した18件についての要約を以下にまとめる。

抄録のみ閲覧できるものに関しては、抄録のみ要約をまとめた。

#### Heliox Therapy in Bronchiolitis: Phase III Multicenter Double-Blind

Randomized Controlled Trial, Chowdhury MM, McKenzie SA, Pearson CC, Carr S, Pao C, Shah AR, Reus E, Eliahoo J, Gordon F, Bland H, Habibi P. Pediatrics. 2013 Apr;131(4):661-9. doi: 10.1542/peds.2012-1317..<sup>30)</sup>

目的	細気管支炎の酸素空気とヘリオックスの効果を比較すること
対象	細気管支炎患者
方法	多施設ランダム化比較試験で、細気管支炎患者をヘリオックス群、通常治療群の2群にわけた。酸素マスク、鼻カニューレまたはCPAPでの投与で行った。Primary endpointはジストレスがあるまたは酸素の必要であるという治療期間、Secondary end pointsはCPAPの必要性の割合、CPAP期間、呼吸促迫のスコアの改善と設定した

結果	<p>平均の治療期間は Heliox 1.90 (1.08-3.17), Airox 1.87 (1.11-3.34), で有意差なし。フェイスマスク群では Heliox 1.46 (0.85-1.95), Airox 2.01 (0.93-2.86) P = .03. 鼻カニューラ群では Heliox 2.51 (1.21-4.32), Airox 2.81(1.45-4.78), P = .53.</p> <p>CPAP 群では Heliox 1.55 (1.38-2.01), Airox 2.26 (1.84-2.73), P = .02. CPAP の使用比率は有意差なし (CPAP:Heliox 17%, Airox 19%, O.R. 0.87 (0.47-1.60), P = .76)</p> <p>ヘリオックスは 8 時間後のジストレス減らす)。効果は鼻カニューラよりフェイスマスクでより効果を発揮した</p>
結論	ヘリオックスは治療期間を CPAP、face マスクでなければ治療期間は減らさない。鼻カニューラでは無効である

### Use of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Acute Viral Bronchiolitis: A Systematic Review

Matthew Donlan, Patricia S.

Fontela, Pramod S. Puligandla, *Pediatr Pulmonol.* 2011 Aug;46(8):736-46<sup>31)</sup>

目的	CPAP 単独あるいは CPAP でのヘリオックスでの投与は細気管支炎患者で一般的な治療法である。このシステマックレビューでは挿管、PCO <sub>2</sub> 、呼吸促迫症状について CPAP の効果を評価した
対象方法	細気管支炎患者を対象とした 5 つの CPAP 研究 (1 つのランダム化比較試験、4 つの前後研究)、3 つのヘリオックスに関する研究を評価した
結果	<p>CPAP は PCO<sub>2</sub> を低下させた (-6.9 から -11.7 mmHg, P&lt;0.015), 呼吸数は 2 時間後に -12 から -16 breaths/min, P&lt;0.01)</p> <p>修正喘息スコアは -2.2 点, P&lt;0.01) で低下させていた</p> <p>ヘリオックス下の CPAP では PCO<sub>2</sub> は低下させ (-9.7 mmHg, P&lt;0.05), 呼吸数は -8 から -13.7 回/min P&lt;0.01) の低下、修正喘息スコアは -2.12 で低下させていた。挿管率はヘリオックス CPAP で 0-12.5%、CPAP で 17-27% であった。Grade system で評価すると、効果投与が有効であるというエビデンスは Low に分類された</p>
結論	CPAP の使用により細気管支炎患者において PaCO <sub>2</sub> 低下、呼吸窮迫症状改善をサポートするエビデンスは高くない。挿管の必要性は減らしてはいない決定的な結論は CPAP 下のヘリウム投与はだせていない。役割決定にはさらなる研究が必要である

### Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the management of children

**with status asthmaticus: a randomized, placebo-controlled trial.** Bigham MT1, Jacobs BR, Monaco MA, Brill J, Wells D, Conway EM, Pettinichi S, Wheeler DS. *Pediatr Crit Care Med.* 2010 May;11(3):356-61. <sup>32)</sup>

目的	中等度から重症度気管支喘息の患者でヘリオックス投与下でのサルブタモールの投与に効果があるかどうか検討した
対象方法	前向きランダム化比較試験、単施設でのランダム化比較試験 患者を2群にわけて、ヘリオックス下でのアルブテノール投与、酸素下でのアルブテノールの効果をした
結果	ヘリオックス群 22 人、コントロール群 20 人 臨床スコア、年齢、など差はなし 2 群間では、入院期間はヘリオックス群とプラセボ群(66.2 +/- 8.7 vs. 63.4 +/- 8.6 hrs, p = .61), 臨床喘息スコア (22 +/- 2.8 vs. 21.2 +/- 5.3 hrs, p = .27), ICU 入室期間 (34.4 +/- 6.8 vs. 33.3 +/- 8.2 hrs, p = .64) はどれも有意差はなかった
結論	ヘリオックス下でのアルブテモールはプラセボと比較して、入院期間、臨床所見の改善は認めなかった

#### **What are the current indications for noninvasive ventilation in children?**

Calderini E, Chidini G, Pelosi P., *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010 Jun;23(3):368-74. <sup>33)</sup>

目的	急性呼吸不全における非侵襲的な呼吸サポートの生理的論理的根拠を調べ、データをレビューし、安全なサポートに関する推奨を行うこと
ヘリオックスに関する言及	ヘリオックスを CPAP 患者に使うことで、有用性の増加することの報告があった。ヘリオックスの効果により Work of Breathing の減少が理論的には期待される。12 人の細気管支炎患者に CPAP 下でヘリオックスを使用することで、喘息スコア、ガス交換の改善を認めた。CPAP は安全で効果的であった。ヘリオックスは 60%以上の使用で効果があることが示されており、酸素を 40%以上必要とする患者では効果が減弱する可能性が示唆されている

**Heliox-driven bronchodilator nebulization in the treatment of infants with bronchiolitis** Iglesias Fernández C1, Huidobro Fernández B, Míguez Navarro C, Guerrero Soler M, Vázquez López P, Marañón Pardillo R. *An Pediatr (Barc).* 2009 Jan;70(1):40-4. <sup>34)</sup>

目的	重症の細気管支炎に対して、サルブタモール吸入、エピネフリン吸入をヘリオックス下で投与することで、ヘリオックスの効果を評価
----	--

対象方法	前向き観察研究、ランダム化比較試験 96人の細気管支炎患者を対象とした サルブタモールまたはエピネフリン投与を受けた患者を酸素群、ヘリオックス群（ヘリオックス70%、酸素30%）に分けた。脈拍数、呼吸数、SpO <sub>2</sub> 、pulse 臨床スコアを治療の前後で測定した。入院患者数、ERでの再来院率も測定。
結果	両群の違いはなかった。ヘリオックス群で通常管理群に対してネブライザー回数のみが少なかった
結論	ヘリオックス下でのサルブタモール、エピネフリン投与は細気管支炎では効果はなかった

**Clinical Effects of Heliox Administration for Acute Bronchiolitis in Young Infant** Gilles Cambonie, MD, PhD; Christophe Mile'si, MD; Se'bastien Fournier-Favre, MD; Francois Counil, MD, PhD; Samir Jaber, MD, PhD; Jean-Charles Picaud, MD, PhD; and Stefan Matecki, MD, PhD Chest.2006 Mar;129(3):676-82<sup>35)</sup>

目的	早期乳幼児呼吸窮迫症状に対するヘリオックスの効果の評価
対象	20例、月齢<3、中等~重症RSV細気管支炎でPICU入室
方法	前向き、ランダム化、二重盲検試験 入室後に1時間ヘリオックスか空気酸素で管理
結果	Respiratory distress score が有意に Heliox 群で減少(3.05vs5.5, p<0.01) 呼吸補助筋の使用の減少、呼気性喘鳴の減少 吸気性喘鳴/チアノーゼは不変、早期産児は score が高かった
結論	ヘリオックスは速やかに呼吸補助筋の使用と呼気性喘鳴を改善した

**Noninvasive therapy with helium-oxygen for severe bronchiolitis** Liet JM, Millote B, Tucci M, Laflamme S J Pediatr.2005 Dec;147(6):812-7<sup>36)</sup>

目的	重症細気管支炎児に対するヘリウム-酸素ガスが陽圧換気の必要性を減らすことができるかの評価
対象	重症RSV感染でPICUに入室した非挿管幼児39例
方法	多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボコントロール 入室後8時間以内でランダムにヘリオックス群と酸素空気群に振り分けられ、膨張式のヘッドフードでそれぞれ投与される。

	主要評価項目:陽圧換気の必要性
結果	ヘリウム群で 4/21(19.0%)、コントロール群で 4/18(22.2%)が陽圧換気を必要とした
結論	ヘリウムは重症細気管支炎乳児の陽圧換気需要を減らすことに寄与しなかった

**Albuterol nebulized in heliox in the initial ED treatment of paediatric asthma: a blinded, randomized controlled trial**, Rivera ML, Kim TY, Stewart GM, Minasyan L, Am J Emerg Med. 2006 Jan;24(1):38-42<sup>37)</sup>

目的	喘息発作に対するアルブテロール吸入をヘリオックスで行うことでメリットがあるかの評価
対象	小児喘息発作で ER を受診した患児
方法	ランダム化比較試験、ヘリオックス群とコントロール群に分けてアルブテロールを吸入したあと modified dyspnea index score を 10 分と 20 分のところで評価。また入院率、挿管率を減らしたかどうか評価
結果	統計学的な差はなし(10 min, P=0.169; 20 min, P=0.062)入院率、挿管率も変わらなかった
結論	喘息発作における初期診療でヘリウムを使用したネブライザーは臨床的メリットを見出せなかった。

**Helium/Oxygen- driven Albuterol Nebulization in the Treatment of Children With Moderate to Severe Asthma Exacerbations:A Randomized , Controlled Trial**, Kim IK, PharampusE, Venkataraman S, Pitetti R, Saville A, Corcoran T, Gracely E, Funt N Pediatrics. 2005 Nov;116(5):1127-33<sup>38)</sup>

目的	喘息発作に対するネブライザーで heliox を使用することのメリットの評価
対象	2-18 歳の小児喘息発作で ER を受診し、pulmonary index score 8 以上の中重度～重症の患児 30 人
方法	単盲検ランダム化比較試験 初回のネブライザーを albuterol 5mg と 100%酸素で行い経口のプレドニゾロンを投与。その後 albuterol 15 mg/h を持続吸入する際にヘリオックス群とコントロール群に分けて評価(フェイスマスクを使用) 主要評価項目:240 分もしくは帰宅まででの PI score

結果	ヘリオックス群では平均 PI score の変化が 6.67、コントロール群 3.33。またヘリオックス群では 11 人(73%)が帰宅し、コントロール群は 5 人(33%)が帰宅できた
結論	持続吸入でヘリオックスを使用した際に、中等度から重症の喘息発作患者に対しては臨床症状をより改善した。

**Pressure-rate products and phase angles in children on minimal support ventilation and after extubation, WILLIS BC, GRAHAM AS, YOON E, WETZEL RC, Newth CJ. Intensive Care Med. 2005 Dec;31(12):1700-5<sup>39)</sup>**

目的	抜管前後の努力呼吸を定性的に評価
対象	17 人の気管挿管がされ、計画的抜管が予定された患児
方法	ランダム化比較試験 人工呼吸器管理から T-piece、T-piece+ヘリオックス、CPAP、Pressure support 及び抜管後で管理した際の食道内圧等から計算される生理的パラメタから呼吸仕事量の指標 pressure-rate product を比較
結果	Pressure support 198±31、CPAP 237±30、T-piece 323±47、T-piece/heliox 308±61、extubation 378±43 cmH <sub>2</sub> O/min (ヘリオックスを使用した数値としては ECO <sub>2</sub> が他の群よりも低かった)
結論	挿管中の抜管に耐えうるかの評価は過小評価されている可能性がある

**Deposition pattern of heliox-driven bronchodilator aerosol in the airways of stable asthmatics. Bandi V, Velamuru S, Sirgi C, Wendt R, Guntupali K. J Asthma. 2005 Sep;42(7):583-6<sup>40)</sup>**

目的	ヘリオックスは通常の空気-酸素にくらべて喘息患者に対するネブライザーの投与効果を上げることができるか
対象	12 名の軽症～中等症の気管支喘息患者
方法	ランダム化比較試験 1 週間空けて、同じ気管支拡張薬を heliox-driven と air-driven で行い、どちらの方が末梢気道まで粒子が届いているか画像的に測定して比較した。その他尖度と歪度という計算値も使用された(低い方がより気管支拡張薬が末梢気道まで拡散していることを示す)。

結果	臨床的な反応は双方にみられたが改善度はヘリオックス群の方が高かった。カウント数はヘリオックス群で多く、尖度と歪度は低かった。
結論	喘息患者に対するネブライザー投与は heliox で行った方がより効果が高い可能性がある

**Heliox versus oxygen for nebulized aerosol therapy in children with lower airway obstruction.** Piva JP, Menna Barreto SS, Zelmanovitz F, Amantéa S, Cox P. *Pediatr Crit Care Med.* 2002 Jan;3(1):6-10. <sup>41)</sup>

目的	ネブライザー治療の際、酸素とヘリオックスどちらがよりよい分布になるのか。
対象	慢性下気道障害と診断されて、換気シンチグラフィ研究に参加している 5-15 歳の 20 人
方法	ランダム化比較試験 シンチグラフィ研究において、ヘリオックス（ヘリウム:酸素=80:20）群と酸素群に分けた。 肺に吸収された最大累積照射量と肺の取り込まれた累積照射量曲線の傾きを 2 群間で評価した。
結果	ヘリオックス群では累積照射曲線の傾きが有意に高値だった。 両群合わせて層別解析すると、肺機能検査でより重症な下気道障害患者において有意に変化が見られた。 重症下気道障害患者においては、ヘリオックスを使用する方が、高い累積肺照射を認め、より良い曲線を描いていた。 しかし、中等度の下気道障害のある患者ではヘリオックスが有効ではなかった。
結論	重症の下気道障害患者において、ヘリオックスは有効のようである。

**A randomized comparison of helium-oxygen mixture (Heliox) and racemic epinephrine for the treatment of moderate to severe croup.** Weber JE, Chudnofsky CR, Younger JG, Larkin GL, Boczar M, Wilkerson MD, Zuriekat GY, Nolan B, Eicke DM. *Pediatrics.* 2001 Jun;107(6):E96. <sup>42)</sup>

目的	酸素とステロイド治療がなされている中等症から重症のクループ患者において、ヘリオックスとラセミ体エピネフリンのどちらがより有効かを比較する。
対象 方法	前向き二重盲検ランダム化試験 救急外来と ICU 患者。6 か月～3 歳でクループスコア (CSs) が 5 点

	以上の中等症から重症のクループ患者。加湿酸素と 0.6 mg/kg のデキサメサゾン投与後、ヘリオックス群とエピネフリン群にランダム化した。主要評価項目は CSs とした。
結果	33 人の患者が対象となり、計 4 人が除外された。 年齢の平均は 24.2 か月、20 人が男児。 ヘリオックスもエピネフリンも CSs を改善させたが、CSs の平均、SpO <sub>2</sub> 、呼吸数、心拍数は両群間で明らかな差は認めなかった。
結論	中等症から重症のクループ患者において、CSs は、ヘリオックスはエピネフリンと同様の改善を認めた。

**The effect of heliox on croup: a pilot study.** Terregino CA, Nairn SJ, Chansky ME, Kass JE. Acad Emerg Med. 1998 Nov;5(11):1130-3. 43)

目的	クループ患者において、酸素とヘリオックスの効果を比較する。
対象 方法	二重盲検ランダム化比較試験（封筒法）パイロットスタディー 救急外来を受診した 6 か月から 4 歳のクループ患者 除外：喉頭蓋炎、慢性上気道障害、酸素が必要な患者 しっかり装着したフェイスマスクで投与 20 分間の試験薬投与前後のクループスコア (Westly のものを用いた) を評価した。
結果	15 人（ヘリオックス群 8 人、酸素群 7 人）、平均年齢 24 か月 両群ともに治療後のクループスコア平均の有意な改善を認めた。 ヘリオックス群と酸素群間に明らかな違いは認めなかった。 その他の指標（心拍数、酸素飽和度、呼吸数）に明らかな違いは認めなかった。
結論	ヘリオックスは酸素と同じように中等度の上気道障害のある児にたいして有効だった。ヘリオックスは乱流を軽減して、呼吸仕事量を減らせるので、有効な治療として示されるかもしれない。

**Helium-oxygen improves Clinical Asthma Scores in children with acute bronchiolitis.** Hollman G, Shen G, Zeng L, Yngsdal-Krenz R, Perloff W, Zimmerman J, Strauss R. Crit Care Med. 1998 Oct;26(10):1731-6. 44)

目的	RSV 細気管支炎患者で ICU 入室した児にヘリウムは有効かどうか。
対象 方法	二重盲検ランダム化比較試験 クロスオーバーと非ランダム化試験 急性下気道感染兆候があり RSV 迅速検査が陽性、ICU に入室した非挿管児を対象に、ヘリウムガスと空気を 20 分おきに投与する。

	ランダム化しない患者ははじめからヘリウムガスを投与する。
結果	18人が対象で13人がランダム化された。5人は重症の細気管支炎で、はじめからヘリウムを投与され、20分の時点でスコアを評価した。Clinical asthma scoreは、ランダム化した群としない群でそれぞれヘリウムを吸入している時に低下した。ランダム化した群で、ベースラインとヘリウム投与時の Clinical asthma score の変化には正の相関があった。呼吸数と心拍数はヘリウム投与時に減少したが、明らかな有意差は認めなかった。
結論	RSV 下気道感染児において、ヘリウムの吸入はすべての呼吸状態を改善させた。軽症から中等症の細気管支炎患者において、ヘリウムは明らかな効果が見られた。

**Inhaled helium-oxygen revisited: effect of inhaled helium-oxygen during the treatment of status asthmaticus in children.** Kudukis TM, Manthous CA, Schmidt GA, Hall JB, Wylam ME. J Pediatr. 1997 Feb;130(2):217-24. <sup>45)</sup>

目的	喘息状態の小児の呼吸困難と奇脈における低濃度混合ガスの吸入の効果を評価すること
対象	16ヶ月から6歳までの喘息状態で持続的βアゴニスト吸入とメチルプレドニゾロン経静脈投与を受け、気脈の脈圧差が15mmHg以上の児。郊外のアカデミック3次医療機関
方法	二重盲検ランダム化比較試験。 Heliox群：80%:20%ヘリウム・酸素混合ガス、Control群：空気を10L/minの非再呼吸式フェイスマスクを用いて吸入。 全患者において、基礎値と15分の介入後の下記のデータを観察：奇脈、呼吸数、脈拍、観察者による呼吸困難index、酸素飽和度 ヘリオックス、室内機の呼吸前後のピークフローを測定。臨床的に必要な場合、動脈血液ガスを採取した。
結果	奇脈はヘリオックスの吸入前後で明らかに低下(23.3±6.8→10.6±2.8, p<.001)。ヘリオックス中止後に再上昇(18.5±7.3)。ピークフローは69.4±12.8%にヘリオックス吸入中に増加(p<.05)。呼吸困難indexは低下(5.7±1.3→1.9±1.7, p<.0002)、中止後増加(4.0±0.5)。Control群では試験中に奇脈、呼吸困難indexにおいて明らかな変化なし。ヘリオックス吸入中に劇的に呼吸困難が低下し、人工呼吸器を3名の患者において避けることができた

結論	急性喘息状態の間のヘリオックスの吸入は明らかに奇脈の低下、ピークフローの増加、呼吸困難 index の低下をさせた。さらに、ヘリオックスは 3 人の患者の予定挿管を明らかな副作用なく避けることができた。従って、喘息状態の小児において、ヘリオックスは呼吸仕事量を低下させ、呼吸困難を防ぐだろう。従って、人工呼吸器の必要性を予防できるかも知れない。
----	--

**Evaluation of heliox in children hospitalized with acute severe asthma. A randomized crossover trial.** Carter ER, Webb CR, Moffitt DR. Chest. 1996 May;109(5):1256-61. <sup>46)</sup>

目的	急性重症喘息の入院小児において、70%ヘリウム 30%酸素の混合が呼吸機能の改善、臨床スコアの低下、呼吸困難感の改善をするかどうかを評価
対象	軍の 3 次、教育医療機関。5-18 歳の急性喘息の治療のために入院を要した児。
方法	前向き二重盲検ランダム化クロスオーバー試験。 5mg アルブタロール吸入を 1-4 時間ごと、試験開始の 30 分以内に 1 回吸入、メチルプレドニゾロンを経静脈的投与を受けた。ランダムに Heliox または 30%酸素を 15 分ごとに吸入。 臨床スコア、呼吸困難スコア、酸素飽和度、脈拍、呼吸数、FVC、FEV1、最大呼気速度(PEFR)、平均中間呼気速度(FEF25-75)を登録時、最初、2 回目のガスの投与後 15 分、投与終了後 15 分後で測定した。
結果	11 名の小児が登録。両群間に基礎値で明らかな差はなし。FEV1 と FVC では明らかな差はなし。PEFR と FEF25-75 では heliox で良好だった (PEFE: heliox 56%(SD20%), air 50%(SD16%), p=.04; FEF25-75: heliox 32%(SD13%), air 29%(SD11%),p=.006)。臨床スコア、呼吸困難スコアではいずれも効果はなかった。
結論	ヘリオックスの短期吸入は重症喘息で入院した児で利益はなかった

**Helium-oxygen mixture in the treatment of postextubation stridor in pediatric trauma patients.** Kemper KJ, Ritz RH, Benson MS, Bishop MS. Crit Care Med. 1991 Mar;19(3):356-9. <sup>47)</sup>

目的	熱傷または外傷で入院した小児の抜管後喘鳴に対するヘリウム・酸素の有効性を評価する
----	--

対象	Harborview Medical Center の熱傷・外傷 ICU に入院し待機的に抜管され、抜管後喘鳴の症状があるが、35%以下の酸素需要のある 15 才以下の児
方法	評価者盲見化ランダム化比較試験。 抜管後、ランダムに 15 分間ずつ、ヘリウム・酸素と空気・酸素が投与された 割付をマスクされた医師により Standard stridor score と臨床診断により呼吸困難の程度を評価
結果	13 人の患者で 15 回の抜管があった。15 回のうち 7 回 (47%) でラセミ体エピネフリンか再挿管が必要であった。喘鳴スコアはヘリウム・酸素投与で酸素・空気よりも低値であった (2.8 vs 3.7, $p < .05$ )。医師が明らかなに好んだ治療法のうち、ヘリウム・酸素は 8/9 で好まれた。
結論	ヘリウム・酸素治療は喘鳴スコアを改善させ、臨床的に喘鳴のある小児を治療する医師により好まれたため、抜管後に喘鳴のある小児外傷患者における有用な補助治療だろう

<日本における臨床試験等\* >

1) 小田新、中村友彦、新生児蘇生における Heliox 吸入療法の試み—Heliox は挿管を減らすか—<sup>48)</sup> (UMIN000015061)

在胎 30 週以上 37 週未満で新生児蘇生 (NCPR) のアルゴリズムに従いマスク PEEP 又はバグマスク換気を必要とする患者を対象に、使用するガスを酸素+圧縮空気から、酸素+Heliox に代えて NCPR を実施した。生後 7 日以内の気管挿管率を、過去の同様の症例群と比較した。全例の比較では挿管率の低下は見られなかったが、RDS (呼吸窮迫症候群、サーファクタント製剤の投与のため、挿管が必要な疾患) を除いた解析では、Heliox 群において挿管率を下げる可能性が示唆された。

2) 阿部世紀、庄司康寛、佐藤公則、他、小児重症急性細気管支炎に対する Heliox 吸入療法パイロットスタディ<sup>49)</sup> (2016 年 4 月 10 日採択、印刷中、論文番号 JJSICM-D-15-00074R2)。 (UMIN000017792)

2 歳未満の急性細気管支炎患者 10 例に対し、気管挿管下で Heliox 吸入療法を実施 (ヘリウム濃度 60%以上)。過去の同様の群 11 例と比べ、PICU 滞在期間が  $8.6 \pm 2.8$  日から  $4.7 \pm 1.1$  日に、気管挿管期間は  $7.6 \pm 2.8$  日から  $3.8 \pm 1.4$  日に、それぞれ有意に短縮した (各  $p < 0.005$ )。バイタルサイン、血液ガス、血液生化学検査、血液一般検査に異常な変動はなく、Heliox 吸入療法は安全に施行できた。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタアナリシス等の報告状況

1) Heliox for croup in children <sup>50)</sup>.

【目的】クループの症状に対してヘリオックスは効果があるか、クループスコアを用いて調査。ヘリオックスとプラセボ、もしくは他の治療における入院や挿管率を比較した。

【対象・方法】ランダム化比較試験、クループもしくは喉頭気管気管支炎と診断された児。

主要評価項目：クループスコアの変化

副次的評価項目：呼吸数、酸素需要、心拍数の変化、入院率・期間、挿管率・期間、PICU 入室率・期間、再診率、両親不安、副作用、その他報告されている結果。

【結果】41 件検索され、対象となったのは 3 件。

主要評価項目

・投与前後のクループスコア：Terrigo らの報告では、ヘリオックス群でスコアが低下、Pardillo らの報告では、60 分ではヘリオックス群に変化が見られたが、120 分は変わらなかった。中等症と重症で比較すると重症クループ患者のほうがより改善が見られた。

副次的評価項目

・呼吸数の変化：Terrigo らの報告では投与前後で呼吸数が減少した。Pardillo らの報告では、60 分、120 分ともにヘリオックス群で明らかに減少した。Weber らの報告では、明らかな変化はみられなかった。

・酸素需要：報告なし、SpO<sub>2</sub>は、Terregino ら、Weber らは 2 群間に明らかな差はなし。

・心拍数の変化：Terregino ら、Weber らの報告では明らかな差はなし

・入院率と入院期間：Terregino らの対象は入院なし、Pardillo らは明らかな差はなし

・挿管率と挿管気管：報告なし

・PICU 入室率と期間：Pardillo らでは両群に 2 名ずつ入室あり

・両親の不安：報告なし

・副作用：副作用報告なし

【結論】中等症から重症のクループ患者において短時間のヘリオックス使用はいくつかエビデンスがある。ある研究は、エピネフリン吸入と酸素投与と比較して明らかな差は認めず、もう一つの研究では、無治療群と比較してわずかな差を認めた。

2) Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants <sup>51)</sup>.

【目的】急性細気管支炎の乳児の追加治療としてのヘリオックスの効果を示

す。

【対象・方法】ランダム化比較試験、吸入ヘリオックスとプラセボ（酸素もしくは空気）の比較

呼吸障害と RSV 陽性患者と RSV 流行中の呼吸障害と定義された細気管支炎患者。

主要評価項目：死亡率、人工呼吸器の必要の有無、気管内挿管率、入院率、呼吸障害に対する治療期間、PICU 入室期間、副作用

副次的評価項目：酸素や二酸化炭素の変化、呼吸機能、重症度スコア、入院期間

【結果】対象：PICU378 人、すべて 2 歳以下、2 個はすべて 9 か月以下、1 個はすべて 3 か月以下

吸入方法：リザーバマスクで 20 分を 2 回、膨張式のヘッドフードで最低 24 時間投与、酸素テントで 1 時間、非侵襲的補助換気で 30 分を 2 回、挿管下で 30 分を 3 回、高流量カヌラで 4 時間、高密着フェイスマスクや CPAP を改善するまで。

主要評価項目

- ・死亡率：明らかな差はなし(RR3.47, 95%CI0.15-80.35,  $P=0.44$ , n=408)
- ・人工呼吸器の必要の有無：明らかな差はなし(RR0.95, 95%CI0.61-1.49,  $P=0.83$ , n=408)
- ・気管内挿管率：明らかな差はなし(RR2.73, 95%CI0.96-7.75,  $P=0.06$ , n=408)
- ・入院率：明らかな差はなし(RR0.51, 95%CI0.17-1.55,  $P=0.24$ , n=68)
- ・呼吸障害に対する治療期間：明らかな差はなし(MD-0.91 日, 95%CI-0.56-0.19,  $P=0.33$ , n=320)、CPAP を使用した重症患者においては明らかに短縮(MD-0.76 日, 95%CI-1.45--0.08,  $P=0.03$ , n=21)
- ・PICU 入室期間：明らかな差はなし(MD-0.091 日, 95%CI-1.54-1.71,  $P=0.92$ , n=58)
- ・副作用：ヘリオックス吸入と関連した副作用の報告なし

副次的評価項目：

- ・治療 1 時間後の酸素・二酸化炭素、SpO<sub>2</sub> 値：いずれも明らかな差はなし
- ・治療 1 時間後の呼吸機能：人工呼吸器を用いたヘリオックスの投与は呼吸抵抗に関して効果あり( $P=0.02$ )、最大呼気流量、静的コンプライアンスは明らかな差はなし( $P=0.52$ 、 $P=0.21$ )
- ・重症度スコア：統計学的に差あり(MD-1.04 日、95%CI-1.6-0.48、 $P=0.0003$ 、n=138)
- ・入院期間：データなし

(RR : risk ratio, MD : Mean difference)

【結論】非挿管児において、ヘリオックス投与により重症度スコア (Clinical respiratory score) は有意に改善した。しかし、人工呼吸器、挿管の必要性や PICU の入室期間は減らさなかった。

### 3) Heliox for non-intubated acute asthma patients <sup>52)</sup>.

【目的】喘息発作患者の追加治療としてのヘリオックスの効果を示す。

【対象・方法】・ランダム化比較試験 (unblinded 3 個、single-blind 4 個、double-blind 3 個)、小児と成人

・吸入ヘリオックスと酸素もしくは空気の比較

主要評価項目：PEF (ピークフロー)、%FEV1 (一秒率)

副次的評価項目：喘鳴、無呼吸などの症状、症状スコア、バイタル測定値、副作用、人工呼吸器の有無、入院の有無

・10 件の研究が対象 2 件は肺内の空気をヘリオックスに置き換えた。8 件はヘリオックスをネブライザーで吸入。

・8 件の研究でスパイロメトリーを評価。

【結果】PEF は有意差なし、成人と小児、高用量と低用量、吸入方法に関して有意差なし、中等症から重症の患者は効果あり、入院の有無に有意差なし

副作用：ヘリオックス投与中に低酸素血症、めまいが一人ずつ

総じて、喘息発作に対してのヘリオックスの使用は安全で混合することも問題ない。

【結論】既存の報告では、喘息発作患者において、ヘリウム混合ガスの効果は明らかではなかった。

ヘリオックスは重症喘息患者において、肺機能を改善するかもしれないが、臨床医はエビデンスに基づいた他の治療をまずは行うべきである。

今後、重症喘息に限るなどの層別した研究や、小児における効果も検証が必要。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care 出版社: LWW; Fifth 版 (2015/9/10) ISBN-13: 978-1451176629 <sup>53)</sup>

#### ●CHAPTER 38: MECHANICAL VENTILATION

抜管後、上気道および全気道抵抗がしばしば増加し、結果として高い吸気努力を要する。5-16%の患者が抜管後気道閉塞と明らかな呼吸困難を来す。さらに、少数の患者で抜管後の呼吸障害により再挿管になる。これらの患者では上気道と全気道抵抗の上昇が呼吸障害に寄与している可能性がある。早期の議論では、成人の気道浮腫や機能不全へのなりやすさが乳児と小児は解剖学的にも生理学的にも異なる。

HeO<sub>2</sub> 混合ガス(Heliox)は低密度で高い運動粘性を有し、気道抵抗を低減する。上気道閉塞の治療効果を認めた研究もある。上気道閉塞を有する成人と小児のヘリオックスの使用はいくらかの根拠に基づく証拠と研究の報告があり、ヘリオックス使用の適応をより承認するもののうちの一つである。ヘリオックスの

効果は観察研究で主として示されてきているが、ヘリオックスにより迅速な改善する中止するとすぐに効果が覆さるという事実は、物質特性に関連するガスの独立した効果であることを示唆する。

複数の研究が商用利用可能なヘリオックスを試しており、送気された換気量はすべての人工呼吸器の検査で設定された換気量とは異なった。しかし、Carefusion AVEa ではヘリオックスの利用が可能な内部混合システムを有している。その人工呼吸器は他とは異なり、ヘリウムと酸素の混合した低密度ガスを認識し並行させ、理論的に送気とパラメタのモニタの安定性を強化する。近年、Clement らはヘリオックスについて Carefusion を用いたところ、換気量が不正確であることを示した。臨床家は内部ヘリオックス混合システムを有する利用可能な人工呼吸器を利用した換気量測定について慎重であるべきである。正確な送気された換気量はすべての利尿可能なシステムでヘリオックスの利用時には非常に様々であり得る。(561 ページ)

#### ●CHAPTER 39 INHALAD GASES AND NONINVASIVE VENTILATION HELIUM-OXYGEN MIXTURE(HELIOX)

ヘリウムは薬理的、生理学的な影響はなく、気道抵抗が高い疾患や解剖学的な障害に対してのガス治療として供給される。ヘリオックスは比重が低いので、呼吸障害と呼吸仕事量を改善させる。そして、気管支拡張薬を下気道までより到達させる。ヘリオックスはすぐに効果を発揮する。

現時点ではヘリオックス使用に関するエビデンスは低い。グループに対する最近のシステムティックレビューでは、ヘリオックスは、加湿酸素やエピネフリンの吸入と比較して効果はないとしているが、デキサメサゾンの効果が得られるまでの短時間で効果があるとしている。ある小さい研究は、抜管後のストライダーに対して、エピネフリンより効果があると報告している。喘息の抜管に対しては、気管支拡張薬をヘリオックスで吸入することでより効果が得られると提案している。

The National Asthma Education and Prevention Program 2007 では、他の治療でも呼吸障害が改善しない患者に対して、はβ刺激薬の追加治療としてヘリオックスを提示している。ヘリオックスは細気管支炎には推奨されていない。

##### ・ Pharmacology

ヘリウムは無臭で無味で、不燃性のガスである。ヘリウムは空気や酸素の 1/7 の比重である。ヘリオックスの比重はヘリウム濃度による。ヘリウム濃度が高ければ、酸素濃度は低くなり、吸入ガス濃度も低くなる。

##### ・ Heliox Delivery System

ヘリオックスは通常、非挿管患者にフェイスマスクを通じて投与される。ヘリオックスの低濃度と治療特性を保持するために供給システムを要する。鼻カヌラや低密着マスクは効果がなく、高密着マスクが推奨されている。テントでのヘリオックス投与はテントの上に層を作ってしまうため、非現実的である。

気管支拡張薬と同時に投与できるデバイスが必要である。ヘリオックスは乱流が少ないので、エアロゾル化するには 12L/分の流量が必要である。ヘリオックス投与中の患者では、酸素が十分に供給されているかを知るために、 $O_2$  計測を供給ラインに入れるべきである。

ヘリオックスを人工呼吸器で投与する際、エアトラッピングや気道抵抗を減少するのに効果的である。多くの人工呼吸器はヘリオックスが接続出来るようになっているが、較正は必要である。ヘリオックスを追加すると、濃度や粘度、熱伝導率が異なるので、分時換気量や供給に影響を与える可能性がある。ヘリオックス用にライン内に呼吸モニタを搭載した呼吸器もある。HFOV や HFJV などの慣習的でない人工呼吸器でのヘリオックスの使用に関しては、常習的なヘリオックスの使用は推奨されない。

#### • Safety Considerations

ヘリウムは常に酸素と一緒に投与されなくてはならない。100%ヘリウムが投与されると、致命的になる可能性がある。ライン内での連続した酸素濃度のモニタリングは適切な酸素を供給するために必要である。高い  $FiO_2$  を必要とするほど、ヘリウムの濃度が低くなり、治療効果は低くなる。しかし、 $FiO_2$  が 0.8 以上の患者でも、ヘリオックス投与によってガス交換を改善し、酸素を減らせるかもしれない。

ヘリオックスの効果は数分以内に明らかとなるので、短時間の治療で、すぐに臨床的な反応を評価できる。ヘリオックスを使用している間、彼らの声が高調に変化したり、有効な咳嗽が減っていたりしないか、注意することが必要である。マスクを一時的に外して、ヘリオックスをウォッシュアウトすることで、有効な咳嗽が得られる。(569~571 ページ)

### ●CHAPTER 48:PNEUMONIA AND BRONCHIOLITIS

#### • ヘリオックス

ヘリオックスは酸素とバランスをとった 70-80%のヘリウムを含んだ混合ガスである。ヘリウムは窒素より 7 倍密度が小さく、結果としてレイノルズ係数を低下させ、気流をより層流になるようにし、気道抵抗を下げ、機械的な仕事を少なくし、結果として患者の呼吸仕事量を減少させる。メタアナリシスではヘリオックスは挿管率、人工呼吸器使用日数、ICU 在室日数の減少なく、治療開始後すぐに臨床症状を改善させるということがわかった。したがって、細気管支炎患者においてルーチンな治療として、ヘリオックスは推奨できない。

#### • 要約

① $HeO_2$  混合ガス(Heliox)は低密度で高い運動粘性を有し、気道抵抗を低減する。上気道閉塞の治療効果を認めた研究もある。上気道閉塞を有する成人と小児のヘリオックスの使用はいくらかの根拠に基づく証拠と研究の報告があり、ヘリオックス使用の適応をより承認するもののうちの一つである。ヘリオック

スの効果は観察研究で主として示されてきているが、ヘリオックスにより迅速な改善する中止するとすぐに効果が覆さるという事実は、物質特性に関連するガスの独立した効果であることを示唆する。

②ヘリウムは窒素より7倍密度が小さく、結果としてレイノルズ係数を低下させ、気流をより層流になるようにし、気道抵抗を下げ、機械的な仕事を少なくし、結果として患者の呼吸仕事量を減少させる。メタアナリシスではヘリオックスは挿管率、人工呼吸器使用日数、ICU在室日数の減少なく、治療開始後すぐに臨床症状を改善させるということがわかった。したがって、細気管支炎患者においてルーチンな治療として、ヘリオックスは推奨できない。

<日本における教科書等>

1) 医療ガス—知識と管理, 教育・実践のガイドライン—(医療ガス安全教育委員会編)<sup>54)</sup>

(以下、該当箇所を抜粋)

### 3.5 ヘリウム

#### 1)ヘリウム(抜粋)

ヘリウムの密度は窒素の1/7、酸素の1/8であることから、ガス体の移動に必要な仕事量が少なくて済み、狭い隙間をも容易に通過できる。また、化学的に標準状態において不活性の単原子ガスとして存在することから、他の元素や化合物と結合しない。酸素とも反応しないため、不燃性で引火や爆発の心配はない。溶解度が低く、ほとんどの液体に溶けにくく、粘度も小さい。薬理作用を持たないため、生体に対する悪影響はない。

#### 3)臨床応用

ヘリウムガスの用途としては、分析、溶接、原子炉、呼吸、浮揚力、リークテスト用などがある。医学分野では、呼吸機能検査や経動脈性超音波造影などを用いた診断や、吸入療法、大動脈内バルーンパンピングなどで使用される。乱流を生じた狭窄部での流体の速度は密度の平方根に反比例することから、ヘリウムは窒素の2倍のスピードで気道狭窄部を通り、乱流から層流成分の多い気体に変える。そこで、気道狭窄により高い気道抵抗を有する呼吸不全の治療に酸素とヘリウムの混合ガスである、ヘリオックスを用いた吸入療法が行われる。ヘリオックスは空気に比較して密度が1/3のため、低圧力勾配では流量が1.7倍に増加し、呼吸回路を通過する際のフローのドライビングプレッシャーがより低くなる。そのため、気道内圧の減少、酸素供給の増加、換気量の増加、換気分布の改善、酸素化の改善、二酸化炭素排出の増加、ガス交換能の改善、残気量の減少、運動時の肺過膨張の軽減による呼吸機能の改善、呼吸努力や呼吸仕事量の軽減が期待できる。また、体液に対する低溶解度によって肺胞内に残存し、吸収性無気肺防止効果が得られる。臨床的には、重症喘息発作、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪、腫瘍による上気道狭窄、嚢胞性肺線維症、新生児呼吸窮迫症候群、RSウイルスや細気管支炎による呼吸不全、微小無気肺による

術後呼吸不全、開心術後の低酸素血症、抜管後呼吸困難や喘鳴、労作時及び長期在宅酸素療法、COPDにおける運動負荷の改善に有効との報告がある。また、断面積の小さい期間チューブ、気管支内視鏡、高頻度換気の使用時における換気維持に適応となる。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

##### 1) Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science

American Heart Association 2010、Part 12: Cardiac Arrest in Special Situations<sup>17)</sup>

ヘリオックスは、ヘリウムと酸素の混合気体で、通常の空気より粘性が低い。アルブテロールのネブライザーが到達しやすくなる。重症の喘息に対して有効である。ヘリオックスは少なくとも70%以上で効果があるため、酸素を30%以上要する患者では使用できない。

##### 2) 喘息の診断及び管理ガイドライン

Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma National Asthma Education and Prevention Program (EPR-3)<sup>19)</sup>

重度の増悪患者においては、初期治療に反応しなかった場合においては、硫酸マグネシウムの静注やヘリオックス吸入といった補助療法を考慮すること。  
(e.g. FEV<sub>1</sub> 又は PEF <40 % predicted もしくは 個々の患者に最適な初期治療実施後)

<日本におけるガイドライン等>

##### 1) NPPV (非侵襲的陽圧換気療法) ガイドライン改訂第2版<sup>55)</sup>

「各論 B: 慢性呼吸不全、⑦リハビリテーション」

「運動中の換気補助としての NPPV の急性効果」

特異な研究として NPPV と酸素とヘリウムの混合ガスである Heliox (ヘリオックス) を比較した研究がある。Heliox の長期効果は否定的であるが、生理学的指標を測定した研究があり、重症 COPD 患者を対象に Heliox と NPPV を DHI の観点から評価している。30%酸素吸入、Heliox、NPPV (PS、EPAP 0 cmH<sub>2</sub>O) の条件下に高強度の運動負荷テストを行った。NPPV 下で運動中の過膨張が緩和されたが、Heliox がより運動中の過膨張を緩和した。しかし、NPPV で吸気時終末により肺を膨らませることができたため、運動終了時の V<sub>t</sub> は両者ではほぼ同様であった。呼吸筋仕事量、呼吸ドライブ、肺抵抗、呼吸困難感、下肢筋の疲労感は Heliox と NPPV で同等であったが、運動持続時間は NPPV 下で最も延長した。Heliox より NPPV が優れていることが示された。

「運動中の換気補助としての NPPV の長期効果」

重症の COPD 患者を自発呼吸群・Heliox 群・NPPV 群に割り付け、6 週間の運動トレーニングを行った。前後で自発呼吸下・Heliox 下・NPPV 下での運動負荷テストを行った。NPPV 群は 6 週間のトレーニングに運動持続時間の増加が自発呼吸群より優位にすぐれていた。一方、Heliox 群の長期効果は認められなかった。

2) 麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版（日本麻酔科学会、2015 年 3 月）<sup>56)</sup>

「IV 吸入麻酔薬 ヘリウム」

1) 薬理作用

(1) 作用機序◆分子量 4.0026、比重 0.138 (0°C、1 気圧) の無色、無臭、無味で、常温ではガス体である。化学的に不活性で、あらゆる元素の中で水素について分子量（密度）が小さく、希ガスで、その低密度、低溶解度、高熱伝導度のため、海外では医薬品として利用されている。ヘリウムは酸素と混合してマスクや気管チューブから投与される。高圧環境下では他のガスの代用として使われると、低密度となるため呼吸がしやすくなる。気道の気流は通常は層流であるが、流速が早くなったり気道が狭くなったりすると乱流となる。層流か乱流かを定める無次元数をレイノルズ係数  $R=2\rho av/\mu$  ( $\rho$ : 密度、 $a$ : 半径、 $v$ : 速度、 $\mu$ : 粘性) という。レイノルズ係数が 20 を超えると一部に乱流が発生しはじめ、2000 を超えると全体が乱流になる。ヘリウム密度は空気より小さい（標準状態、0°C、1 気圧では 0.1785g/L、空気は 1.2929g/L）ため、気道狭窄があったり流速が早くなったりしても乱流になりにくく、気道抵抗を低く保つことができる。しかし現在、本邦では医薬品として認められていない。

(2) 薬効◆酸素にヘリウムを希釈して呼吸ガスに用いると気道仕事量を軽減することができる。レイノルズ係数が大きい乱流状態では、円管内を流れる流体の流量は、流体の密度の平方根に反比例することから、ヘリウムでは、同一の圧力条件下では、より大きな流量（約 1.7 倍）が得られる。

(3) 薬物動態◆ヘリウムは窒素や酸素に比べ、水や血液に対する溶解度が低く、かつ化学的に不活性であることから、生体に薬理学的な作用は持たず悪影響はほとんどない。

2) 適応

(1) 慢性閉塞性肺疾患、喘息、上気道閉塞、呼吸窮迫症候群の換気量増加および断面積の小さい気管チューブを用いる際の換気維持、高頻度換気時における使用、気管支内視鏡使用時の換気維持

(2) 微小無気肺性の術後呼吸不全の無気肺、およびガス交換の改善、心臓手術後呼吸不全

(3) 消耗性肺疾患における呼吸仕事量軽減

(4) 気道のレーザー治療

(5) MRI 検査での造影剤

(6) 潜水作業での酸素の希釈剤

(7) 呼吸機能検査◆既知の濃度のヘリウムを吸入させ、呼気中のヘリウムの希釈程度の測定から、特に残気量、機能的残気量の測定などを行う。

### 3) 使用法

(1) 呼吸機能検査◆ヘリウムは窒素や酸素に比べ、水や血液に対する溶解度が低く、体液に溶け込むガス量も少なく、化学的に不活性であるので呼吸機能検査に適する。

(2) 呼吸管理◆ヘリウムを用いた呼吸管理では、安全性確保のため、酸素を21%以上含有させたヘリウム+酸素の混合ガスを用いることが必須である。ヘリウム79%+酸素21%の混合ガスは分子量9.9、密度0.44g/Lで、空気の分子量29.2、密度1.3g/Lの1/3である。しかし、低酸素状態では酸素に混合するヘリウム量には限界がある。さらに、粘性は空気より大きく、層流の流速を減少させる。気体の密度は小さいほど乱流になりにくい（レイノルズ係数が低下するため）、空気換気では乱流状態であった気道部位において、ヘリウム酸素混合ガスを用いれば、流れの状態を乱流から層流へと遷延させることにより、末梢への流量を増加させることができる。すなわち、気道に狭窄病変が存在している場合に、吸入気の狭窄部位での通過が良好となり、末梢への吸入気流入が増加する。ヘリウム酸素混合ガスは、人工呼吸中に用いる場合が多い。投与システムとしては、酸素とヘリウム酸素混合ガスの両方が併用でき、その混合比率を変えることができるように、ヘリウム酸素混合ガスと酸素の両方をガスブレンダーを介して人工呼吸回路に接続するシステムが推奨される。投与濃度は、吸入酸素濃度を指標に酸素ブレンダーを調節して、目標混合濃度に設定する。使用にあたっては呼吸・循環の管理に十分注意し、できれば麻酔科医の管理のもとに使用するのが望ましい。

(3) 無気肺防止◆ヘリウムは窒素に比べ溶解度が低いため、肺胞に到達したヘリウムが肺胞内にとどまり、肺胞の開存性を保つので、肺間質内水分貯留に伴う肺胞虚脱（microatelectasis）や、高濃度酸素吸入に伴う吸収性無気肺を防止、改善する。

(4) 呼吸仕事量を軽減◆ヘリウム吸入により気道抵抗が小さくなり、ガスの流速が大きくなるために、呼吸仕事量を軽減することができる。

特に、上気道閉塞、慢性閉塞性肺疾患、喘息、呼吸窮迫症候群（RDS）等においては、気管および中枢気管支の狭窄、あるいは閉塞時、気道には乱流が生じやすく、肺胞換気量の減少および呼吸仕事量の著しい増大を呈するが、このような病態においてヘリウム酸素混合ガスは有効である。

### 4) 注意点

(1) 基本的注意点

①長時間の使用については安全性のデータがないので、できるだけ短時間の使用にとどめること。

②現状のヘリウム投与装置の問題点として、通常の酸素ブレンダーはヘリウム酸素混合ガスに対応していないため、目標混合濃度に設定するためには微妙な調整を要する。定常流型の人工呼吸器での投与は、多量のヘリウム酸素混合ガスを要したり、あるいは投与が多くの場合困難であったりする。したがって、実際に人工呼吸の際の換気量の調節は、気道内圧によって調整するか、ノモグラムを用いて調節する。より簡便にヘリウム酸素吸入療法を行うためには専用のヘリウム酸素混合ガスを供給する中央配管システムを構築するのが望ましい。

(2) 禁忌◆報告がない。

(3) 副作用◆SD系ラットおよびビーグル犬を用いてのヘリウム酸素混合ガスの吸入曝露による、急性および慢性毒性実験、細菌の復帰と突然変異を指標とした変異原物質検出法である Ames 試験、マウス、ウサギおよびイヌを用いての一般薬理試験が行われている。その結果、ヘリウム酸素混合ガスは、いずれも急性および慢性の毒性を発現しないこと、中枢神経系、自律神経系および腸管平滑筋に対して影響を及ぼさないこと、心拍数・平均血圧にも影響を及ぼさなかったことが報告されている。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 龍野勝彦、開沼康博、森川哲夫、他、Helium と持続陽圧呼吸の併用による乳児心臓手術後の人工換気からの Weaning について<sup>57)</sup>

心臓手術後乳児患者（2～17ヶ月齢、平均6ヶ月齢）11例の人工呼吸器からの離脱に際し、最低1回以上、他の方法での離脱に失敗した症例に対し、Helium+CPAP（ヘリウム50～70%）を施行した。Helium+CPAPにすると、PaO<sub>2</sub>は20～30 mmHg上昇、努力呼吸は減少、いずれの症例も人工呼吸器からの離脱に成功した。Helium+CPAPの使用期間は平均2.9日であった。

2) 廣瀬悦子、栗田大輔、白井憲司、他、喉頭浮腫、声門下狭窄に伴う抜管困難症に対するヘリウム吸入療法<sup>58)</sup>

在胎25週6日、856gで出生し、出生時から人工呼吸管理を行っていた患者。日齢14に初回抜管を試みたが、抜管後から吸気性喘鳴、陥没呼吸を認めたため再挿管となり、その後も計3回の計画抜管に失敗した。日齢73にHelium+n-CPAP（n-DPAP、投与時間48時間）で計画抜管を行ったところ、抜管7日目に鎮静とエピネフリン吸入を、翌日にはn-CPAPも終了することができ、再挿管を回避することに成功した。

3) 阿部世紀、中村友彦、大畑淳、縦隔腫瘍による気管狭窄に対して Heliox 吸入療法を施行した1例<sup>59)</sup>

15歳男児の前縦隔腫瘍に伴う呼吸困難患者に対し、Heliox を用いて人工呼

吸管理した。Heliox 投与前には 55~70 cmH<sub>2</sub>O の PIP（最大吸気圧）が必要であったが、Heliox 開始後は同程度の PaCO<sub>2</sub>を得るのに PIP42 cmH<sub>2</sub>O まで下げることができた。

4) 京極都、籾智武志、中西達郎、他、経鼻高流量酸素療法にヘリウムを併用し送還を回避し得た重症急性声門下喉頭炎の一例<sup>60)</sup>

1歳9か月、10kgの男児、第一病日に犬吠様咳嗽が出現し、急性声門下喉頭炎と診断された患者。ステロイド投与やアドレナリン吸入でも改善せず、ICUにて陥没呼吸が著明で、経鼻高流量酸素（NHF）を実施。夜間にさらに呼吸状態が悪化したため NHF にヘリウムを併用（O<sub>2</sub> 2 L/min+He 4 L/min、He 濃度 67%）したところ、開始後より喘鳴、陥没呼吸が改善し、脈拍は 100 回/分→90 回/分に、呼吸数は 25 回/分→23 回/分にそれぞれ低下した。ヘリウムの吸入は 6 時間行い、その後は挿管することなく回復、退院した。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

本剤は臨床試験や各国審査当局による審査を経て承認されたものではないが、各局方に収載され、米国では医薬品の扱いである。古くから広く利用されており、要望効能・効果にかかるガイドラインへの記載や、要望効能・効果の原疾患への適応が論文報告されている。さらに、本剤の効果がその密度が小さいという物理的な性質に基づくものであることから、欧米人との人種差はなく、これまでの国内外の報告により「気道狭窄に伴う呼吸不全の改善」との効能・効果が妥当であると考えた。

<要望用法・用量について>

本剤中の有効成分ヘリウムは、欧米各国において局方に収載されており、用法・用量の規定はないものの、その有効性及び安全性は確立していると考えられる。

使用実態としては、国内外の論文からも分かるように、本剤と医療用酸素を混合して使用しており、いわば医療用の圧縮空気の代替として本剤を用いている。一部のガイドライン等では、本剤の作用機序がヘリウムの密度が小さいことに基づいていることから、本剤（ヘリウム）の濃度を 70%程度に高く保つよう推奨している。しかしながら、医療用酸素（医薬品）や圧縮空気（非医薬品）に開始濃度・維持濃度等の濃度の規定がないこと、濃度 70%以下の使用においても効果があったことを示す報告があることから、本剤についても特定の濃度を規定せずに使用しても問題ないと考えた。

以上により、「患者の酸素化に応じて酸素と混合し、吸入投与する。」との用法・用量が妥当であると考えた。

また、用法・用量の使用上の注意として、以下を付記することにより、さらに有効かつ安全に投与できると考える。

- ・ 患者の酸素化に応じて吸入酸素濃度 ( $F_{I}O_2$ ) を決定し、残りをヘリウム濃度とする。ヘリウム濃度は 50%以上を目標とする。
- ・ 患者の回復に合わせて酸素を減量（ヘリウムを増量）する。
- ・ 呼吸不全状態が改善するまで投与を継続する。

なお、本剤を医療用酸素と混合せず、単独で使用した場合においても、ヘリウム 79%、酸素 21%となり、この酸素濃度は空気中のそれと同様であることから、過量投与による窒息等の危険性はない。

#### <臨床的位置づけについて>

通常、本剤の適応疾患は、その状態悪化に伴い、以下のような治療を進めていく。

- ① 気管支拡張薬等の吸入（外来管理）
- ② 酸素吸入（一般病棟管理）
- ③ 非侵襲的人工呼吸（CPAP、BiPAP。ICU 管理）
- ④ 気管挿管・人工呼吸（一般的な人工呼吸）
- ⑤ 気管挿管・人工呼吸（高頻度振動換気 HFO 等の特殊な人工呼吸）
- ⑥ 体外式膜型人工肺 ECMO

現在、これらの治療は、酸素・圧縮空気の混合ガスを用いて実施されている。本剤は、①～④（場合によっては⑤を含む）のいずれの段階においても、圧縮空気と置き換えることにより各治療法と併用可能である。有効な治療法が確立していない今日において、本剤により治療の選択肢を増やし、また、状態悪化、治療のステップアップを抑制することが期待される。

なお、本要望書提出時点において、3 機種的人工呼吸器が本剤を使用可能なものとして薬事承認を取得しており、投与装置に関する問題はない。以下に、当該人工呼吸器を示す。

1. 「アヴェア ベンチレーター」（承認番号：21500BZG00016000）
2. 「サーボベンチレータシリーズ」（承認番号：21200BZY00120000）
3. 「人工呼吸器 HAMILTON-G5」（承認番号：22000BZX00389000）

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 市販後調査を実施することとして、臨床試験は実施不要と考える。

#### 5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

## 6. 参考文献一覧

- 1 小児慢性特定疾病情報センター. 小児慢性特定疾病対象疾患一覧：疾病の状態の程度付. (平成 27 年 10 月 14 日版).
- 2 前田貢作、肥沼悟郎、守本倫子、西島英治、二藤隆治. 小児重症気道狭窄に関する全国実態調査. 平成 26-28 年度厚生労働省科学研究費難治性疾患等克服研究事業・難治性疾患政策研究事業「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究 平成 26 年度 総括・分担研究報告書, 123-134.
- 3 梅原実. 「急性細気管支炎」MyMed. <http://mymed.jp/di/vyj.html> (平成 28 年 3 月 17 日閲覧).
- 4 厚生労働省／国立感染症研究所. iDWR 感染症週報. 通巻第 17 巻第 50 号 (2015 年第 50 週 (12 月 7 日～12 月 13 日)).
- 5 厚生労働省. 平成 26 年 (2014 年) 患者調査の概況. (平成 27 年 12 月 17 日).
- 6 Hess, D. R. *et al.* The history and physics of heliox. *Respir Care* **51**, 608-612 (2006).
- 7 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 7. 細気管支炎. 小児呼吸器感染症ガイドライン 2011, 協和企画, 26-28.
- 8 Ralston, S. L. *et al.* Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* **134**, e1474-1502, doi:10.1542/peds.2014-2742 (2014).
- 9 Amato, M. B. *et al.* Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **372**, 747-755, doi:10.1056/NEJMsa1410639 (2015).
- 10 Khemani, R. G., Conti, D., Alonzo, T. A., Bart, R. D., 3rd & Newth, C. J. Effect of tidal volume in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med* **35**, 1428-1437, doi:10.1007/s00134-009-1527-z (2009).
- 11 Levin, D. L. *et al.* A prospective randomized controlled blinded study of three bronchodilators in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis on mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* **9**, 598-604, doi:10.1097/PCC.0b013e31818c82b4 (2008).
- 12 Paden, M. L., Conrad, S. A., Rycus, P. T., Thiagarajan, R. R. & Registry, E. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J* **59**, 202-210, doi:10.1097/MAT.0b013e3182904a52 (2013).
- 13 U.S. Pharmacopeia National Formulary. *USP 38 NF33*, 3748.
- 14 British Pharmacopoeia 2015. *I-1127-8*.
- 15 European Pharmacopoeia. *8.0, volume II, 2387-8* (2014/01).
- 16 PRAXAIR. Medical Gases Catalog. <http://leafdigitalpublishing.com/praxair/medical/US/index.html> (平成 28 年 3 月 17 日閲覧).
- 17 Vanden Hoek, T. L. *et al.* Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and

- Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* **122**, S829-861, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971069 (2010).
- 18 Hess, D. R., Acosta, F. L., Ritz, R. H., Kacmarek, R. M. & Camargo, C. A., Jr. The effect of heliox on nebulizer function using a beta-agonist bronchodilator. *Chest* **115**, 184-189 (1999).
- 19 National Heart, L., and Blood Institute, U.S.A. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. *National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3*, (2007).
- 20 Difficult Airway Society Extubation Guidelines, G. *et al.* Difficult Airway Society Guidelines for the management of tracheal extubation. *Anaesthesia* **67**, 318-340, doi:10.1111/j.1365-2044.2012.07075.x (2012).
- 21 Ho, A. M., Dion, P. W., Karmakar, M. K., Chung, D. C. & Tay, B. A. Use of heliox in critical upper airway obstruction. Physical and physiologic considerations in choosing the optimal helium:oxygen mix. *Resuscitation* **52**, 297-300 (2002).
- 22 Solomons, N. B. & Livesey, J. R. Acute upper airway obstruction following Teflon injection of a vocal cord; the value of nebulized adrenaline and a helium/oxygen mixture in its management. *J Laryngol Otol* **104**, 654-655 (1990).
- 23 Boorstein, J. M., Boorstein, S. M., Humphries, G. N. & Johnston, C. C. Using helium-oxygen mixtures in the emergency management of acute upper airway obstruction. *Ann Emerg Med* **18**, 688-690 (1989).
- 24 Diehl, J. L. *et al.* Helium in the adult critical care setting. *Ann Intensive Care* **1**, 24, doi:10.1186/2110-5820-1-24 (2011).
- 25 Jaber, S. *et al.* Helium-oxygen in the postextubation period decreases inspiratory effort. *Am J Respir Crit Care Med* **164**, 633-637, doi:10.1164/ajrccm.164.4.2008027 (2001).
- 26 Skrinskas, G. J., Hyland, R. H. & Hutcheon, M. A. Using helium-oxygen mixtures in the management of acute upper airway obstruction. *Can Med Assoc J* **128**, 555-558 (1983).
- 27 BOC. Medical Gas Data Sheet (MGDS) HELIOX21 (helium 79%, oxygen 21%, medicinal gas, compressed). [http://www.bochealthcare.co.uk/internet.lh.lh.gbr/en/images/HLC\\_506815-MGDS%20HELIOX21\(web\)409\\_61146.pdf](http://www.bochealthcare.co.uk/internet.lh.lh.gbr/en/images/HLC_506815-MGDS%20HELIOX21(web)409_61146.pdf) (平成 28 年 3 月 17 日閲覧).
- 28 Limited, L. C. Material Safety Data Sheet (He (80%) O2 (Bal) Heliox). (2013.01.07).
- 29 Australia, B. HELIOX 28. *Safety data sheet #0191, 11 May 2015, Version No: 1.1.* (平成 28 年 3 月 17 日閲覧).
- 30 Chowdhury, M. M. *et al.* Heliox therapy in bronchiolitis: phase III multicenter double-blind randomized controlled trial. *Pediatrics* **131**, 661-669, doi:10.1542/peds.2012-1317 (2013).

- 31 Donlan, M., Fontela, P. S. & Puligandla, P. S. Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in acute viral bronchiolitis: a systematic review. *Pediatr Pulmonol* **46**, 736-746, doi:10.1002/ppul.21483 (2011).
- 32 Bigham, M. T. *et al.* Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the management of children with status asthmaticus: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* **11**, 356-361 (2010).
- 33 Calderini, E., Chidini, G. & Pelosi, P. What are the current indications for noninvasive ventilation in children? *Curr Opin Anaesthesiol* **23**, 368-374, doi:10.1097/ACO.0b013e328339507b (2010).
- 34 Iglesias Fernandez, C. *et al.* [Heliox-driven bronchodilator nebulization in the treatment of infants with bronchiolitis]. *An Pediatr (Barc)* **70**, 40-44, doi:10.1016/j.anpedi.2008.08.001 (2009).
- 35 Cambonie, G. *et al.* Clinical effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. *Chest* **129**, 676-682, doi:10.1378/chest.129.3.676 (2006).
- 36 Liet, J. M. *et al.* Noninvasive therapy with helium-oxygen for severe bronchiolitis. *J Pediatr* **147**, 812-817, doi:10.1016/j.jpeds.2005.07.015 (2005).
- 37 Rivera, M. L., Kim, T. Y., Stewart, G. M., Minasyan, L. & Brown, L. Albuterol nebulized in heliox in the initial ED treatment of pediatric asthma: a blinded, randomized controlled trial. *Am J Emerg Med* **24**, 38-42, doi:10.1016/j.ajem.2005.06.007 (2006).
- 38 Kim, I. K. *et al.* Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the treatment of children with moderate to severe asthma exacerbations: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* **116**, 1127-1133, doi:10.1542/peds.2004-2136 (2005).
- 39 Willis, B. C., Graham, A. S., Yoon, E., Wetzell, R. C. & Newth, C. J. Pressure-rate products and phase angles in children on minimal support ventilation and after extubation. *Intensive Care Med* **31**, 1700-1705, doi:10.1007/s00134-005-2821-z (2005).
- 40 Bandi, V. *et al.* Deposition pattern of heliox-driven bronchodilator aerosol in the airways of stable asthmatics. *J Asthma* **42**, 583-586, doi:10.1080/02770900500216135 (2005).
- 41 Piva, J. P., Menna Barreto, S. S., Zelmanovitz, F., Amantea, S. & Cox, P. Heliox versus oxygen for nebulized aerosol therapy in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med* **3**, 6-10 (2002).
- 42 Weber, J. E. *et al.* A randomized comparison of helium-oxygen mixture (Heliox) and racemic epinephrine for the treatment of moderate to severe croup. *Pediatrics* **107**, E96 (2001).
- 43 Terregino, C. A., Nairn, S. J., Chansky, M. E. & Kass, J. E. The effect of heliox on croup: a pilot study. *Acad Emerg Med* **5**, 1130-1133 (1998).
- 44 Hollman, G. *et al.* Helium-oxygen improves Clinical Asthma Scores in children with

- acute bronchiolitis. *Crit Care Med* **26**, 1731-1736 (1998).
- 45 Kudukis, T. M., Manthous, C. A., Schmidt, G. A., Hall, J. B. & Wylam, M. E. Inhaled helium-oxygen revisited: effect of inhaled helium-oxygen during the treatment of status asthmaticus in children. *J Pediatr* **130**, 217-224 (1997).
- 46 Carter, E. R., Webb, C. R. & Moffitt, D. R. Evaluation of heliox in children hospitalized with acute severe asthma. A randomized crossover trial. *Chest* **109**, 1256-1261 (1996).
- 47 Kemper, K. J., Ritz, R. H., Benson, M. S. & Bishop, M. S. Helium-oxygen mixture in the treatment of postextubation stridor in pediatric trauma patients. *Crit Care Med* **19**, 356-359 (1991).
- 48 小田新、中村友彦. 新生児蘇生における Heliox 吸入療法の試み—Heliox は挿管を減らすか—. *日本呼吸療法医学会総会プログラム・抄録集* **36\_214(P1-1)** (2014).
- 49 阿部世紀、庄司康寛、佐藤公則ら. 小児重症急性細気管支炎に対する Heliox 吸入療法パイロットスタディ. *日本集中治療医学会雑誌 in press 論文番号 JJSICM-D-15-00074R2*.
- 50 Moraa, I., Sturman, N., McGuire, T. & van Driel, M. L. Heliox for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev* **12**, CD006822, doi:10.1002/14651858.CD006822.pub4 (2013).
- 51 Liet, J. M., Ducruet, T., Gupta, V. & Cambonie, G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006915, doi:10.1002/14651858.CD006915.pub2 (2010).
- 52 Rodrigo, G., Pollack, C., Rodrigo, C. & Rowe, B. H. Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002884, doi:10.1002/14651858.CD002884.pub2 (2006).
- 53 Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care. 出版社: LWW; Fifth 版 ISBN-13: **978-1451176629**.
- 54 木田紘昌、土田英昭、真興交易. 医療ガスと関連機器. *医療ガス—知識と管理, 教育・実践のガイドライン—医療ガス安全教育委員会編* (2011).
- 55 日本呼吸器学会 NPPV ガイドライン作成委員会. NPPV (非侵襲的陽圧換気療法) ガイドライン改訂第 2 版). (2015 年 1 月).
- 56 日本麻酔科学会. 「IV 吸入麻酔薬 ヘリウム」. *麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版*, 121-122 (2015 年 3 月).
- 57 龍野勝彦、開沼康博、森川哲夫ら. Helium と持続陽圧呼吸の併用による乳児心臓手術後の人工換気からの Weaning について. *胸部外科* **29 (9)** 646-650 (1975).
- 58 廣瀬悦子、栗田大輔、白井憲司ら. 喉頭浮腫、声門下狭窄に伴う抜管困難症に対するヘリウム吸入療法. *日本小児科学会誌* **111(2)281(O2-046)** (2007).
- 59 阿部世紀、中村友彦、大畑淳ら. 縦隔腫瘍による気管狭窄に対して Heliox 吸入療法を施工した 1 例. *日本呼吸療法医学会総会プログラム・抄録集* **33\_137(O11-6)** (2011).
- 60 京極都、籾智武志、中西達郎ら. 経鼻高流量酸素療法にヘリウムを併用し送還を回避し

得た重症急性声門下喉頭炎の一例. *日本小児科学会誌* 119 卷 2 号 263 (1-O-091).