

5. 栄養管理

<早産児の栄養管理の診療フローチャート>



5.1) 母乳

Clinical Question.24

極低出生体重児を母乳で栄養することは、人工乳で栄養するよりも合併症の予防、予後の改善に効果的か？

推奨

[推奨 36]

母の選択・状況に基づき、母の母乳をできる限り与えることが奨められる。【推奨グレード C】

背景

正期産児を母乳で育てることの利点は、栄養・免疫・神経発達・医療経済・社会環境など様々な面から明らかにされ、早産児でも同様の利点が得られると考えられている。さらに、極低出生体重児などの特に全身の未熟性の強い児においては、母乳中の成分により腸管の成熟が促されたり、免疫的に強化されたりと、壊死性腸炎(NEC)・感染症に対して予防的に働いていると考えられている。

科学的根拠の詳細

質の高いランダム化比較試験(RCT)はなく、コホート研究から検討した。

Hylanderらによる出生体重 1500g 未満の児 283 名を対象としたコホート研究⁽¹⁾では、出生体重 1500g 未満の児 283 名のうち、少しでも母の母乳が投与された群 123 名と人工乳のみで栄養された群 89 名を比較し、感染症・複数合併の感染症・敗血症/髄膜炎の発症率に有意差を認めた。

- ・感染症:母乳群 29.3%(36/123) vs 人工乳 47.2%(42/89) $p=0.01$
- ・複数合併の感染症:母乳群 3.3% vs 人工乳 8.0% $p=0.009$
- ・敗血症/髄膜炎:母乳群 19.5%(24/123)vs 人工乳 32.6%(29/89) $p=0.04$
- ・絶食期間、経静脈栄養期間、経腸栄養開始時期、出生体重復帰日数、NICU 入院期間に有意差を認めなかった。

ロジスティック回帰分析でも、母乳を与えることが、感染症・敗血症/髄膜炎を減少させる独立した因子であった(感染症:オッズ比 0.46, 95%信頼区間 [0.24, 0.87], $p=0.016$ 、敗血症/髄膜炎:オッズ比 0.50, 95%信頼区間 [0.25,1.02], $p=0.056$)。

母乳の摂取量と感染症の発症に明らかな相関はなかった。

Schanlerらが在胎 26-30 週の appropriate-for-gestational age の児 171 名を対象としたコホート研究⁽²⁾では、(強化)母乳(母乳 50ml/kg/day 以上の混合栄養も含まれる)群 62 名と(早産児用)人工乳群 41 名を比較した。背景の在胎週数、出生体重、性別に有意差なかった。

母乳群では、入院期間が有意に短く(母乳 73±19 日 vs 人工乳 88±47 日 p=0.03)、経腸栄養確立が有意に早く(母乳 28±7 日 vs 人工乳 36±17 日, p<0.1)、NEC の頻度が有意に少なく(母乳 1.6%(1/62) vs 人工乳 13%(6/46) ,p<0.01)、遅発性敗血症の頻度が有意に少なく(母乳 31%(19/62) vs 人工乳 48%(22/46), p=0.07, 母乳 0.3±0.5 回/児あたり vs 人工乳 0.6±0.7 回/児あたり p=0.03)、血液培養陽性回数が有意に少なかった(母乳 0.5±0.9 回/児あたり vs 人工乳 1.2±1.7 回/児あたり p<0.01)。母乳群では酸素使用期間が有意に短かったが(母乳 19±21 日 vs 人工乳 33±41 日, p=0.02)、母体ステロイド投与が母乳群に有意に多かった(母乳 69% (43/62)vs 人工乳 46% (19/46), p=0.004)。

一方、人工乳群では、体重増加率が有意に多く(母乳 22±7g/kg/day vs 人工乳 26±6g/kg/day, p<0.01)、2kg 達成日数が有意に早く(母乳 59±13 日 vs 人工乳 51±12 日, p<0.01)、身長増加率が有意に多かった(母乳 0.79±0.27cm/week vs 人工乳 1.00±0.26cm/week, p<0.001)。

全量経口摂取可能日数、頭囲増加率、死亡、人工呼吸期間、サーファクタント使用、気管支肺異形成、動脈管開存症、頭蓋内出血に有意差を認めなかった。また、血液培養陽性回数と入院中の総母乳摂取量に有意な負の相関(r=-0.26, p=0.007)があったが、血液培養陽性回数と入院中の人工乳摂取量には有意な相関関係(r=-0.02, p=0.80)はなかった。

肌と肌のふれあい、面会回数、面会時間は母乳群で有意に多かったが、母親の被教育期間が有意に長い(母乳 15.0±2.5 年 vs 人工乳 12.9±1.5 年, p=0.03)。

長期的身体成長や神経発達予後について検討された研究は見いだせなかった。

科学的根拠のまとめ

極低出生体重児に母乳を投与することで、感染症・敗血症・NEC を減少させる。母乳の投与量と予防効果に相関関係があると言えるだけの科学的根拠は十分でない。

早産児用人工乳で栄養すると、短期的身体成長を改善する可能性があるが、その差は大きくなく、その臨床的意義は不明である。

長期的成長・発達予後を検討した、質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

超低出生体重児のみで検討した質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

母乳と人工乳を比較したシステマティック・レビュー、RCT は見いだせず、コホート研究から推奨を作成した。長期的成長・発達予後改善を母乳栄養の利点とする科学的根拠は不十分である。しかし、母乳栄養により感染症・敗血症・NEC が減少すること、正期産児も含めて検討されている栄

養学的・免疫学的・社会的な利点、母乳育児をすることによる母体への利点は、人工乳の短期的身体成長における多少の利点を上回ると考えられ、極低出生体重児においても、母乳育児が推奨される。ただし、児の栄養法は本来母親を中心に選択されるべきものである。そのために医療者は、母乳の利点や分泌促進、十分量の母乳が得られない際の補足法などについて十分な情報提供をし、母乳・人工乳のいずれにおいても母の選択を精神面、実践面で十分に支援することが必要である。また、補足法としてのもらい母乳(ドナーミルク)は現在国内で安定した供給がなく、実際は施設・体制に依る部分が大きいため、推奨を検討しないこととした。

参考文献

1. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1998 Sep;102(3):E38.
2. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics*. 1999 Jun;103(6 Pt 1):1150-7.

5.2) 経腸栄養

Clinical Question.25

経腸栄養(母乳もしくは人工乳)を i)生後早期から始め、ii)早期に増量することは効果的か？

推奨

[推奨 37]

全身状態や消化管運動の評価に基づき、生後早期(生後4日以内)からの経腸栄養を開始することは奨められる。 【推奨グレード C】

[推奨 38]

全身状態や消化管運動の評価に基づき、経腸栄養の早期確立の目的で生後早期(生後4日以内)から経腸栄養を増量していくことは奨められる。 【推奨グレード B】

背景

経腸栄養を早く確立し、輸液から離脱することは、低栄養、感染症などの合併症予防の観点から有用であり、児の予後改善につながると考えられている。しかしその一方で、経腸栄養の速すぎる開始・増量は未熟な腸管への大きな負担となり、壊死性腸炎(NEC)のリスクとなり得ると考えられてもいる。

科学的根拠の詳細

1.生後早期の経腸栄養 対 絶食

8編の研究を対象とした Bombellらのシステマティック・レビュー⁽¹⁾では、生後4日以内(早期)に24ml/kg/day未満の量で経腸栄養を開始した群と、生後1週間以上絶食とした群を比較している。メタ分析では NEC 発症と総死亡に有意差を認めなかった(NEC 発症 リスク比 1.07, 95%信頼区間[0.67, 1.70] リスク差 0.01, 95%信頼区間[-0.03, 0.05])。短期的栄養・発育予後として、full-feedingに達する期間、出生体重に復するまでの期間も有意差を認めなかった。レビューに含まれる一部の文献では早期経腸栄養群で新生児期の体重増加が有意に多いこと、血液培養で証明された敗血症の頻度が低いことが報告されていた。長期的身体発育や神経発達予後について検討された研究はなかった。

2.急速増量 対 緩徐増量 および 早期より増量 対 遷延した増量

3編の研究を対象とした McGuireらのシステマティック・レビュー⁽²⁾では、経腸栄養増量スピードが10-15ml/kg/dayの緩徐群と、30-35ml/kg/dayの急速群を比較している。メタ分析では

NEC 発症と総死亡に有意差を認めなかった(NEC 発症 リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.48, 1.92] リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.05, 0.05])。短期的栄養・発育予後として、各々の文献で full-feeding に達する期間、出生体重に復するまでの期間が緩徐群でより長いことが報告されていた。長期的身体発育や神経発達予後について検討された研究はなかった。

また、3 編の研究を対象とした Bombell らのシステマティック・レビュー⁽³⁾では、経腸栄養の増量開始を、生後早期(96 時間以内)からの早期群とそれ以降の遅延群について比較検討した。メタ分析では、NEC 発症と退院前死亡に有意差を認めなかった(NEC 発症 リスク比 1.27, 95%信頼区間[0.54, 3.00] リスク差 0.04, 95%信頼区間[-0.10, 0.18])。短期的身体成長に有意差がなく、長期的身体成長、神経発達予後については報告されていなかった。1 編のランダム化比較試験において遅延群の経静脈栄養期間が有意に長かったこと(早期群 13 日 vs 遅延群 30 日)、敗血症の評価を必要とした児の割合が有意に多かったこと(早期群 17% vs 遅延群 52%)が報告されていた。

科学的根拠のまとめ

1. 生後早期からの経腸栄養 対 絶食

生後早期より経腸栄養を開始することは、NEC、死亡の増加にはつながらない。その一方で短期的な栄養状態、すなわち full-feeding 達成期間、出生体重復帰期間を短縮しない。システマティック・レビューの中の限られた文献であるが、早期経腸栄養群で新生児期の体重増加が有意に多く、血液培養で証明された敗血症の頻度が低い。

2. 急速増量 対 緩徐増量 および 早期より増量 対 遷延した増量

経腸栄養を急速に増量すること(30-35ml/kg/day)は、一番懸念される NEC の増加にはつながらず、full-feeding 達成期間、出生体重復帰期間を短縮し、短期栄養状態を改善させる。また、生後早期より経腸栄養を増量することによる NEC の増加は有意差がない。Full feeding 達成、出生体重復帰期間にも有意差を認めないが、経静脈栄養期間の短縮、「敗血症の評価」を必要とする感染症を疑うエピソードの減少を認めている。

退院時アウトカムには有意差を認めず、長期的発育・発達アウトカムを検討した、質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

超低出生体重児のみで、母乳と人工乳での違いをそれぞれ検討した質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

1. 生後早期からの経腸栄養 対 絶食

介入に対する長期的な患者立脚型アウトカムについての検討は不十分であり、メタ分析において短期的なアウトカムについても明らかな有意差のある項目はないため、経腸栄養を早期に始めることの優位性に関する科学的根拠は不十分である。一方で、NEC をはじめとする消化管合併症の発症や死亡にも有意差はなく、経腸栄養を早期に始めることに対する制限を加えるものではない。ii)や積極的栄養管理(Aggressive nutrition)への推奨ともあわせ、早期に経腸栄養を始めることは施設の現状にあわせて許容されるものであると考えられる。

2. 急速増量 対 緩徐増量 および 早期より増量 対 遷延した増量

介入に対する長期的な患者立脚型アウトカムについての検討は不十分であり、経腸栄養達成期間や出生体重復帰期間、経静脈栄養期間のような非常に短期的な項目をもって、より速く、より多い経腸栄養の増量のメリットとするには科学的根拠として不十分である。しかし、NEC をはじめとする消化管合併症の発症率に差はなく、輸液期間の短縮、感染症を疑うエピソードの減少からは、より早く経腸栄養を増量し、早期に輸液離脱を図ることは児の予後を改善する可能性として許容されることが考えられる。

それぞれの研究でも著しい腹部膨満、多い胃残などの消化管症状を呈している児に対しては経腸栄養増量の中止が選択されており、児の全身状態・消化管運動・施設の現状をもとに適用を考える必要がある。

参考文献

1. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2009 ;(3):CD000504.
2. McGuire W, Bombell S. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Reviews 2008, (2): CD001241.
3. Bombell S, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008 ;(2):CD001970.

5.3) 積極的栄養管理(early aggressive nutrition)

Clinical Question.26

早期の積極的な静脈および経腸栄養法は極低出生体重児の発育、神経学的予後の改善に効果的か？

推奨

[推奨 39]

極低出生体重児の短期的成長・感染症予防の観点から、生後早期の積極的静脈および経腸栄養法は奨められる。特に、経腸栄養の開始・増加に障害を伴う場合には、栄養欠乏状態の遷延を予防するため、生後早期の積極的な静脈栄養が奨められる。 【推奨グレード B】

背景

早産児の出生後の成長は、在胎週数別出生時発育基準値と比較してそれを下回ることが報告されている⁽¹⁾。このような状態は子宮外発育遅延(extrauterine growth restriction,EUGR)と呼ばれる。EUGRの原因の1つは生後早期の栄養摂取量不足である。本邦の周産期母子医療センターネットワークのデータベースによると、2008年に生存退院した極低出生体重児のうち、静脈栄養を受けたのは55%と半数をやや上回るにすぎず、一方経腸栄養が100 ml/kg/日に達した日数の中央値は12日であった。海外のコホート研究では、EUGRと神経発達に関連があると報告されている⁽²⁾。そのため、早期の積極的な静脈栄養および経腸栄養が、これらの児の成長および神経学的予後を改善させることが期待されている。

科学的根拠の詳細

検索した研究に対する批判的吟味の結果、3編の研究を採用し検討した。

1.早期の積極的栄養法 対 通常の栄養法⁽³⁾

1編のランダム化比較試験について検討した。対象は出生体重1200g未満または1200-1499gで呼吸管理を要する児125名であった。介入群はブドウ糖濃度12.5-15%まで許容し、アミノ酸を生後12時間から0.5g/kg/日で開始し3.5g/kg/日まで増量、脂肪は日齢1から0.5g/kg/日で開始し3.5g/kg/日まで増量、経腸栄養は日齢0から臨床状態にかかわらず開始した。コントロール群はブドウ糖濃度10%まで許容し、アミノ酸は日齢2から1.0g/kg/日で開始し、2.5g/kg/日まで増量、脂肪は日齢4から0.5g/kg/日で開始し2g/kg/日まで増量、経腸栄養は臨床状態が安定してから開始した。

最大体重減少率は介入群がコントロール群に比較して有意に低かった(5.1 vs 8.4 %, $p < 0.05$)。出生体重復帰期間は介入群がコントロール群と比較して有意に短かった(9 vs 12 日, $p < 0.001$)。患者の重症度により補正すると、死亡を含む退院時の計測値が 10 パーセントイル未満となる確率は体重(オッズ比 0.2, 95%信頼区間[0.1, 0.7])、身長(オッズ比 0.3, 95%信頼区間[0.2, 0.9])、頭囲(オッズ比 0.3, 95%信頼区間[0.1, 0.8])とも介入群がコントロール群より有意に低かった。

壊死性腸炎、慢性肺疾患、胆汁うっ滞、未熟児骨減少症の発症率には有意差がみられなかった。敗血症は介入群がコントロール群に比較して有意に少なかった(オッズ比 0.3, 95%信頼区間[0.1, 0.9])。

長期的成長、神経発達予後についての検討はなかった。

2. アミノ酸早期投与 対 通常のアミノ酸投与⁽⁴⁾

1 編のランダム化比較試験について検討した。対象は出生体重 1500g 以下の児 135 名であった。介入群は日齢 0-3 にアミノ酸 2.4 g/kg/日投与し、コントロール群は日齢 0,1,2,3 にそれぞれ 0, 1.2, 2.4, 2.4 g/kg/日投与した。出生体重復帰日齢は 2 群間で有意差はなかった。

長期的成長、神経発達予後についての検討はなかった。

3. 脂肪早期投与 対 脂肪非早期投与⁽⁵⁾

1 編のシステマティック・レビューについて検討した。対象は在胎 37 週未満で出生した日齢 4 未満の児であった。介入群は日齢 4 までに脂肪の投与を開始し、コントロール群は脂肪を投与しないか、日齢 4 以降に投与を開始した。

出生体重復帰日齢に脂肪早期投与群とコントロール群で有意差を認めなかった。入院中体重増加率にも早期投与群とコントロール群で有意差を認めなかった。

死亡、慢性肺疾患、気胸、肺出血、間質性肺気腫、壊死性腸炎、未熟児網膜症、動脈管開存症、敗血症、脳室内出血、黄疸の発症率に早期投与群とコントロール群で有意差を認めなかった。

長期的成長、神経発達予後について検討した研究は含まれていなかった。

科学的根拠のまとめ

極低出生体重児に対する早期の積極的静脈および経腸栄養法は短期的成長を有意に改善させる。また、敗血症の発症も有意に減少させる⁽³⁾。

経静脈的アミノ酸または脂肪単独の早期投与が短期的成長を改善させるという質の高い科学的根拠は見いだせなかった⁽⁴⁾⁽⁵⁾。

長期的成長、神経発達予後について検討した研究は見出せなかった。

科学的根拠から推奨へ

極低出生体重児に対する早期の積極的静脈および経腸栄養法が長期的成長、神経発達予後を改善するという質の高い科学的根拠は不十分であるが、EUGRを減らす科学的根拠があった。アミノ酸・脂肪それぞれ単独での投与では同様の改善を示す科学的根拠はなく、本ガイドラインのCQ25より、早期経腸栄養開始単独でも同様に短期的成長の改善を認めない。そのため、それらを組み合わせた積極的な栄養管理を奨める。ただし、極低出生体重児では経腸栄養の開始および増量の延期を余儀なくされることが多い。この場合には静脈栄養を積極的に開始・増量することを奨める。

また近年の報告では、積極的栄養法としてアミノ酸初期投与量を2g/kg/day以上とするものがあるが、質の高い科学的根拠はなく、安全かつ効果的な早期の積極的栄養法について、開始時期、増量方法、投与量についてのさらなる検討が必要と考えられる。現状では、児の全身状態、成長、血液検査所見などを参考としながら、施設毎に検討することを奨める。

参考文献

1. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Int.* 2008;50:70-5
2. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrangle LA, Poole WK, et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253-61
3. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birth weight infants. *Arc Dis Child* 1997;77:F4-F11
4. Braake FWJ, van den Akker CHP, Wattimena DJL, Hujimans JGM, van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr* 2005; 147:457-61
5. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD005256

5.4) 消化管穿孔・壊死性腸炎のリスク

Clinical Question.27

消化管穿孔・壊死性腸炎の危険因子は何か？

推奨

[推奨 40]

水分過剰投与は壊死性腸炎の発症率を増加させるため注意が必要である。

【推奨グレード B】

[推奨 41]

生後 1 週間以内の早産児へ全身ステロイド投与は、消化管穿孔の発症率を増加させるため、使用に関しては慎重な検討が奨められる。インドメタシンとの併用は特に注意が必要である。

【推奨グレード B】

[推奨 42]

動脈管開存症に対するインドメタシン投与は消化管穿孔の発症率を上げるため、使用時には注意して腹部症状を観察する。4 回以上の連続投与となる場合は特に注意が必要である。

【推奨グレード B】

[推奨 43]

下記の治療は単独では壊死性腸炎・消化管穿孔の危険因子という強い科学的根拠は認められない。各治療が必要とされた場合は、各々の疾患の病態に合わせて施行することが奨められる。

- モルヒネによる鎮静・鎮痛 【推奨グレード B】
- 抗菌薬予防投与 【推奨グレード C】
- 臍動脈カテーテルの高い先端位置 【推奨グレード B】

背景

消化管穿孔・壊死性腸炎(NEC)はともに極低出生体重児に起こることのある重篤な合併症である。それらの病因には、児の全身状態、合併症、母子の常在菌、栄養法、薬物治療など、複数因子の関連が考えられており、発症予防には危険因子を減らすことが重要と考えられる。

今回は、早産児の消化管合併症をアウトカムとして検討している文献について検索を行った。システマティック・レビュー、ランダム化比較試験(RCT)を中心に採用し、それらが見いだせなかった場合のみコホート研究を採用した。そこから得た下記の介入因子について系統的に批判的吟味を行い、科学的根拠をまとめた。

水分過剰投与、モルヒネ、ステロイド全身投与、インドメタシン投与、抗菌薬予防投与、臍動脈カテ
ーテル

1.水分過剰投与

科学的根拠の詳細

1 編のシステマティック・レビュー⁽¹⁾について検討をした。

1980-2000 年に出版された 4 編の RCT でメタ分析を行った。対象は早産児 526 名で、水分制限群とコントロール群に分け壊死性腸炎(NEC)の発症率を検討した。個々の RCT の背景を下記に示す。

出生体重 751-2000g の児、170 名を対象に、生後 3 日より low-volume 群(尿量、便中水分量、不感蒸泄量、その他の発育に必要な水分量の和から投与水分量を算出した群)と high-volume 群(low-volume 群 +20ml/kg/day の水分量を投与した群)に割り付けた。

生後 6 時間以内に人工呼吸管理を要した出生体重 1500g 以下の児 168 名を対象に、水分制限群(生後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 日の水分投与量をそれぞれ 40, 40-60, 70, 90, 110, 130, 150ml/kg/day とした群)とコントロール群(生後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 日の水分投与量をそれぞれ 70, 90, 110, 120, 140, 150, 150ml/kg/day とした群)に割り付けた。

出生体重 750-1500g の極低出生体重児 88 例を対象に、水分制限群(水分投与量を 65-70ml/kg/day から開始し生後 5 日までの水分投与量を 80ml/kg/day までに留め、最低体重が出生体重の 13-15%減となるように水分量を調節した群)とコントロール群(水分投与量を 80ml/kg/day から開始し生後 5 日の水分量を 140ml/kg/day まで許容し、最低体重が同様に 8-10%減となるように水分制限を行った群)に割り付けた。

出生体重 1751g 未満の児 100 例を対象に、水分制限群(生後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 日、それ以降の水分投与量をそれぞれ 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150ml/kg/day)とコントロール群(生後 1, 2, 3, 4-7 日、それ以降の水分投与量をそれぞれ 80, 100, 120, 150, 200ml/kg/day)に割り付けた。

以上の 4 編の研究でメタ分析をした結果、水分制限群とコントロール群で、NEC の発症率は、リスク比 0.43, 95%信頼区間[0.21, 0.87], リスク差 -0.05, 95%信頼区間[-0.09, -0.01]、NNT 20 で、統計学的有意差を認めた。

科学的根拠のまとめ

水分制限により、統計学的有意差をもって NEC の発症率は低下した。しかし、上記のシステマティック・レビューにおける水分制限群の水分投与量は日本の標準的水分投与量に比べ同等あるいはわずかに少ない程度であり(開始水分投与量 40-65ml/kg/day)であり、コントロール群

の投与水分量は日本の標準的投与水分量に比べ過量投与の傾向がある。そのため、日本の新生児医療の現状と単純に比較することはできない。

科学的根拠から推奨へ

水分制限が NEC の発症率を下げる、と表現されているが、水分制限群が日本における標準的水分投与量と同等ということから、過剰な水分投与が NEC の発症率を上げると考え直した。至適な水分投与量については、検討不十分であることや、循環動態をはじめ全身状態を加味して決定されるべきものであることから、推奨を作成するに至らなかった。今後の検討が必要とされると共に、施設毎・症例毎に判断することを奨める。

参考文献

1. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000503.

2.ステロイド全身投与

科学的根拠の詳細

<生後早期(～生後7日)までのステロイド投与>

1 編のシステマティック・レビューを検討対象とした⁽¹⁾。

早産児に対し、慢性肺障害予防のために、生後早期よりステロイド投与(デキサメタゾン 0.2-2mg/kg/日×1-7 日間±漸減、ヒドロコルチゾン 0.9-6mg/kg/日×2-12 日間±漸減)投与が行われ、メタ分析では、消化管穿孔について 15 編、2523 名で検討され、ステロイド投与群で有意に増加した(リスク比 1.81, , 95%信頼区間[1.33, 2.48], リスク差 0.04, , 95%信頼区間[0.02, 0.06])。NEC は 22 編、3437 名で検討され有意差を認めなかった(リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.70, 1.08])。

また、デキサメタゾンとヒドロコルチゾンそれぞれ単独に検討したところ、同様に消化管穿孔が対照群に対し有意に増加した(デキサメサゾン 9 編、1940 名、リスク比 1.73, 95%信頼区間 [1.20, 2.51] リスク差 0.03, 95%信頼区間[0.01, 0.05]、ヒドロコルチゾン 6 編、583 名、リスク比 2.02, 95%信頼区間[1.13, 3.59]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[0.01, 0.10])。

システマティック・レビューに採用されている 1 編の RCT⁽²⁾では、出生体重 501-1000g で、生後 12 時間以内に呼吸器管理を開始し、静脈内カテーテル留置を行った児 220 名に対し、0.15mg/kg/日×3 日間+その後漸減のデキサメタゾン投与を行った。その結果、消化管穿孔は

生後 24 時間以内のインドメタシン投与と関連を認めたと(p=0.02)。デキサメタゾン投与での消化管穿孔はインドメタシン併用の方がより頻度が高かった(デキサメタゾン+インドメタシン投与:19%、デキサメタゾン投与:2%、インドメタシン投与:5%、プラセボのみ:0%)。また、この研究は消化管穿孔の増加のため、途中で打ち切られている。

<生後早期(生後 7 日)以降のステロイド(デキサメタゾン)全身投与>

2 編のシステマティック・レビューを検討対象とした⁽³⁾⁽⁴⁾。

NEC については 8 編、952 名が対象となり、デキサメタゾン群とコントロール群の NEC の頻度に有意差を認めなかった(リスク比 0.98, 95%信頼区間[0.56,1.73])。消化管穿孔に対しては 2 編、83 名が対象となり、2 群間に有意差を認めなかった(リスク比 0.36, 95%信頼区間 [0.02,8.05])。

科学的根拠のまとめ

生後 1 週間以内のステロイド全身投与は、インドメタシン、デキサメタゾンを問わず、消化管穿孔の頻度を増加させる。単独投与に比べ、インドメタシンとの併用によりその傾向が強まる。

生後 1 週間以降のステロイド全身投与と消化管穿孔・NEC の頻度には有意差を認めなかった。

科学的根拠から推奨へ

生後 1 週間までのステロイド全身投与は、単独で消化管穿孔の頻度を上昇させる。それに加え、この時期に使う頻度の多いインドメタシンと併用することにより、さらに危険が増すと考えられる。ただし、ステロイド投与の必要な病態における使用を制限するものではなく、各施設・各症例に対して慎重に検討される必要がある。

生後 1 週間以降のステロイド全身投与が消化管穿孔を増加させるという質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

参考文献

1. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD001146.
2. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Shankaran S, Donovan EF, Oh W, Bauer CR, Saha S, Poole WK, Stoll BJ; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. National Institute of

Child Health and Human Development Neonatal Research Network. N Engl J Med. 2001 Jan 11;344(2):95-101.

3. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD001144.
4. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database of Syst Rev. 2009;(1):CD001145.

3.インドメタシン投与

科学的根拠の詳細

3 編の研究を採用した、1 編のシステマティック・レビューを検討対象とした⁽¹⁾。未熟児動脈管開存症(PDA)と診断された在胎 37 週未満の早産児に未熟児 PDA のインドメタシン療法の 1 コースとして、3 回以内までのインドメタシン(短期投与群)、もしくは 4 回以上のインドメタシン (長期投与群)を投与した。長期投与群(連続 4 回以上使用)では NEC(リスク比 1.87, 95%信頼区間 [1.07, 3.27])の頻度が有意に高かった。

科学的根拠のまとめ

未熟 PDA に対するインドメタシンの連続 4 回以上の投与は NEC のリスクを上昇させる。

科学的根拠から推奨へ

研究デザインの問題から、インドメタシンの連続 4 回以上の投与が NEC のリスクであるが、薬剤の有害事象として考えると、インドメタシンの投与をする際には、消化管合併症のリスクを常に考える必要があると考えられる。

参考文献

1. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2):CD003480.

4.モルヒネ投与

科学的根拠の詳細

1 編の多施設 RCT を検討対象とした⁽¹⁾。在胎 23-32 週で出生し、生後 72 時間以内に気管挿管され、最低 8 時間人工換気された児 898 名をモルヒネ持続鎮静群とプラセボ群に割り付けした。2 群間に重大な消化管合併症(NEC・消化管穿孔・消化管の通過障害)の発症に有意差はなかった (オッズ比 1.13, 95%信頼区間[0.43,2.95] χ^2 p=0.81)。

科学的根拠のまとめ

継続した人工換気を必要とする児に対する生後早期からのモルヒネ投与は、NEC・消化管穿孔・消化管の通過障害といった重大な消化管合併症の頻度を増加させるとはいえない。

科学的根拠から推奨へ

モルヒネによる持続鎮静が消化管穿孔・NEC の頻度を増加させるという質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

参考文献

1. Menon G, Boyle EM, Bergqvist LL, McIntosh N, Barton BA, Anand KJ. Morphine analgesia and gastrointestinal morbidity in preterm infants: secondary results from the NEOPAIN trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008 Sep;93(5):F362-7. Epub 2007 Dec 18.

5. 抗菌薬予防投与

科学的根拠の詳細

1 編のコホート研究を検討対象とした⁽¹⁾。出生時に大きな問題がなく、5 日以上生存し、早発性敗血症を発症せず、最初の経験的抗菌薬投与を 3 日以内に受けた 4039 名で検討した。

NEC の発症 あり:440 名、なし:3594 名で、抗菌薬の投与期間は有意に NEC 発症群で長かった(中央値 NEC あり 6 日(2-33)、NEC なし 5 日(1-36), p<0.001)。また、抗菌薬延長投与の症例が有意に多かった (NEC あり 58% (255/440)、NEC なし 53% (1892/3594), p=0.04)。

ロジスティック回帰分析では NEC のリスクとして、初期抗菌薬投与期間についてはオッズ比/day 1.07, 95%信頼区間[1.04, 1.10], p<0.001、6 日以上の初期抗菌薬投与についてはオッズ比 1.21, 95%信頼区間[0.98, 1.51], p=0.08 であった。

科学的根拠のまとめ

対象症例がとても多いため、抗菌薬予防投与が 6 日間以上に長くなることは NEC 発症を有意に増加させているが、オッズ比は高くなく、抗菌薬投与期間の中央値が NEC の有無で 1 日しか差がなく、真に関係があるかどうかを判断するには根拠として不十分である。

科学的根拠から推奨へ

予防的抗菌薬投与の期間が長くなると NEC の発症が増加する、という質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

参考文献

1. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK Jr; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):58-66.

6. 臍動脈カテーテル位置

科学的根拠の詳細

1 編の RCT を検討対象とした⁽¹⁾。出生体重 500-1499g の児(n=970)を臍動脈カテーテル(3.5Fr)の先端位置により high-position: Th6-8 の高さ と low-position: L3-4 の高さの 2 群に割り付けした。NEC の発症について、2 群間に有意差を認めなかった(high 12/481 low 10/489、リスク比 1.22, 95%信頼区間[0.53, 2.80])。

科学的根拠のまとめ

臍動脈カテーテルの先端位置の高低は NEC の発症を増減しない。

科学的根拠から推奨へ

臍動脈カテーテルの先端位置が high-position であることが NEC を増加させるという質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

参考文献

1. Umbilical Artery Catheter Trial Study Group. Relationship of intraventricular hemorrhage or death with the level of umbilical artery catheter placement: a

multicenter randomized clinical trial. *Pediatrics*. 1992 Dec;90(6):881-7.

5.5) プロバイオティクス

Clinical Question.28

極低出生体重児におけるプロバイオティクスの投与は、壊死性腸炎の予防や児の予後の改善に効果的か？

推奨

[推奨 44]

壊死性腸炎予防のために、プロバイオティクスの投与は奨められる。 【推奨グレード B】

背景

壊死性腸炎(NEC)は早産児、特に極低出生体重児に発症する疾患であり、その死亡率は高い。NECの原因ははっきりしていないが、腸管における病原菌のコロニー形成がNECの発症に必要であると考えられている。プロバイオティクス(Probiotics)とは、人に投与すると利益をもたらすと考えられる生きた微生物のことで、元々、ラテン語の“pro”(=for)とギリシャ語の“biotic”(=life)の合わせた言葉である。プロバイオティクスの菌は腸管にコロニー形成することで、腸管粘膜を介する病原菌の侵入予防、宿主免疫反応の刺激、競合的な病原菌排除などの効果の報告がある。プロバイオティクスが実際に NEC を減らすのか、死亡率や長期予後は改善するのか、などを検討した。

科学的根拠の詳細

検索した研究に対する批判的吟味の結果、2編の研究を採用し検討した。

<プロバイオティクス投与 対 プラセボもしくは投薬なし>

2編のシステマティック・レビュー⁽¹⁾⁽²⁾にて検討を行った。Alfaleh ら⁽¹⁾は、出生体重 2500g 未満もしくは在胎 37 週未満の児を対象とし、Deshpande ら⁽²⁾は、出生体重 1500g 未満かつ在胎 34 週未満の児であり、極低出生体重児を対象とし、プロバイオティクス投与群と対照群の比較検討が行われた。

プロバイオティクス投与群は重症 NEC と死亡率を有意に減らしたが、NEC に関連した死亡率には有意な差を認めなかった⁽¹⁾⁽²⁾。NEC 発症率⁽²⁾は、リスク比 0.35, 95%信頼区間[0.23, 0.55], $p < 0.00001$ 、Numbers needed to treat (NNT) 25, 95%信頼区間[17, 34]であった。総死亡率⁽²⁾は、リスク比 0.42, 95%信頼区間[0.29, 0.62], $p < 0.00001$ NNT 20, 95%信頼区間[14, 34]であった。

敗血症⁽¹⁾⁽²⁾、静脈栄養期間⁽¹⁾、入院期間⁽¹⁾、体重増加に関しては有意な差を認めなかった⁽¹⁾。

経腸栄養が確立するまでの期間はメタ分析に異質性があり、変量効果モデルを使うと有意差がなかった⁽²⁾。

両方の研究で、超低出生体重児のみを対象とした検討や神経学的予後などの長期的予後の検討は行われていなかった。なお、いずれの研究からもプロバイオティクスとして投与した菌による全身感染の報告はなかった。

科学的根拠のまとめ

極低出生体重児に対するプロバイオティクス投与は、有意に重症 NEC を減少させ、総死亡率を減少させる。一方で NEC に関連した死亡率に関しては有意差を認めていない。短期栄養・成長予後について有意差を認めない。

より有効な菌種・投与量・投与方法について検討した研究は見いだせなかった。

長期身体成長・神経発達予後について検討した研究は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

プロバイオティクス投与は、重症 NEC を減らし、総死亡率も減らすが、NEC に関連した死亡率には有意差はなく、死亡率の減少が NEC の減少によるものかどうかは明らかではない。対象とされる患者は Alfaleh らの研究⁽¹⁾では在胎週数、出生体重とも大きな幅があるが、Deshpande らの研究⁽²⁾では極低出生体重児を対象としており、極低出生体重児の NEC の予防目的にプロバイオティクスは奨められると考えられた。ただし、早産児ではないが、新生児におけるプロバイオティクスの菌による菌血症の症例報告もあり、有害事象の検討は十分とは言えず、推奨の強さはグレード B とした。長期的予後に関する検討やより有効な菌種、投与量、投与方法の検討は不十分であり、推奨として検討しなかった。

参考文献

1. Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD005496.
2. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics.* 2010 May;125(5):921-30. Epub 2010 Apr 19.