

付属資料 2. 構造化抄録

1.母体ステロイド投与

Clinical Question.1

英語タイトル

Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth.

著者名

Roberts D, Dalziel S

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19; 3:CD004454.

日本語タイトル

切迫早産の母体に対しての胎児肺成熟目的での母体ステロイド投与

目的

切迫早産の母体に対してのコルチコステロイドの投与が胎児や新生児の予後の対してどのような影響を及ぼすかについて検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

CENTRAL、MEDLINE、handsearch にて文献を集めた。

対象患者

切迫早産の母体

暴露要因(介入・危険因子)

母体ステロイド投与(ベタメタゾン、デキサメサゾン、ハイドロコルチゾンの投与)とプラセボ群(あるいは無治療群)と比較した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

Primary outcome

母体の死亡、絨毛膜羊膜炎、敗血症。胎児・新生児の死亡、RDS、中等症・重症の RDS、CLD、脳室内出血、重症脳室内出血、出生体重、長期予後として小児期の死亡、神経発達予後

結果

母体 3885 例、新生児 4269 例を含む 21 編の研究に関して検討した。

1) 母体ステロイド投与群と非投与群の比較

Primary outcome に関して

母体死亡(RR0.98, 95%CI:0.06-15.50)、絨毛膜羊膜炎(RR0.91, 95%CI:0.70-1.18)、敗血症の有無(RR1.35, 95%CI:0.93-1.95)に関して有意差は認められなかった。

母体ステロイド投与群では胎児・新生児死亡は有意に減少(RR0.77, 95%CI:0.67-0.89)し、これは胎児死亡(RR0.98, 95%CI:0.73-1.30)ではなく、新生児死亡(RR0.69, 95%CI:0.58-0.81)の減少によるものであった。母体ステロイド投与群では RDS(RR0.66, 95%CI:0.59-0.73)、中等症から重症の RDS(RR0.55, 95%CI:0.43-0.71)、IVH(RR0.54, 95%CI:0.43-0.69)、重症 IVH(RR0.28, 95%CI:0.16-0.50)は有意に減少した。CLD(RR0.86, 95%CI:0.61-1.22)、出生体重(fixed weighted mean difference(FWMD))-17.48g, 95%CI:-62.08-27.13g)に関して有意差は見られなかった。小児期の死亡(RR0.68, 95%CI:0.36-1.27)、神経学的後遺症(RR0.64, 95%CI:0.14-2.98)に関して有意差は見られなかった。

Secondary outcome に関して

1 編の研究(Amorim 1999)で母体ステロイド投与群はコントロール群に比べて耐糖能異常をきたしやすい(RR2.71, 95%CI:1.14-6.46)と報告されているが、この研究では児が娩出されるまで1週間に1度ステロイドの反復投与がなされていた。ステロイド投与群とコントロール群の比較で、母体抗生剤投与(RR1.11, 95%CI:0.74-1.67)、抗生剤投与を必要とする母体発熱(RR0.60, 95%CI:0.15-2.49)、分娩後発熱(RR0.92, 95%CI:0.64-1.33)、母体のICU入院(RR0.74, 95%CI:0.26-2.05)、母体高血圧(RR1.00, 95%CI:0.36-2.76)に有意差は見られなかった。

母体ステロイド投与群では NEC(RR0.46, 95%CI:0.29-0.74)、生後48時間以内の感染(RR0.56, 95%CI:0.38-0.85)は減少し、NICU入院中の感染症の疑い(RR0.83, 95%CI:0.66-1.03)も少ない傾向にあった。また母体ステロイド投与群では人工呼吸器管理/CPAPの必要性(RR0.69, 95%CI:0.53-0.90)、人工呼吸器管理/CPAP期間(FWMD-3.47日, 95%CI:-5.08~-0.86日)、酸素投与期間(FWMD-2.86日, 95%CI:-5.51~-0.21日)は有意に減少し、サーファクタント投与も減少する傾向にあった(RR0.72, 95%CI:0.51-1.03)。気胸(RR0.69, 95%CI:0.19-2.47)、Apgar score5 分值<7点(RR0.85, 95%CI:0.70-1.03)、分娩までの期間(FWMD0.23日, 95%CI:-1.86~2.32日)、SGA(RR0.96, 95%CI:0.63-1.44)、視床下部-下垂体機能不全(cortisol FWMD 3.94, 95%CI:3.12-11.00日)に有意差は見られなかった。母体ステロイド投与群ではNICU入院率は有意に低下していた(RR0.80, 95%CI:0.65-0.99)。

母体ステロイド投与群では小児期の神経学的後遺症(RR0.49, 95%CI:0.24-1.00)、CPの発症率(RR0.60, 95%CI:0.34-1.03)は減少していた。小児期の体重(FWMD0.30kg, 95%CI:-0.39-1.00kg)、身長(FWMD1.02cm, 95%CI:-0.26-2.29cm)、頭圍(FWMD0.27cm, 95%CI:-0.08-0.63cm)、呼吸機能(肺活量 FWMD-1.68%,

95%CI: -5.12-1.75%)、収縮期血圧(FWMD-1.60mmHg, 95%CI-4.06-0.86mmHg)、視覚障害(RR0.55, 95%CI0.24-1.23)、聴覚障害(RR0.64, 95%CI:0.04-9.87)、行動・学習障害(RR0.86, 95%CI:0.35-2.09)、知的障害(RR0.86, 95%CI:0.44-1.69)には有意差を見られなかった。

1 編の研究(Liggins 1972b)で、母体ステロイド投与群では 30 歳時の 75g 経口糖負荷試験 30 分後のインスリン分泌が増加(FWMD0.16log insulin units, 95%CI0.04-0.28 log insulin units)すると報告されているが、糖尿病発症率に関して有意差はみられなかった。体重、身長、頭囲、収縮期血圧、視床下部-下垂体機能、コレステロール、思春期発来年齢、学業成績、視覚障害、聴覚障害、知的障害に関して有意差は見られなかった。

2) サブグループ解析

・単胎か多胎かによる母体ステロイド投与群とプラセボ、もしくは非治療群の比較

多胎の母体ステロイド投与群とコントロール群の比較で、CAM(RR0.48, 95%CI0.04-4.49)、胎児死亡(RR0.53, 95%CI:0.20-1.40)、新生児死亡(RR0.79, 95%CI:0.39-0.61)、RDS(RR0.85, 95%CI:0.60-1.20)、IVH(RR0.39, 95%CI:0.07-2.06)、出生体重(FWMD82.36g, 95%CI: -146.23-310.95g)に有意差は見られなかった。リスク比はいずれの解析でも近似しているが、信頼区間が広く対象が少ない。

・ 在胎期間別にみた母体ステロイド投与群とプラセボ、もしくは非治療群の比較

胎児・新生児死亡は在胎 32 週以下の群(RR0.71, 95%CI:0.57-0.88)、在胎 34 週以下の群(RR0.73, 95%CI:0.61-0.94)、在胎 36 週以下の群(RR0.75, 95%CI:0.61-0.94)で有意に減少していたが、在胎 28 週以下(RR0.81, 95%CI:0.65-1.01)、在胎 30 週以下(RR0.86, 95%CI:0.70-1.05)、在胎 34 週以上(RR1.13, 95%CI:0.66-1.96)では有意な減少は見られなかった。在胎 36 週以上の群では胎児・新生児死亡は増加する傾向にあった(RR3.25, 95%CI:0.99-10.66)。

新生児死亡は在胎 32 週以下の群(RR0.59, 95%CI:0.43-0.80)、在胎 34 週以下の群(RR0.69, 95%CI:0.52-0.92)、在胎 36 週以下の群(RR0.68, 95%CI:0.50-0.92)で有意に減少していたが、在胎 28 週以下(RR0.79, 95%CI:0.56-1.12)、在胎 30 週以下(RR0.82, 95%CI:0.60-1.11)、在胎 34 週以上(RR1.58, 95%CI:0.71-3.50)、在胎 36 週以上(RR2.62, 95%CI0.77-8.96)で有意な減少は見られなかった。

RDSは在胎 30 週以下の群(RR0.67, 95%CI:0.52-0.87)、在胎 32 週以下の群(RR0.56, 95%CI:0.45-0.71)、在胎 34 週以下の群(RR0.58, 95%CI:0.47-0.72)、在胎 36 週以下の群(RR0.54, 95%CI:0.41-0.72)で有意に減少していたが、在胎 28 週以下(RR0.79, 95%CI:0.53-1.18)、在胎 34 週以上(RR0.66, 95%CI:0.38-1.16)、在胎 36 週以上(RR0.30, 95%CI:0.33-2.67)で有意な減少は見られなかった。

IVHは在胎 28 週以下の群(RR0.34, 95%CI:0.14-0.86)、在胎 32 週以下の群(RR0.52,

95%CI:0.28-0.99)、在胎 34 週以下の群(RR0.53, 95%CI:0.29-0.95)で有意に減少していたが、在胎 30 週以下(RR0.56, 95%CI:0.29-1.10)、在胎 36 週以下(RR0.56, 95%CI:0.31-1.02)、在胎 34 週以上(RR1.13, 95%CI:0.07-17.92)で有意な減少は見られなかった。

胎児死亡、出生体重、CAM に関して、在胎期間別にみた母体ステロイド投与群とコントロール群の比較で有意差は見られなかった。

・ ステロイド投与から分娩までの時間別にみた母体ステロイド投与群とコントロール群の比較

胎児・新生児死亡は、初回ステロイド投与が分娩前 24 時間以内(RR0.60, 95%CI:0.39-0.94)、分娩前 48 時間以内(RR0.59, 95%CI:0.41-0.86)の群では有意に減少していたが、分娩より 1-7 日前に投与された群(RR0.81, 95%CI:0.60-1.09)、分娩より 7 日以上前に投与された群(RR1.42, 95%CI:0.91-2.23)では有意な減少は見られなかった。

新生児死亡は、初回ステロイド投与が分娩前 24 時間以内(RR0.53, 95%CI:0.0.29-0.96)、分娩前 48 時間以内(RR0.49, 95%CI:0.30-0.81)の群では有意に減少していたが、分娩より 1-7 日前に投与された群(RR0.74, 95%CI:0.51-1.07)、分娩より 7 日以上前に投与された群(RR1.45, 95%CI:0.75-2.80)では有意な減少は見られなかった。

RDS は分娩前 48 時間以内に投与された群(RR0.63, 95%CI:0.43-0.93)、分娩より 1-7 日前に投与された群(RR0.46, 95%CI:0.35-0.60)では有意に減少していたが、分娩前 24 時間以内(RR0.87, 95%CI:0.66-1.15)、分娩より 7 日以上前に投与された群(RR:0.82, 95%CI:0.53-1.28)では有意な減少は見られなかった。

IVH は分娩前 48 時間以内に投与された群(RR0.26, 95%CI:0.09-0.75)では有意に減少していたが、分娩前 24 時間以内(RR0.54, 95%CI:0.21-1.36)、分娩より 1-7 日前に投与された群(RR0.51, 95%CI:0.23-1.13)、分娩より 7 日以上前に投与された群(RR:2.01, 95%CI:1.37-10.86)では有意な減少は見られなかった。

出生体重は分娩より 1-7 日前に投与された群(FWMD-105.92g, 95%CI:-212.52~0.68g)、分娩より 7 日以上前に投与された群(FWMD-147.01g, 95%CI:-291.97~-2.05g)で有意に減少していたが、分娩前 24 時間以内(FWMD46.52g, 95%CI-94.26~187.29g)、分娩前 48 時間以内(FWMD-5.90g, 95%CI:-131.95~120.15g)の群では有意差は見られなかった。

胎児死亡、CAM に関しては、ステロイド投与から分娩までの時間別にみた両群間の比較で有意差は見られなかった。

・ 破水の有無別にみた母体ステロイド投与群とコントロール群の比較

ステロイド投与時に破水している、もしくは破水後 24 時間以上経過している場合において、両群間で母体死亡、CAM、母体敗血症に有意差は見られなかった。

胎児・新生児死亡は、初回ステロイド投与時に破水している場合でも、ステロイド投与群で有意

に減少(RR0.62, 95%CI:0.46-0.82)していたが、ステロイド投与時破水を認め 24 時間以上経過し分娩に至った群(RR0.77, 95%CI:0.51-1.17)、48 時間以上経過し分娩に至った群(RR0.93, 95%CI:0.57-1.51)では有意差は見られなかった。

胎児死亡に関しては初回ステロイド投与時に破水している、もしくは破水後 24 時間以上経過している、破水後 48 時間以上経過している場合、いずれにおいても、両群間で有意差は見られなかった。

RDS に関しては、初回ステロイド投与時に破水している場合(RR0.67, 95%CI:0.55-0.82)、破水後 24 時間以上経過している場合(RR0.68, 95%CI:0.51-0.90)では、有意に減少していたが、48 時間以上経過している場合には有意差は見られなかった(RR0.71, 95%CI:0.36-1.41)。

IVHに関しては、初回ステロイド投与時破水している場合でも有意に減少していたが(RR0.47, 95%CI:0.28-0.79)、破水後 24 時間以上経過している場合(RR0.55, 95%CI:0.16-1.84)、48 時間以上経過している場合(RR0.87, 95%CI:0.18-4.22)では有意差は見られなかった。

出生体重は初回ステロイド投与時破水しており 24 時間以上経過して分娩に至った群、48 時間以上経過して分娩に至った群では有意に減少していたが、初回投与時に破水を認めた群では有意な減少は見られなかった。

初回投与時に PROM を認めている母体での両群間の比較では、分娩後発熱(RR1.00, 95%CI:0.36-2.75)、抗生剤投与を要する発熱(RR0.25, 95%CI:0.03-2.06)の有無に関して有意差を認めなかった。

初回ステロイド投与時に既に破水している場合でも、投与群の方が、CLD(RR0.50, 95%CI:0.33-0.76)、NEC(RR0.39, 95%CI:0.18-0.86)、人工呼吸管理/CPAP 期間(FWMD-3.50 日, 95%CI:-5.12~-1.88 日)、は有意に減少していた。

初回ステロイド投与時に既に破水している場合でも、新生児感染症(RR1.26, 95%CI:0.86-1.85)、生後 48 時間以内の感染症(RR0.96, 95%CI:0.44-2.12)、人工呼吸管理/CPAP の必要性(RR0.90, 95%CI:0.47-1.73)に有意差は見られなかった。

- ・ PIH 症例に関する母体ステロイド投与群とコントロール群の比較

PIH 合併母体に対する母体ステロイド投与は、新生児死亡(RR0.50, 95%CI:0.29-0.87)

RDS(RR0.50, 95%CI:0.35-0.72)、IVH(RR0.38, 95%CI:0.17-0.87)を有意に減少させた。胎児・新生児死亡(RR0.83, 95%CI:0.57-1.20)、胎児死亡(RR1.73, 95%CI:0.91-3.28)、出生体重(FWMD-131.72g, 95%CI:-319.68 ~ 56.24g)、CAM(RR2.36, 95%CI:0.36-15.73)、母体敗血症(RR0.68, 95%CI:0.30-1.52)に関しては有意差を認めなかった。

- ・ ステロイドの種類に関する母体ステロイド投与群とコントロール群の比較

デキサメサゾン、ベタメサゾンは両者ともに、胎児・新生児死亡、新生児死亡、RDS、IVH を有意に減少させた。ベタメサゾン(RR0.56 , 95%CI:0.48-0.65)はデキサメサゾン(RR0.80 , 95%CI:0.68-0.93)に比べて有意に RDS を減少させた。デキサメサゾン、ベタメサゾン投与群は各々、コントロール群に比べて胎児死亡、出生体重、CAM に関して有意差を認めなかった。しかしながらデキサメサゾンは母体敗血症を有意に増加させた(RR1.74 , 95%CI:1.04-2.89)が、ベタメサゾン投与では有意差は見られなかった(RR1.00 , 95%CI:0.58-1.72)。

- ・ 研究が行われた年代別の比較

1970 年代、1980 年代、1990 年代でそれぞれ検討したが、いずれの期間においても母体ステロイド投与はRDS、IVHを有意に減少させた。1970年代、1990年代に関しては胎児・新生児死亡、新生児死亡はステロイド投与群で有意に減少していたが、1980 年代に関しては有意差を認めなかった。いずれの期間においても、胎児死亡、出生体重、母体敗血症、CAM に関しては有意差を認めなかった。

3) Post-Hoc 解析(ステロイドを投与された週数別の解析)

妊娠 30 週～32 週 6 日までの母体に対する母体ステロイド投与は有意に CAM を減少させた(RR0.19 , 95%CI:0.04-0.86)が、妊娠 26 週未満(RR2.18 , 95%CI:0.62-7.69)、26 週～29 週 6 日(RR1.06 , 95%CI:0.55-2.16)、33 週～34 週 6 日(RR0.47 , 95%CI:0.12-1.80)、35 週～36 週 6 日(RR0.18 , 95%CI:0.01-3.36)、36 週以上(no event in 40 women)では有意差は認めなかった。

妊娠 26 週～29 週 6 日までの母体に対する母体ステロイド投与は有意に新生児死亡を減少させたが(RR0.67 , 95%CI:0.45-0.99)、妊娠 26 週未満(RR1.87 , 95%CI:0.61-5.72)、妊娠 30 週～32 週 6 日(RR0.51 , 95%CI:0.23-1.11)、妊娠 33 週～34 週 6 日(RR1.11 , 95%CI:0.49-2.48)、妊娠 35 週～36 週 6 日(RR0.62 , 95%CI:0.06-6.76)、妊娠 36 週以上(RR9.21 , 95%CI:0.51-167.82)では有意差は認めなかった。

妊娠 26 週～29 週 6 日まで(RR0.49 , 95%CI:0.34-0.72)、および妊娠 30 週から 32 週 6 日(RR0.56 , 95%CI:0.36-0.87)、妊娠 33 週～34 週 6 日(RR0.53 , 95%CI:0.31-0.91)の母体に対する母体ステロイド投与は有意に RDS を減少させたが、妊娠 26 週未満(RR2.86 , 95%CI:0.37-21.87)、妊娠 35 週～36 週 6 日(RR0.61 , 95%CI:0.11-3.26)では有意差を認めなかった。

妊娠 26 週～29 週 6 日までの母体に対する母体ステロイド投与は有意に IVH を減少させた(RR0.45 , 95%CI:0.21-0.95)が、妊娠 26 週未満(RR1.20 , 95%CI:0.24-6.06)、妊娠 30 週～32 週 6 日(RR0.23 , 95%CI:0.03-2.20)、妊娠 33 週～34 週 6 日(RR1.11 , 95%CI:0.23-5.40)、妊娠 35 週～36 週 6 日、妊娠 36 週以上では有意差を認めなかった。

妊娠 30 週～32 週 6 日までの母体に対する母体ステロイド投与は有意に出生体重を低下させた(FWMD-190.64g , 95%CI:-359.98~-21.30g)が、妊娠 26 週未満、妊娠 26 週～29

週 6 日、妊娠 33 週～34 週 6 日、妊娠 35 週～36 週 6 日、妊娠 36 週以上では有意差を認めなかった。

胎児・新生児死亡、胎児死亡のみに関しては、母体ステロイド投与が行われた妊娠期間別にみて、両群間で有意差を認めなかった。

- ・ 1 週間毎の反復投与を行った場合と 1 クール投与のみの場合の比較

反復投与群と単回投与群で CAM、母体敗血症、胎児・新生児死亡、胎児死亡、新生児死亡、RDS、IVH に関して有意差を認めなかった。

結論

母体ステロイド投与は在胎 34 週以下の児において、胎児・新生児死亡、新生児死亡、RDS、IVH を有意に減少させる。

ステロイド投与後 7 日以上経って出生した群では胎児・新生児死亡、新生児死亡、RDS、IVH の有意な減少を認めなかった。

母体ステロイド投与後 24 時間以内に分娩に至った症例においても、胎児・新生児死亡、新生児死亡を有意に減少させる。

破水している症例に対しての母体ステロイド投与は母体死亡、CAM、母体敗血症を増加させることはなく、また分娩後発熱、抗生剤投与を要する発熱の有無に関しても有意差を認めない。ステロイド投与により、胎児・新生児死亡、新生児死亡、RDS、IVH、CLD、NEC は有意に減少していた。新生児感染症、生後 48 時間以内の感染症、人工呼吸管理/CPAP の必要性に有意差は認めなかった。

妊娠高血圧症候群合併母体に対する母体ステロイド投与は、新生児死亡、RDS、IVH を有意に減少させ、胎児・新生児死亡、胎児死亡、出生体重、絨毛膜羊膜炎、母体敗血症に関しては有意差を認めなかった。

コメント

出生前ステロイドの有効性を示したレビューである。サブグループ解析などで様々な面から解析されている。

署名

玉置祥子、甲斐明彦

英語タイトル

National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age.

著者名

Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD

雑誌名, 巻:頁

N Engl J Med. 2008 Apr 17; 358(16): 1672-81.

日本語タイトル

超未熟児に対する集中治療

目的

超早産児に集中治療をするかどうかを決定するのはしばしば在胎週数のみに基づいて行われるが、それ以外の要素が未熟児の予後にどのような影響を与えているかを調査した

研究デザイン

後ろ向きコホート研究

セッティング

多施設共同研究、アメリカ

対象患者

Neonatal Research Network の 19 施設。期間は 1998 年 1 月から 2003 年 12 月 31 日。在胎 22 週から 25 週で出生した児で、先天奇形、出生体重 400 g 以下、1000 g 以上、または 97 パーセンタイル以上の児は除外した。

暴露要因(介入・危険因子)

分娩様式、単胎か多胎か、性別、母体ステロイド投与の有無、人種(白人か、黒人か、ラテン系か、それ以外か)、出生体重を記録し、長期予後との関連を後方視的に解析した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

修正 18 か月から 22 か月の間に神経学的予後を評価した。

結果

多変量解析の結果、死亡、死亡か重度の後遺症、神経学的予後不良をアウトカムとして見たときに、出生体重が大きいこと、女児であること、母体ステロイド投与が行われていること、単胎であることが在胎期間が 1 週間延長することと同等の効果があることが分かった。

出生前ステロイドに関しては死亡を減らし(RR 0.55、95% CI 0.45-0.66)、死亡または重度後遺症を減らし(RR 0.54、95% CI 0.44-0.66)、死亡または後遺症を減らす(RR 0.53、95% CI 0.42-0.66)ことが分かった。

結論

出生前ステロイドを投与することは 22 週から 25 週の児であっても長期予後を改善させる効果があることが分かった。その効果は妊娠期間を約 1 週間延長させることとほぼ同等の効果であることが分かった。

コメント

RCT ではなく、コホート研究であるために解釈に注意が必要だが、規模の大きい多施設研究であり、現時点での best available evidence と考えられる。

署名

英語タイトル

Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation.

著者名

Hayes EJ, Paul DA, Stahl GE, Seibel-Seamon J, Dysart K, Leiby BE, Mackley AB, Berghella V.

雑誌名, 巻: 頁

Obstet Gynecol. 2008 Apr; 111(4): 921-6.

日本語タイトル

23 週で修正した児に対しての出生前ステロイドの効果

目的

在胎 23 週で出生した児に対して出生前ステロイドが投与されていれば児の死亡率は減少するかどうかを検討した

研究デザイン

後ろ向きコホート研究

セッティング

1998 年から 2007 年。米国の 3 つの 3 次医療機関

対象患者

3 つの 3 次医療機関で出生した在胎期間 23 週の児を後方視的に検討した。先天奇形、中絶、両親による蘇生拒否の例を除外した 181 例。

暴露要因(介入・危険因子)

母体ステロイド投与されているか(Complete か Partial か)、投与されていないかを検討した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

Primary outcome: 死亡

Secondary outcome: 脳室内出血、壊死性腸炎

結果

181 症例のうち、66 例が分娩室で死亡し、115 例が NICU 入院となった。そのうち 20 例が生存退院した。多変量解析の結果、出生前ステロイドの投与は死亡を減少させ(オッズ比 0.32、95%信頼区間[0.12-0.84])、壊死性腸炎(ステロイド投与群 15.4%、対照群 28.6%、 $p=.59$)や重症脳室内出血(ステロイド投与群 23.1%、対照群 57.1%、 $p=.17$)には統計学的有意差がないことが分かった。

結論

母体ステロイド投与は在胎期間 23 週で出生した児の死亡率を低下させる。特に 2 回ステロイド投与された母体から出生した児では死亡のリスクが 82%減少したことが分かった。

コメント

コホート研究である。

対照が 23 週の児であることを考慮しても、死亡率は高い。

署名

甲斐 明彦

英語タイトル

Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes according to gestational age: a cohort study.

タイトル著者名

Manktelow BN, Lal MK, Field DJ, Sinha SK.

雑誌名, 巻: 頁

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010 Mar; 95(2):F95-8. Epub 2009 Nov 29.

日本語タイトル

週数ごとの母体ステロイド投与と新生児のアウトカム: コホート研究

目的

母体ステロイド投与が新生児のアウトカムに与える影響は在胎期間によってどのような違いがあるのかを検討した

研究デザイン

コホート研究

セッティング

1993 年から 2007 年。多施設(16 施設)共同研究、イギリスのトレント地方

対象患者

在胎 23 週から 32 週で出生した児。

暴露要因(介入・危険因子)

母体ステロイド投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

Primary outcome: NICU からの生存退院

Secondary outcome: NICU 入院期間、人工換気日数、慢性肺疾患の有無

結果

在胎期間が 24 週から 29 週と 32 週の児では死亡率が統計学的に有意に改善していた。在胎 23 週の児では死亡率の減少を認めたが、統計学的有意差はなかった(ステロイド群 79.4%、非

投与群 89.3%、 $p=.068$)。

出生前ステロイドと NICU 入院期間、人工換気日数、慢性肺疾患の有無には統計学的な関連を認めなかった。

結論

出生前ステロイドにより在胎 24 週から 29 週、32 週の間では死亡率の減少を認めた。

在胎 23 週の間においても統計学的有意差はないものの、死亡率の減少を認めた。

コメント

出生前ステロイドは超早産児の死亡率を改善させる効果が期待される。コホート研究である

署名

甲斐 明彦

英語タイトル

Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22-23 weeks of gestation.

著者名

Mori R, Kusuda S, Fujimura M.

雑誌名, 巻: 頁

(in preparation).

日本語タイトル

母体ステロイド投与は在胎 22-23 週の超早産児の生存率を改善する

目的

母体ステロイド投与が在胎 24 週未満の超早産児の予後を改善するか否かを検討する

研究デザイン

後ろ向きコホート研究

セッティング

2003 年から 2007 年、日本の総合周産期母子医療センター、多施設共同研究

対象患者

NRN のデータベースに登録されている極低出生体重児

暴露要因(介入・危険因子)

母体ステロイド投与を行っているか否か (ステロイドの種類、投与の時期、投与回数は問わない)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

新生児死亡、退院時死亡、RDS、サーファクタント投与の有無、CLD、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、酸素投与期間

結果

解析の対象となった児は 11607 例、うち母体ステロイド投与は 4840 例、非投与は 6767 例であった。

母体ステロイド投与群は非投与群に比べて有意に、母体年齢が高く、単胎、母体糖尿病、母体高血圧、院外出生の児は少なかった。男児、前期破水、帝王切開症例は母体ステロイド投与群の方が有意に多かった。アプガースコア 1 分 7 点未満、5 分 7 点未満の児は母体ステロイド投与群の方が有意に少なかった。出生体重はステロイド投与群の方が有意に小さかった。

新生児死亡、退院時死亡、RDS、サーファクタント投与の有無、CLD、PDA、NEC、IVH、重症 IVH の罹患率、酸素投与期間に関して、在胎週数別(22-23 週、24-25 週、26-27 週、28-29 週、30-31 週、32-33 週)に、母体ステロイド投与群と非投与群を比較した。

RDS は母体ステロイド投与群の方が有意に少なく(オッズ比(OR) 0.91、95%信頼区間[0.83-0.99])、在胎期間別にみると、在胎 24-25 週(OR 0.77、95%信頼区間[0.60-0.98])、在胎 28-29 週(OR 0.81、95%信頼区間[0.68-0.96])の児で有意に少なかった。

サーファクタントの使用は、在胎 28-29 週の児で有意に少なかった(OR 0.84、95%信頼区間[0.71-0.99])。

IVH は母体ステロイド投与群の方が有意に少なく(OR 0.75、95%信頼区間[0.66-0.84])、在胎期間別にみると、在胎 24-25 週(OR 0.64、95%信頼区間[0.51-0.79])、26-27 週(OR 0.71、95%信頼区間[0.56-0.89])、28-29 週(OR 0.66、95%信頼区間[0.49-0.89])の児で有意に少なかった。

重症 IVH は母体ステロイド投与群の方が有意に少なく(OR 0.57、95%信頼区間[0.47-0.69])、在胎期間別にみると、在胎 24-25 週(OR 0.49、95%信頼区間[0.36-0.67])、在胎 26-27 週(OR 0.57、95%信頼区間[0.39-0.83])、在胎 28-29 週(OR 0.52、95%信頼区間[0.29-0.92])の児で有意に少なかった。

酸素投与期間は母体ステロイド投与群の方が有意に短く、在胎期間別にみると、在胎 24-25 週の児で有意に少なかった。

CLD、NEC、PDA は両群で有意差を認めなかった。

ロジスティック回帰分析にて新生児死亡は、両群に有意差を認めなかった。

退院時死亡について Cox 回帰分析を行ったところ、母体ステロイド投与群の方が有意に死亡危険度は低かった(adjusted hazard ratio(HR) 0.69、95%信頼区間[0.59-0.81])。在胎期間別に検討すると、在胎 22-23 週(HR 0.72、95%信頼区間[0.53-0.97])、24-25 週(HR 0.65、95%信頼区間[0.50-0.86])、26-27 週(HR 0.64、95%信頼区間[0.45-0.91])の児で死亡危険度は有意に低かった。

結論

母体ステロイド投与は、在胎 22-23 週の超早産児の退院時死亡を減少させ、予後を改善する可能性がある。

コメント

コホート研究であるが、日本からのデータである。症例数が多い。

署名

玉置祥子、甲斐明彦

Clinical Question.2

英語タイトル

Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth.

著者名

Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8; (4):CD006764.

日本語タイトル

切迫早産に対しての胎児肺成熟を目的とした出生前ステロイドの種類と投与方法の検討

目的

出生前ステロイドの有用性は認められているが、どのステロイドを使用すべきか、投与量や投与間隔、投与タイミング、投与方法などに関するコンセンサスは得られていない。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

CENTRAL、MEDLINE、handsearch にて文献を集めた。

対象患者

単胎、多胎を妊娠している早産が予想される妊婦

暴露要因(介入・危険因子)

デキサメサゾン、ベタメタゾン、ハイドロコルチゾンなど、使用する出生前ステロイドの種類を比較した。

ステロイドの投与方法(量、投与回数、投与するタイミング、投与経路)を比較した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

妊婦: 死亡率、絨毛膜羊膜炎、敗血症

新生児: 死亡率(胎児死亡・新生児死亡)、RDSの頻度、RDSの重症度、CLD、BPD、IVH、重症IVH、PVL、出生体重、低出生体重

児の長期予後: 死亡、神経学的後遺症(盲、聾、中等度・重度の脳性まひ、発達障害、知的障害)

結果

1. デキサメサゾンとベタメタゾンの比較

母体に対しての影響を直接比較した質の高い研究はなかった。

新生児に対して、デキサメサゾンはIVHの発症率を低下させた(RR 0.44、95%CI 0.21-0.92)が、重症IVHには有意差を認めなかった(RR 0.40、95% CI 0.13-1.24)。RDS(RR 1.06、95% CI 0.88-1.27)、PVL (RR 0.83、95% CI 0.23-3.03)、BPD (RR 2.50、95% CI 0.10-61.34)、周産期死亡(RR 1.28、95% CI 0.46-3.52)、低出生体重児(RR 0.89、95% CI 0.65-1.24)、平均体重(mean difference (MD) 0.01 kg、95% CI -0.11-0.12)などその他のPrimary outcomeに統計学的有意差は認めなかった。

長期予後として、18か月の予後を検討した1編の小規模な研究があったが、デキサメサゾンを投与された児の1人に神経学的後遺症を認めた(RR 1.67、95% CI 0.08-33.75)。

2. 出生前ステロイドの投与経路の比較

デキサメサゾン経口投与と筋肉内投与を比較した一つの研究があった。

経口のデキサメサゾン投与は筋肉内投与に比べて新生児敗血症の発症が増加した(RR 8.48、95%CI 1.11-64.93)。その他のアウトカムでは統計学的有意差を認めなかった。

3. 酢酸・リン酸ベタメタゾンとリン酸ベタメタゾンとの比較

69人を対象にした小さな研究では酢酸、リン酸ベタメタゾンとリン酸ベタメタゾンとの比較で有意差を認めなかった。

結論

デキサメサゾンはベタメタゾンと比較してIVHの頻度を低下させるが、重症IVHには差を認めない。RDS、PVL、BPD、周産期死亡などに関しても差は認めない。

長期予後に関する報告は少なく、質の高い研究は見いだせなかった。

コメント

アウトカムとして検討されている項目が短期予後であり、ステロイドの長期予後に対しての影響が検討されていない。

署名

甲斐明彦

英語タイトル

Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease.

著者名

Crowther CA, Harding JE.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18; (3):CD003935.

日本語タイトル

切迫早産の妊婦に対しての出生前ステロイドの反復投与

目的

出生前ステロイド反復投与の有効性と安全性を検討する

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

CENTRAL、MEDLINE、handsearch にて文献を集めた。

対象患者

単胎、多胎を妊娠している早産が予想され、すでに母体ステロイド投与をされて 7 日以上経過した妊婦。

暴露要因(介入・危険因子)

出生前ステロイドを反復投与された群と、プラセボ、または無治療の群とを比較した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

新生児の RDS、重篤な肺疾患、出生体重、SGA の割合、胎児死亡、新生児死亡、乳児死亡、CLD、IVH、重症 IVH、PVL、重篤な疾患の合併、神経学的後遺症、妊婦の絨毛膜羊膜炎、敗血症

結果

ステロイドの複数回投与は RDS(リスク比 0.82、95%信頼区間[0.72, 0.93])、重症肺疾患(リスク比 0.60、95%信頼区間[0.48, 0.75])の発症頻度を低下させることが分かった(リスク比 0.82、95%信頼区間[0.72, 0.93])。胎児・新生児死亡(リスク比 0.80、95%信頼区間[0.52, 1.23])、CLD(リスク比 0.95、95%信頼区間[0.75, 1.21])、IVH(リスク比 0.96、95%信頼区間[0.71, 1.29])、重症 IVH(リスク比 1.11、95%信頼区間[0.24, 5.24])、PVL(リスク比 0.50、95%信頼区間[0.19, 1.33])の発症には有意差を認めなかった。

母体への影響としては絨毛膜羊膜炎(リスク比 1.23、95%信頼区間[0.95, 1.59])、敗血症(リスク比 0.76、95%信頼区間[0.42, 1.36])の発症に有意差を認めなかった。

結論

複数クール投与を行うことで、1 クールで終了する場合と比較して RDS や重症肺疾患の頻度は低下させるが、胎児・新生児死亡、CLD、IVH、重症 IVH、PVL の発症には有意差を認めなかった。母体に対しての影響に有意差は認めなかった。

コメント

ステロイドの複数回投与に関してのシステマティック・レビューであるが、長期予後に関する影響が検討されている質の高い RCT はなかった。

署名

甲斐明彦

英語タイトル

Review and meta-analysis: Benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids.

著者名

Bevilacqua E, Brunelli R, Anceschi MM.

雑誌名, 巻: 頁

J Matern Fetal Neonatal Med. 2010 Apr; 23(4): 244-60.

日本語タイトル

出生前ステロイドの複数回投与の利益とリスク: 総説とメタアナリシス

目的

妊娠 34 週未満の妊婦に対して出生前ステロイドを投与することは 24 時間から 7 日までは有益であることが示されている。ステロイド投与から 7 日以上経過した妊婦に対してのステロイド複数回投与をすべきかどうかはいまだ不明である。

ステロイド複数回投与のリスクとベネフィットを検討した。

研究デザイン

メタ分析

セッティング

PubMed と The Cochrane Central Register of Controlled Trials の 2 つのデータベースから、RCT を検索した。

対象患者

初回のステロイド投与から 7 日以上経過している切迫早産の妊婦。

暴露要因(介入・危険因子)

複数回のステロイド、またはプラセボの投与。出産前の単回のブースター投与は複数回投与とみなさなかった。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

周産期予後、新生児・乳児の予後。母体の予後。

結果

ステロイドの複数回投与は RDS(RR 0.80、95% CI 0.71-0.89)、PDA(RR 0.74、95% CI 0.57-0.95)、サーファクタントの使用(RR 0.75、95% CI 0.67-0.84)、人工呼吸管理の必要性 (RR 0.84、95% CI 0.77-0.91)を減らし、新生児死亡も減らず傾向にあった(RR 0.88、95% CI 0.77-1.01)。

しかしこの治療は有意な出生体重の減少(WMD -83.01、95% CI -124.47--41.55)、頭囲の減少(WMD -0.35、95% CI -0.52--0.17)と関連しており、出生後ステロイドをより多く使用する傾向(RR 1.39、95% CI 0.99-1.93)があり、絨毛膜羊膜炎も多い傾向があった(RR 1.20、95% CI 0.94-1.51)。

重症 RDS、BPD、IVH、敗血症、NEC、ROP、周産期死亡、在胎期間などは出生前ステロイドの複数回投与と単回投与では差を認めなかった。

結論

複数回のステロイド投与の長期の安全性に関する情報は不十分である。

コメント

評価方法もしっかりしている最新のメタ分析である。

署名

甲斐 明彦

英語タイトル

Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids.

著者名

Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS; ACTORDS Study Group.

雑誌名, 巻: 頁

N Engl J Med. 2007 Sep 20; 357(12): 1179-89.

日本語タイトル

出生前ステロイド反復投与後の2歳時の予後

目的

出生前ステロイドを反復投与することで児の長期予後に対してどのような影響があったかを調べた

研究デザイン

二重盲検ランダム化試験

セッティング

ACTORDS 研究(Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids)として行われた、オーストラリアとニュージーランドの多施設共同研究

対象患者

単胎、双胎、品胎を妊娠していて、妊娠 32 週未満で、7 日以上前にすでに 1 クールのステロイド投与を受けている切迫早産の妊婦。

暴露要因(介入・危険因子)

ベタメタゾン 11.4 mg を 1 回と生食によるプラセボを妊娠 32 週になるまで毎週筋肉内注射。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

Primary outcome: 2 歳時の重度の後遺症なき生存(中等度、または重度の障害のない児の割合)、身長、体重、頭囲

Secondary outcome: 健康状態(再入院、呼吸器疾患による入院や喘息の発症率)、血圧、Child Behavior Checklist による行動評価、神経学的後遺症の発症率、修正 2 歳時の生存数(死産、新生児死亡や退院後死亡の総数)、死亡数と何らかの神経学的後遺症を持った児の総数

982 人の妊婦(胎児数 1146 人)を対象とした。ステロイド反復投与群 489 人、プラセボ群 493 人であった。生存退院は 1090 人で、ステロイド群 2 人、プラセボ群 3 人の計 5 人が 2 歳までに死亡していた。1085 人のうち、1047 人(96%)を 2 歳時に評価できた。

Primary outcome: 重度の後遺症なき生存はステロイド群 84.4%、プラセボ群 81.0%で有意差を認めなかった(adjusted RR 1.04、95%信頼区間 0.98-1.10、adjusted p=0.20)。身長、体重、頭囲の測定値や z スコアに有意差を認めなかった。ステロイドの投与回数と重度の後遺症なき生存や身体計測値にも相関を認めなかった。

Secondary outcome: 再入院率、喘息の発症率、呼吸器疾患によって入院となった率に両群間で有意差を認めなかった。収縮期血圧、拡張期血圧、高血圧の発症率に有意差を認めなかった。ステロイドの反復投与を受けた児が小さくなるという傾向を認めなかった。死亡総数は 61 人(5.3%)で、ステロイド投与群 29 人(5.1%)、プラセボ群 32 人(5.5%)であった。重度の神経学的後遺症の発症率や何らかの後遺症(脳性まひや盲、聾、発達遅滞)の発症率に有意差を認めなかった。発達指数(PDI や MDI)にも両群間で有意差を認めなかった。Child Behavior Checklist による行動評価では、注意力の問題がステロイド群の 31 人(6.0%)、プラセボ群の 17 人(3.2%)に認められ、有意差があった(adjusted RR 1.87、95%信頼区間 1.03-3.42、adjusted p=0.04)。そのほかの内面的な問題、外面的な問題、感情・情緒、不安やうつ、身体的愁訴、ひきこもり、睡眠障害、攻撃的行動などの発症率は両群間に有意差を認めなかった。

結論

出生前ステロイドの反復投与が長期予後に与える影響として、後遺症なき生存や身体計測値には有意差を認めなかった。ステロイド反復投与群では注意力の問題が出てくる率が高かった。

コメント

出生前ステロイドの反復投与に関しての RCT で長期予後までフォローされている。症例数が多く、フォロー率も高い。著者らの結論としては『長期予後を悪化させることなく、短期予後を改善させる』とされている。

署名

甲斐明彦

英語タイトル

National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids.

著者名

Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Malone F, Caritis SN, Mercer B, Harper M, Rouse DJ, Thorp JM, Ramin S, Carpenter MW, Gabbe SG

雑誌名, 巻: 頁

N Engl J Med. 2007 Sep 20; 357(12): 1190-8.

日本語タイトル

出生前ステロイド反復投与後の長期予後

目的

出生前ステロイドを反復投与することで新生児の予後に対してどのような影響があったかを調べた

研究デザイン

二重盲検ランダム化試験

セッティング

2002年、米国、MFMU(Maternal-Fetal medicine Units Network)の多施設共同研究

対象患者

単胎、または双胎を妊娠していて、妊娠23週0日から31週6日で、6-10日前にすでに1クルのステロイド投与(ベタメタゾン12mgを24時間間隔で2回、またはデキサメタゾン6mgを12時間毎に4回投与)を受けている切迫早産のハイリスク妊婦。破水症例は除外した。

暴露要因(介入・危険因子)

ベタメタゾン12mgを24時間毎に2回、毎週投与と生食によるプラセボを筋肉内注射。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

修正24-35ヶ月時のBayley式乳幼児発達検査でのPDI・MDI、体重、身長、頭囲、脳性まひの有無。修正36-42か月時には身体測定とBayley式乳幼児発達検査、修正42か月以降は身体測定。

結果

595名の胎児(495名の妊婦)を対象とし、ステロイド反復投与群299名、プラセボ群295名、出生はステロイド群298名、プラセボ群294名であり、生存退院はステロイド群295名、プラセボ群288名であった。長期フォローできたのはステロイド群248名、プラセボ群238名であり、Bayley発達検査を受けたのはステロイド群235名、プラセボ群230名であった。

在胎期間は両群間で有意差を認めず(ステロイド群 34.9 ± 3.9 週、プラセボ群 35.1 ± 3.7 週、

p=0.74)、出生体重も両群間で有意差を認めなかった(ステロイド群 2204±778 g、プラセボ群 2321±768 g、p=0.08)が、体重が 10%tile 未満の児の割合はステロイド群に多かった(ステロイド群 24.4%、プラセボ群 16.4%、p=0.048)。

長期予後の評価では、体重、身長、頭囲は両群間で有意差を認めなかった。

喘息の既往はステロイド群で少なかった(ステロイド群 8.3%、プラセボ群 14.4%、p=0.05)。

Bayley Score は両群間で有意差を認めなかった(PDI(中央値):ステロイド群 99.0、プラセボ群 96.0、p=0.32、MDI(中央値):ステロイド群 88.0、プラセボ群 87.0、p=0.87)。収縮期血圧(ステロイド群 91.7±13.2 mmHg、プラセボ群 94.6±14.8 mmHg、p=0.16)、拡張期血圧(ステロイド群 57.5±9.9 mmHg、プラセボ群 58.5±11.0 mmHg、p=0.32)に有意差を認めなかった。脳性まひはステロイド群の 6 例(2.9%)、プラセボ群の 1 例(0.5%)に認めた(RR 5.7、95%信頼区間 0.7-46.7、p=0.12)。

結論

出生前ステロイドの反復投与が長期予後に与える影響としては、統計学的有意差は認めなかったが、脳性まひが多い傾向があった。

コメント

出生前ステロイドの反復投与に関する RCT で長期予後までフォローされている。フォロー率も高い。RCT 自体は 495 名登録された時点で反復投与された群の出生体重が小さい傾向があったために中止となっている。

署名

甲斐明彦

英語タイトル

Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics*. 2007 Feb; 119(2):290-8.

著者名

Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, Lehtonen L, Marttila R, Halmesmaki E, Jouppila P, Hallman M; Repeat Antenatal Betamethasone Study Group.

雑誌名, 巻:頁

Pediatrics. 2007 Feb; 119(2):290-8.

日本語タイトル

切迫早産に対する出生前ベタメサゾン 1 回追加投与のランダム化試験

目的

出生前ベタメサゾン 1 回追加投与が、新生児の RDS、重症 IVH を減少させるかについて調べた研究デザイン

二重盲検ランダム化試験

セッティング

2001年5月から2005年3月、フィンランド、5つの大学病院と3つの中央病院の多施設研究対象患者

妊娠 34 週未満の切迫早産で、試験参加の 7 日以上前に出生前ベタメサゾン投与 1 コース (12mg 2 回 24 時間毎) がなされている妊婦。母体の長期ステロイド全身投与、臨床的 CAM、胎児の致死性疾患は除外した。なお、臨床的 CAM を伴わない長期破水は除外基準に含めない。

暴露要因(介入・危険因子)

48 時間以内に分娩に至ることが予測された時点で、追加でベタメサゾン 1 回 12mg 投与を行うか、プラセボの筋肉内注射

主なアウトカム評価(エンドポイント)

Primary outcome: Intact survival(RDS、重症 IVH のない生存)

Secondary outcome: cystic PVL、NEC(grade2 以上)、BPD、PDA

結果

249 例の妊婦を対象とし、うちベタメサゾン投与群は 125 例、プラセボ群 124 例で、出生はベタメサゾン投与群 159 例、プラセボ群 167 例であった。母体年齢はベタメサゾン群の方がプラセボ群に比べ有意に高かった(平均値ベタメサゾン群 32.3 歳 プラセボ群 30.0 歳 $p=0.001$) が、その他、在胎期間、出生体重に有意差は認めず、また分娩後の母体感染症の有無に関しても有意差を認めなかった。

RDS、および重症 IVH を伴わない生存はベタメサゾン群で 48%、プラセボ群で 52%(OR0.84 95%CI0.55-1.30)、在胎 28 週以上の群ではそれぞれ 55%、62%(OR0.73 95%CI0.42-1.28)、後付け解析で、ベタメサゾン追加投与から 1-24 時間で分娩に至った群では、RDS、および重症 IVH を伴わない生存はベタメサゾン群で 41%、プラセボ群で 55%(OR0.57 95%CI0.33-0.99)、追加投与から 24 時間以上経過して分娩に至った群ではそれぞれ 61%、46%(OR1.80 95%CI0.72-4.51)であった。

ベタメサゾン投与群とプラセボ群で、死亡率(OR2.90 95%CI0.75-11.12)、RDS 罹患率(OR1.16 95%CI0.75-1.79)、重症 IVH(OR1.58 95%CI0.44-5.71)の有無に関して有意差を認めなかった。

重症 RDS(サーファクタント投与と 24 時間以上の人工呼吸管理を要する)に関してはベタメサゾン群 44、プラセボ群 36%(OR1.40 95%CI0.90-2.19)で、ベタメサゾン投与群の方が多い傾向にあった。後付け解析で、ベタメサゾン投与から 24 時間以内に分娩に至った群では投与群の方が、サーファクタント投与を要する RDS の割合が有意に高く(OR2.17 95%CI1.22-3.83)、24 時間以上たつて分娩に至った群では有意差を認めなかった。

他、PVL、BPD、NEC、PDA の有無に関しては両群で有意差を認めなかった。

結論

分娩前のベタメサゾン 1 回追加投与は、新生児の RDS を増加させる可能性がある。RDS、重症

IVH を伴わない生存に関しては減少させる可能性がある。

コメント

中間評価にて安全性への配慮から途中で研究中止となっている。

署名

玉置祥子、甲斐明彦

英語タイトル

Two-year follow-up of a randomised trial with repeated antenatal betamethasone.

著者名

Peltoniemi OM, Kari MA, Lano A, Yliherva A, Puosi R, Lehtonen L, Tammela O, Hallman M; Repeat Antenatal Betamethasone (RepeatBM) Follow-Up Study Group.

雑誌名, 巻: 頁

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009 Nov; 94(6):F402-6.

日本語タイトル

出生前ベタメサゾン反復投与のランダム化試験における 2 歳時点での予後

目的

分娩前にベタメサゾン追加投与(12mg 1 回)を行うことで、新生児の 2 歳時点での神経学的予後にどのような影響を及ぼしたか調べた

研究デザイン

二重盲検ランダム化試験

セッティング

2001 年 5 月から 2005 年 3 月、フィンランド、5 つの大学病院と 3 つの中央病院の多施設研究対象患者

妊娠 34 週未満で、試験参加の 7 日以上前に 1 コース目のベタメサゾン投与(12mg2 回 24 時間毎)がなされている切迫早産の妊婦。長期ステロイド全身投与を受けている妊婦、臨床的 CAM と診断された妊婦、胎児の致死性疾患は除外した。なお、臨床的 CAM を伴わない長期破水は除外基準に含めない。

暴露要因(介入・危険因子)

分娩前ベタメサゾン 1 回 12mg の追加投与とプラセボを筋肉内注射。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

修正 2 歳時点での体重、身長、頭囲、脳性まひの有無、Bayley 式乳幼児発達検査(BSID-II)での MDI、Griffiths 発達検査での DQ、言語発達、重症の神経学的後遺症を伴わない生存

結果

ベタメサゾン追加投与(BM)群 125 例、プラセボ群 124 例、計 249 例の妊婦を対象とし、出生

は BM 群 159 例、プラセボ群 167 例、うち BM 群 151 例、プラセボ群 164 例が生存退院した。このうち長期フォローを行えたのは BM 群 120 例、プラセボ群 139 例であり、BSID- II を受けたのは BM 群 88 例、プラセボ群 107 例、Griffiths 発達検査を受けたのは BM 群 83 例、プラセボ群 95 例であった。

修正 2 歳時点の評価では、両群間で、体重、身長、頭囲に有意差を認めなかった。

重症の神経学的後遺症を伴わない生存は BM 群で 98%、プラセボ群で 99% であった。BM 群のうち 2 例、プラセボ群のうち 1 例に脳性まひを認めた (OR 2.38; 95% CI 0.21-26.57)。Griffiths 発達検査では両群間に有意差を認めなかった (DQ (平均値): BM 群 97、プラセボ群 95、 $p=0.11$)。BSID- II でも両群間に有意差を認めなかった (MDI (平均値): BM 群 104、プラセボ群 101、 $p=0.18$)。言語発達に重度の遅れを指摘されたのは BM 群 15%、プラセボ群 17% であった (OR 1.23; 95% CI 0.62-2.41)。

結論

分娩前ベタメサゾン 1 回追加投与は、2 歳時点での、神経学的予後を改善しなかった。2 歳時点での身体発育にも影響を及ぼさなかった。

コメント

2007 年の報告のその後の長期予後に関する検討である。短期予後の改善は見られなかったが、長期予後への悪影響もなかったと考えられる。

署名

玉置祥子、甲斐明彦

2. 新生児蘇生

Clinical Question.3

英語タイトル

Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants.

著者名

McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database of Syst Rev. 2008 ;(1)(CD0004210).

日本語タイトル

早産児 and/or 低出生体重児における出生時の低体温予防のための介入

目的

早産児あるいは低出生体重児の生後 10 分以内に行われる低体温を予防する方法の効果と安全性を評価する。

研究デザイン

ランダム化比較検討試験のシステマティック・レビュー

セッティング

7 編の RCT に対するシステマティック・レビュー

対象患者

生後 10 分以内で低体温予防を受けた 37 週未満、2500g 以下の児。7 編の研究から 400 名
暴露要因(介入因子)

プラスチックラップまたは袋、プラスチックキャップ、ネットキャップ、Skin-to-skin、発熱性マットレス

主なアウトカム評価(エンドポイント)

深部体温、低体温、高体温、院内死亡、病院滞在期間、脳障害、アプガールスコア、ガス値、グルコース値、挿管についての有意差を評価

結果

- 1) 熱喪失の防御(5編): プラスチックラップあるいはバッグ(3編)、プラスチックキャップ(1編)、ストキネットキャップ(1編)プラスチックバッグは28週未満の児で熱の放散を押さえるのに有効だった。(4編223名 体重換算体温差0.68 °C; 95%信頼区間[0.45, 0.91])。ただし28-31週では有効ではなかった。病院滞在期間、および死亡率の改善には不十分な根拠しか認められなかった。その他の検討項目においても有意差となる根拠は認められなかった。ストキネットキャップは熱の放散を押さえるのに効果はなかった。

2) 外部熱源(2編): skin-to-skin (1編), 熱伝導マットレス(1編)

(skin-to-skin:1研究, 31例; リスク比 0.09、95%信頼区間[0.01, 0.64]、熱伝導マット: 1研究, 24例; リスク比 0.30、95%信頼区間[0.11, 0.83])

結論

結論: プラスチックラップ、skin-to-skin care、熱伝導マットはいずれも早産児の体温を保った。しかし、研究の規模が小さく、長期予後の検討がないことから、臨床の実践では確固たる推奨はできない。規模が大きく、質の高いRCTで長期予後の検討をする必要がある。

コメント

結論にもあるように長期的予後の検討がなく、死亡率も有意差がなく、今回の1歳半児のアウトカムを改善するかは不詳である。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/14)

英語タイトル

Heat loss prevention: a systematic review of occlusive skin wrap for premature neonates.

著者名

Cramer K, Wiebe N, Hartling L, Crumley E, Vohra S.

雑誌名, 巻: 頁

J Perinatol 2005;25: 763-9

日本語タイトル

体温喪失予防: 皮膚の密閉によるラップンに関するシステマティック・レビュー

目的

在胎36週未満の早産児における体温喪失を減少させるために皮膚の密閉によるラッピングが有効かどうかを系統的に調べる。

研究デザイン

ランダム化比較検討試験のシステマティック・レビュー

セッティング

3編のRCT(カナダ2編、アメリカ1編)と5編の後方視的対照試験(historical controlled trial: HCT, フランス、スウェーデン、アメリカ) に対するシステマティック・レビュー

対象患者

在胎 36 週未満の児 : RCT 200 名(介入群 95 名:対照群 105 名)、HCT807 名(介入群 180 名:対照群 627 名)

暴露要因(介入因子)

ポリエチレン、ポリウレタン、ポリビニルいずれかで皮膚を密閉しラッピングする

主なアウトカム評価(エンドポイント)

深部体温、低体温、高体温、院内死亡、病院滞在期間、脳障害

結果

熱喪失の防御(8研究):

皮膚をラッピングされた新生児は入院時の体温は RCT のメタ解析において体重平均で 0.63°C高かった(95%信頼区間[0.38, 0.87])。HCT では有意差はなかった(体重換算体温差 0.96 °C; 95%信頼区間[0.66, 1.27] 066-1.27)。死亡率に有意差は認められなかった (RCT: リスク比 0.72, 95%信頼区間[0.36, 1.45]、HCT: リスク比 0.76, 95%信頼区間 [0.51, 1.13])。また他の主要検討項目(院内死亡、病院滞在期間、脳障害)にも有意差は認められなかった。

結論

ラップによる皮膚の密閉は早産児の体温減少を予防する。

コメント

死亡率や主要検討項目に有意差がなく、1 歳半時のアウトカムを改善するかは不詳である。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/14)

英語タイトル

Heat loss prevention (HELP) in the delivery room: a randomized controlled trial of polyethylene occlusive skin wrapping in very preterm infants.

著者名

Vohra S, Roberts R, Zhang B, Janes M, Schmidt B.

雑誌名, 巻: 頁

J Pediatr 2004;145:750-3.

日本語タイトル

分娩室における早産児への体温喪失予防: ポリエチレンラップによる皮膚密閉に関するランダム化比較試験

目的

極早産児の出生後にポリエチレンで閉鎖的に皮膚を密閉することは、従来の乾燥させる方法に比べて、熱損失を軽減できるか、そしてラップを外した後その効果はどうなるのかを調べる。

研究デザイン

コンピューターによるランダム化比較試験

セッティング

カナダの1施設、1999年2月から2000年3月までの期間

対象患者

在胎28週未満の児、介入群28名、対照群27名、計55名

暴露要因(介入因子)

ラジアントウォーマーを使用しながら生後速やかにポリエチレンバッグで包み、その後NRPIに従った蘇生を施行。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

深部体温(NICU入院直後、1時間後)、院内死亡、Apgar score、血液ガス値、グルコース値
結果

NICU入室時の平均直腸温は $36.5 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ 対 $35.6 \pm 1.3^{\circ}\text{C}$ で有意にポリエチレンバッグ群において高かった。ただし1時間後の直腸温では有意差を認めなかった($36.6 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$ vs. $36.4 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$, $P = .4$)。死亡率を含めその他の検討項目では有意差を認めなかった。

結論

在胎28週未満の新生児は、分娩室でポリエチレンバッグに入れることで、その後の低体温ではなく、NICU入院時の体温低下を減少させることができる。

コメント

結論にもあるように長期的予後の検討がなく、死亡率も有意差がなく、今回の1歳半児のアウトカムを改善するかは不詳である。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/14)

英語タイトル

Heat Loss Prevention for Preterm Infants in the Delivery Room.

著者名

Knobel RB, Wimmer JE, Holbert D.

雑誌名, 巻: 頁

J Perinatol 2005;25:304-8.

日本語タイトル

分娩室における早産児への体温喪失予防

目的

在胎29週未満の早産児を分娩室でポリウレタンバッグに入れることで、NICU入院時の体温低下を減少させるか調べる。

研究デザイン

封筒法によるRCT

セッティング

アメリカの3施設、2000年11月から2002年7月までの期間

対象患者

在胎29週未満の児、介入群41名、対照群47名、計88名

暴露要因(介入因子)

ラジアントウォーマー下で生後速やかにポリウレタンバッグ(DeRoyal REF30-5510, sterile isolation transport bag)で包み、その後NRPIに従った蘇生を施行。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

深部体温、院内死亡、病院滞在期間、脳障害、酸素必要期間

結果

NICU入室時の体温が36.4%未満であった比率が44%対70%で有意にポリウレタンバッグ群において少なかった。また平均深部体温は36.5°C対36.0°Cで有意にポリウレタンバッグ群において高かった。分娩室の温度がより高い(26°C)かどうかでサブグループ解析をした場合、分娩室の温度が26°Cより高いWarm群と26°Cより低いCool群で、介入群(Warm群10: Cool群30)、対照群(Warm群18: Cool群29)ともWarm群でNICU入院時の体温は有意に高かった。(対照群 Warm群平均36.3°C、Cool群平均35.8°C、 $p < 0.05$ 。介入群 Warm群平均37.1°C、Cool群平均36.3°C、 $p < 0.004$ 。)

Warm群において介入群では対照群と比べ有意に高かった(対照群 平均36.3°C、介入群 平均37.1°C、 $p < 0.01$)。36.4°C以上だったのはポリウレタンバッグに入れた介入群のみであった。1例のみ高体温(38.1°C)が認められたが他の悪影響は認められなかった。

結論

29週未満の新生児は、分娩室でポリウレタンバッグに入れることで、NICU入院時の体温低下を減少させることができる。分娩室温を調整することで体温減少を予防できるが、ポリウレタンバッグなしでは不十分である。

コメント

結論にもあるように長期的予後の検討がなく、死亡率も有意差がなく、今回の1歳半児のアウトカムを改善するかは不詳である。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/14)

英語タイトル

Increasing ambient operating theatre temperature and wrapping in polyethylene improves admission temperature in premature infants.

著者名

Kent A.L.,Williams J.

雑誌名, 巻:頁

J Paediatr Child Health, 2008;44;325-331.

日本語タイトル

手術室環境温度の上昇とポリエチレンによる皮膚密閉は早産児の入院時体温を改善する。

目的

帝王切開時で出生する 31 週以下の児の入院時体温を手術室環境温度の上昇とポリエチレン密閉によって改善する。

研究デザイン

後方視的コホート研究

セッティング

オーストリアの1施設、①2000年1月から2002年7月までの期間、②2002年10月から2003年、③2004年9月から2005年12月の3期間の比較

対象患者

31週以下の児 156名(期間①28週未満 17名、28-31週 56名、期間②28週未満 15名、28-31週 20名、期間③28週未満 10名、28-31週 38名)

暴露要因(介入因子)

期間②で28週未満の児で手術室環境温を26-28°C、28-31週で25°Cとした。期間③ではさらに出生直後にポリエチレンで首から下を密閉した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

深部体温(NICU 入院直後)、院内死亡、人工呼吸管理日数、酸素投与日数、NEC、感染、頭蓋内出血

結果

28週未満の児において NICU 入室時の平均体温は期間① $35.3 \pm 0.98^\circ\text{C}$ 、期間② $35.9 \pm 1.0^\circ\text{C}$ 、期間③ $37.0 \pm 0.65^\circ\text{C}$ で有意に期間③(手術室環境温を 26-28°C+ポリエチレンバッグ)において高かった($p < 0.0001$)。また28-31週の児においてもNICU入室時の平均体温は期間① $36.3 \pm 0.57^\circ\text{C}$ 、期間② $36.5 \pm 0.44^\circ\text{C}$ 、期間③ $36.6 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で有意に期間③において高かった($p < 0.005$)。ただし死亡率を含めその他の検討項目では有意差を認めなかった。37.5°C以上の体温の児は期間①1/73 (1.3%)、期間②1/35 (2.9%)、期間③4/48 (8.9%)だった。

結論

手術室環境温度の上昇とポリエチレンによる皮膚密閉は早産児の入院時体温を改善する。

これらの介入が予後を改善するかに関してさらなる検討が必要である。

コメント

結論にもあるように長期的予後の検討がなく、死亡率も有意差がなく、今回の1歳半児のアウトカムを改善するかは不詳である。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/14)

Clinical Question.4

Clinical Question.5

英語タイトル

Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth.

著者名

Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, Davis PG.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2005(2):CD002273.

日本語タイトル

出生時の蘇生における空気 vs 酸素。

目的

新生児蘇生において、空気を使用することは 100%酸素を使用することと比べて、死亡率や合併症の発症率を改善するかを検討

研究デザイン

システマティック・レビュー(対象研究は RCT あるいは準 RCT)

セッティング

対象患者

出生時に間欠的陽圧換気を要する新生児(早産児も含む)

暴露要因(介入因子)

蘇生時に空気使用 対 100%酸素使用

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡率、低酸素性虚血性脳症、5 分のアプガースコア、初回啼泣出現時間、持続呼吸出現時間。

生後 5 分の心拍数、蘇生の失敗

結果

5 編の RCT が採用され、対象患児は 1302 人。

2 編の研究は成熟児のみ対象(対象児 41 人、151 人)、他 3 編の研究では対象が出生体重 1000g 以上の児となっており、早産児も含む。そのうち、1 編では 24%のみ早産児(対象児 609 人中 146 人)だが、残りの 2 編では早産児の割合不明(対象児 84 人、431 人)。

5 編ともに、CLD、ROP などのアウトカムに関しては検討されていない。

死亡率は 4 編で検討され対象者 1275 名において有意に空気蘇生群で死亡率が低かった(リスク比 0.71, 95%信頼区間[0.54, 0.94])。自発呼吸出現時間は1編で検討され対象者 106 名において有意に空気蘇生群で自発呼吸出現時間が短かった(リスク比 -1.50, 95%信頼区間[-2.02, -0.98])。第一呼吸が3分以内かどうかを検討した研究は1研究で検討され対象者 605 名において有意に空気蘇生群で有意に 3 分以内に第一呼吸が出現した率が高かった(リスク比 -1.50, 95%信頼区間[-2.02, -0.98])。その他の項目(低酸素性虚血性脳症(リスク比 0.84, 95%信頼区間[0.65, 1.08])、5 分のアプガースコア(リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.60, 1.00])、生後 5 分の心拍数(リスク比 0.40, 95%信頼区間[-2.65, 3.45])、蘇生の失敗(リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.81, 1.14]))について有意差は認められなかった。

結論

空気使用群は、100%酸素使用群と比較して、有意に自発呼吸発現時間が短く、死亡率の有意な低下を認めた。グレード 2 あるいは 3 の HIE の発症率、アプガースコア 5 分値 7 未満の症例の割合に関しても、有意ではないが、空気使用群で減少傾向を認めている。

コメント

5 編すべてで、空気使用群で、蘇生失敗基準を満たした場合は 100%酸素使用によるバックアップ治療を認めている。

対象は主に正期産児であり、早産児の蘇生に対して今回の結果をそのまま当てはめることはできないと考えられる。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/18)

英語タイトル

Room air resuscitation of the depressed newborn: a systematic review and metaanalysis.

著者名

Rabi Y, Rabi D, Yee W.

雑誌名, 巻:頁

Resuscitation 2007 Mar;72(3):353-63.

日本語タイトル

活気のない新生児の空気を使用した蘇生: システマティックレビューとメタアナリシス

目的

仮死のある新生児蘇生において、空気を使用することは 100%酸素を使用することと比べて、1 週間と 1 カ月の時点での死亡率や合併症の発症率を改善するかを検討

研究デザイン・セッティング

システマティックレビュー(対象研究は RCT あるいは準 RCT)

対象患者

出生時に間欠的陽圧換気を要する新生児(早産児も含む)

暴露要因(介入因子)

蘇生時に空気使用 対 100%酸素使用

主なアウトカム評価(エンドポイント)

生後 1 週間と 4 週間での死亡率、低酸素性虚血性脳症を検討

結果

7 編の RCT が採用され、対象患児は 2011 人。

2 編の研究は成熟児のみ対象(対象児 41 人、151 人)、他 5 編の研究では対象が出生体重 1000g 以上の児となっており、早産児も含む。そのうち、1 つの研究では 24%のみ早産児(対象児 609 人中 146 人)だが、残りの4研究では早産児の割合不明。

生後 1 週間の死亡率は 6 編で検討され対象者 11807 名において有意に空気蘇生群で死亡率が低かった(リスク比 0.70, 95%信頼区間[0.50, 0.98])。生後 4 週間の死亡率は 6 研究で検討され対象者 11807 名において有意に空気蘇生群で死亡率が低かった(リスク比 0.70, 95%信頼区間[0.42, 0.94])。低酸素性虚血性脳について有意差は認められなかった(リスク比 0.86, 95%信頼区間[0.65, 1.14])。

結論

空気使用群は、100%酸素使用群と比較して、1 週間、1 か月での死亡率の有意な低下を認めた。グレード 2 あるいは 3 の HIE の発症率に関しても、有意ではないが、空気使用群で減少傾向を認めている。

コメント

7 編すべてで、空気使用群で、蘇生失敗基準を満たした場合は 100%酸素使用によるバックアップ治療を認めている。

対象は主に正期産児であり、早産児の蘇生に対して今回の結果をそのまま当てはめることはできないと考えられる。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/18, 修正 2010/11/18)

英語タイトル

Resuscitation of preterm neonates by using room air or 100% oxygen.

著者名

Wang CL, Anderson C, Leone TA, Rich W, Govindaswami B, Finer NN.

雑誌名, 巻:頁

Pediatrics, 2008, 121: 1083-9.

日本語タイトル

空気または 100%酸素を使用した早期産児の蘇生

目的

在胎 28-31 週の早期産児において、空気または 100%酸素を使用した場合の蘇生を比較する。

研究デザイン

ランダム化比較検討試験

セッティング

アメリカの 2 施設

対象患者

蘇生処置を要した在胎 23-32 週の新生児

暴露要因(介入因子)

蘇生時に空気使用 対 100%酸素使用

100%群では生後 5 分に右手、もしくは右手掌にパルスオキシメータ(Masimo Radical)の SpO₂ が 95%以上で酸素減量に。(21%群では胸骨圧迫が必要、心拍 60 未満が 30 秒以上、生後 2 分で心拍 100 以上でなければ 100%酸素に。また生後 3 分で SpO₂ 70%、生後 5 分で SpO₂ 80%を超えなければ酸素を 50%とし、30 秒毎に評価し、反応がなければ 25%ずつ増)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次評価:生後 20 分までの酸素飽和度、心拍数、投与酸素濃度、SpO₂ 95 以上の頻度

2 次評価:死亡、脳室内出血(Ⅲ-Ⅳ度)、日齢 36 での酸素投与、人工呼吸管理期間、NCPAP 期間、気胸

結果

酸素蘇生群 23 例(平均在胎 27.6 週;範囲:24-31 週;平均体重:1013g;範囲:495-2309g)と空気蘇生群 18 人(平均在胎 28 週;範囲:25-31 週;平均体重:1091g;範囲:555-1840g)で検討。

空気蘇生群は蘇生クライテリアに従い生後 3 分において全員酸素投与を必要とし、うち 6 人は直接 100%酸素の投与を受けた。酸素飽和度は空気蘇生群において、2-10 分間、有意に低値だった(3 分時酸素飽和度:空気蘇生群 55%、酸素蘇生群 77%)。両群間で、最初の 10 分間の心拍数および 2 次評価に差はなかった。

結論

在胎 28-31 週の早期産児において、空気蘇生では目標とした生後 3 分の SpO₂ 値への到達に失敗した。早期産児への蘇生に空気は推奨されない。

コメント

目標 SpO₂ 値が生後 3 分で 70%、生後 5 分で 80%より高いとき、大抵は補足的酸素投与を要する。しかし、これらの目標が適切かは不明である。また 2 次評価には差がなかったため今回の研究の目的である長期予後に影響するかは不詳である。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/22)

英語タイトル

Oxygen at birth and prolonged cerebral vasoconstriction in preterm infants.

著者名

Lundstrøm KE, Pryds O, Greisen G.

雑誌名, 巻: 頁

Arch Dis Child 1995; 73: F81-F86

日本語タイトル

早産児における出生時の酸素と脳血管収縮の延長

目的

早産児の蘇生に 80%酸素、空気を使用した蘇生について出生後 2 時間での脳血流を比較する。

研究デザイン

ランダム化比較検討試験 (方法は不詳)

セッティング

デンマークの 1 施設 1991 年 9 月 1 日 - 1992 年 8 月 31 日の 1 年間

対象患者

在胎 33 週未満の新生児 (心拍数 80bpm 以下、活気不良、筋緊張低下、持続した、効果的な呼吸の欠如)。染色体異常、先天奇形、週数不詳の児は除外。

暴露要因 (介入因子)

空気 または 高濃度酸素 (80%) で蘇生を開始した。空気群では心拍が正常化しない場合 (具体的数値は不詳) あった場合、30-40% の酸素を開始し、受容できる反応が見られるまで、1 分毎に吸入酸素濃度を 10% ずつ上げた。また、右手に装着したパルスオキシメータ (OXI Radiometer) した。

主なアウトカム評価 (エンドポイント)

SpO₂ 値、1, 5 のアプガースコア、臍帯血 pH、体温、生後 2 時間の脳血流 (CBF)、左室拍出量 (LVO)、平均血圧、血糖値、PCO₂ 値。(脳血流キセノンクリアランスで測定) 2 次アウトカムとして日齢 28 での酸素必要の有無、サーファクタント治療必要症例数、未熟児網膜症、動脈管開存症、壊死性腸炎、頭蓋内出血 (Ⅲ/Ⅳ)、4 週以内の新生児死亡、

結果

酸素群 34 名、80%酸素群 36 名、合計 70 名で検討した。

脳血流量は空気蘇生群で有意に多かった。15.9 (13.6-21.9) ml/100g/min vs 12.3 (10.7-13.8)ml/kg/min)。左室拍出量(LVO)、平均血圧、血糖値、PCO₂ 値に有意差は認められなかったが、空気蘇生群で有意に酸素投与濃度は低く(中央値 0.21(0.21-0.3)vs 0.3 (0.21-0.38))、心拍数は多かった(中央値 158(150-165)vs 150 (140-163))。

空気群で 26.5%が生後 10 分以内に追加酸素を必要とした(0.35、4 名、0.5 5 名)。

2 次アウトカムに有意差は認めなかった。

結論

80%酸素を使用した蘇生は空気と比較して脳血流量を減少させる。

コメント

死亡率を含めた 2 次アウトカムに有意差がなく、また長期的予後の検討がないため、今回の 1 歳半児のアウトカムを改善するかは不詳である。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/22)

英語タイトル

Achievement of targeted saturation values in extremely low gestational age neonates resuscitated with low or high oxygen concentrations: a prospective, randomized trial.

著者名

Escrig R, Arruza L, Izquierdo I, Villar G, Sáenz P, Gimeno A, Moro M, Vento M.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatr; 2008;121: 875-81.

日本語タイトル

極低出生体重児における目標酸素飽和度への到達。前方視ランダム化試験

目的

蘇生を低酸素もしくは高酸素の吸入酸素濃度で開始した場合に、出生後 10 分で(pre-ductal の値が) SpO₂ 85%という目標が達成されたかどうかを比較

研究デザイン

ランダム化比較検討試験 (封筒法)

セッティング

スペインの 2 施設 2005 年 9 月—2007 年 2 月まで

対象患者

在胎 28 週以下の積極的な蘇生が必要な新生児 (HR80bpm 以下、活気不良、筋緊張低下、

持続した、効果的な呼吸の欠如)。染色体異常、先天奇形、週数不詳の児は除外。

暴露要因(介入因子)

低濃度酸素(30%) 対 高濃度酸素(90%)で蘇生を開始し、60 秒から 90 秒ごとに、もし(100bpm 未満の)徐脈があった場合吸入酸素濃度を 10%ずつ上げる。また、右手、もしくは右手掌に装着したパルスオキシメータ(Masimo Radical)の SpO₂ が 85%に達していれば 10%ずつ下げられた。心拍数を第一の指標とし、心拍が 100bpm を超えていた場合、SpO₂ 値単独で判断することなく酸素濃度(FiO₂)調整はせずに待機した。60bpm 以下の徐脈が 30 秒以上持続した場合は 100%酸素に変更した。90%以上の酸素を使用した場合は 90 秒ごとに 10%ずつ減量した。努力呼吸のあった場合、経鼻的持続的陽圧換気(CPAP)を使用し、呼吸努力の増加があった場合は挿管管理とした。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1, 5 のアップガスコア、臍帯血 pH、挿管、CPAP、IPPV(Mask)、吸入酸素濃度、心拍数、SpO₂ 値

結果

低濃度酸素蘇生群 19 名、高濃度酸素蘇生群 23 名で検討した。

4 人(21%)の低濃度酸素蘇生群がすぐ挿管管理となり、5 人(30.4%)の低濃度酸素蘇生群がすぐ挿管管理となった。9 人の低濃度酸素蘇生群が Mask-IPPV 管理となり、13 人の高濃度酸素蘇生群が Mask-IPPV 管理となった。低濃度酸素蘇生群で 6 人(31.5%)が CPAP、4 人(21.0%)が Mask-IPPV 管理、9 名(47.7%)が挿管で NICU 入院となり、高濃度酸素蘇生群で 5 人(21.8%)が CPAP、6 人(26.0%)が Mask-IPPV 管理、12 人(52.2%)が挿管で NICU 入院となった(有意差なし)。状態の安定化までの時間、体温にも有意差は認めなかった。投与酸素濃度は生後 3 分まで有意に高濃度酸素蘇生群で高値だったが、4 分以降は有意差を認めなかった。両者のグループで出生後 5~7 分で SpO₂ 85%までの安定した SpO₂ 値になるまでに、低酸素濃度蘇生群の FiO₂ は段階的に 45%まで増量し、また高酸素濃度蘇生群では段階的に 45%まで減量した。低濃度酸素蘇生群では出生後 10 分、20 分の時点で高濃度酸素蘇生群より空気で人工換気される率が有意に高かった(低濃度酸素 vs 高濃度酸素 10 分:73.7% vs 43.5%, 20 分:84.2% vs 61.0%)。分単位で記録された SpO₂ に有意差を認めず、生後 10 分、20 分でも SpO₂ 値に有意差を認めず、SpO₂ 85%へ到達時間も有意差を認めなかった(低濃度酸素 6.5±1.1 分: vs 高濃度酸素 5.5±0.7 分)。新生児死亡は両群で認めなかったが、入院中低濃度酸素群で 4 名、高濃度酸素群で 3 名が死亡した(共に呼吸障害、IVH のため)。動脈管開在症、壊死性腸炎、脳室内出血、脳室周囲白室軟化症、慢性肺疾患、未熟児網膜症に有意差を認めなかったが、慢性肺疾患(p<0.065)、未熟児網膜症(<0.069)は高濃度酸素蘇生群で多い傾向にあった。

結論

30%と比較的低濃度酸素を用いて超低出生体重児に対して安全に蘇生を行えることがわかった。そして、FiO₂は新生児の酸素需要に応じ調節し酸素投与量を減らすべきである。

コメント

目標とされる SpO₂ とそれに達するまでの時間は任意に決められていたが、不適切ではない。30%低酸素濃度蘇生群の最高使用 FiO₂ は生後 5 分で 0.55±0.20 だった。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/18)

英語タイトル

Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease.

著者名

Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, Roberts LJ 2nd, Arduini A, Escobar JJ, Sastre J, Asensi MA.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatr; 2009;124: e439-49

日本語タイトル

早期産児における低濃度酸素を使用した蘇生は酸化ストレス、炎症、および慢性肺疾患の減少させる

目的

在胎 24 週から 28 週で出生し 30%か 90%酸素濃度を吸引し蘇生された児への有害事象, 酸化ストレスや炎症を減少させることができるかを検討

研究デザイン

ランダム化比較検討試験 (封筒法)

セッティング

スペインの 2 施設 2005 年 9 月—2008 年 3 月まで

対象患者

在胎 28 週以下の積極的な蘇生が必要な新生児 (HR80bpm 以下、活気不良、筋緊張低下、持続した、効果的な呼吸の欠如)。染色体異常、先天奇形、週数不詳の児は除外。

暴露要因(介入因子)

低濃度酸素(30%) 対 高濃度酸素(90%)で蘇生を開始し、目標酸素飽和度(SpO₂)値は生後 5 分で 75%、生後 10 分で 85%とした。生後 60 秒から 90 秒ごとに、もし(100bpm 未満の)徐脈があった場合吸入酸素濃度を 10%ずつ上げる。また、右手、もしくは右手掌にパルスオキシメータ(Masimo Radical)の SpO₂ 値が 85%に達していれば 10%ずつ下げられた。心拍数を第一の指標とし、心拍が 100bpm を超えていた場合、SpO₂ 値単独で判断することなく吸入酸素濃度(FiO₂)調整はせずに待機した。30 秒毎に 10%を超える酸素の減量は避けることとした。

60bpm 以下の徐脈が 30 秒以上持続した場合は 100%酸素に変更した。90%以上の酸素を使用した場合は 90 秒ごとに 10%ずつ減量した。努力呼吸のあった場合、経鼻的持続的陽圧換気 (CPAP) を使用し、呼吸努力の増加があった場合は挿管管理とした。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

出生直後から 30 分までの吸入酸素濃度、心拍数、SpO₂ 値、酸素必要日数、人工呼吸管理日数、CPAP 治療必要日数、サーファクタント治療必要症例数、慢性肺疾患 (BPD)、未熟児網膜症、動脈管開存症、院内感染、頭蓋内出血 (Ⅲ/Ⅳ)、生後 4 週以内の新生児死亡、各酸化ストレスマーカー(血中酸化グルタチオン (GSSG)/ 減少したグルタチオンの比、尿中チロシン、8-酸化デヒドロオキシグアノシン、イソプロスタノールレベル、イソフランの排泄)、血漿中 IL8、TNFα

結果

低濃度酸素蘇生群 37 名、高濃度酸素蘇生群 41 名で検討した。

投与酸素濃度は 5 分までに低酸素濃度蘇生群の FiO₂ は段階的に 55%まで増量し、また高酸素濃度蘇生群では段階的に 55%まで減量した。生後 4 分まで FiO₂ 濃度は有意に高濃度酸素蘇生群で高値だった。心拍数は全計測期間で有意差は認められなかった。SpO₂ 値は両群で有意差なくとも 5 分で 75%、10 分で 85%の目標酸素飽和度を達成した。

臨床所見については低濃度酸素蘇生群では、高濃度酸素蘇生群と比較し、酸素投与 (6 日 vs 22 日 P<0.01)、人工換気管理日数 (13 vs 27 days P<0.01)、CPAP 管理必要日数 (4 日 vs 12 日 p<0.05) が有意に短かった。退院時の BPD の罹患率も低濃度酸素群で有意に低かった (15.4% vs 31.7% P<0.05)。その他の項目 (サーファクタント治療必要症例数、未熟児網膜症、動脈管開存症、院内感染、頭蓋内出血 (Ⅲ/Ⅳ)、4 週以内の新生児死亡) では有意差は認められなかった。日齢 1 と 3 の GSSG/減少したグルタチオンの比×100 は有意に高濃度酸素蘇生群で高値であった。(日齢 1 高酸素濃度蘇生群 13.36±5.25 低酸素濃度蘇生群 8.46±3.87 P<0.01 日齢 3 高酸素濃度蘇生群 8.87±4.40 低酸素濃度蘇生群 6.97±3.11 P<0.05)。酸化ストレスの尿中マーカーは低酸素濃度蘇生群に比べ高酸素濃度蘇生群で有意に高かった。また日齢 3 の GSSG、日齢 7 の尿中イソフラン、O チロシン、そして、8 ヒドロキシ 2 デオキシグアノシンは BPD の罹患と関連性が認められた。血漿中 IL8 は生後 21 日まで高濃度酸素蘇生群で有意に高く、また TNFα も生後 7 日目まで有意に高値だった。

結論

90%と高濃度酸素と比較しても 30%という比較的低濃度酸素を用いても超低出生体重児に対し安全に蘇生をおこなえることがわかった。そして、30%酸素を使用した未熟児の蘇生は 90%酸素を使用した蘇生と比較し、酸化ストレス、炎症、のちの酸素投与、BPD の罹患率を減少させた。

コメント

適切なランダム化試験。30%低酸素濃度蘇生群の最高使用 FiO₂ は生後 5 分で 0.55±0.20 だった。高濃度酸素蘇生群で有意に BPD の発症率が有意に高かった。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/18)

英語タイトル

Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth

著者名

Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, C, Cole TJ, Donath SM, Davis PG, Morley CJ.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatr; 2010;125: e1340-1349

日本語タイトル

出生後の新生児の酸素飽和度(SpO₂)の参照範囲の定義

目的

分娩室で医学的介入を受けなかった新生児の生後 10 分以内の SpO₂ 値の参照範囲の決定

研究デザイン

前向き観察研究

セッティング

2 施設: オーストラリア 1 施設, スペイン 1 施設

対象患者

分娩室で酸素投与、人工換気などの医学的介入を受けなかった新生児

暴露要因(介入因子)

なし(観察研究)。分娩室で酸素投与、人工換気などの医学的介入を受けなかった新生児の右手、もしくは右手掌にパルスオキシメータ(Masimo Radical)のプローブを装着し測定した SpO₂ 値を収集し、パーセンタイルを計算した。

結果

468 名、61650 ポイントの SpO₂ 測定値で検討した。平均在胎週数 38±4 週、出生体重 2970±918 g。生後 1 分の 3, 10, 50, 90, 97 パーセンタイル値は 29%, 39%, 66%, 87%, 92%, だった。2 分では 34%, 46%, 73%, 91%, 95%, 5 分では 59%, 73%, 89%, 97%, 98% だった。SpO₂ 値が 90% を超えるのに必要だった時間の中央値は 7.9 分 (25-75 パーセンタイル: 5-10 分)。早期産児の値は正期産児の値よりも常に低値だった。

TABLE 2 Comparison of SpO₂ Values at 1 to 10 Minutes After Birth for Preterm and Term Births

Time After Birth	SpO ₂ , Median (IQR), %			P
	Preterm Infants	Term Infants	All Infants	
1 min	62 (47–72)	68 (60–77)	66 (55–75)	<.001
2 min	68 (58–78)	76 (65–84)	73 (63–82)	<.001
3 min	76 (67–83)	81 (71–90)	78 (69–88)	<.001
4 min	81 (72–88)	88 (78–94)	85 (76–93)	<.001
5 min	86 (80–92)	92 (83–96)	89 (82–95)	<.001
6 min	90 (81–95)	94 (86–97)	92 (85–96)	<.001
7 min	92 (85–95)	95 (90–97)	94 (88–97)	<.001
8 min	92 (87–96)	96 (92–98)	95 (90–98)	<.001
9 min	93 (87–96)	97 (94–98)	95 (92–98)	<.001
10 min	94 (91–97)	97 (94–98)	96 (92–98)	<.001

Preterm infants were born at <37 weeks and term infants at ≥37 weeks.

結論

これらのデータは生後 10 分の正期産児、および早期産児の生後 10 分までの酸素飽和度の参照範囲を表す。

コメント

早期産児の SpO₂ 値は正期産児の値よりも常に低値である。これらの値はパルスオキシメトリ使用時の目標 SpO₂ 値として参照できる。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/22)

英語タイトル

Oxygen saturation in healthy newborn infants immediately after birth measured by pulse oximetry.

著者名

Toth, B., A. Becker, et al.

雑誌名, 巻:頁

Archives of Gynecology & Obstetrics; 2002; 266: 105-7

日本語タイトル

パルスオキシメータで測定した健常新生児の出生後の酸素飽和度(SpO₂)

目的

経膈分娩で出生した健常新生児において動脈管前後の SpO₂ 値を調査

研究デザイン

前向きコホート研究

セッティング

ドイツの 1 施設

対象患者

経膣分娩で出生し呼吸循環に問題がなく1分アプガースコア8点以上の新生児

暴露要因(介入因子)

なし(観察研究)。対象児に右手と下肢の一方にパルスオキシメータ(Nellcor N-3000)のプロープを装着し、SpO₂ 値が95%以上に到達するまで測定を継続し、動脈管前後のSpO₂ 値を比較した。

結果

50人(35週1名、37週3名、38-43週46名)が対象となった、出生体重2450-4290g(中央値3436g)だった。生後2分でのSpO₂ 値は動脈管前で73%(44-95%)動脈管後で67%と有意に動脈管前で高値だった。生後5分でも有意に動脈管前で高値だったが、生後10分以降動脈管前で高い傾向にあったが有意差は認められなかった。SpO₂ 値が95%以上に到達するは動脈管前で12分(2-55分)動脈管後で14分(3-55分)と有意に動脈管前で早かった。

結論

健康新生児において生後5分の間、動脈管前のSpO₂ 値は有意に高値だった。

コメント

古い機器を使用した研究。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/22)

英語タイトル

Pre-ductal and post-ductal O₂ saturation in healthy term neonates after birth.

著者名

Mariani G, Dik P. B., Ezquer A., Aguirre A., Esteban M. L., Perez C., Fernandez J S., Fustinana C.

雑誌名, 巻:頁

J.Pediatr; 2007;150: 418-421

日本語タイトル

健康正期産児の出生後の動脈管前後の酸素飽和度(SpO₂)

目的

健康正期産児において出生直後に動脈管前後のSpO₂ 値を調査

研究デザイン

前向きコホート研究

セッティング

イタリア 1 施設

対象患者

在胎 37 週以上の新生児。(在胎 37 週未満、仮死のリスクのある児、緊急帝王切開で出生した児、多胎、先天奇形、酸素・人工換気等の蘇生を要した児は除外)

暴露要因(介入因子)

なし(観察研究)。在胎 37 週以上の健常新生児に臍帯クランプ後速やかに右手と下肢の一方にパルスオキシメータ(Masimo Radical)のプロープを装着し、SpO₂ 値を測定し動脈管前後の酸素飽和度を比較した。

結果

110 人が対象となった、平均在胎週数 39 週(SD 1.1), 平均出生体重 3340g(SD 359)だった。SpO₂ 値が測定可能となった時間の中央値は 3 分(四分位間.4-4.1 分)だった。5 分での動脈管前の SpO₂ 値は中央値 90%(四分位間 84-94%), 動脈管後の SpO₂ 値の中央値は 82%(四分位間 76-89%)で生後 15 分の間、有意に動脈管前の SpO₂ 値は高値だった。

結論

健常新生児において生後 15 分の間、動脈管前後の SpO₂ 値の差は有意だった。

コメント

早期産児は除かれた研究。ただし有意に動脈管前の SpO₂ 値は高値だった。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/22)

Clinical Question.6

英語タイトル

Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants.

著者名

Soll RF, Morley CJ.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2001(2):CD000510.

日本語タイトル

早産児への予防的サーファクタント投与 対 選択的サーファクタント投与

目的

呼吸窮迫症候群(RDS)を発症した早産児に対する予防的サーファクタント投与と選択的サーファクタント投与の影響の比較

研究デザイン

システマティック・レビュー(RCTのみ対象)

セッティング

対象患者

早産児(RDSの有無に依らず)

暴露要因(介入・危険因子)

予防的投与:第一呼吸の前か、あるいは、分娩室で挿管直後あるいは安定化してからサーファクタント投与する方法。

選択的投与:RDSを発症してからサーファクタント投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

気胸、PIE、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、BPD、網膜症、新生児死亡、退院前死亡、BPD、新生児死亡、BPD or 死亡。

結果

8 編の RCT を採用。

	RR	95%CI	有意差
気胸	0.62	0.42, 0.89	**
PIE	0.54	0.36, 0.82	**
NEC	1.01	0.73, 1.40	
PDA	0.96	0.85, 1.09	
IVH	0.92	0.82, 1.03	*
重症 IVH	0.84	0.66, 1.06	*
CLD28	0.96	0.82, 1.12	**
新生児死亡	0.61	0.48, 0.77	**
退院前死亡	0.75	0.59, 0.96	**
CLD28 or 死亡	0.85	0.76, 0.95	**
ROP	1.09	0.72, 1.66	
ROP stage2-4	0.97	0.45, 2.10	
以下 30 週未満児のみ対象の 2 次解析			
新生児死亡	0.62	0.49, 0.78	**
CLD28 or 死亡	0.87	0.77, 0.97	**

注釈

* :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** :統計学的に有意差がある。

結論

在胎 29-32 週未満の児に対するサーファクタントの予防的投与は、選択的投与と比較して、気胸、PIE、日齢 28 での CLD、死亡、CLD28 or 死亡を減らす。また、IVH、重症 IVH についても有意ではないが、減少傾向を認めている。その一方で、PDA、NEC、ROP の発症率では有意差を認めない。

コメント

対象は、30 週未満が 5 研究で、それ以外、在胎 29、31、32 週未満が 1 編ずつ。

予防的投与は生直後から生後 10 分以内に投与する研究が多い。

選択低投与は、必要酸素濃度、平均気道内圧などから RDS 発症を判断して投与する研究が多い。選択的投与の基準にばらつきが多い点に注意が必要で、選択的投与は予防投与に比べてサーファクタント投与時期が遅いことも考慮に入れる必要があり、この意味では、“予防投与 対 選択的投与”というよりは、“早期投与 対 後期投与”の意味合いの研究と考えることもできる。特に、現在の日本の現状のような、出生後すぐに胃液のマイクロバブルテストを行って、早期に RDS 高リスク群に投与するという選択的投与の検討はなされていないため、この結果をそのまま日本の現状に適応してよいかどうかは更なる検討を要する。

著者のコメントに、母体ステロイド投与、NCPAP の使用などで、今回示されたサーファクタント予防投与の有意性は少なくなる可能性もあると論じている。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks' gestation.

著者名

Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL, Farrell E, Friss H, et al.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatrics. 1993 Jul;92(1):90-8.

日本語タイトル

在胎 29 -32 週の早産児への仔牛由来サーファクタントの予防投与は、早期の呼吸窮迫症候群 (RDS) 治療的投与よりも有効である。

目的

サーファクタントの予防的投与と早期の RDS 児への治療的投与との有効性の比較。

研究デザイン

多施設 RCT

セッティング

対象患者

在胎 29-32 週の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

予防的投与群: 生後 5 分以内の予防的サーファクタント(calf lung surfactant extract)投与

選択的投与群:軽度のRDS(X線所見、FiO₂ >0.3)を発症した後にサーファクタント投与
主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカム:中等度以上のRDS発症

2 次アウトカム:早産児の合併症

結果

予防的投与群は、選択的投与群と比べて、中等度のRDS発症率が低く(7% VS 12%)、サーファクタントの追加投与の必要性も少なく(5% vs 9%)、生後4日目での人工呼吸器依存あるいは酸素投与の割合が少なく、“CLD28 あるいは新生児死亡”の率が少なかった(5% vs 9%)。予防投与群で、生後1分のアプガースコアが有意に低かったが、生後5分ではその差はなく、仮死関連事象の発生率も変わらなかった。

選択的投与群の経過としては、その60%が挿管され、43%がサーファクタント投与を受け、平均投与時間は生後1.5時間であった。

結論

予防的投与は、選択的投与と比べ、中等度以上のRDS発症率、CLD28 あるいは新生児死亡“が有意に少なかった。

コメント

選択的投与群の43%のみサーファクタントが投与されていないこと、投与時間が約1.5時間であることが、この研究の特徴である。著者らは、これを早期の選択的投与と呼んでいるが、日本でマイクロバブルテストなどを用いて30分以内に投与している施設も多く、それと比べると、生後1.5時間でも遅めの投与と考えられる。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome.

著者名

Yost CC, Soll RF.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD001456.

日本語タイトル

RDSの治療のための早期サーファクタント投与 対 後期サーファクタント投与。

目的

生後2時間以内にRDSのために挿管された新生児への早期サーファクタント投与と後期サーフ

アクタント投与との比較。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象研究は RCT のみ)

セッティング

対象患者

生後 2 時間以内に挿管され人工呼吸器管理されている RDS 発症の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

早期サーファクタント投与: 生後 2 時間以内の投与

後期サーファクタント投与: RDS が明らかになってからのサーファクタント投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス

気胸、PIE、肺出血、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、ROP、CLD28、CLD36、新生児死亡、退院前死亡、サーファクタント投与回数

結果

4 編の研究を採用(3 編が合成サーファクタント使用、1 編は天然サーファクタント使用)。

	RR	95%CI	有意差
気胸	0.70	0.59, 0.82	**
PIE	0.62	0.43, 0.93	**
肺出血	0.99	0.73, 1.34	
PDA	1.03	0.92, 1.15	
NEC	1.08	0.77, 1.51	
ROP \geq stage3	1.06	0.58, 1.91	
全 IVH	1.01	0.30, 3.32	
重症 IVH	0.97	0.83, 1.14	
CLD28	0.97	0.88, 1.06	
CLD36	0.70	0.55, 0.88	**
新生児死亡	0.87	0.77, 0.99	**
退院前死亡	0.90	0.79, 1.01	*
CLD28 or 死亡	0.94	0.88, 1.00	*
CLD36 or 死亡	0.84	0.75, 0.93	**

結論

早期投与群の方が、有意に気胸、PIE、CLD36、CLD36 or 死亡を減らす。CLD28 or 死亡も減る傾向にはある。

どの児が RDS のリスクが高いかという問題は残るが、サーファクタントは早期に投与したほうがよい。

コメント

早期投与群は生後 2 時間以内投与が 2 編、30 分以内、1 時間以内が 1 編ずつ。後期投与群は生後 2 時間以降、2-6 時間、6 時間、18 時間と研究により異なる。

原論文では、合成サーファクタントと天然サーファクタントに分けても解析している。(ただし、そこ

からは、あまり、有用な情報は得られていないので、本構造化抄録からは割愛している)。

署名

諫山哲哉

日本語タイトル

呼吸窮迫症候群に対する人工肺サーファクタントの投与時期の検討 全国多施設共同比較臨床試験.

著者名

嶋田泉司, 小川雄之亮, 奥山和男, 竹内豊, 中村肇, 藤村正哲, et al.

雑誌名, 巻: 頁

日本小児科学会雑誌 F0896A. ; 2002. p. 1251-60.

目的

RDS 発症高リスク児に対するサーファクタントの早期投与と後期投与の比較

研究デザイン

多施設共同 RCT

セッティング

日本の多施設(8 施設)

対象患者

以下を満たす児。

- 1) 出生体重 700g 以上 1300g 未満
- 2) サーファクタント欠乏(初回の胃液のマイクロバブルテスト 10 個未満)
- 3) 生後 30 分以内に人工呼吸器を必要とする
- 4) 生後 30 分以内に頭部超音波ができるところ。
- 5) 保護者から文書による同意

暴露要因(介入・危険因子)

早期投与群は、生後 30 分以内にサーファクタント投与。

後期投与群は、生後 4 時間にサーファクタント投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

RDS 重症化(Ventilatory Index(VI)と動脈肺胞内酸素分圧比(a/ADO₂))、CLD28、酸素投与日数、気胸、PIE、IVH、重症 IVH、PVL、PDA、PDA 結紮術、死亡、人工呼吸器管理日数

結果

1990 年 1 月～1993 年 5 月までの 84 例(予防投与 40 例、後期投与 44 例)。

RDS の重症化評価

VI と a/ADO₂ は、早期投与群では、最初の測定時間(生後 1 時間)から良値で、生後 6 時間以

降は非RDS症例同等の値であった。後期投与群では進行性に悪化し、サーファクタント投与後は有意に改善をしたが、VIは生後24時間まで有意に高値を示した。

CLDとその他の合併症発症

早期投与群が後期投与群と比べて、CLD28(オッズ比 0.2[0.06, 0.6])、CLD36(オッズ比 0.2[0.04, 0.7])ともに有意な減少を認めた。酸素投与日数も有意に短かった(26d vs 41d, $p=0.01$)。

その一方で、出血性肺浮腫は早期投与群で有意に多かった(7/40 vs 2/44, $p=0.04$)。

その他、気胸、PIE、IVH、重症IVH、PVL、PDA、PDA結紮術、死亡、人工呼吸器管理日数などには、有意差を見いだせなかった。

結論

生後30分以内にサーファクタントを投与する早期投与の方が、4時間後に投与する後期投与群と比較して、RDSの重症度の改善が速やかで、CLD28の発症率も低く、酸素投与期間も短かった。一方、出血性肺浮腫が多くなることには注意が必要である。

コメント

この研究の特徴は、対象を胃液のマイクロバブルテストで、サーファクタント欠乏している児(つまりRDSリスク群)に限定している点である。

署名

諫山哲哉

3. 呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療

Clinical Question.7

Clinical Question.8

英語タイトル

Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants.

著者名

Soll RF.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD000511.

日本語タイトル

早産児への天然サーファクタントの予防投与

目的

呼吸窮迫症候群 (RDS) の危険がある早産児に対する予防的な天然サーファクタント気管内投与の有効性の検討

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

対象患者

30 週未満の早産児 (サーファクタント欠乏の有無は問わない)

暴露要因 (介入・危険因子)

予防的な天然サーファクタント (ヒト由来あるいは動物由来) 投与

対 プラセボ (生食あるいは空気) 投与 (サーファクタント投与なし)。

予防投与とは、出生後挿管してすぐの投与。

主なアウトカム評価 (エンドポイント)

気胸、間質性肺気腫、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、BPD、ROP、重症 ROP (stage 2-4)、新生児死亡率、退院までの死亡、BPD あるいは死亡

結果

8 編の RCT を採用した。対象患者 988 人。

	RR	95%CI	有意差
気胸	0.35	0.26, 0.49	* *
PIE	0.46	0.35, 0.60	* *

PDA	1.08	0.94, 1.24	
全 IVH	0.98	0.84, 1.15	
重症 IVH	1.22	0.90, 1.66	
CLD28	0.93	0.80, 1.07	*
新生児死亡	0.60	0.44, 0.83	**
退院前死亡	0.70	0.47, 1.06	*
CLD28 or 死亡	0.84	0.75, 0.93	**
ROP	1.37	0.63, 2.98	
重症 ROP (Stage 2-4)	0.58	0.27, 1.24	

結論

早産児(30 週未満)への天然サーファクタントの予防投与は、気胸、PIE、新生児死亡、CLD28 or 死亡を減少させる。また、CLD28 単独も減少傾向がある。一方で、PDA、ROP の発症率には有意差ない。

コメント

採用論文は、1985-1991 年の論文。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome.

著者名

Sege N, Soll R.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2009(2):CD007836.

日本語タイトル

呼吸窮迫症候群(RDS)児への天然サーファクタント治療投与

目的

RDS を発症した早産児に対する天然サーファクタント投与の有効性の検討

研究デザイン

システマティックレビュー(対象研究は RCT)

セッティング

対象患者

臨床的に、あるいは胸部 X 線所見により RDS と診断された人工呼吸器管理の必要な 37 週未満

の早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

天然サーファクタント(ヒト由来あるいは動物由来)投与

対 プラセボ(生食あるいは空気)投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

気胸、PIE、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、CLD28、ROP、重症 ROP(stage 2-4)、新生児死亡率、退院までの死亡、CLD28 あるいは死亡

結果

13 件の RCT により検討。

	研究	対象患者	RR	95%CI	有意差
気胸	12	1549	0.42	0.34, 0.52	**
PIE	8	1247	0.45	0.37, 0.55	**
肺出血	2	898	1.29	0.77, 2.15	
PDA	13	1605	0.98	0.89, 1.08	
NEC	8	1346	1.13	0.70, 1.82	
全 IVH	10	1473	0.97	0.87, 1.07	
重症 IVH	10	1501	0.93	0.79, 1.10	
新生児死亡	10	1469	0.68	0.57, 0.82	**
退院前死亡	7	421	0.63	0.44, 0.90	**
CLD28	12	1568	0.95	0.84, 1.08	*
CLD28 or 死亡	12	1596	0.83	0.77, 0.90	**
ROP	4	216	0.77	0.41, 1.44	
重症 ROP (Stage 2-4)	2	89	1.34	0.23, 7.67	
視力障害	2	119	0.38	0.02, 8.59	
CP	1	73	0.88	0.34, 2.27	
重度の神経障害 (CP,盲,聾,MR)	1	73	3.30	0.41, 26.78	

結論

RDS を発症した、早産児への天然サーファクタントの投与は、プラセボ投与群と比較して、気胸、PIE、新生児死亡、退院前死亡、CLD28 or 死亡を有意に減少させる。一方で、肺出血、PDA、NEC、IVH、ROP の発症率には有意差ない。CP、重度神経障害に関しても有意差を認めていない。

コメント

なし。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Surfactant replacement therapy with a single post ventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: final analysis of a multicenter, double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. The Surfactant-TA Study Group.

著者名

Fujiwara T, Konishi M, Chida S, Okuyama K, Ogawa Y, Takeuchi Y, et al.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatrics. 1990 Nov;86(5):753-64.

日本語タイトル

RDS を発症した早産児への牛由来サーファクタントの単回投与: 多施設ランダム化比較試験(サーファクタント TA 研究グループ)

目的

RDS を発症した早産児へのサーファクタントの単回投与の有効性の検討。

研究デザイン

二重盲検化ランダム化比較試験(封筒法)。

体重で、層別化(750-1250g と 1250-1749g の 2 群)。

セッティング

多施設、日本

対象患者

出生体重 750g-1749g の AGA 児で、下記条件を満たすもの。

- 1) 臨床的あるいは胸部 X 線における RDS の所見
- 2) サーファクタント欠乏(胃液の Stable Microbubble Test で判定)
- 3) 人工呼吸器管理で、初期蘇生後も、MAP > 7cmH₂O、FiO₂ 0.4 のもの。
- 4) 出生後 6 時間以内に入院し、出生後 8 時間以内に動脈ラインが確保されているもの。
- 5) 最初の頭部エコーで 2 度以上の脳室内出血がない。
- 6) 最初の胸部 X 線で 2 度以上の PIE あるいは気胸がない。

暴露要因(介入・危険因子)

STA 群: サーファクタント TA を気管内投与(120mg/1V あたり生食 4ml で溶解し、4ml/kg 投与)。

対照群: 4ml/kg の空気を気管内投与

(補足: STA 投与方法は、5 方向投与で、仰臥位正面、上体下げて右即臥位、左即臥位、上体居城して、右即臥位、左即臥位の順に投与し、それぞれ、100%酸素で 30 秒ずつ用手換気し、その時の PIP は投与前の設定より 4cmH₂O あげて、回数は 60 回/分、吸気:呼気は 1:1。投与後は、投与前の呼吸器設定にする)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡、CLD28、“死亡 or CLD28”、PIE、気胸、肺出血、PDA、IVH、重症 IVH、NEC、ROP、敗血症。

結果

102 人の参加で、対照群の 2 人が脱落(1 人は先天性敗血症、1 人は生後 11 時間でプロトコールを破った)し、残り計 100 人で検討。

	STA 54 人	Air 46 人	RR	95%CI	有意差
死亡	8	10	0.68	0.29, 1.58	
CLD28	5	11	0.39	0.15, 1.03	*
死亡 or CLD28	13	21	0.53	0.30, 0.93	**
PIE	1	12	0.07	0.01, 0.53	**
気胸	4	18	0.19	0.07, 0.52	**
肺出血	3	3	0.85	0.18, 4.02	
PDA	25	17	1.25	0.78, 2.01	
IVH	11	25	0.37	0.21, 0.68	**
重症 IVH	6	11	0.46	0.19, 1.16	*
NEC	0	1	0.28	0.01, 6.83	
ROP	7	10	0.60	0.25, 1.44	
敗血症	2	1	1.70	0.16, 18.19	

結論

RDSを発症した早産児へのサーファクタントTA単回投与は、死亡あるいはCLD28、PIE、気胸、IVHを有意に減少させる。また、CLD28単独も減少傾向を認めている。

コメント

日本の多施設 RCT で、マイクロバブルテストによりサーファクタント欠乏を診断して、対象となる RDS 児を選定しており、日本の現状に最も近い形となっている。また、使用しているサーファクタントも日本のサーファクタント TA を使用している。原論文では、%差を評価に用いていたため、この構造化抄録では、諫山がリスク比(RR)と 95%信頼区間を算出している。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome. A multi-centre, randomized clinical trial: Comparison of high- versus low-dose of surfactant TA.

著者名

Konishi M, Fujiwara T, Naito T, Takeuchi Y, Ogawa Y, Inukai K, et al.

雑誌名, 巻:頁

European Journal of Pediatrics. 1988;147(1):20-5.

日本語タイトル

新生児の RDS に対するサーファクタント治療～高用量 対 低用量～

目的

2 つの違うサーファクタント投与量の投与効果の比較

研究デザイン

RCT(封筒法)

セッティング

日本の多施設

対象患者

1000g 以上 1500g 未満の人工呼吸器管理を要する AGA 児で、
生後 6 時間以内に FiO₂ 40%以上、MAP 7cmH₂O 以上 (a/ADO₂<0.25)となった児。

暴露要因(介入・危険因子)

Surfactant TA を、低用量群:60mg/kg、高用量群:120mg/kg を 5 回に分けて投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡、BPD、IVH、“BPD or IVH”、気胸、症候性 PDA、“生後 30 日の酸素使用”、生後 30 日での人工換気。

結果

1984 年 6 月～1985 年 2 月の46人を対象(両群 23 人ずつ)。a/ADO₂ は、3～120 時間で有意に高用量群が高値。その他、サーファクタント投与後 6 時間の胸部 Xp 所見も高用量群が有意に改善。合併症の罹患率に関しては、以下。

	低用量群 23 人	高用量群 23 人	P 値
死亡	0	1	0.500
BPD	6	0	0.011
IVH	6	1	0.048

BPD or IVH	11	1	0.001
気胸 or PIE	1	1	0.756
症候性 PDA	9	10	0.500
生後 30 日の酸素使用	10	3	0.024
生後 30 日での人工換気	7	1	0.024

注釈:この研究では、Northway 等の BPD stage3 の胸部 Xp 所見を呈するものを BPD と診断している。

結論

RDS 治療、BPD、IVH 予防のために、サーファクタントは 60mg/kg/回よりは 120mg/kg/回投与したほうが有効である。

コメント

症候性 PDA が問題になる場合は mefenamic acid (Pontal syrup) を使用している。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome.

著者名

Yost CC, Soll RF.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD001456.

日本語タイトル

RDS の治療のための早期サーファクタント投与 対 後期サーファクタント投与。

目的

生後 2 時間以内に RDS のために挿管された新生児への早期サーファクタント投与と後期サーファクタント投与との比較。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象研究は RCT のみ)

セッティング

対象患者

生後 2 時間以内に挿管され人工呼吸器管理されている RDS 発症の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

早期サーファクタント投与: 生後 2 時間以内の投与

後期サーファクタント投与：RDS が明らかになってからのサーファクタント投与
主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス

気胸、PIE、肺出血、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、ROP、CLD28、CLD36、新生児死亡、退院
前死亡、サーファクタント投与回数

結果

4 編の研究を採用(3 編が合成サーファクタント使用、1 編は天然サーファクタント使用)。

	RR	95%CI	有意差
気胸	0.70	0.59, 0.82	**
PIE	0.62	0.43, 0.93	**
肺出血	0.99	0.73, 1.34	
PDA	1.03	0.92, 1.15	
NEC	1.08	0.77, 1.51	
ROP \geq stage3	1.06	0.58, 1.91	
全 IVH	1.01	0.30, 3.32	
重症 IVH	0.97	0.83, 1.14	
CLD28	0.97	0.88, 1.06	
CLD36	0.70	0.55, 0.88	**
新生児死亡	0.87	0.77, 0.99	**
退院前死亡	0.90	0.79, 1.01	*
CLD28 or 死亡	0.94	0.88, 1.00	*
CLD36 or 死亡	0.84	0.75, 0.93	**

結論

早期投与群の方が、有意に気胸、PIE、CLD36、CLD36 or 死亡を減らす。CLD28 or 死亡も減
る傾向にはある。

どの児が RDS のリスクが高いかという問題は残るが、サーファクタントは早期に投与したほうがよ
い。

コメント

早期投与群は生後 2 時間以内投与が 2 研究、30 分以内、1 時間以内が 1 研究ずつ。後期投与
群は生後 2 時間以降、2-6 時間、6 時間、18 時間と研究により異なる。

原論文では、合成サーファクタントと天然サーファクタントに分けても解析している。(ただし、そこ
からは、あまり、有用な情報は得られていないので、本構造化抄録からは割愛している)。

署名

諫山哲哉

日本語タイトル

呼吸窮迫症候群に対する人工肺サーファクタントの投与時期の検討 全国多施設共同比較臨床

試験.

著者名

嶋田泉司, 小川雄之亮, 奥山和男, 竹内豊, 中村肇, 藤村正哲, et al.

雑誌名, 巻:頁

日本小児科学会雑誌 F0896A. ; 2002. p. 1251-60.

目的

RDS 発症高リスク児に対するサーファクタントの早期投与と後期投与の比較

研究デザイン

多施設共同 RCT

セッティング

日本の多施設(8 施設)

対象患者

以下を満たす児。

- 1) 700g 以上 1300g 未満
- 2) サーファクタント欠乏(初回の胃液のマイクロバブルテスト 10 個未満)
- 3) 生後 30 分以内に人工呼吸器を必要とする
- 4) 生後 30 分以内に頭部超音波ができるところ。
- 5) 保護者から文書による同意

暴露要因(介入・危険因子)

早期投与群は、生後 30 分以内にサーファクタント投与。

後期投与群は、生後 4 時間にサーファクタント投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

RDS 重症化(Ventilatory Index(VI)と動脈肺胞内酸素分圧比(a/ADO₂))、CLD28、酸素投与日数、気胸、PIE、IVH、重症 IVH、PVL、PDA、PDA 結紮術、死亡、人工呼吸器管理日数

結果
1990 年 1 月～1993年5月までの84 例(予防投与 40 例、後期投与 44 例)。

RDS の重症化評価

VIとa/ADO₂は、早期投与群では、最初の測定時間(生後1時間)から良値で、生後6時間以降は非RDS症例同等の値であった。後期投与群では進行性に悪化し、サーファクタント投与後は有意に改善をしたが、VIは生後24時間まで有意に高値を示した。

CLD とその他の合併症発症

早期投与群が後期投与群と比べて、CLD28(オッズ比 0.2[0.06, 0.6])、CLD36(オッズ比 0.2[0.04, 0.7])ともに有意な減少を認めた。酸素投与日数も有意に短かった(26d vs 41d, p=0.01)。

その一方で、出血性肺浮腫は早期投与群で有意に多かった(7/40 vs 2/44, p=0.04)。

その他、気胸、PIE、IVH、重症 IVH、PVL、PDA、PDA 結紮術、死亡、人工呼吸器管理日数など

には、有意差を見いだせなかった。

結論

生後 30 分以内にサーファクタントを投与する早期投与の方が、4 時間後に投与する後期投与群と比較して、RDS の重症度の改善が速やかで、CLD28 の発症率も低く、酸素投与期間も短かった。一方、出血性肺浮腫が多くなることには注意が必要である。

コメント

この研究の特徴は、対象を胃液のマイクロバブルテストで、サーファクタント欠乏している児(つまり RDS リスク群)に限定している点である。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants.

著者名

Soll RF, Morley CJ.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2001(2):CD000510.

日本語タイトル

早産児への予防的サーファクタント投与 対 選択的サーファクタント投与

目的

RDS を発症した早産児に対する予防的サーファクタント投与と選択的サーファクタント投与の影響の比較

研究デザイン

システマティックレビュー(RCT のみ対象)

セッティング

対象患者

早産児(RDS のあるなしにかかわらず)

暴露要因(介入・危険因子)

予防的投与: 第一呼吸の前か、あるいは、分娩室で挿管直後あるいは安定化してからサーファクタント投与する方法。

選択的投与: RDS を発症してからサーファクタント投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

気胸、PIE、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、BPD、網膜症、新生児死亡、退院前死亡、BPD、新生

児死亡、BPD or 死亡。

結果

8 つの RCT を採用。

	RR	95%CI	有意差
気胸	0.62	0.42, 0.89	**
PIE	0.54	0.36, 0.82	**
NEC	1.01	0.73, 1.40	
PDA	0.96	0.85, 1.09	
IVH	0.92	0.82, 1.03	*
重症 IVH	0.84	0.66, 1.06	*
CLD28	0.96	0.82, 1.12	**
新生児死亡	0.61	0.48, 0.77	**
退院前死亡	0.75	0.59, 0.96	**
CLD28 or 死亡	0.85	0.76, 0.95	**
ROP	1.09	0.72, 1.66	
ROP stage2-4	0.97	0.45, 2.10	
以下 30 週未満児のみ対象の 2 次解析			
新生児死亡	0.62	0.49, 0.78	**
CLD28 or 死亡	0.87	0.77, 0.97	**

注釈

* : 統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** : 統計学的に有意差がある。

結論

29～32 週未満の児に対するサーファクタントの予防的投与は、選択的投与と比較して、気胸、PIE、日齢 28 での CLD、死亡、CLD28 or 死亡を減らす。また、IVH、重症 IVH についても有意ではないが、減少傾向を認めている。その一方で、PDA、NEC、ROP の発症率では有意差を認めない。

コメント

対象は、30 週未満が 5 研究で、それ以外、29、31、32 週未満が 1 研究ずつ。

予防的投与は生直後～生後 10 分以内に投与する研究が多い。

選択低投与は、必要 FiO₂, MAP などから RDS 発症を判断して投与する研究が多い。選択的投与の基準にばらつきが多い点に注意が必要で、選択的投与は予防投与に比べてサーファクタント投与時期が遅いことも考慮に入れる必要があり、この意味では、“予防投与 対 選択的投与”というよりは、“早期投与 対 後期投与”の意味合いの研究と考えることもできる。特に、現在の日本の現状のような、出生後すぐに胃液のマイクロバブルテストを行って、早期に RDS 高リスク群に投与するという選択投与の検討はなされていないため、この結果をそのまま日本の現状に適用してよいかどうかは更なる検討を要する。

著者のコメントに、母体ステロイド投与、NCPAP の使用などで、今回示されたサーファクタント予防投与の有意性は少なくなる可能性もあると論じている。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks' gestation.

著者名

Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL, Farrell E, Friss H, et al.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatrics. 1993 Jul;92(1):90-8.

日本語タイトル

在胎 29 週-32 週の早産児への仔牛由来サーファクタントの予防投与は、早期の RDS 治療的投与よりも有効である。

目的

サーファクタントの予防的投与と早期の RDS 児への治療的投与との有効性の比較。

研究デザイン

多施設 RCT

セッティング

対象患者

在胎 29-32 週の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

予防的投与群: 生後 5 分以内の予防的サーファクタント(calf lung surfactant extract)投与

選択的投与群: 軽度の RDS(X 線所見、FiO₂ > 0.3)を発症した後にサーファクタント投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

主要アウトカム: 中等度以上の RDS 発症

2 次アウトカム: 早産児の合併症

結果

予防的投与群は、選択的投与群と比べて、中等度の RDS 発症率が低く(7% VS 12%)、サーファクタントの追加投与の必要性も少なく(5% vs 9%)、生後 4 日目での人工呼吸器依存あるいは酸素投与の割合が少なく、“CLD28 あるいは新生児死亡”の率が少なかった(5% vs 9%)。予防投与群で、生後 1 分のアプガースコアが有意に低かったが、生後 5 分ではその差はなく、仮死関連事象の発生率も変わらなかった。

選択的投与群の経過としては、その 60%が挿管され、43%がサーファクタント投与を受け、平均

投与時間は生後 1.5 時間であった。

結論

予防的投与は、選択的投与と比べ、中等度以上の RDS 発症率、CLD28 あるいは新生児死亡
"が有意に少なかった。

コメント

選択的投与群の 43%のみサーファクタントが投与されていないこと、投与時間が約 1.5 時間であることが、この研究の特徴である。著者らは、これを早期の選択的投与と呼んでいるが、日本でマイクロバブルテストなどを用いて 30 分以内に投与している施設も多く、それと比べると、生後 1.5 時間でも遅めの投与と考えられる。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome.

著者名

Soll R, Ozek E.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):CD000141.

日本語タイトル

RDS 予防あるいは治療のためのサーファクタント複数回投与 対 単回投与。

目的

RDS を発症した、あるいはその危険がある早産児に対してサーファクタントの複数回投与と単回投与とで、死亡や合併症への影響を比較する。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象研究は RCT で、3研究を採用)

セッティング

対象患者

RDS を発症した、あるいはその危険がある早産児

暴露要因(介入・危険因子)

サーファクタント複数回投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

気胸、PDA、NEC、IVH(全 IVH、重症 IVH)、BPD、ROP、死亡率

肺出血、PVL、神経発達予後、呼吸器疾患による再入院、気道過敏性疾患

結果

条件にあう 3 研究を採用(2研究は動物由来サーファクタント使用で対象患者 418 人、1研究は合成サーファクタント使用で対象患者 826 人)。

サーファクタントの複数回投与の基準としては、動物由来サーファクタント使用の 2 研究では、初期投与後 12-24 時間後の人工換気+酸素投与(Speer 1992)や、...の場合(Dunn1990)に追加投与。合成サーファクタントを使用した研究(Corbet 1995)では、12 時間後、24 時間後に無条件にサーファクタント追加投与(計 3 回投与)を行っている。

気胸 リスク比 0.70[95%信頼区間 0.52, 0.94] **

動物由来サーファクタント リスク比 0.51[95%信頼区間 0.52, 0.94] **

合成サーファクタント リスク比 0.82[95%信頼区間 0.57, 1.17] *

肺出血 リスク比 1.17[95%信頼区間 0.68, 2.01]

PDA リスク比 1.05[95%信頼区間 0.95, 1.16]

NEC リスク比 0.18[95%信頼区間 0.07, 0.44] **

動物由来サーファクタント リスク比 0.10[95%信頼区間 0.01, 1.72] *

合成サーファクタント リスク比 0.20[95%信頼区間 0.08, 0.51] **

敗血症 リスク比 0.85[95%信頼区間 0.70, 1.04] *

動物由来サーファクタント リスク比 0.66[95%信頼区間 0.41, 1.08] *

合成サーファクタント リスク比 0.90[95%信頼区間 0.73, 1.13]

全 IVH リスク比 0.98[95%信頼区間 0.77, 1.25] (動物由来サーファクタントのみ)

重症 IVH リスク比 0.96[95%信頼区間 0.72, 1.29]

BPD リスク比 1.13[95%信頼区間 0.83, 1.54]

死亡率 リスク比 0.59[95%信頼区間 0.44, 0.78] **

動物由来サーファクタント リスク比 0.63[95%信頼区間 0.39, 1.02] *

合成サーファクタント リスク比 0.56[95%信頼区間 0.39, 0.81] **

BPD or 死亡 リスク比 0.83[95%信頼区間 0.68, 1.01] *

動物由来サーファクタント リスク比 0.80[95%信頼区間 0.57, 1.11] *

合成サーファクタント リスク比 0.84[95%信頼区間 0.66, 1.08] *

この他、長期的神経学的予後や長期的呼吸予後(36 週での CLD、呼吸器疾患での再入院率など)に関しては評価していない。また、複数回のサーファクタント投与による合併症の報告はない。

注釈 * :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** :統計学的に有意差がある。

結論

サーファクタントの複数回投与は単回投与と比較して、気胸と NEC の発症率、死亡率を減少させる。特に、NEC の発症率の減少は合成サーファクタントに顕著である。また、サーファクタントの複

数回投与は、敗血症や“BPD or 死亡”も減少させる傾向がある。BPD の発症率のみでは、差はない。

コメント

なし。

署名

諫山哲哉

日本語タイトル

呼吸窮迫症候群に対する人工肺サーファクタントの投与回数の検討 全国多施設共同比較臨床試験.

著者名

千田勝一, 藤原哲郎, 嶋田泉司, 小西峯生, 小川雄之亮, 奥山和男, et al.

雑誌名, 巻: 頁

日本小児科学会雑誌|F0896A. 日本(JPN); 2002. p. 1241-50.

目的

サーファクタントの複数回投与法が1回投与法と比べてRDSの重症度改善、慢性肺疾患の罹患率の減少につながるかどうかを評価

研究デザイン

RCT(封筒法、4例毎のブロックランダム化)

セッティング

日本の多施設(42施設)

対象患者

下記の条件を満たす児

- 1) 出生体重 700g 以上 1300g 未満
- 2) 中等度以上の RDS ($FiO_2 \geq 40\%$ 、 $MAP \geq 7\text{cmH}_2\text{O}$) で人工呼吸器管理を要する児
- 3) サーファクタント欠乏(出生直後の胃液のマイクロバブルテストで $10 \text{ 個}/\text{mm}^2$ 未満)
- 4) 生後 6 時間以内にサーファクタント投与可能な症例
- 5) 保護者からの文書の同意があるもの

除外基準

母体発熱、72 時間以上経過した前期破水、胃液中白血球数 ≥ 10 個(検鏡 400 倍)あるいはグラム染色で細菌陽性、Apgar5 分値 < 4 点、多発奇形、大奇形、サーファクタント投与前の気胸、気縦隔、PIE、IVH(Ⅱ度以上)

暴露要因(介入・危険因子)

単回投与群: サーファクテンを 700~1000g の児には 1V(100mg/3ml)、1000~1300g の児

には 1.5V 投与。

複数回投与群: 6~12 時間、12~24 時間、24~36 時間、36~48 時間に $VI \geq 0.03$ の時に体重に関係なく 1V 投与。

注釈

VI: Ventilatory Index = $FiO_2 \times MAP / PaO_2$

主なアウトカム評価(エンドポイント)

RDS の重症化評価(VI と a/ADO₂)、CLD28、気胸、PIE、IVH、重症 IVH、PVL、PDA、PDA 結紮術、死亡、人工呼吸器管理日数、酸素投与期間

結果

1990 年 1 月~1992 年 12 月までの 159 例(単回投与 88 例、複数回投与 71 例)。ただし、投与ミス 8 例(両群 4 例ずつ)を除外し、151 例で検討(これを含めて ITT しても結果変わらず)。

RDS の重症化評価

VI と a/ADO₂ は、生後 12 時間以降より単回投与に比較し複数回投与で有意に改善し、その平均値は非 RDS 群と同等の値(それぞれ、0.03 前後、0.50 前後)で推移した。胸部 Xp 所見も生後 24 時間で有意に改善。

CLD とその他の合併症発症

CLD28 発症率は、複数回投与群が単回投与群と比べて有意に低かった(33/79 vs 17/64, $p=0.029$)。その他、気胸、PIE、IVH、重症 IVH、PVL、PDA、PDA、PDA 結紮術、死亡、総管日数、酸素投与期間などには、有意差を認めなかった。

結論

サーファクタントの複数回投与は単回投与と比較して、RDS の重症度を下げ、CLD28 の発症率を下げる。

コメント

サーファクテンは、健康な牛の肺の抽出物から親水性蛋白を除去した後に成分と活性が均一になるように調整されたもの。

Cochrane にも複数回投与と単回投与の比較したシステマティックレビューがあるが、それは英語の研究のみ扱っているため、この研究は採用されていない。

署名

諫山哲哉

Clinical Question.9

英語タイトル

Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease.

著者名

Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, Roberts LJ 2nd, Arduini A, Escobar JJ, Sastre J, Asensi MA.

雑誌名, 巻:頁

Pediatr; 2009;124: e439-49

日本語タイトル

早期産児における低濃度酸素を使用した蘇生は酸化ストレス、炎症、および慢性肺疾患の減少させる

目的

在胎 24 週から 28 週で出生し 30%か 90%酸素濃度を吸引し蘇生された児への有害事象, 酸化ストレスや炎症を減少させることができるかを検討

研究デザイン

ランダム化比較検討試験 (封筒法)

セッティング

スペインの 2 施設 2005 年 9 月—2008 年 3 月まで

対象患者

在胎 28 週以下の積極的な蘇生が必要な新生児 (HR80 以下、活気不良、筋緊張低下、持続した、効果的な呼吸の欠如)。染色体異常、先天奇形、週数不詳の児は除外。

暴露要因(介入因子)

低濃度酸素(30%) 対 高濃度酸素(90%)で蘇生を開始し、目標酸素飽和度値は 5 分で 75%、10 分で 85%とした。60 秒から 90 秒ごとに、もし(100bpm 未満の)徐脈があった場合吸入酸素濃度を 10%ずつ上げる。また、SpO₂ が 85%に達していれば 10%ずつ上げられた。心拍数を第一の指標とし、HR が 100 を超えていた場合、SpO₂ の値単独で判断することなく FiO₂ 調整はせずに待機した。30 秒毎に 10%を超える酸素の減量は避けることとした。60 以下の徐脈が 30 秒以上持続した場合は 100%酸素に変更した。90%以上の酸素を使用した場合は 90 秒ごとに 10%ずつ減量した。努力呼吸のあった場合 CPAP を使用し、呼吸努力の増加があった場合挿管管理とした。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

出生直後から 30 分までの吸入酸素濃度、心拍数、SpO₂ 値、酸素必要日数、人工呼吸管理日数、CPAP 治療必要日数、サーファクタント治療必要症例数、慢性肺疾患(BPD)、未熟児網膜症、動脈管開存症、院内感染、頭蓋内出血(Ⅲ/Ⅳ)、4 週以内の新生児死亡、各酸化ストレスマーカー(血中酸化グルタチオン(GSSG)/ 減少したグルタチオンの比、尿中チロシン、8-酸化デヒドロオキシグアノシン、イソプロスタノールレベル、イソフランの排泄)、血漿中 IL8、TNFα

結果

低濃度酸素蘇生群 37 名、高濃度酸素蘇生群 41 名で検討した。

投与酸素濃度は 5 分までに低酸素濃度蘇生群の吸入酸素濃度は段階的に 55%まで増量し、また高酸素濃度蘇生群では段階的に 55%まで減量した。生後 4 分まで FiO₂ 濃度は有意に高濃度酸素蘇生群で高値だった。心拍数は全計測期間で有意差は認められなかった。SpO₂ 値は両群で有意差なくとも 5 分で 75%、10 分で 85%の目標酸素飽和度を達成した。

臨床所見については低濃度酸素蘇生群では、高濃度酸素蘇生群と比較し、酸素投与(6 vs 22 days P<0.01)、人工換気管理日数(13 vs 27 days P<0.01)、CPAP 管理必要日数(4 vs 12 p<0.05)が有意に短かった。退院時の気管支肺異形成の罹患率も低濃度酸素群で有意に低かった(15.4% vs 31.7% P<0.05)。その他の項目(サーファクタント治療必要症例数、未熟児網膜症、動脈管開存症、院内感染、頭蓋内出血(Ⅲ/Ⅳ)、4 週以内の新生児死亡)では有意差は認められなかった。日齢 1 と 3 の GSSG/減少したグルタチオンの比×100 は有意に高濃度酸素蘇生群で高値であった。(日齢 1 高酸素濃度蘇生群 13.36±5.25 低酸素濃度蘇生群 8.46±3.87 P<0.01 日齢 3 高酸素濃度蘇生群 8.87±4.40 低酸素濃度蘇生群 6.97±3.11 P<0.05)。酸化ストレスの尿中マーカーは低酸素濃度蘇生群に比べ高酸素濃度蘇生群で有意に高かった。また日齢 3 の GSSG, 日齢 7 の尿中イソフラン, O チロシン, そして, 8 ヒドロキシ 2 デオキシグアノシンは慢性肺疾患の罹患と関連性が認められた。血漿中 IL8 は生後 21 日まで高濃度酸素蘇生群で有意に高く、また TNFα も生後 7 日目まで有意に高値だった。

結論

90%と高濃度酸素と比較しても 30%という比較的低濃度酸素を用いても超低出生体重児に対し安全に蘇生をおこなえることがわかった。そして、30%酸素を使用した未熟児の蘇生は 90%酸素を使用した蘇生と比較し、酸化ストレス、炎症、のちの酸素投与、慢性肺疾患(BPD)の罹患率を減少させた。

コメント

適切なランダム化試験。30%低酸素濃度蘇生群の最高使用 FiO₂ は生後 5 分で 0.55±0.20 だった。高濃度酸素蘇生群で有意に慢性肺疾患の発症率が有意に高かった。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/18)

英語タイトル

Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants.

著者名

Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):CD001077.

日本語タイトル

酸素制限群と酸素寛容群による早産児の予後

目的

酸素投与戦略の違い(酸素制限群 対 酸素寛容群)が、早産児の死亡率、罹患率(ROP、CLD)、成長・発達予後に与える影響を評価すること。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象研究は、RCT あるいは準 RCT)

セッティング

6編の研究を採用。5編の研究は、1951年～1969年に行われた研究で、早期新生児期(生後1週間以内)にエントリー。1編の研究のみ、1996-2000年に行われた研究で、後期新生児期(生後3週間以上)にエントリー。

対象患者

早産児あるいは低出生体重児

暴露要因(介入・危険因子)

酸素制限群(restricted) 対 酸素寛容群(liberal)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1) 早期新生児期

死亡率、Vascular RLF、Cicatrical RLF、死亡と Vascular RLF の複合転帰、死亡あるいは Cicatrical RLF の複合転帰

* RLF(retrolental fibroplasia)分類は、現在の ROP の分類とは幾分異なっていて、血管性 RLF は Grade1、2、癬痕性 RLF は RLF Grade3 で ROP の Stage3 ないし 4 にあたり、ROP stage5 は全盲にあたる。

2) 後期新生児期は Askie 2003 の研究一つだけが該当、後期新生児期に関しては Askie2003 構造化抄録を参照のこと

結果

早期新生児期では、酸素制限群と酸素寛容群との比較で、死亡率(26% vs 21%、リスク比 1.23、95%信頼区間(0.80、1.90)、 $P=0.35$)に有意差を認めなかった。しかし、酸素寛容群で全血管性 RLF(24% vs 62%、 $P<0.00001$)、重症血管性 RLF(9% vs 23%、 $P=0.018$)、全 Cicatrical RLF(6% vs 22%、 $P=0.001$)、重症 Cicatrical RLF(4% vs 18%、 $P<0.001$) の発症率の有意な増加が報告された。血管性 RLF と死亡の複合転帰には有意差を認めた(45% vs 74%、 $P<0.00001$)が、癬痕性 RLF との複合転帰には有意差を認めなかった。

結論

早期新生児期の酸素投与方法に関して、1951年～1969年に行われた5編の研究が対象となり、

メタアナリシスが行われた。酸素寛容群にROP発症率の有意な増加を認めしたが、死亡率に有意差を認めなかった。しかしながら、慢性肺疾患や長期予後に関する検討は行われていない。

生後3週間以降の後期新生児期を対象とする研究は2003年に報告されたAskieらの研究のみであった(詳細はAskie2003を参照のこと)。

コメント

早期新生児期の酸素投与方法に関しては、1970年以前に行われた古い研究のメタアナリシスしかないが、両群間に死亡率の有意差を認めない。一方、酸素寛容群にROP発症率の有意な増加を認めている。ただし、慢性肺疾患に関する検討はなく、その点に関しては質の高い科学的根拠はない。

署名

諫山哲哉 千葉洋夫

英語タイトル

Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants.

著者名

SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network.

雑誌名, 巻: 頁

N Engl J Med. 2010 May 27;362(21):1959-69. Epub 2010 May 16.

日本語タイトル

超早産児の SpO₂ 目標値

目的

低い SpO₂ 目標値で酸素療法を行うことが慢性肺疾患の発症、1歳6ヶ月時の後遺症なき生存の改善につながるかどうかを検討

研究デザイン

ランダム化多施設共同研究(置換ブロック法。施設、在胎週数(26週未満と26週以上)に層別化。封筒法で出生前に振り分け。多胎は同じグループに振り分け)

セッティング

NICHD Neonatal Research Network に属する施設

対象患者

胎24週0日から27週6日までの超早産児 1316人

暴露要因(介入・危険因子)

生後2時間以内から修正36週まで、もしくはRoom airになるまで

低 SpO₂ 群(SpO₂ 85-89%) 対 高 SpO₂ 群(SpO₂ 91-95%)

両群で SpO₂ 値の実測値を 3% ずらすことで、パルスオキシメーターの表示が 88-92% になるようにして、盲検化された。ただし、実測値が 84% 未満、96% 以上の時は、パルスオキシメーターの表示が徐々に実測値に戻るよう設定されている。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

CLD36(修正 36 週時の酸素依存度)、退院時死亡率、CLD36 と退院時死亡率の複合転帰。

重症 ROP、重症 ROP と死亡率の複合転帰

結果

低 SpO₂ 群で、CLD36 単独では有意差に減少した(37.6% vs 46.7%、RR 0.82、95%CI 0.72-0.93、P=0.002)が、退院時死亡率が有意に高く(19.9% vs 16.2%、RR 1.27、95%CI 1.01-1.60、P=0.04、NNH 27)、CLD36 と退院時死亡率の複合転帰では有意差を認めなかった(48.5% vs 54.2%、RR 0.91、95%CI 0.83-1.01、P 値は不明だが有意差なし)。

低 SpO₂ 群では重症 ROP は有意に少ない(8.6% vs 17.9%、RR 0.52、95%CI 0.37-0.73、P<0.001、NNT 11)が、重症 ROP と死亡率では有意な減少はなし(28.3% vs 32.1%、RR 0.90、95%CI 0.76-1.06、P=0.21)。

死亡原因として RDS、感染症、NEC、BPD、中枢神経損傷、未熟性の検討が行われ、いずれも有意差はなく、原因は特定されなかった。その他、PDA、IVH、NEC、敗血症、エアリークに有意差を認めなかった。

1 歳時の死亡率は低 SpO₂ 群で高い傾向を認めたが、有意差は認めなかった(P=0.07)

1 歳半での神経学低予後についての評価はなく、他の長期予後についての検討はなし。

結論

より低い SpO₂ 目標値(85-89%)により酸素療法を行うことで、重症 ROP、CLD36 の頻度は有意に減少したが、退院時死亡率が有意に高かった。“重症 ROP と死亡率”や“CLD36 と死亡率”などの複合転帰は、いずれも有意差を認めなかった。

RR: リスク比

95%CI: 95%信頼区間

NNH: Number Needed to Harm

NNT: Number Needed to Treat

コメント

SpO₂ 上限値を 90% 未満とする、より低い SpO₂ 目標値で管理することは、CLD や重症 ROP が減少させるが、死亡率が上昇する危険性があり、SpO₂ 上限値を 90% 未満にすることを推奨することができない。NNH、NNT の値から推定すると、2 人の患児の重症 ROP を予防する球に、1 人の患児が死亡してしまうということになる。

本研究は、2 by 2 factorial design の研究で、本 RCT と並行して、同じ対象者に対して、生後早期からの CPAP 管理を行った群とサーファクタント投与しての CMV 群とを比較する RCT を行って

いる。

署名

千葉洋夫

英語タイトル

Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants.

著者名

Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, et al.

雑誌名, 巻: 頁

N Engl J Med. 2003 Sep 4;349(10):959-67.

日本語タイトル

超未熟児の酸素飽和度(SpO₂)目標値と発達予後

別名: BOOST trial: The randomized, multicenter Benefits of Oxygen Saturation Targeting trial

目的

標準的な SpO₂ 管理目標値より高い SpO₂ 管理目標値にすることが、超早産児の長期的成長発達予後に与える影響を調べる。二次的な目的として、高い SpO₂ 管理目標値が患児や両親に与えるその他の身体的心理的影響を調べる。

研究デザイン

二重盲検ランダム化試験

セッティング

オーストラリアの 8 施設

対象患者

在胎 30 週未満の児で、修正 32 週時点でも酸素依存性の児。358 人。

暴露要因(介入・危険因子)

修正 32 週以降の SpO₂ 管理目標値として、標準 SpO₂ 群(SpO₂ 91-94%) 対 高 SpO₂ 群(SpO₂ 95-98%)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

CLD36

全 ROP、重症 ROP、ROP 手術(ablative retinal surgery)

修正 38 週、修正 12 か月時点での体重、身長、頭囲など

修正 12 か月での主要発達障害(全盲、脳性麻痺、精神発達遅延(Griffiths Mental Developmental Scales の GQ で測定))

結果

両群間で、修正38週、修正12か月時点での体重、身長、頭囲などに有意差なし。修正12か月での主要発達障害(全盲、脳性麻痺、精神発達遅延(Griffiths Mental Developmental ScalesのGQで測定))に関して両群間に有意な差を認めなかった。高SpO2群と比べて、標準SpO2群はCLD36の減少(46% vs 64%、リスク比1.40、95%信頼区間(1.15,1.70)、 $P<0.001$)、在宅酸素療法の減少(30% vs 54%、リスク比1.78、95%信頼区間(1.20, 2.64)、 $P<0.004$)、酸素投与期間の短縮(18日 vs 40日、 $P<0.001$)を認めた。ただし、両群間で人工呼吸管理期間には差を認めなかった(14日 vs 14日)。尚、対象を在胎28週未満の児(256人)に限って分析しても同様の傾向であった。

全未熟児網膜症(ROP)、重症ROP、ROP手術(ablative retinal surgery)で両群間に有意差を認めなかったが、ROP手術に関しては若干標準SpO2群に多い傾向を認めた(20% vs 11%、リスク比0.54、95%信頼区間(0.27, 1.10)、 $P=0.09$)。ROP手術を受けた児はすべて在胎28週未満の児で、対象をそれらの児に限定すると、さらに標準SpO2でのROP手術の多い傾向が強くなる(リスク比0.52、95%信頼区間(0.26, 1.03))。

結論

修正32週以降のSpO2管理目標値として、標準SpO2群は、高SpO2群と比べて、CLD36の減少、在宅酸素療法の減少、酸素投与期間の短縮を認めたが、修正12か月時点での成長・発達指標に関しては有意差を認めなかった。また、有意ではないが、標準SpO2群にROP手術の増加傾向を認めた。

コメント

・本研究の介入は、修正32週以降になってからの介入であることに注意が必要である。つまり、出生直後から修正32週未満までの急性期～亜急性期のSpO2目標値についての検討はなく、その時期のSpO2目標値についての結論は出ない。

・SpO2モニターとして、真の値に+2%の値を出すモニターと、-2%の値を出すモニターの2種類のモニターを用いて、治療者にはSpO2を93~96%に保つように指示することで、介入の盲検化も行っている。

署名・作成日

諫山哲哉 千葉洋夫

英語タイトル

Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes.

著者名

The STOP-ROP Multicenter Study Group

雑誌名, 巻:頁

Pediatrics. 2000 Feb;105(2):295-310.

日本語タイトル

閾値 ROP への酸素補充による治療

別名 : STOP-ROP 研究 (Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity)

目的

前閾値 ROP への酸素補充療法が ROP 進展を予防し ROP 手術を減らせるかどうかを調べること。
2 次的な目的の一つとして、慢性肺疾患関連の呼吸器合併症の評価も行っている。

研究デザイン

二重盲検ランダム化試験(封筒法)

セッティング

多施設 RCT

対象患者

なくとも片眼が前閾値 ROP である早産児で room air 下で SpO₂ 94%以下の児。649 人。

暴露要因(介入・危険因子)

低 SpO₂ 管理(SpO₂ 89-94%)325 人 vs 高 SpO₂ 管理(SpO₂ 96-99%)324 人

主なアウトカム評価(エンドポイント)

- 1)眼合併症 ROP の進行
- 2)呼吸器合併症 CLD の増悪、肺炎、修正 3 ヶ月時の入院率、利尿剤投与、酸素投与
- 3)修正 3 ヶ月までの死亡率、呼吸器疾患による死亡率、修正 3 ヶ月時の発達、発育

結果

1)眼科的アウトカムに関して。

閾値ROP(laser or cryotherapyの適応となるROP)への進展は、高SpO₂管理群で少ない傾向を認めた(41% vs 48%、リスク比0.84、95%信頼区間(0.70、1.02)、NNT 14.5、P=0.06)。全盲あるいは重度の視力障害に関し両群間に有意差を認めなかった(4.3% vs 4%、リスク比1.08、95%信頼区間(0.52、2.26))。エントリー時の眼所見の重症度でのサブグループ解析、前閾値ROP所見を認めるZoneでのサブグループ解析も行っているが、すべてのサブグループで、同様の傾向(高SpO₂群で閾値ROPへの進展が少ない傾向)を認めるのみで、統計学的な有意差は認めなかった。ただし、Post hoc analysisではあるが、Plus Diseaseの有無で分けたサブグループ解析を行うと、Plus Diseaseのない前閾値ROPを対象とすると、高SpO₂管理群で有意に閾値ROPへの進展が少なかった(リスク比0.70、95%信頼区間(0.54、0.90))。Plus Diseaseのある前閾値ROPを対象とすると、閾値ROPへの進展に関して両群間で有意差はなかった(リスク比1.09、95%信頼区間(0.85、1.40))。

2)呼吸関連アウトカムに関して。

研究へのエントリーは平均修正35.4±2.5週(修正30-48週)であり、ほとんどの対象児は

CLD36を有するため、CLD36についての検討はなされていない。その代り、肺炎/CLD増悪事象の評価がなされ有意差はないが、高SpO₂群で多い傾向を認めた(12% vs 7.7%、リスク比 1.52、95%信頼区間(0.94, 2.47)、P=0.09)。その他、修正3か月時点での入院率(12% vs 6.5%、リスク比 1.86、95%信頼区間(1.12, 3.10)、P=0.02)、利尿剤投与率(リスク比 1.47、95%信頼区間(1.16, 1.87))、酸素投与率(47% vs 37%、リスク比1.26、95%信頼区間(1.05, 1.51)、P=0.01)が、高SpO₂群で有意に多かった。

3) その他の臨床的アウトカムに関して。

修正3か月までの死亡(リスク比 1.30、95%信頼区間(0.48, 3.53))、呼吸器疾患による死亡(リスク比 1.68、95%信頼区間(0.40, 7.10))に有意差を認めなかった。修正3か月時点での体重増加(MD -80g、95%信頼区間(-237.77, 77.77))や発達(Revised Parental Denver Questionnaire)にも有意差を認めなかった。

結論

前閾値 ROP の早産児の呼吸器管理において、SpO₂ を高めに保つ管理は、閾値 ROP への進展を減少させる可能性があり、なかでも Plus Disease のない前閾値 ROP を対象とした場合にその可能性が高い。

ただし、高 SpO₂ 管理で肺炎/CLD 増悪事象の増加傾向する可能性があり、修正3か月時点での入院率、利尿剤投与率、酸素投与率が増加する。

コメント

修正36週以降で、低 SpO₂ 管理は呼吸器合併症の減少に有利であり、高 SpO₂ 管理は眼科合併症の減少に有利であった。修正3ヶ月までの死亡率、発達、発育については有意差を認めなかった。

次のCochrane Rev.も参考にまとめた(Lloyd J, Askie L, Smith J, Tarnow-Mordi W. Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity. Cochrane Database Syst Rev. 2003(2):CD003482.)

署名

諫山哲哉 千葉洋夫

Clinical Question. 10

英語タイトル

Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate.

著者名

McCallion N, Davis PG, Morley CJ.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2005(3):CD003666.

日本語タイトル

新生児における従量式換気 対 従圧式換気

目的

新生児の呼吸器管理において、従圧式換気に比べて従量式換気が死亡や CLD を減らすかどうかを検討する。さらに、従量式換気が空気漏出、成長、換気期間、頭部エコー所見などに与える影響も検討する。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象は RCT と準 RCT のみ)

セッティング

1997年に報告されたポーランドとイギリスのランダム化比較試験(RCT)(2編)、2004年に報告されたアメリカとイタリアの RCT(2編)、以上4編の RCT

対象患者

修正 28 日未満の児で、挿管され間欠的陽圧換気を受けている児。在胎週数や鎮静薬の有無などは問わない。

暴露要因(介入・危険因子)

従量式(VT)対 時間サイクル式従圧式(TCPL 式)人工呼吸器管理(採用した4編の研究のうち、3編では、生後24時間以内、1編では生後72時間以内にランダム化されている)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカム

死亡(退院前、2歳まで)、CLD28(生後28日での酸素依存性)、CLD36(修正36週0日での酸素依存性)、CLD28 or 死亡、CLD36 or 死亡

二次アウトカム

PDA、空気漏出症候群(気胸や PIE)、成長、頭蓋内病変(IVH、PVL)、2歳時の神経予後(CP、精神発達遅滞、視力、聴力)、換気モード変更、鎮静薬・筋弛緩薬の投与、人工換気期間(IPPV+CPAP)、IPPV 期間、CPAP 期間、酸素投与期間、血液ガス所見、FiO2

結果

従圧式人工換気と比較し従量式人工換気の方が、CLD36 に有意差を認めないが減少傾向であり(リスク比 0.34[95%信頼区間 0.11, 1.05],リスク差-0.14[95%信頼区間-0.27, -0.00],NNT 7)、気胸の発生率は有意に減少し(リスク比 0.23[95%信頼区間 0.07, 0.76],リスク差-0.11[95%信頼区間-0.20, -0.03],NNT 9[95%信頼区間 5, 33])、IPPV 期間も短かった(加重平均差-2.93[95%信頼区間-4.28, -1.57])。IVH に関しては、1編の RCT ではあるが有意に減少し(リスク比 0.44[95%信頼区間 0.20, 0.98],リスク差-0.28[95%信頼区間-0.52, -0.04],NNT 4[95%信頼区間 2, 25])、重症 IVH に限定しても有意に減少した(リ

スク比 0.32[95%信頼区間 0.11, 0.90],リスク差-0.16[95%信頼区間-0.29, -0.03],NNT 6[95%信頼区間 4, 34])。死亡、換気モードの変更、筋弛緩薬の使用、未熟児動脈管開存症の発症、間質性肺気腫、PVL に関しては、有意差を認めなかった。

従量式換気モードの方式(量調節式(volume control)と換気量保証式(volume guarantee)、それぞれ 2 研究ずつ)によるサブグループ解析によると、IPPV 期間に関しては、換気量保証式で有意な減少を示し(加重平均差-3.5[95%信頼区間-5.13, -1.87])、量調節式では有意差は認めなかった。重症 IVH に関しては量調節式の方で有意な減少を示し(リスク比 0.30[95%信頼区間 0.09, 0.97])、換気量保証式では有意差を認めなかった。

死亡と CLD28 や CLD36 を組み合わせ、成長、神経発達予後に関して扱った研究はなかった。人工呼吸器の違い、細かい換気戦略の違いにも関わらず、研究間の異質性は高くなかった($I^2 < 40\%$)。

結論

従圧式人工換気と比べて、従量式人工換気は、有意に間欠的陽圧換気期間を短縮し、有意ではないが CLD36 の減少傾向を認めた。その他の合併症では、気胸、重症 IVH は従量式人工換気で有意な減少を認め、明らかな有害事象の増加は認めなかった。

コメント

研究および対象者が少ない。対象者に成熟児も含まれており、早産児および低出生体重児に関して議論をする場合、結果の解釈に考慮が必要。

署名

増本健一

英語タイトル

Mechanical ventilation of very low birth weight infants: is volume or pressure a better target variable?

著者名

Singh J, Sinha SK, Clarke P, Byrne S, Donn SM.

雑誌名, 巻: 頁

J Pediatr. 2006 Sep; 149(3): 308-13

日本語タイトル

極低出生体重児における人工呼吸管理: 従量式と従圧式のどちらがより良い目標変数か?

目的

呼吸窮迫症候群(RDS)を併発した極低出生体重児の呼吸器管理において、従量式換気と従圧式換気の効果および安全性について検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験(RCT)

セッティング

イギリス 2 施設の多施設共同研究

対象患者

人工呼吸管理を要した RDS を発症した早産児(出生体重 600-1500g, 在胎週数 24-31 週)

暴露要因(介入・危険因子)

従量式人工呼吸管理(Volume-controlled ventilation; VC)と時間サイクル式従圧式人工呼吸管理(time-cycled pressure-limited ventilation; TCPL)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカム

人工呼吸管理を開始後 AaDO₂<13kPa(100mmHg)または平均気道内圧<8cmH₂Oに至り、少なくとも 12 時間持続するまでの時間

二次アウトカム

死亡率、挿管期間、CLD36、CLD36 を除く生存率、気胸、IVH、PVL、重症 IVH または PVL、治療を要した PDA、壊死性腸炎

結果

従圧式人工換気と比べて従量式人工換気の方が AaDO₂<100mmHg または MAP<8cmH₂O に到達までの時間が短い傾向を認め(Cox 比例ハザードモデルを用いたハザード比 1.3[95%信頼区間 0.9, 1.9], P=0.15)、BW 600-1000g に限定すると有意に時間が短縮した(ハザード比 1.83[95%信頼区間 1.04, 3.20], P=0.03)。

挿管期間(ハザード比 1.05[95%信頼区間 0.67, 1.63], P=0.60)、死亡率(オッズ比 0.27 [95%信頼区間 0.06, 1.07], P=0.10)、CLD36(オッズ比 0.9[95%信頼区間 0.5, 1.5], P=0.6)、CLD36 を除く生存率(オッズ比 1.3[95%信頼区間 0.9, 1.9], P=0.1)、気胸(オッズ比 0.9[95%信頼区間 0.5, 1.5], P=0.6)、IVH(オッズ比 1.2[95%信頼区間 0.8, 1.8], P=0.5)、PVL(オッズ比 0.4[95%信頼区間 0.1, 1.6], P=0.2)、重症 IVH または PVL(オッズ比 0.6[95%信頼区間 0.3, 1.5], P=0.3)、治療を要した PDA(オッズ比 0.7[95%信頼区間 0.3, 1.8], P=0.4)、壊死性腸炎(オッズ比 0.7[95%信頼区間 0.3, 1.8], P=0.4)などの合併症に 2 群間で有意差を認めなかった。

結論

従圧式人工換気と比べて従量式人工換気は、間欠的陽圧換気を開始してから AaDO₂<100mmHg または MAP<8cmH₂O に到達までの時間が短い傾向を示し、BW<1000g に限定すると有意な時間の短縮を認めた。その他、挿管期間、死亡率、CLD36、CLD36 を除く生存率、気胸、IVH、PVL、重症 IVH または PVL、治療を要した PDA、壊死性腸炎などの合併症はいずれも 2 群間で有意差を認めなかった。

コメント

2 施設における RCT であり短期予後についての研究。対象者が 109 人と少なく結果の解釈には

注意が必要。

署名

増本健一

英語タイトル

Long term follow-up of very low birthweight infants from a neonatal volume versus pressure mechanical ventilation trial.

著者名

Singh J, Sinha SK, Alsop E, Gupta S, Mishra A, Donn SM.

雑誌名, 巻: 頁

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009 Sep;94(5):F360-2.

日本語タイトル

極低出生体重児における従量式人工呼吸管理と従圧式人工呼吸管理での長期的フォローアップの検討。

目的

呼吸窮迫症候群(RDS)を併発した極低出生体重児において、従量式換気法で管理した群と従圧式換気で管理した群との 2 群間で、長期的な生存率、呼吸器疾患罹患率、神経発達予後を比較する事。

研究デザイン

ランダム化比較試験(RCT)

セッティング

イギリス 2 施設の多施設共同研究

対象患者

人工呼吸管理を要した RDS を発症した生後 6 時間以内の早産児(出生体重 600-1500g, 在胎週数 24-31 週)

暴露要因(介入・危険因子)

従量式人工呼吸管理 (Volume-controlled ventilation; VC) と従圧式人工呼吸管理 (pressure-limited ventilation; PLV)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

短期予後(死亡率、挿管期間、CLD36、CLD36 を除く生存率、気胸、IVH、PVL、重症 IVH または PVL、治療を要した PDA、壊死性腸炎)に関しては、Singh 2006 (J Pediatr. 2006;149(3):308-13)にある。

本研究では、長期フォローアップ(平均生後 22 カ月)における、死亡率、呼吸関連アウトカム(呼吸器症状(咳嗽あるいは喘鳴)、吸入療法の有無、入院加療の有無、呼吸器合併症による入院加

療の有無)、神経発達障害(脳性麻痺、全盲、高度難聴)、“神経発達障害あるいは死亡”を検討した。

結果

ランダム割り付けされた 109 人の内、生存退院が 94 人(86%)で、退院後死亡 3 人を除いた、91 人がフォローアップの対象患者で、そのうち、きっちりとしたフォローアップデータが取れたのが 85 人(93%)。フォローアップの時期としては、VCV 群(平均 18 か月 [4 分位で 16-24 カ月])と PLV 群(平均 24 カ月 [4 分位で 18-26 カ月])とで若干の差がある。

フォローアップまでの死亡(7/57(12%) vs 11/52(21%), オッズ比 0.5 [95%信頼区間 0.1, 1.4])に有意差は認めなかった。

呼吸器関連アウトカムに関しては、吸入療法施行(6/45(13%) vs 13/40(32%), オッズ比 0.32 [95%信頼区間 0.1, 0.9])は有意に VCV 群に多く、呼吸器症状(咳嗽あるいは喘鳴)(13/45(29%) vs 19/40(47%), オッズ比 0.4 [95%信頼区間 0.1, 1.1])は有意差はないが、VCV 群に多い傾向を認めた。入院加療の有無(13/45(29%) vs 19/40(47%), オッズ比 0.4 [95%信頼区間 0.1, 1.1])や、呼吸疾患による入院加療(12/45(27%) vs 14/40(35%), オッズ比 0.5 [95%信頼区間 0.2, 1.6])には、明らかな差を認めなかった。神経発達障害(脳性麻痺、全盲、高度難聴)(3/45(7%) vs 6/40(15%), オッズ比 0.4 [95%信頼区間 0.09, 1.7])、“神経発達障害あるいは死亡”(10/57(17.5%) vs 17/52(32.6%), $p=0.067$)に、有意な差を認めなかったが、VCV 群に少ない傾向は認めている。

結論

長期フォローアップにおいて、VCV 群では、吸入療法の有意な減少を認めた。

その他の呼吸器関連アウトカム、死亡率、神経発達予後には有意な差を認めていないが、呼吸器症状(咳嗽や喘鳴)、神経発達障害、“神経発達障害あるいは死亡”で、VCV 群で減少傾向を認めている。

コメント

対象者の多くは、院外出生で搬送されてきた児で、フォローアップはそれぞれの地域での小児科医によるもので、研究センターによる統一されたプロトコールに則ったものではない。また、PLV 群と比べて、VCV 群でフォローアップの時期が早いことが、上記結果に影響している可能性があることには注意が必要である。

署名

諫山哲哉

Clinical Question. 11

英語タイトル

Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants.

著者名

Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner AD.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database of Syst Rev. 2008 ;(1)(CD000456).

日本語タイトル

新生児の呼吸管理における同調式人工換気

目的

下記の比較を目的とする。

- 1) 同調式人工換気 (SIMV) 対 従来式人工換気 (CMV)
- 2) 様々なトリガーの違い

研究デザイン

システマティック・レビュー (対象は RCT と準 RCT)

セッティング

1980 年から 2006 年に報告された 14 編のランダム化比較試験 (RCT)

対象患者

生後 28 日未満の人口呼吸管理が必要な新生児

暴露要因 (介入・危険因子)

介入群 (同調式人工換気あるいはそれと類似の換気) として、大まかに分けると HFPPV (高頻度陽圧換気) と同調式人工換気 (ACV/SIPPV、SIMV、PRVCV) の 2 種類。

比較は、以下4つ。

- 1) HFPPV 対 CMV
- 2) ACV/SIMV 対 CMV
- 3) ACV/PRVCV 対 SIMV
- 4) SIMV+PS 対 SIMV

主なアウトカム評価 (エンドポイント)

メタ分析。

アウトカム: 死亡、空気漏出症候群、重症 IVH、CLD28*、CLD36*、人工換気期間。

結果

同調式人工換気 対 従来型人工換気 (CMV)

- 1) HFPPV 対 CMV

Greenough ら (2008) のシステマティックレビュー 1 編を検討した。3 編のランダム化比較試験を採用しており、対象は生後 28 日以内の人工換気を受けている新生児。

CMV と比べて HFPPV 群では、気胸の有意な減少 (リスク比 0.69 [95%信頼区間 0.51, 0.93])、

NNT 11)および間質性肺気腫の有意な減少を認め(リスク比 0.68[95%信頼区間 0.49, 0.94])、死亡率の減少傾向を認めた(リスク比 0.80[95%信頼区間0.62, 1.03])。CLD28の発症に関しては有意差を認めなかった。

2) ACV/SIMV(ACVあるいはACV) 対 CMV

Greenough ら(2008)のシステマティックレビュー1 編を検討した。6 編のランダム化比較試験を採用しており、対象は生後 28 日以内の人工換気を受けている新生児。

CMV と比べて ACV/SIMV 群では、人工換気期間(hr)の有意な短縮を認めた(加重平均差 -34.8[95%信頼区間-62.1, -7.4])。しかし、CLD の発症に関しては CLD28、CLD36 とも有意差を認めず、やや CLD36 が少ない傾向を認めるのみである(リスク比 0.90[95%信頼区間 0.75, 1.08])。その他、気胸、抜管失敗率、重症脳室内出血に関しては、両群間に明らかな差を認めなかったが、ACV/SIMV 群で、やや死亡率が高い傾向を認めた(リスク比 1.19[95%信頼区間 0.95, 1.49])。

同調式人工換気法の比較

3) ACV/PRV CV 対 SIMV

Greenough ら(2008)のシステマティック・レビュー1 編を検討した。4 編のランダム化比較試験を採用しており、対象は生後 28 日以内の人工換気を受けている新生児。

ウィーニング期間(hr)のみ ACV/PRV CV 群で短縮傾向を認めたが(加重平均差 -42.38[95%信頼区間 -94.35, 9.60])、両群間で死亡や CLD36 に明らかな差を認めなかった。その他、ウィーニング失敗率、抜管失敗率、空気漏出症候群、重症 IVH などに関しては両群間に明らかな差を認めなかった。

4) SIMV+PS 対 SIMV

Greenough ら(2008)のシステマティック・レビュー1 編を検討した。アメリカのランダム化比較試験 1 編のみを採用しており、対象は生後 7 日以内に人工換気を受けている出生体重 500-1000g の早産児。

両群間に、死亡、PIE、CLD28、CLD36、重症 IVH に明らかな差を認めなかった。

結論

従来型人工換気(CMV)と比べて、吸気同調式人工換気的一种である ACV/SIMV は、人工換気期間を有意に短縮し、CLD36*を減少させる可能性が示唆された。ただし、同調式人工換気の中で、トリガーの違いによる有効性の差に関する質の高い科学的根拠は認められなかった。唯一、SIMV と比較し ACV の方がウィーニング期間の短縮傾向を認めたが、両群間で死亡や CLD36 に明らかな差を認めなかった。

コメント

本論文で扱われている同調式人工換気法の説明

- ・HFPPV(高頻度陽圧換気法): high frequency positive pressure ventilation
換気回数 ≥ 60 /分と高頻度にして、吸気時間を短くするもので、これにより児の能動的呼気が抑制されるため、同調式換気と同様な効果が期待できる。
- ・ACV(アシストコントロール): assist control ventilation
児の自発呼吸すべてをトリガーして強制換気を行うもの。
- ・PRVCV(圧補正従量式換気法): Pressure regulated volume control ventilation
ACV の一種で、設定された一回換気量を維持するように吸気圧を調整する換気法。
- ・SIMV(エスアイエムブイ): synchronized intermittent mandatory ventilation
あらかじめ設定された回数だけ児の自発呼吸をトリガーして強制換気を行うもの。更に、PS (pressure support) が加わると、その他の自発呼吸すべてに吸気圧の補助が入る。

署名

増本健一

* CLD28: 生後 28 日での酸素投与

* CLD36: 修正 36 週での酸素投与

Clinical Question.12

英語タイトル

Long versus short inspiratory times in neonates receiving mechanical ventilation.

著者名

Kamlin CO, Davis PG.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2004(4):CD004503.

日本語タイトル

新生児の人工換気における長い吸気時間 対 短い吸気時間。

目的

人工呼吸器管理の必要な新生児において、長い吸気時間の方が、短い吸気時間と比べて、死亡、空気漏出、CLD などの予防に有効かどうかを検討する。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象は RCT と準 RCT)

セッティング

1980 年、1981 年に報告されたアメリカのランダム化比較試験(RCT)(2 編)、1989 年、1991

年に報告されたイギリスの RCT(2 編)、1992 年に報告されたドイツの RCT(1 編)、以上 5 編の RCT

対象患者

生後 28 日未満の新生児(成熟児も早産児も含む)、694 人の新生児を抽出。

暴露要因(介入・危険因子)

短い吸気時間 対 長い吸気時間

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス(fixed effect model)。

死亡(1 か月、退院前)、空気漏出症候群(気胸、PIE、気縦隔、気腹)、CLD28、CLD36、OI (oxygen index)、AaDO₂、PF ratio (PaO₂/FiO₂)、陽圧換気期間、酸素投与期間、IVH、PVL、長期神経発達予後

結果

長い吸気時間により、空気漏出症候群の有意な増加(リスク比 1.56[95%信頼区間 1.25, 1.94], リスク差 0.13[95%信頼区間 0.07, 0.20], NNT 8[95%信頼区間 5, 14])、退院前死亡の増加傾向(リスク比 1.26[95%信頼区間 1.00, 1.59], リスク差 0.07[95%信頼区間 0.00, 0.13])を認めた。また、脳性まひ、視力障害、聴力障害に関して 1 研究のみの検討であるが、在胎 33 週未満の児を抽出し平均生後 18 か月で評価したところ、長い吸気時間により、脳性まひの増加傾向(リスク比 2.90[95%信頼区間 0.97, 8.65])および視力障害の増加傾向(リスク比 2.09[95%信頼区間 0.83, 5.26])を認めた。CLD28、人工換気導入後 6 時間の酸素化、脳室内出血(IVH)、未熟児動脈管開存症(PDA)の発症、在胎 33 種未満での聴力障害に関しては、2 群間で有意差を認めなかった。

吸気時間を 0.5 秒で区切ったサブグループ解析では、長い吸気時間(吸気時間>0.5 秒)により、空気漏出症候群の有意な増加(リスク比 1.73[95%信頼区間 1.17, 2.57], リスク差 0.14[95%信頼区間 0.04, 0.24], NNT 7[95%信頼区間 4, 25])、退院前死亡の増加傾向(リスク比 1.54[95%信頼区間 1.06, 2.23], リスク差 0.12[95%信頼区間 0.02, 0.21], NNT8[5, 50])を認めた。CLD28、IVH に関しては、2 群間で有意差を認めなかった。

硝子膜症を対象としたサブグループ解析では、長い吸気時間により、空気漏出症候群の有意な増加(リスク比 1.56[95%信頼区間 1.25, 1.94], リスク差 0.13[95%信頼区間 0.07, 0.20], NNT 8[95%信頼区間 5, 14])および退院前死亡の有意な増加(リスク比 1.24[95%信頼区間 0.96, 1.60], リスク差 0.06[95%信頼区間-0.01, 0.13])を認めた。CLD28 に関しては、2 群間で有意差を認めなかった。

筋弛緩薬を使用したサブグループ解析では、長い吸気時間により、空気漏出症候群の有意な増加(リスク比 1.56[95%信頼区間 1.25, 1.94], リスク差 0.14[95%信頼区間 0.07, 0.21], NNT 7[95%信頼区間 5, 14])、退院前死亡の増加傾向(リスク比 1.26[95%信頼区間 0.97, 1.62], リスク差 0.07[95%信頼区間-0.01, 0.14])を認めた。CLD28 に関しては、2 群間で有意差を認めなかった。

結論

長い吸気時間は、短い吸気時間と比較して、空気漏出症候群の発症を有意に増加させ、退院前死亡の増加および長期予後の悪化傾向を認める。しかし、CLD28、IVH、PDA などに関しては、有意差を認めなかった。

コメント

採用論文は全て 1970～80 年代に行われた研究であり、出生前スロイド、サーファクタント投与、同調式人工換気などの導入前であることを考慮する必要がある。また、対象のほとんどが硝子膜症 (hyaline membrane disease) の患児であることから、本研究にこの結果を応用することには注意を要する。長い吸気時間は、0.66-2.0 秒 (多くは 1.0 秒)、短い吸気時間は 0.33-1.0 秒 (1 編のみ 1.0 秒で、他は 0.33-0.5 秒) であった。

署名

増本健一

Clinical Question.13

英語タイトル

Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants.

著者名

Henderson-Smart DJ, Cools F, Bhuta T, Offringa M.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2007(3):CD000104.

日本語タイトル

急性呼吸窮迫症候群 (RDS) の早産児における呼吸器管理法 ルーチン高頻度振動人工換気法 (HFO) vs 従来式人工換気法 (CMV)。

目的

RDS のために間欠的陽圧人工換気 (IPPV) が必要な早産児における早期からの HFO 管理と CMV 管理との有効性につき比較した。

研究デザイン

システマティック・レビュー (対象は RCT のみ)。

セッティング

対象患者

呼吸障害(主に RDS)のために IPPV 管理が必要と判断された早産児あるいは低出生体重児を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

RDS の初期の段階に、人工呼吸器管理開始後すぐに HFO 管理とした群(ルーチン HFO 群) 対 CMV 管理とした群(CMV 群)。

(注釈:このルーチン HFO 群は“elective HFO”と表現され、CMV での管理が難しいことがわかってから HFO 管理とする“rescue HFO”と区別している。)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 一次アウトカム

死亡(生後 28-30 日、満期)、CLD28*、CLD36*、CLD36* or 死亡。

[2] 二次アウトカム

呼吸管理失敗による割り当てられた人工換気法の変更、空気漏出症候群(気胸、PIE)、全 IVH、重症 IVH、PVL、ROP(stage2 以上)、長期発達予後。

(注釈:ここでの CLD28*は、生後 28-30 での酸素依存性に加えて胸部X線所見を加えたもの。CLD36*は、修正 36-37 週あるいは退院時で評価し、酸素依存性だけ、あるいは酸素依存性に加えて陽圧換気依存性、症状、胸部X線所見なども加味しているものを含んでいる。CLD の定義には、各研究で、ばらつきがある。)

結果

15 編の研究を採用し、対象者数は 3585 人であった。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
生後 28-30 日の死亡	9	2060	1.09	0.88, 1.35	
修正 36-37 週の死亡 or 退院前の死亡	13	2820	0.98	0.83, 1.14	
CLD28*	6	1043	0.98	0.88, 1.10	
CLD28* or 死亡	5	1160	0.94	0.85, 1.04	
CLD36*	13	2310	0.89	0.81, 0.99	**
CLD36* or 死亡	13	2820	0.93	0.86, 1.00	*
空気漏出症候群	11	2726	1.19	1.05, 1.34	**
明らかな空気漏出症候群(PIEのみ除く)	9	1804	1.32	1.00, 1.72	*
全 IVH	10	2971	1.05	0.96, 1.15	
重症 IVH	15	3585	1.11	0.95, 1.30	
PVL	13	3474	1.10	0.85, 1.43	
ROP(grade2 以上)	10	2367	0.85	0.74, 0.99	**

注釈 * :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

* * :統計学的に有意差がある。

出生後早期にHFO管理としたルーチンHFO群は、CMV群と比べて、CLD36*(修正36週での酸素投与、あるいは加えて、陽圧換気、CLDの胸部X線所見)が有意に減少し、「CLD36*あるいは死亡」に関する有意ではないが減少傾向を認めている。その他の合併症としては、ルーチンHFO群で、グレード2以上の未熟児網膜症の有意な減少を認めている一方で、空気漏出症候群の有意な増加を認めている。重症IVHに関しては両群間に明らかな差はないが、研究によって、ルーチンHFO群に重症IVHの有意な増加をきたしている研究があり、全体としても若干の増加傾向を認めている点に注意が必要である。神経発達予後に関しては、6編の研究で評価されていたが、評価時期、方法が異なりメタアナリシスはできない。6編の研究の一つであるHIFI研究のみで、中等度～重度の精神発達遅滞(Bayley Scores < 1SD)がHFO群に多く(RR 1.28[1.02, 1.60])、水頭症も多い(RR 2.08[1.07, 4.06])という結果が出たが、これは多変量解析によりIVHの増加と関連しているものであり、下記のサブグループ解析で検討しているように、これはHIFI研究に特有の問題の可能性が高い。その他の、5編の研究では、長期発達予後で両群間に有意な差は出なかった。

サブグループ解析は下記の項目に関して行われている。

- 1)HFOに高用量戦略(high volume strategy)の有無。
- 2)通常サーファクタント投与を行っているかどうか。
- 3)HFOのタイプ別(flow interruption, ピストン式、両者混合)。
- 4)CMVに肺を守る戦略(lung protective strategy)の有無。
- 5)ランダム化の時期による分析(生後2hr, 3-6hr, 6hr以降)。
- 6)HFOのI:E比による分析(1:1, 1:2, その他)(HFOタイプと関連?)。

CLD36*に関しては、3)のピストン式HFOを用いた研究の解析において、CLD36*(RR 0.76[0.65, 0.90]、NNT 8[4, 54])と「CLD36*あるいは死亡」(RR 0.83[0.74, 0.94]、NNT 12[8, 34])が共に有意に減少した。その他、5)の生後2-6時間でランダム化された研究の解析や、6)のI:E比が1:2の研究の解析で、HFO群に有意なCLD36*の減少を認めた。

空気漏出症候群に関しては、1)のHFO高用量戦略を用いた研究の解析で、HFO群に更に有意な空気漏出症候群の増加を認めた(RR 1.36[1.03, 1.79])。

重症IVHに関しては、1)のHFOの高用量戦略を使用した研究(RR 1.00[0.83, 1.20])、2)の通常のサーファクタントを使用した研究(RR 1.02[0.84, 1.23])で、両群間の差は消失した。これは、1989年のHIFI研究(対象者数673人、RR 1.41[1.06, 1.88])がHFOの高用量戦略や通常のサーファクタント投与を行っておらず、重症IVHの発症率が高いため、この研究の影響が大きいことによる。

PVLに関しては、1)でHFO高用量戦略を用いていない研究の解析で、HFO群で有意なPVLの増加を認めた(RR 1.64[1.02, 2.04])。

結論

HFO は CMV と比べ、CLD36*は有意に減少し、「CLD36* あるいは死亡」も減少傾向であった。また、ROPの発症率も有意に減少した。重症 IVHでは差はなく、空気漏出症候群は有意に増加した。ただし、研究間の異質性が大きいいため、これらの結果の解釈には注意が必要である。

サブグループ解析からは、HFO 高用量戦略を用いる場合や、通常のサーファクタント投与を行っている場合は、HFO 管理は、CMV 管理と比べ、CLD36*、「CLD36* あるいは死亡」、ROPを減少させ、重症 IVH の危険性も高くはない。ただし、空気漏出症候群の危険性は依然高い。また、HFO のタイプとしては、ピストン式を用いることで、より CLD36*、「CLD36* あるいは死亡」をより一層減らせるかもしれない。

コメント

日本の現状を鑑みて、上記サブグループ解析のうち、1)、2)、4)に着目し、通常通りサーファクタントを使用し、HFO には高用量戦略を行い、CMV には肺を守る戦略を用いている研究のみで解析すると結果は以下となる(本論文のLPSでのサブグループ解析でDefinite LPSとProbable LPSを合わせて解析したもの)。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
修正 36-37 週の死亡 or 退院前の死亡	8	2286	0.99	0.83, 1.17	
CLD36*	8	1844	0.91	0.82, 1.02	*
CLD36* or 死亡	8	2288	0.94	0.87, 1.02	*
空気漏出症候群	4	1427	1.14	0.93, 1.39	*
明らかな空気漏出症候群(PIEのみ除く)	5	1395	1.32	0.95, 1.84	*
重症 IVH	8	2286	0.99	0.81, 1.22	
PVL	7	2240	0.93	0.66, 1.31	
ROP(grade2以上)	7	1654	0.83	0.69, 0.99	**

CMV に肺を守る管理を行うと、有意差は消失したが、依然、HFO 管理の方が CLD36*と CLD36* or 死亡は減少傾向である。ROP は有意な減少を示している。更に、重症 IVH の HFO 群と CMV 群でほとんど差がないことは注目に値する。しかし、空気漏出症候群が、やはり増加傾向であることには注意が必要である。

更に、ピストン式 HFO の研究に限定すると、以下のようになる。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
修正 36-37 週の死亡 or 退院前の死亡	3	819	0.98	0.72, 1.32	

CLD36*	3	665	0.75	0.61, 0.92	**
CLD36* or 死亡	3	819	0.82	0.70, 0.95	**
明らかな空気漏出症候群(PIEのみ除く)	2	771	1.09	0.71, 1.66	
重症 IVH	3	819	1.19	0.89, 1.60	
PVL	3	819	0.77	0.50, 1.16	
ROP(grade2以上)	2	466	0.83	0.67, 1.02	*

HFO 管理の方が、CLD36*、CLD36* or 死亡が有意に減少し、ROP は、有意差はないが、減少傾向である。有意差はないが、PVL はやや減少傾向で、重症 IVH はやや増加傾向とも見られるかも知れない。

参考

1. HFO 高用量戦略とは、以下のいずれかを用いること(論文の p3)。

- 1) CMV と比較して高い MAP
- 2) 肺胞回復手法(alveolar recruitment manoeuvres)の使用
- 3) 呼吸器条件下げる時には MAP より先に FiO₂ を下げる

2. 肺を守る CMV 管理とは、以下のようなことを行うこと(論文の p3)。

- 1) 短い吸気時間
- 2) RR \geq 60/min
- 3) PEEP 4-6cmH₂O
- 4) 一回換気量の制限
- 5) 患者同期換気
- 6) Permissive hypercapnea

3. 略語、用語集

CLD:慢性肺疾患(chronic lung disease)。

CLD28:日齢 28 での酸素必要投与。

CLD36:修正 36 週での酸素必要投与。

CLD36*:修正 36 週での酸素必要投与あるいは人工呼吸器管理

HFO:高頻度新道換気(high frequency oscillatory ventilation)

HFJ:高頻度ジェット換気(high frequency jet ventilation)

ルーチン HFO/HFJ:呼吸障害のある児に対してははじめから HFO/HFJ を用いる方法。

レスキューHFO/HFJ:呼吸障害のある児をはじめは CMV で管理して、CMV 管理困難となって

から HFO/HFJ に変更する方法。

MAP: 平均気道内圧 (mean airway pressure)

空気漏出症候群 (エアリーク): PIE、気胸、縦隔気腫。

CMV: 従来型人工換気 (conventional mandatory ventilation)

RDS: 呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome)

IVH: 脳室内出血 (intraventricular hemorrhage)

PVL: 脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia)

ROP: 未熟児網膜症 (retinopathy of prematurity)

署名

諫山哲哉 臼田東平

英語タイトル

Elective high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for respiratory distress syndrome in preterm infants.

著者名

Bhuta T, Henderson-Smart DJ.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD000328.

日本語タイトル

RDS の早産児における呼吸器管理法 ルーチン HFJ vs CMV。

目的

RDS を発症した早産児において、早期からの HFJ 管理と CMV 管理のどちらが CLD 予防のために有効かどうかを検討する。

研究デザイン

システマティックレビュー (対象は RCT のみ)。

セッティング

対象患者

35 週未満あるいは 2000g 未満で呼吸障害 (主に RDS) を有する早産児を対象とした。

暴露要因 (介入・危険因子)

RDS の初期の段階に、人工呼吸器管理開始後すぐに HFJ 管理とした群 (ルーチン HFJ 群) 対 CMV 管理とした群 (CMV 群)。

(注釈: このルーチン HFJ 群は "elective HFJ" と表現され、CMV での管理が難しいことがわかってから HFJ 管理とする "rescue HFJ" とは区別している。)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス。

死亡(生後 28-30 日、退院前)、CLD28、CLD36*、空気漏出症候群(気胸、PIE、気腹)、IVH(全、重症)、PVE、PVL、壊死性気管気管支炎、声門下狭窄、呼吸機能予後、神経発達予後。

(注釈:ここでの CLD36*は、修正 36 週での酸素依存性あるいは人工換気依存性のこと)。

結果

3 編の研究を採用し、対象者は 245 人であった。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
新生児死亡	3	245	0.86	0.49, 1.50	
CLD28	3	204	0.90	0.74, 1.09	
CLD36*	2	170	0.59	0.35, 0.99	**
在宅酸素	1	107	0.24	0.07, 0.79	**
空気漏出症候群	2	172	0.82	0.55, 1.22	
全 IVH	2	193	1.07	0.86, 1.35	
重症 IVH	2	193	1.37	0.79, 2.37	*
PVL	2	183	1.24	0.59, 2.61	*

注釈 * :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** :統計学的に有意差がある。

ルーチン HFJ は、CMV と比べて、CLD36*(NNT 7[4, 90])と在宅酸素療法(NNT 5[3, 21])の有意な減少を認めた。その他の合併症に関しては、両群間で明らかな差は認めていないが、若干、重症 IVH、PVLに増加傾向を認めている。重症 IVH、PVL の解析を行っている 2 編のうち、HFJ の低用量戦略を採用している 1 編(Wiswell 1996)では、HFJ 群で PVL の有意な増加(RR 5.0[1.19, 21.04], NNT 4[2.3, 14.5])、重症 IVH の増加傾向(RR 1.82[0.88, 3.77])を認めていることには注意が必要である。もう一方の研究(Keszler 1997)は、HFJ の高用量戦略と低用量戦略が混在している研究であるが、全体として CLD36*は有意に減少(RR 0.50[0.27, 0.92])し、PVLは減少傾向(RR 0.42[0.14, 1.30])で、重症 IVH に関しても両群間に差はない(RR 0.97[0.41, 2.27])。さらに、この研究の高用量戦略と低用量戦略で分けた post-hoc 解析では、低用量戦略で重症 IVH が多い(3/34 vs 6/27)ことが示されている。

結論

ルーチン HFJ は CMV に比べて、CLD36*(NNT 7[4, 90])や在宅酸素療法(NNT 5[3, 21])が減少する。ただし、PVL、重症 IVH は軽度増加傾向であり、特に、HFJ の低用量戦略は PVL や重症 IVH の増加と関連している可能性が示唆されており、注意が必要である。

コメント

1 編のランダム化試験に基づくものであり、その研究も 1988-99 年に行われたもので、サーファクタント投与率も少ないものである。

略語、用語集

- CLD: 慢性肺疾患 (chronic lung disease)。
CLD28: 日齢 28 での酸素必要投与。
CLD36: 修正 36 週での酸素必要投与。
CLD36*: 修正 36 週での酸素必要投与あるいは人工呼吸器管理
HFO: 高頻度新道換気 (high frequency oscillatory ventilation)
HFJ: 高頻度ジェット換気 (high frequency jet ventilation)
ルーチン HFO/HFJ: 呼吸障害のある児に対してははじめから HFO/HFJ を用いる方法。
レスキューHFO/HFJ: 呼吸障害のある児をはじめは CMV で管理して、CMV 管理困難となつてから HFO/HFJ に変更する方法。
CMV: 従来型人工換気 (conventional mandatory ventilation)
空気漏出症候群 (エアリーク): PIE、気胸、縦隔気腫。
PIE: 間質性肺気腫 (pulmonary interstitial emphysema)
RDS: 呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome)
IVH: 脳室内出血 (intraventricular hemorrhage)
PVL: 脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia)

署名

諫山哲哉 臼田東平

英語タイトル

Rescue high frequency oscillatory ventilation vs conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term.

著者名

Bhuta T, Clark RH, Henderson-Smart DJ.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2001(1):CD002974.

日本語タイトル

重症の肺障害を有する早産児に対するレスキューHFO 対 CMV 管理。

目的

人工換気を必要とする重症な肺障害を有する早産児におけるレスキューHFO 管理と CMV 管理の継続との効果につき比較検討した。

研究デザイン

システマティックレビュー (対象は RCT のみ)。

セッティング

対象患者

重症な肺障害(主に RDS)を有する早産児を対象とした。

(重症な肺障害は、間欠的陽圧換気を必要とし、FiO₂、吸気圧、MAP が高い児で、胸部 X 線上の重度 RDS を持つもの)

暴露要因(介入・危険因子)

CMV 管理が難しくなった時点、あるいは空気漏出症候群を生じた時点の、レスキューHFO 管理対 CMV 管理持続。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス。

新生児死亡、空気漏出症候群、CLD28、CLD36、IVH、PVL、呼吸機能予後、神経発達予後

結果

1 編の RCT のみ採用した。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
新たな PIE	1	170	1.22	0.78, 1.89	
新たな空気漏出症候群(PIE だけを除外)	1	170	0.80	0.45, 1.42	
新たな空気漏出症候群(PIE を含む)	1	170	0.73	0.55, 0.96	**
新生児死亡(生後 30 日まで)	1	176	1.11	0.61, 2.01	
生後 30 日での IPPV	1	176	0.94	0.54, 1.66	
生後 30 日での IPPV あるいは死亡	1	176	1.02	0.72, 1.45	
全 IVH	1	165	1.77	1.06, 2.96	**
重症 IVH	1	165	3.11	0.65, 14.97	*

注釈 * : 統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** : 統計学的に有意差がある。

両群間で、新生児死亡、生後 30 日での IPPV (CLD28 に相当)、“生後 30 日での IPPV あるいは死亡”に明らかな差を認めなかった。CLD28、CLD36 に関する検討はされていなかった。その他の合併症として、レスキューHFO 群で、新たな空気漏出症候群の減少を認める一方で、有意な全 IVH の増加を認め、重症 IVH に関しても有意ではないが増加傾向を認めた。

結論

レスキューHFO が、CMV 管理に比べて、CLD を予防できるかどうかに関する検討がなかった。

生後 30 日での IPPV 依存性に関しては検討されていたが、明らかな差を認めていない。ただ、レスキュー-HFO 群で全 IVH の有意な増加を認め、重症 IVH についても増加傾向を示していることは注目に値する。

コメント

1 編のランダム化試験に基づくものであり、その研究も 1988-99 年に行われたもので、サーファクタント投与率も少ないものである。

略語、用語集

CLD: 慢性肺疾患 (chronic lung disease)。

CLD28: 日齢 28 での酸素必要投与。

CLD36: 修正 36 週での酸素必要投与。

HFO: 高頻度新道換気 (high frequency oscillatory ventilation)

HFJ: 高頻度ジェット換気 (high frequency jet ventilation)

ルーチン HFO/HFJ: 呼吸障害のある児に対してははじめから HFO/HFJ を用いる方法。

レスキュー-HFO/HFJ: 呼吸障害のある児をはじめは CMV で管理して、CMV 管理困難となつてから HFO/HFJ に変更する方法。

MAP: 平均気道内圧 (mean airway pressure)

CMV: 従来型人工換気 (conventional mandatory ventilation)

IPPV: 間欠的陽圧換気 (intermittent positive pressure ventilation)

空気漏出症候群 (エアリーク): PIE、気胸、縦隔気腫。

PIE: 間質性肺気腫 (pulmonary interstitial emphysema)

RDS: 呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome)

IVH: 脳室内出血 (intraventricular hemorrhage)

PVL: 脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia)

署名

諫山哲哉 臼田東平

英語タイトル

Rescue high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for severe pulmonary dysfunction in preterm infants.

著者名

Joshi VH, Bhuta T.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2006(1):CD000437.

日本語タイトル

重症肺障害の早産児におけるレスキューHFJ 対 CMV。

目的

重度の肺障害を有する早産児において、HFJの使用はCMV管理と比べて予後を改善するかどうかを検討する。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象は RCT のみ)。

セッティング

対象患者

在胎 35 週未満あるいは出生体重 2000g 未満で重度の肺障害がある早産児を対象とした(採用 1 編の対象は、生後 7 日以内の出生体重 750g 以上 2000g 未満の早産児で、PIE を合併した児 166 人であった)。

暴露要因(介入・危険因子)

CMV で適切な換気を保てなくなるか、あるいは CMV による合併症(PIE など)が発生する(あるいは発生しそうな)時の、レスキューHFJ 導入 対 CMV の続行。

(採用 1 編では、児が生後 7 日以内に CMV 管理中 PIE を合併した時にランダム化)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

新生児死亡(生後 28-30 日の死亡)、CLD28、CLD36、肺空気漏出症候群、IVH(全、重症)、PVL、壊死性気管気管支炎、長期的呼吸機能、神経発達予後。

結果

1 研究のみ採用された(Keszler 1991)。

	RR	95%CI	有意差
新生児死亡	1.07	0.67, 1.72	
新生児死亡 or 治療の失敗(cross over)	0.66	0.45, 0.97	**
CLD28	0.77	0.54, 1.07	*
新しい空気漏出	0.76	0.46, 1.23	
重症 IVH	0.74	0.42, 1.28	
壊死性気管気管支炎(剖検)	1.33	0.29, 6.06	
気道閉塞	3.78	0.43, 33.03	

注釈 * :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** :統計学的に有意差がある。

結論

採用 1 編のみで、PIE を発症した早産児の呼吸器管理に関するものであった。

生後 28-30 日の「死亡 or 治療失敗 (cross over)」がレスキューHFJ 群で有意に少ないことは、HFJ の有効性を示唆するが、両群間の cross over が比較的多いため、全体としての死亡には差がなく、確証的なことは言えない。

CLD28 もやや減少傾向ではあるが、有意差はない。

有意差はないが、気道閉鎖が HFJ 群で多い傾向があることには注意が必要である (4/74 vs 1/70)。

コメント

採用 1 編のみであった。1980 年代後半に行われた研究で、サーファクタントを使用していなかった。また、PVL、CLD36、長期神経発達予後などの評価がなされていなかった。

略語、用語集

CLD: 慢性肺疾患 (chronic lung disease)。

CLD28: 日齢 28 での酸素必要投与。

CLD36: 修正 36 週での酸素必要投与。

HFO: 高頻度新道換気 (high frequency oscillatory ventilation)

HFJ: 高頻度ジェット換気 (high frequency jet ventilation)

ルーチン HFO/HFJ: 呼吸障害のある児に対してははじめから HFO/HFJ を用いる方法。

レスキュー HFO/HFJ: 呼吸障害のある児をはじめは CMV で管理して、CMV 管理困難となつてから HFO/HFJ に変更する方法。

CMV: 従来型人工換気 (conventional mandatory ventilation)

空気漏出症候群 (エアリーク): PIE、気胸、縦隔気腫。

PIE: 間質性肺気腫 (pulmonary interstitial emphysema)

RDS: 呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome)

IVH: 脳室内出血 (intraventricular hemorrhage)

PVL: 脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia)

署名

諫山哲哉 臼田東平

Clinical Question. 14

Clinical Question. 15

英語タイトル

Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants.

著者名

Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB.

雑誌名, 巻:頁

N Engl J Med. 2008 Feb 14;358(7):700-8.

日本語タイトル

早産児の出生時の n-CPAP 対 挿管管理。

目的

早産児の出生直後からの n-CPAP 使用が、挿管しての人工呼吸器管理と比べて死亡率や CLD 発症率を減少させるかを検討した。

研究デザイン

多国籍多施設ランダム化比較試験。

セッティング

オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、アメリカ、ヨーロッパの周産期センター。

対象患者

在胎 25 週 0 日から 28 週 6 日までの早産児で、生後 5 分(蘇生後)に更なる人工呼吸器管理が必要と判断される児を対象とした。

(つまり、生後 5 分より前に挿管されている児や生後 5 分で人工呼吸器管理を必要としない児は対象とならない)。

暴露要因(介入・危険因子)

出生後すぐの n-CPAP 装着 対 気管内挿管して人工呼吸器管理。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

統計学的手法: 二乗検定、Fisher's exact test、Wilcoxon rank-sum test、多変量解析。

一次アウトカム: 死亡、CLD36

二次アウトカム: 挿管率、挿管の理由、CLD28、36 週での FiO₂、空気漏出症候群、IVH、人工換気期間、入院期間、出生体重復帰日数、メチルキサンチン使用、出生後ステロイド使用、サーファクタント投与量

結果

610 人を対象とし、n-CPAP 群 対 挿管管理群は、307 人 対 303 人であった。

一次アウトカム	CPAP (%)	挿管 (%)	Odds	95%CI	有意差
生後 28 日までの死亡	5.2	5.0	1.06	0.51, 2.18	
CLD28	51.0	62.8	0.62	0.44, 0.86	**
CLD28 or 死亡	53.7	64.7	0.63	0.46, 0.88	**

CLD28* or 死亡	64.4	75.6	0.58	0.41, 0.83	**
修正 36 週までの死亡	6.5	5.9	1.10	0.57, 2.12	
CLD36	29.3	35.1	0.76	0.54, 1.09	*
CLD36 or 死亡	33.9	38.9	0.80	0.58, 1.12	*
CLD36* or 死亡	35.2	40.3	0.81	0.58, 1.12	*

注釈 * : 統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** : 統計学的に有意差がある。

挿管群と比較して、CPAP 群では有意に「CLD28 or 死亡」が減少し、「CLD36 or 死亡」も有意差はないが減少傾向であった。

(注釈: CLD28、36 はそれぞれ、生後 28 日、修正 36 週時点で、酸素を必要とする状態、CLD28*、CLD36* はそれぞれ、生後 28 日、修正 36 週時点で酸素を必要とするか、または人工呼吸器を使用している状態。)

2 次アウトカム	CPAP 307 人	挿管 303 人	P 値
サーファクタント投与 (%)	38	77	<0.001
メチルキサンチン投与 (%)	84	71	<0.001
出生後ステロイド投与 (%)	12.7	13.2	0.81
人工換気期間 (日) (挿管管理+CPAP)	21	26	0.24
酸素投与期間 (日)	42	49	0.07
Full feeding 到達日齢 (日)	18	17	0.54
出生体重復帰日齢 (日)	13	13	0.96
入院期間 (日)	74	79	0.09
気胸 (%)	9.1	3.0	0.001
PIE (%)	5.5	3.6	0.33
重症 IVH (%)	8.9	9.3	0.89
Cystic PVL (%)	2.9	4.0	0.51
NEC (grade 2 or 3) (%)	3.9	5.0	0.67
全 ROP (%)	53.1	59.4	0.12
PDA (%)	32.4	37.0	0.24

PDA 結紮術 (%)	15.2	17.9	0.71
在宅酸素 (%)	7.6	9.5	0.46

二次アウトカムの評価では、サーファクタント投与は有意に挿管群に多く、メチルキサンチン投与は n-CPAP 群で有意に多かった。合併症の中では、n-CPAP 群に有意に気胸を多く認め、PIE、重症 IVH、ROP、PVL、PDA などの発症率には差を認めなかった。

結論

早産児の出生時、すぐに n-CPAP をすることは、生後 28 日の CLD 発症率を減少させ、修正 36 週での CLD も減少させる傾向にある。ただし、合併症としての気胸の増加に注意が必要である。

コメント

本研究の n-CPAP 群は PEEP が高めで、8cmH₂O を用いており、n-CPAP 群にサーファクタント投与が少ないことも気胸の増加と関連しているかもしれない。長期神経学的予後についての検討はなかった。

署名

諫山哲哉 臼田東平

英語タイトル

Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome.

著者名

Tooley J, Dyke M.

雑誌名, 巻: 頁

Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 2003 Oct;92(10):1170-4.

日本語タイトル

呼吸窮迫症候群 (RDS) を呈した早産児における n-CPAP の RCT。

目的

RDS の早産児に出生 1 時間以内に挿管してサーファクタントをまいた後に、抜管して n-CPAP 管理する群と、そのまま CMV 管理する群で、どちらが有効か検討する。

研究デザイン

RCT。

セッティング

イギリスの 1 施設 (Norfolk and Norwich Univ. Hospital)。

対象患者

25 週 0 日から 28 週 6 日までの早産児で呼吸障害のある児を対象とした。

(除外基準は、先天奇形、肺低形成、空気漏出症候群、5 分後 Apgar 値 3 点未満)

暴露要因(介入・危険因子)

生後すぐに挿管し、生後 20 分以内にサーファクタント投与(Pumactant 100mg)して、ランダム化して以下に分ける。

n-CPAP 群:カフェインを投与(25mg/kg)して生後 1 時間以内に抜管し、n-CPAP 管理とする。(Peep 5cmH₂O 開始で、最大 9cmH₂O まで上げる)。

CMV 群:そのまま PTV あるいは SMV 管理とする。(初期設定は、PIP 16cmH₂O、Peep 4cmH₂O、Rate 40/min、Ti 0.4sec)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

Fisher's exact test, Mann-Whitney U-test.

生後 1 時間以降の挿管管理、酸素投与期間、CLD28、在宅酸素、死亡、PIE、気胸、IVH、脳の Cysts(脳軟化症、PVL)

結果

n-CPAP 群 21 例中、呼吸状態が悪くて生後 1 時間以内に抜管できなかった症例が 4 例、抜管後再挿管を要した症例は 9 例、つまり、抜管後再挿管を要しなかった症例が 8 例であった。

	n-CPAP (21 例)	CMV 群 (21 例)	P 値	有意差
人工換気期間	3 日	7 日	0.01	**
酸素投与期間	13 日	16 日	0.19	
空気漏出症候群	7 例	7 例		
IVH or Cysts	5 例	12 例	0.04	**
重症 IVH or Cysts	2 例	5 例	0.41	
死亡	4 例	4 例		
CLD28	10 例	12 例	0.76	
CLD36	1 例	4 例		
在宅酸素	0 例	2 例	0.49	

注釈 * :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** :統計学的に有意差がある。

両群間で、死亡、CLD28、CLD36 には有意差を認めなかった。

人工換気日数は、n-CPAP 群で有意に少なかった。合併症としては、全 IVH あるいは脳嚢胞性病変(脳軟化症、PVL)が n-CPAP 群で有意に少なかった。

結論

この研究だけからは、対象者数が少ないこともあり、死亡や CLD の発症率には両群間で明らかな差を認めなかった。しかし、IVH あるいは脳嚢胞性病変が n-CPAP 群で有意に少なく、また、25 週から 28 週というかなり未熟な早産児でも生後 1 時間以内にサーファクタント投与後に抜管

に成功する症例(8 症例)があったことは、注目に値する。

コメント

対象が少なく、この研究のみでは、サーファクタント投与後の早期 n-CPAP 管理が挿管 CMV 管理よりよいと判断するのは難しい。長期予後についての検討もなかった。

署名

諫山哲哉 臼田東平

英語タイトル

Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants.

著者名

Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al.

雑誌名, 巻: 頁

N Engl J Med. May 27;362(21):1970-9.

日本語タイトル

超未熟児における早期 CPAP 対 サーファクタント投与。

目的

超低出生体重児の出生後初期管理に関して、早期からの CPAP 管理とサーファクタント投与しての管理と、どちらが良いかを検討した。

研究デザイン

多国籍多施設ランダム化比較試験。

セッティング

オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、アメリカ、ヨーロッパの周産期センター。

対象患者

在胎 24 週 0 日から 27 週 6 日までの早産児(施設と在胎週数(26 週未満と 26 週以上)で層別化し、封筒法で出生前に振り分けを行った。多胎は同じグループに振り分けた。

2 by 2 factorial design で、この研究と並行して同一対象者に別の RCT が行われている(Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. NEJM 2010, 27;362(21):1959-69)。

暴露要因(介入・危険因子)

CPAP 群: 蘇生室で CPAP 開始(5cmH₂O)。

サーファクタント群: 蘇生室で挿管され、生後 1 時間以内にサーファクタント投与。

補足

CPAP 群は次の条件の一つでも満たしたら挿管してもよい。(条件: SpO₂ 88%以上を保つのに FiO₂>0.50 が 1 時間以上続く時、PaCO₂>65mmHg、循環不全がある)。

サーファクタント群は次の抜管基準を全て満たしたら 24 時間以内に抜管する。(条件: PaCO₂ < 50mmHg、pH > 7.30、SpO₂ ≥ 88%、MAP ≤ 8cmH₂O、換気回数 < 20bpm)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

CLD36、死亡、気胸、IVH、蘇生中の胸骨圧迫やエピネフリンの必要性。

結果

対象患者は、1316 人(CPAP 群 663 人、サーファクタント群 653 人)であった。

CLD36(229/569 vs 239/539, リスク比 0.94 [95%信頼区間 0.82, 1.06])、修正 36 週までの死亡(94/663 vs 114/653, リスク比 0.81 [95%信頼区間 0.63, 1.03])、「CLD36 or 死亡」(323/663 vs 353/653, リスク比 0.91 [95%信頼区間 0.83, 1.01])、に関して、統計学的に有意な差は認めなかったが、若干 CPAP 群で少ない傾向を認めた。人工換気期間(24.8±1.0 vs 27.7±1.1、平均差 -3.0[95%信頼区間 -5.6, -0.3])は、有意に CPAP 群で少なく、CLD に対する出生後ステロイド(47/649 vs 83/631, リスク比 0.57 [95%信頼区間 0.41, 0.78])も CPAP 群で有意に少なかった。その他、酸素投与期間(62.2±1.6 vs 65.3±1.6、平均差 -3.1[95%信頼区間 -7.1, 0.8])、生後 14 日以内のエアリーク(45/663 vs 48/653, リスク比 0.89 [95%信頼区間 0.6, 1.32])、NEC(83/654 vs 63/636, リスク比 1.25 [95%信頼区間 0.92, 1.71])、重症 IVH(グレード 3, 4)(92/642 vs 72/628, リスク比 1.26 [95%信頼区間 0.94, 1.68])、重症 ROP(67/511 vs 65/473, リスク比 0.94 [95%信頼区間 0.69, 1.28])などは、有意な差を認めなかった。

尚、両群の Apgar Score と蘇生室での介入に関しては下記で、Apgar Score には両群間に明らかな差を認めなかったが、当然、蘇生室での、CPAP 率、挿管率、サーファクタント投与率には有意な差を認めていた。

1 分値 Apgar < 3(154/661 vs 167/653, P=0.38)

5 分値 Apgar < 3(26/663 vs 32/653, P=0.43)

蘇生室での CPAP(538/663 vs 146/653, P<0.001)

蘇生室での挿管(227/660 vs 609/652, P<0.001)

蘇生室でのサーファクタント投与(93/663 vs 335/653, P<0.001)

蘇生室あるいは NICU でのサーファクタント投与(443/663 vs 646/653, P<0.001)

ここで注目すべきは、CPAP 群でも、蘇生室で挿管される症例が少ないことと、NICU に入室後にサーファクタント投与した症例が多いことである。

結論

CPAP 群では、サーファクタント群と比べて、有意な差はなかったが、CLD36、死亡(在胎 36 週までの死亡)、「CLD36 あるいは死亡」が少ない傾向を認めた。また、CPAP 群で、人工換気期間が有意に短く、出生後の CLD に対するステロイド投与が有意に少なかった。その他の NEC、重症 IVH、重症 ROP などの発症率には有意な差を認めなかった。

コメント

本研究と同様に、出生後早期の CPAP 管理と挿管しての人工呼吸器管理を比較した研究として、Morley らの研究 (N Engl J Med. 2008 ;358(7):700-8) がある。本研究が Morley らの研究と違う点は、本研究の対象者は、呼吸障害のある児だけでなく、自発呼吸のある児も含む事、在胎 24 週の子を含む事、挿管管理群はほぼ全例でサーファクタント投与されている事である (Morley らの研究の対象者は、25 週 0 日から 28 週 6 日の児で、生後 5 分以降に人工呼吸器管理が必要と判断される児で、挿管群のサーファクタント投与率は 77% である)。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome.

著者名

Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2007(4):CD003063.

日本語タイトル

RDS を発症した、あるいはその危険がある早産児に対する早期サーファクタント投与後の短期的人工換気 対 選択的サーファクタント投与後の持続的人工換気。

目的

RDS を発症した、あるいはその危険がある早産児に対して以下二つの治療選択を比較する。

- ① 早期サーファクタント投与後の短期的人工換気 (抜管後は NCPAP へ)。
- ② 選択的サーファクタント投与後の持続的人工換気。

研究デザイン

システマティックレビュー (対象研究は、RCT、あるいは pseudo-RCT)。

セッティング

対象患者

在胎 37 週未満の早産児で、RDS の徴候 (酸素必要性、呼吸窮迫、RDS に一致するレントゲン写真) を有する児を対象とした。(他に RDS の危険がある在胎 32 週未満の早産児を対象とした研究についても検討しているが、こちらは対象論文がなかった。)

暴露要因 (介入・危険因子)

介入群: 挿管して、早期サーファクタント投与後に、1 時間以内の短期的な機械式人工換気を行

ってから抜管して、NCPAPを装着した。

コントロール群:選択的にサーファクタント投与し、その後、持続的に機械式人工換気を行い、呼吸補助が軽くなってから抜管した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次的アウトカム:

- ① 人工換気(サーファクタント投与後1時間以上持続、あるいは1時間以上経過してから開始したもの)
- ② CLD28(生後28日での酸素必要性)
- ③ CLD36(修正36週での酸素必要性)
- ④ 新生児死亡
- ⑤ 退院前死亡

二次アウトカム

人工換気期間、入院期間、酸素投与期間、呼吸補助期間(CPAP、経鼻カニューラも含めて)、サーファクタント投与人数、サーファクタント投与回数/患児、空気漏出症候群(間質性肺気腫、気胸)、IVH(全IVH or 重症IVH)、治療の必要なPDA、肺出血(?), NEC、ROP(全ROP、重症ROP)、無呼吸の頻度、出生体重復帰日数、退院時やその後の神経発達予後、(CP、MR、盲、聾)、鎮静薬の必要性、両親の満足度

結果

条件に合う6編の研究を採用した。

一次アウトカム:

人工換気依存性(サーファクタント投与1時間以降);RR 0.67[0.57, 0.79] **

新生児死亡;RR 0.52[0.17, 1.56]

CLD28;RR 0.51[0.26, 0.99] **

CLD36;4編の研究で有意差なしと報告あるが、それぞれの研究の論文上でメタ解析に使用できる形で報告されていない!

二次アウトカム:

人工換気期間;WMD -0.36[-0.81, 0.10]

酸素投与期間;WMD -4.3[-7.63, -0.97]

サーファクタント投与人数;RR 1.63[1.42, 1.88] **

サーファクタント投与回数/患児;WMD 0.57[0.44, 0.69] **

空気漏出症候群(間質性肺気腫、気胸); RR 0.52[0.28, 0.96] **

治療の必要なPDA; RR 1.52[0.90, 2.57] *

全IVH ;RR 0.76[0.41, 1.39]

重症IVH(Ⅲ度、Ⅳ度);RR 0.57[0.15, 2.18]

NEC;RR 0.63[0.12, 3.25]

ROP(全 stage);RR 0.51[0.10, 2.63]

PVL;RR 0.31[0.01, 7.47]

肺出血;RR 1.19[0.35, 4.07]

以下に関しては採用文献の中に Data がなかった。

退院前死亡、入院期間、無呼吸の頻度、呼吸補助期間(CPAP、経鼻カニューラも含めたもの)、出生体重復帰日数、退院時やその後の神経発達予後(CP、MR、盲、聾)、鎮静薬の必要性、両親の満足度

層化分析(Stratified analysis)

研究へのエントリー時点での FiO₂ の平均値が 0.45 より高いか低いかで研究を 2 つに分けて、それぞれで分析した。

1) 研究にエントリーする時点での FiO₂ ≤ 0.45

人工換気依存性;RR 0.72[0.59, 0.87] * *

CLD28;RR 0.43[0.20, 0.92] * *

新生児死亡;RR 0.72[0.15, 3.55]

肺出血;RR 2.87[0.30, 27.24]

空気漏出症候群;RR 0.46[0.23, 0.93] * *

治療の必要な PDA;RR 0.73[0.30, 1.78]

2) 研究にエントリーする時点での FiO₂ > 0.45

人工換気依存性;RR 0.55[0.40, 0.77] * *

CLD28; RR 0.94[0.20, 4.35] * *

新生児死亡;RR 0.38[0.08, 1.81]

肺出血;RR 0.71[0.14, 3.46]

空気漏出症候群;RR 0.80[0.22, 2.89]

治療の必要な PDA;RR 2.15[1.09, 4.23] * *

注釈

* : 統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

* * : 統計学的に有意差がある。

結論

早期サーファクタント投与は、選択的サーファクタント投与と比較して、人工換気依存性(サーファクタント投与 1 時間以降)が少なく、空気漏出症候群と CLD28 の発症率が低い。その代り、当然のことであるが、早期サーファクタント投与群では、サーファクタント投与人数、サーファクタント投与量は多い。また、早期サーファクタント投与群では、治療を要する PDA の発症頻度が高い傾向にあり、特に、FiO₂ > 0.45 の群での層化解析においては、その傾向が有意である。

コメント

慢性肺疾患に関しては、早期にサーファクタント投与を行い、さらに早期抜管して、n-CPAP 管理へ移行したほうがよいという結果になるが、この研究は、サーファクタントの予防投与と選択的投与、n-CPAP 管理と CMV 管理という二つの比較が混在している点で、結果の解釈には注意が必要である。

署名

諫山哲哉 臼田東平

英語タイトル

Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study.

著者名

Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D.

雑誌名, 巻: 頁

J Pediatr. 2007 May;150(5):521-6, 6 e1.

日本語タイトル

RDS 児における NIPPV 対 n-CPAP。

目的

RDS を発症した早産児における NIPPV は n-CPAP と比べて有効か、検討した。

研究デザイン

RCT。

セッティング

イスラエルの 1 施設。

対象患者

24 週以上 35 週未満の RDS を発症した早産児を対象とした。

(ランダム化前に挿管を必要とした児は除かれた)

暴露要因(介入・危険因子)

NIPPV 対 n-CPAP。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカム: 挿管しての人工呼吸器管理(治療失敗)。

二次アウトカム: IVH、人工換気期間、CLD36、full feeding 到達日齢、入院期間。

結果

対象者は、84 人で、n-CPAP41 人、NIPPV 43 人であった。

	n-CPAP	NIPPV	P 値

	41 人	43 人	
NIPPV、n-CPAP 期間(日)	4.9±5.2	4.9±4.3	0.97
挿管管理(治療失敗)(%)	49	25	0.04
CLD36(%)	17	2	0.03
IVH(人)	8	8	1.00
Full feeding 到達日齢(日)	11±8	9±4	0.75
入院期間(日)	53±39	39±26	0.20

NIPPV 群では、n-CPAP 群と比べて、治療失敗により挿管になる頻度が有意に少なく、修正 36 週時点での CLD の発症率も有意に少ない。IVH、Full feeding 到達日齢、入院期間には差を認めなかった。このほか、気胸は両群に 1 例ずつ、NEC は NIPPV 群に 2 人発症した。消化管穿孔の症例はいなかった。

出生体重 1500g 未満でのサブグループ解析(n-CPAP 21 人、NIPPV 19 人)も行っているが、そこでも同様に、NIPPV 群で CLD36 は有意に減少し(p=0.04)、治療失敗による挿管の頻度も少ない傾向は保たれていた(p=0.06)。

結論

早産児の RDS の管理において、n-CPAP と比べて、NIPPV は挿管管理の頻度、修正 36 週での CLD の発症率を減少させるために有効である。ただし、以前より指摘されている消化管合併症(主に消化管穿孔)に関して、NIPPV 群で 2 人の NEC を認めていることは注意が必要であり、ルーチンの使用のためには更なる検討が必要と考えられる。

コメント

両群とも SLE2000 を使用し、N-CPAP 群は PEEP 6-7cmH₂O で、NIPPV 群は、患者同調式(つまり SNIPPV)で、換気回数 12-30/min、PIP 14-22cmH₂O、PEEP 6-7cmH₂O で検討された。

署名

諫山哲哉 臼田東平

英語タイトル

Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants.

著者名

Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2002(2):CD002271.

日本語タイトル

RDS を発症した早産児の持続的拡張圧呼吸法 (CDP: continuous distending pressure)。

目的

RDS を発症した早産児の持続的拡張圧呼吸法の有効性につき検討した。

研究デザイン

システマティックレビュー (対象は RCT あるいは準 RCT)。

セッティング

対象患者

呼吸障害を有する早産児を対象とした。

暴露要因 (介入・危険因子)

持続的拡張圧呼吸法 (CDP) 対 標準的治療 (酸素投与が主)。

注釈: CDP とは、CPAP (マスク、経鼻プロング、鼻咽頭チューブ、気管チューブを介する持続的に陽圧をかける呼吸法) に加えて、CNP (continuous negative pressure: 持続的陰圧呼吸法で、胸腹部を覆って外から陰圧をかける) を含む。

主なアウトカム評価 (エンドポイント)

メタ解析

結果

6 編の研究を採用し、対象者は 355 人であった。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
死亡	6	355	0.52	0.32, 0.87	**
他の人工換気法の使用	5	314	0.72	0.56, 0.91	**
治療の失敗 (他の人工換気法の使用あるいは死亡)	6	355	0.65	0.52, 0.81	**
気胸	6	355	2.64	1.39, 5.04	**
CLD28	3	260	1.22	0.44, 3.39	

注釈 * : 統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** : 統計学的に有意差がある。

CDP 全体でのメタアナリシスでは、CDP 群で死亡が有意に減少したが、CLD28 には明らかな差がなく、CLD36 に関しては検討されていなかった。その他の合併症としては、CDP 群で気胸の有意な増加を認めた。

n-CPAP のみに限定したサブグループ解析では、

CPAP 対 標準治療	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
死亡	2	199	0.52	0.23, 1.16	*
他の人工換気法の使用	2	209	0.65	0.47, 0.89	**

治療の失敗(他の人工換気法の使用あるいは死亡)	3	250	0.61	0.45, 0.81	**
新たな気胸	1	41	2.59	0.29, 22.88	
CLD28	2		1.04	0.35, 3.13	

治療的 n-CPAP 群は、有意に治療の失敗が少なく、死亡率も低い傾向にあった。CLD28 には両群間で、有意差がなく、「CLD28 or 死亡」は検討されていない。

CNP の研究のみに限定したサブグループ解析でも、治療の失敗の有意な減少を認めたが、CLD28 には差は認めなかった。

結論

治療的 CPAP 群は、治療の失敗(ほかの人工換気法の使用または死亡)に有意な減少を認め、IPPV による人工換気を減らせることができる。CLD28 では、有意差を認めず、CLD に対して有効とは言えなかった。合併症では、有意ではないが、気胸が多い結果であった。

コメント

n-CPAP 治療が、IPPV による人工呼吸管理を減らし、死亡を減らせることが示されているが、長期的予後については検討されていない。

署名

諫山哲哉 臼田東平

英語タイトル

Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants.

著者名

Subramaniam P, Henderson Smart DJ, Davis PG.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev.2005;(3):CD001243

日本語タイトル

早産児における予防的経鼻持続陽圧呼吸法。

目的

極低出生体重児あるいは極早産児において、出生後すぐの予防的 n-CPAP 使用が、間欠的陽圧換気使用と比べて、CLD の発症率を減少させるか検討した。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象は RCT あるいは準 RCT)。

セッティング

Han 1987 の研究(対象患者 82 人)は、1980 年代の研究で、サーファクタントや出生前ステロイドを使用していない研究であった。Sandi 2004 の研究(対象 231 人)は、イタリアの多施設共同試験。

対象患者

在胎 32 週未満あるいは出生体重 1500g 未満の児を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

予防的 n-CPAP 群(出生後すぐに呼吸状態にかかわらず n-CPAP 装着)対 標準的治療群(出生後の児の状態を見て n-CPAP、IPPV などの治療を選択)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス。

死亡、IPPV 使用、CLD28、CLD36、呼吸管理の失敗(無呼吸、低酸素、高 CO2 など)、IPPV 使用、肺空気漏出症候群、合併症(鼻損傷、哺乳不良、声門下狭窄、喉頭損傷)、IVH、CLD、NEC、ROP、ヘルスケア施設の利用、神経学的発達予後。

結果

2 編の研究を採用し、対象者は 312 人であった。全てのアウトカムに関して、両群間に有意差は認めなかった。ただし、CLD28、CLD36、全 IVH、重症 IVH に関しては、予防的 n-CPAP 群で増加する傾向を認めている。一方、NEC に関しては、n-CPAP 群で、減少する傾向を認めていた。その他のアウトカム、呼吸管理の失敗、ヘルスケア施設の利用、神経発達予後などを扱った研究はなかった。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
新生児死亡	2	312	1.29	0.45, 3.67	
CLD28	1	82	2.27	0.77, 6.65	*
CLD36	1	230	2.00	0.18, 21.75	
気胸	2	312	0.95	0.34, 2.60	
IPPV 使用	2	312	1.13	0.72, 1.79	
全 IVH	1	82	2.18	0.84, 5.62	*
重症 IVH	1	230	3.00	0.32, 28.42	*
PVL	1	230	0.33	0.04, 3.16	
NEC	2	312	0.56	0.22 1.44	*
ROP grade 3 or 4	2	312	0.67	0.13, 3.32	
敗血症	2	312	1.01	0.61, 1.67	
声門下狭窄	1	82	0.30	0.01, 7.23	
サーファクタント使用	1	231	1.04	0.64, 1.69	

注釈 * :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

* * :統計学的に有意差がある。

結論

研究と対象者数が少なく、予防的 n-CPAP が有効なのかどうかに関しては明らかではないが、CLD28、CLD36 の発症率を減らすどころか増加傾向であり、さらに、IVH も増加傾向を認めたことから、一律の予防的 n-CPAP 使用は奨められない。

コメント

標準治療群の方でも、それぞれの研究で、33%、57.4%の児が n-CPAP を使用していた。現在、イングランドで、27-29 週を対象とした、予防的 n-CPAP の多施設大規模 RCT が終了し、結果の公表を待っている。さらに、オーストラリアでも 25-28 週を対象に研究が進行中である。

署名

諫山哲哉 臼田東平

英語タイトル

A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants.

著者名

Te Pas AB, Walther FJ.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatrics. 2007 Aug;120(2):322-9.

日本語タイトル

早産児の分娩時の呼吸管理に関する RCT。

目的

出生後早期に Sustained Inflation (SI:膨張の維持)を行い n-CPAP 管理とする方法が従来の方法と比較して有効か検討した。

研究デザイン

RCT。

セッティング

オランダの 1 施設 (Leiden University Medical Center)。

対象患者

25 週以上 33 週未満の早産児を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

SI 群: 口腔咽頭吸引、鼻吸引の後に呼吸が不十分であれば、T-piece ventilator を用いて、10 秒間、鼻咽頭チューブを介して 20cmH₂O に設定された圧をかける。呼吸が安定するまで、こ

の作業を繰り返す。呼吸が安定すれば n-CPAP (5-6cmH₂O) 管理とする。まだ、無呼吸や呼吸の不安定性があれば、鼻咽頭チューブを介して NIPPV を数分間行う (PIP=20-25cmH₂O)。これでも呼吸状態不安定な時は挿管し人工呼吸器管理とする。

従来群: 口腔咽頭吸引、鼻吸引の後に呼吸が不十分であれば、自己膨張式バッグ & マスクを用いて、肺を開くために初期圧 30-40cmH₂O の高い圧をかけ、それ以降は 20cmH₂O 以上の圧がかからないように 30 秒間バッグ & マスク換気を行う。これでも呼吸状態不安定な時は挿管し人工呼吸器管理とする。

注釈

T-piece ventilator は、決められた吸気圧 (PIP) と PEEP をかけることができる装置で、その使用中は、児のあいてる方の鼻孔と口をふさいで圧の漏れを防ぐ。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカム 72 時間以内の挿管率

二次アウトカム 分娩室での挿管、挿管人工呼吸器管理とサーファクタント治療の必要、入院中死亡、慢性肺疾患、IVH、PVL、ROP、PDA、NEC。

結果

207 人を対象とし、SI 群 103 人、従来群 104 人であった。

下記の通り、SI 使用群において、BPD の発症率が減少している。その一方で、サーファクタント反復投与の頻度が従来群で多かった。

	SI 104 人	従来群 103 人	P 値
挿管しての人工呼吸器管理	18	37	0.2
サーファクタント反復投与	38	52	0.02
死亡	2	4	0.4
CLD28	22	34	0.05
中等度～重症 CLD28	9	19	0.04
治療の必要な PDA	21	16	0.4
NEC(stage 2 以上)	0	1	0.5
ROP(grade 3 以上)	0	1	0.5
重症 IVH(grade 3 or 4)	7	3	0.3
Cystic PVL	2	5	0.4

結論

蘇生時に SI を用いた呼吸器管理は、従来のバッグ & マスクを用いた換気と比べて、CLD を減少させる点で有効である。

コメント

T-piece ventilator は、日本では一般的に使用されていない。CLD 減少は、早期 n-CPAP によ

る効果と考えられる。有意差はないが、重症 IVH やや多い点は、注意が必要である。

署名

諫山哲哉 臼田東平

英語タイトル

Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation.

著者名

Davis PG, Lemyre B, de Paoli AG.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2001(3):CD003212.

日本語タイトル

早産児の抜管における経鼻間欠的陽圧換気法(NIPPV)対 経鼻持続陽圧呼吸法(n-CPAP)。

目的

IPPV 管理されている早産児の抜管後の呼吸管理として、NIPPV の方が、n-CPAP よりも有効か検討した。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象は RCT)。

セッティング

対象患者

気管内挿管管理されていた後に抜管する早産児を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

抜管後 NIPPV 管理 対 n-CPAP 管理(ともに、短い鼻プロングあるいは鼻咽頭チューブを使用)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス。

抜管後 1 週間以内の再挿管、絶食となるような腹部膨満、消化管穿孔、CLD28、CLD36、入院期間、無呼吸と徐脈の頻度。

結果

3 編の研究を採用し、対象者は、159 人であった。すべての研究で、NIPPV としては患者同調式のものを使用していた(つまり、SNIPPV:synchronized NIPPV)。

抜管後の SNIPPV は、n-CPAP と比べて、有意に抜管後の呼吸状態悪化の減少(NNT 3[95%CI 2, 5])、再挿管の減少(NNT 9[95%CI 5,83])を認め、CLD36 に関しても、有意差

はないが、減少傾向を認めた。ただし、SNIPPV 群において、有意差はないが、腹部膨満による絶食が多い傾向にあることには注意が必要である。今回の 3 編においては、消化管穿孔の報告はなかった。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
抜管後の呼吸状態悪化	3	159	0.21	0.10, 0.45	**
再挿管	3	159	0.34	0.16, 0.97	**
腹満による絶食	3	136	1.76	0.77, 4.05	*
CLD36	2	118	0.73	0.49, 1.07	*
無呼吸(回/日)	1	54	-3.10	-7.92, 1.72	
入院期間(日)	2	118	MD -5.48	-16.76, 5.79	

注釈 * :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** :統計学的に有意差がある。

結論

抜管後の呼吸管理において、SNIPPVは、n-CPAPと比べて、抜管後の呼吸状態の悪化を減らし、再挿管率を減少させる。CLD36に関しても減少させる可能性がある。一方で、SNIPPVは絶食を必要とするような腹部膨満をきたす傾向を認めており、以前の消化管穿孔との関連の指摘もあることから、腹部所見には注意して使用する必要がある。

コメント

本論文の Background の部分に書いてあるが、1985年 Garland 等の Case Series の論文にて、NIPPV 使用と消化管穿孔の発生との関連性が指摘されていることには注意が必要である (Garland JS, et al. Pediatrics 1985; 25:175-81)。

署名

諫山哲哉 臼田東平

英語タイトル

Nasal continuous positive airway pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants.

著者名

Davis PG, Henderson-Smart DJ.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2003(2):CD000143.

日本語タイトル

早産児の抜管後早期の n-CPAP 装着。

目的

早産児で間欠的陽圧換 (IPPV) から抜管する時、ヘッドボックスを使用するのと比べて、n-CPAP 使用をした方が効果的かどうかを検討する。

研究デザイン

システマティックレビュー (対象は RCT または準 RCT)。

セッティング

対象患者

早産児で、IPPV 管理からウィーニング中の児を対象とした。

暴露要因 (介入・危険因子)

抜管後すぐに n-CPAP 装着 対 抜管後ヘッドボックスにて酸素投与。

主なアウトカム評価 (エンドポイント)

メタアナリシス。

抜管失敗 (無呼吸、呼吸性アシドーシス、酸素必要性の増加、さらなる人工呼吸器管理の必要性)、再挿管、CLD28

結果

9 つの研究を採用し、対象者は 726 人であった。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
抜管後呼吸状態の悪化	9	726	0.62	0.51, 0.76	**
再挿管	9	726	0.87	0.69, 1.08	*
CLD28	5	433	1.00	0.81, 1.24	

注釈 * : 統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** : 統計学的に有意差がある。

抜管後 n-CPAP を使用した群で、有意に抜管後の呼吸状態の悪化 (無呼吸、呼吸性アシドーシス、酸素増加の必要性、更なる人工呼吸器管理の必要性) が少なく、再挿管率も少ない傾向があった。

サブグループ解析の検討では、メチルキサンチン製剤の使用の有無、抜管時期 (生後 14 日より早いか遅いか)、出生体重 2000g 未満などでの解析では同様の傾向しか認めなかった。ただし、n-CPAP 圧の高低で分けて行った解析では、以下のように、CPAP 圧 < 5cmH₂O の研究で、抜管後の呼吸状態の悪化に関しても両群間で、有意差が消失し、CPAP 圧 ≥ 5cmH₂O の研究で、n-CPAP 群に、抜管後の呼吸状態の悪化の減少を有意に認め、CLD28 に関しても減少傾向を認めていた。

CPAP 圧<5cmH2O	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
抜管後呼吸状態の悪化	2	179	1.09	0.69, 1.73	**
CPAP 圧≥5cmH2O	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
抜管後呼吸状態の悪化	5	300	0.49	0.37, 0.66	**
CLD28	4	283	0.86	0.67, 1.10	*

また、ヘッドボックス群に救護的 n-CPAP 使用(ヘッドボックスで呼吸状態悪化した場合に n-CPAP を装着すること)を認めている研究に限ったサブグループ解析では、再挿管率に両群間で差を認めなかった(RR 1.04[95%CI 0.70, 1.53])。

結論

早産児の間欠的陽圧換気からの抜管に際しては、ヘッドボックス内酸素投与に比べて、n-CPAP を使用したほうが、抜管後の呼吸状態悪化を減少させ、再挿管率も減少させる可能性が高い。ただし、使用する n-CPAP 圧は、5cmH2O 以上の方が有効かもしれない。また、抜管後すぐに n-CPAP を使用しなくても、ヘッドボックス管理で、呼吸状態悪化時に n-CPAP 使用する方法(救護的 n-CPAP)は、抜管後すぐに n-CPAP を使用する方法と比べて、有効性は同等である可能性がある。

コメント

署名

諫山哲哉 臼田東平

4.未熟児動脈管開存症と脳室内出血

Clinical Question.16

英語タイトル

Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants.

著者名

Fowlie PW, Davis PG.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD000174.

日本語タイトル

早産児に対する予防的インドメタシン静脈内投与

目的

早産児への予防的な経静脈的インドメタシン投与が PDA や脳室内出血(IVH)の罹患率や死亡率を減少させるかどうかを検討した。また、その介入による副作用の有無についても検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

USA が 12 編、アルゼチン、UK、カナダ、メキシコ、タイ、サウジアラビアが各 1 編。国際共同研究(カナダ、USA、オーストラリア、ニュージーランド、香港)が 1 編。

対象患者

37 週未満の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

介入は、生後 24 時間以内のインドメタシンの経静脈的投与。コントロールは、プラセボの投与、あるいは無介入。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

フォローアップ期間の死亡率、神経学的予後(脳性麻痺、聾、盲、発達遅延)、脳室内出血、PDA、気胸、人工呼吸器使用期間、酸素依存期間、慢性肺疾患、壊死性腸炎、腎機能、出血、ROP、敗血症、入院期間のうちのどれか一つでも評価している研究のみ採用。

結果

計 2872 症例からなる 19 編の研究を採用してメタ分析した。

[1] 一次アウトカム(長期的効果)

フォローアップ期間での死亡率(リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.81,1.12]; リスク差 -0.007, 95%信頼区間[-0.035,-0.021])、神経学的発達予後不良率(脳性麻痺、精神発達

遅滞、聾、盲；リスク比 0.98, 95%信頼区間[0.81,1.18])、ともにインドメタシン予防投与群と対照群とで統計学的有意差を認めなかった。また、長期予後不良群(死亡群または神経学的発達予後不良群)に関しても統計学的有意差は認めなかった(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.90, 1.15])。

神経学的発達予後不良群に含まれる個々の項目に関しても、脳性麻痺(リスク比 1.04, 95%信頼区間[0.77, 1.40])、精神発達遅滞(リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.79,1.17])、聾(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.45,2.33])、盲(リスク比 1.26, 95%信頼区間[0.50,3.18])のそれぞれで統計学的有意差を認めなかった。

[2] 二次アウトカム(短期的効果)

無症候性も含んだ PDA の発症率(リスク比 0.29, 95%信頼区間[0.22,0.38]; リスク差 -0.27, 95%信頼区間[-0.32, -0.21]; NNT 4)、症候性 PDA の発症率(リスク比 0.44, 95%信頼区間[0.38, 0.50]; リスク差 -0.24, 95%信頼区間[-0.28, -0.21]; NNT 4)、動脈管閉鎖術の施行率(リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.37, 0.71]; リスク差 -0.05, 95%信頼区間[-0.08, -0.03]; NNT 20)は、インドメタシン予防投与群で有意に減少した。

全ての脳室内出血発症率(リスク比 0.88, 95%信頼区間[0.80,0.98])、Grade 3と4の重症脳室内出血発症率(リスク比 0.66, 95%信頼区間[0.53, 0.82])、脳室周囲白質軟化症発症率(リスク比 0.44, 95%信頼区間[0.24,0.81])もインドメタシン予防投与群で有意に減少した。

生後28日での慢性肺疾患の発症率(リスク比 1.08, 95%信頼区間[0.92, 1.26])、修正36週時の慢性肺疾患の発症率(リスク比 1.06, 95%信頼区間[0.92, 1.22])についてはインドメタシン予防投与群と対照群で統計学的有意差は認めなかった。肺出血の発生率(リスク比 0.84, 95%信頼区間[0.66, 1.07])、気胸の発症率(リスク比 0.75, 95%信頼区間[0.50,1.13])に関しても統計学的有意差は認めなかったが、肺出血に関してはインドメタシン予防投与群で減少する傾向が認められた。

未熟児網膜症(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.92,1.12])、重症未熟児網膜症(リスク比 1.75, 95%信頼区間[0.92,3.34])の発症率に関しても、統計学的有意差を認めなかった。敗血症の発生率(リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.56, 1.09])に関しても、統計学的有意差を認めなかった。

インドメタシン投与の副作用として、乏尿の頻度はインドメタシン予防投与群で有意に増加した(リスク比 1.90, 95%信頼区間[1.45, 2.47]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[0.04, 0.08]; NNH 16)が、血清 Cre 値の上昇に関しては、統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.47, 2.51])。一方、壊死性腸炎の発症率(リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.82,1.46])、消化管穿孔の発症率(リスク比 1.13, 95%信頼区間[0.71, 1.79])、血小板減少症の発症率(リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.11, 2.22])、臨床的に問題となる出血の発生率(リスク比 0.74, 95%信頼区間[0.40, 1.38])についてはインドメタシン予防投与群と対照群で統計学的有意差を認めなかった。

結論

早産児に対するインドメタシン予防投与は、短期的効果として、PDA の発症率の抑制、動脈管閉鎖術施行率の減少、脳室内出血発症率の減少、脳室周囲白質軟化症発症率の減少に有効であることが示された。ただし、長期的効果としてのフォローアップ期間における死亡率や神経学的発達予後(脳性麻痺、精神発達遅滞、聾、盲の発症率)には統計学的有意差を認められなかった。

また、インドメタシン予防投与による副作用に関しては、臨床的に重要ではない程度の乏尿をきたすが、壊死性腸炎、消化管穿孔、血小板減少症や出血傾向などの有害事象の増加は認めなかった。

コメント

一次研究の選択基準は CQ2 の PICO と合致しており、ランダム化比較試験を系統的・網羅的に検索している。それぞれの 1 次研究の盲検化の有無・方法は検討されており、採用された研究の質は全体的に高い。フォローアップ率は、短期的効果の検討においては全ての研究で 90%以上と適切であるが、長期的効果の検討(5 編)においては、3 編(1663 症例)で 90%以上と適切である一方で、2 編(292 症例)で 70%台と低く、バイアスとなっている可能性はある。個々の一次研究の結論は一致している部分が多く、研究の均質性は高いと考えられる。以上から、結果はおおむね信頼できるものと考えられる。

採用研究のインドメタシン投与方法に関しては幅があり、投与経路はすべて経静脈投与であるが、投与量は 0.1 mg/kg/dose あるいは 0.2 mg/kg/dose で、その組み合わせや投与回数(1 回から 6 回)はさまざまである。

インドメタシン予防投与は、一過性の乏尿以外は、大きな副作用もなく、比較的安全に使用できると考えられる。

この研究では、早産児へのインドメタシン予防投与は脳室内出血発生率の減少、脳室周囲白質軟化症発症率の減少に有効であるにもかかわらず、長期的には死亡率や神経学的発達予後(脳性麻痺、精神発達遅滞、聾、盲の発症率)に統計学的有意差を認めていない点には注意すべきである。この短期的効果と長期的効果の解離の原因は明らかではないが、インドメタシンの血管収縮作用を介しての脳虚血病変への関与などが考えられている。また、もともとの脳室内出血の発症頻度自体が低いことから、インドメタシンの脳室内出血予防効果が長期的予後に反映されにくい可能性も指摘されている。

このことから、現時点で、すべての早産児にインドメタシンを予防すべきかどうかに関しては結論が明らかではないと考えられる。

実際の現場への適応に当たっては、各施設ごとの動脈管閉鎖術の可否、動脈管閉鎖術率、脳室内出血や脳室周囲白質軟化症の頻度などを踏まえた上で、インドメタシン予防投与を行うかどうかを検討すべきと考えられる。

署名

諫山哲哉、金井祐二

英語タイトル

Indomethacin prophylaxis for intraventricular hemorrhage in very low birth weight babies.

著者名

Kumar Nair PA, Pai MG, Gazal HA, Da Costa DE, Al Khusaiby SM.

雑誌名, 巻: 頁

Indian Pediatr. 2004 Jun;41(6):551-8.

日本語タイトル

極低出生体重児の脳室内出血に対するインドメタシン予防投与

目的

極低出生体重児において、低用量インドメタシンによる重大な脳室内出血(intraventricular hemorrhage: IVH)の抑制効果および合併症を検証。

研究デザイン

ランダム化比較試験。封筒法を実施。試験期間は 1998 年 3 月～2001 年 3 月

セッティング

1 カ国。1 施設 (第三次新生児集中治療室)。

対象患者

[1] 症例数等:

極低出生体重児 115 例。

[2] 採用基準:

試験実施施設で出生前ケアを受け、出生した患児。出生体重 750～1,250g、先天性の大奇形なし、インフォームドコンセント、ランダム化前に IVH なし。

[3] 除外基準:

在胎期間 < 26 週、出生時に重度の仮死(5 分アプガースコア < 5)、染色体異常、初診時に子宮内または分娩時敗血症のエビデンス、血液学的特性または腎臓の特性からインドメタシン禁忌。

[4] 患者背景:

症例数 (インドメタシン群 56 例、プラセボ群 59 例)、平均出生体重 (989.5 ± 93.5g、995 ± 83.6g)、平均在胎期間 (27.8 ± 1.2 週、27.9 ± 1.4 週)。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン群 (インドメタシン 0.1 mg/kg/回を生後 6～12 時間に 1 回、さらに 24 時間ごとに 2 回 30 分以上かけて静脈内投与) とプラセボ群にランダム割付け。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 主要エンドポイント:

IVH の発現率。

[2] 副次エンドポイント:

壊死性腸炎、症候性 PDA、出血エピソード、腎不全、慢性肺疾患(chronic lung disease: CLD)、死亡の発現率。

結果

中間解析の結果から、それ以上のインドメタシンの投与は倫理的に不当と考えられたため、本試験は早期に中止された。

[1] 主要エンドポイント

IVH の発症率に有意な群間差は認められなかった。サブグループ解析では、出生体重 750～999g のグループで、インドメタシン群におけるグレード III～IV の IVH の発症率がプラセボに比し有意に高かった(インドメタシン群 6 例 vs プラセボ群 1 例、 $P=0.03$; リスク比 2.05, 95% 信頼区間[1.29, 3.26])。

[2] 副次エンドポイント

インドメタシン群ではプラセボ群に比し、CLD の発症率($P=0.005$; リスク比 1.79、95% 信頼区間[1.28, 2.5])および IVH 以外の出血エピソードの発症率($P=0.04$; リスク比 1.85, 95% 信頼区間[1.29, 2.67])が有意に高かった。

サブグループ解析では、出生体重 750～999g のグループで、インドメタシン群における CLD の発症率がプラセボ群を有意に上回った(10 例 vs 4 例; $P=0.04$; リスク比 1.84, 95% 信頼区間[1.08, 3.11])。出生体重 1,000～1,250g のグループでは、インドメタシン群における PDA の発症率がプラセボ群に比し有意に低かった(0 例 vs 6 例、 $P=0.02$)。その他のアウトカムには有意な群間差を認めなかった。

結論

極低出生体重児において、インドメタシンの予防投与はプラセボに比し IVH の発症を予防せず、逆に IVH、その他の出血エピソードおよび慢性肺疾患のリスクを増加させた。

コメント

これまでの研究のメタ分析が、インドメタシン投与の IVH 予防効果を示唆しているのに対して、本研究は、インドメタシン予防投与が 1000g 未満の超低出生体重児に対しては重症 IVH を有意に増加させると結論付けた研究であり、注目に値する。ただし、単施設での検討である点、中間解析で研究を中止している点、サブグループ解析での結論である点などは、考慮すべき点であり、この結果は、他の研究とあわせてうえで検討する必要がある。

署名

諫山哲哉、金井祐二

日本語タイトル

超低出生体重児の脳室内出血および PDA の発症予防: ランダム化比較試験

著者名

平野慎也, 藤村正哲, 楠田聡, 青谷裕文.

雑誌名, 巻:頁

日本小児臨床薬理学会雑誌. 2007;20(1):98-102.

目的

重度脳室内出血の予防に対する、インドメタシン低用量 6 時間持続静注の有効性と安全性を評価する。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験

セッティング

21 の三次施設 NICU、日本。

対象患者

出生体重 400-999g で生後 6 時間以内の新生児

暴露要因(介入・危険因子)

試験薬として、インドメタシン(インドメタシン群 235 例)とプラセボ(コントロール群 234 例)を用いた。

生後 6 時間以内に試験薬 0.1 mg/kg/dose を 6 時間かけて持続静注し、その後、24 時間毎に 2 回、同様に追加投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

脳室内出血、動脈管開存率

結果

インドメタシン vs プラセボの順番で記載

[1] overall

日齢 28 以内の死亡

13/235 vs 16/234; リスク比 0.809, 95%信頼区間[0.398, 1.644].

日齢 28 以内の脳室内出血(全ての Grade)

76/235 vs 81/234; リスク比 0.93 [0.72, 1.21]

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

17/235 vs 37/234; リスク比 0.46, 95%信頼区間[0.27, 0.79]; NNT 12.

日齢 6 の PDA

42/230 vs 93/229; リスク比 0.450, 95%信頼区間[0.33, 0.62]; NNT 5.

PG 阻害薬を要した PDA

49/235 vs 108/234; リスク比 0.45, 95%信頼区間[0.34, 0.60]; NNT 4.

手術を要した PDA

17/235 vs 22/234; リスク比 0.77, 95%信頼区間[0.42, 1.41].

肺出血

10/235 vs 27/234; リスク比 0.369, 95%信頼区間[0.18, 0.75]; NNT 14.

壊死性腸炎

5/235 vs 9/234; リスク比 0.553, 95%信頼区間[0.19, 1.63].

脳室拡大

28/235 vs 45/234; リスク比 0.620, 95%信頼区間[0.40, 0.96]; NNT 14.

脳室周囲白質軟化症

9/235 vs 5/234; リスク比 1.79, 95%信頼区間[0.61, 5.27].

シャント or リザーバーを要する水頭症

3/235 vs 6/234; リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.13, 1.97].

乏尿(<0.5 ml/kg/hr)

44/235 vs 47/234; リスク比 0.93, 95%信頼区間[0.64, 1.35].

BUN or Cre の上昇

14/235 vs 16/234; リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.44, 1.74].

[2] subgroups

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

BW400-799g の群

12/126 vs 30/116; リスク比 0.37, 95%信頼区間[0.20, 0.69]; NNT 7.

BW800-999g の群

5/109 vs 7/118; リスク比 0.77, 95%信頼区間[0.25, 2.37].

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

在胎週数 22-26 の群

16/159 vs 35/158; リスク比 0.45, 95%信頼区間[0.26, 0.79]; NNT 9.

在胎週数 27-30 の群

1/76 vs 2/76; リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.05, 5.40].

結論

インドメタシンの予防投与により、重症脳室内出血(3 度 or 4 度)の発症率を減少させることができた。特に出生体重 800g 未満、または在胎 27 週未満のサブグループで有効性が高かった。

インドメタシン予防投与により日齢 6 での PDA の発症率や PG 阻害薬の追加投与は減少したが、手術の施行率には両群間で有意差を認めなかった。

また、インドメタシン予防投与による肺出血予防効果も確認された。

両群間で、その他の合併症(乏尿、NEC、PVL)に差はなかった。

コメント

コンピューターによる層別ランダム化と中央割り付けが行われている。両群間で患者背景に差はない。ITT 解析されている。利益相反はない。

署名

西原正泰、金井祐二

英語タイトル

Neonatal Research Network Japan. Prevalence of cerebral palsy at 3-5 years of age who participated in an RCT for the prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in Japanese extremely low birthweight infants.

著者名

Hirano S, Fujimura M, Kusuda S, Aotani H

雑誌名, 巻: 頁

PAS 2008. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; 2008 May 3-6; Honolulu, HI.

日本語タイトル

日本の超低出生体重児における、インドメタシンの脳室内出血予防効果を評価するランダム化比較試験に参加した患者の、3-5 歳時の脳性麻痺罹患率

目的

インドメタシンで新生児期の重度の脳室内出血を予防することが、3-5 歳時の脳性麻痺を減少させることに繋がるかどうか検討した。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験

セッティング

21 の三次施設 NICU、日本。

対象患者

出生体重 400-999g で生後 6 時間以内の新生児

暴露要因(介入・危険因子)

試験薬として、インドメタシン(インドメタシン群 235 例) とプラセボ(コントロール群 234 例)を用いた。

生後 6 時間以内に試験薬 0.1 mg/kg/dose を 6 時間かけて持続静注し、その後、24 時間毎に 2 回、同様に追加投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

脳室内出血、脳性麻痺

結果

[1] overall

3~5 歳での脳性麻痺

31/235 vs 32/234; リスク比 0.97, 95%信頼区間[0.61, 1.53].

死亡

22/235 vs 29/234; リスク比 0.76, 95%信頼区間[0.45, 1.28].

脳性麻痺 or 死亡

53/235 vs 61/234; リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.63, 1.19].

[2] subgroups

BW400-599g

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

2/22 vs 11/27; リスク比 0.22, 95%信頼区間[0.06, 0.90]; NNT 4.

脳性麻痺 or 死亡

7/22 vs 18/27; リスク比 0.48, 95%信頼区間[0.25, 0.93]; NNT 3.

GA22-23

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

2/23 vs 11/22; リスク比 0.17, 95%信頼区間[0.04, 0.70]; NNT 3.

脳性麻痺 or 死亡

9/23 vs 15/22; リスク比 0.57, 95%信頼区間[0.32, 1.03]; NNT 4.

結論

対象全体を解析すると、両群間で脳室内出血、脳性麻痺、死亡に有意差はなかった。

出生体重でグループ分けすると、400-599g のサブグループでは、インドメタシン群のほうがコントロール群より、脳性麻痺または死亡が少なかった。

コメント

コンピューターによる層別ランダム化と中央割り付けが行われている。両群間で患者背景に差はない。ITT 解析されていて、追跡率は 90.4%。利益相反はない。

署名

西原正泰、金井祐二

英語タイトル

Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants.

著者名

Shah SS, Ohlsson A.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD004213.

日本語タイトル

未熟児 PDA に対する予防的イブプロフェン療法

目的

未熟児 PDA に対する予防的イブプロフェン療法の効果と安全性を、プラセボ、無介入、その他のシクロオキシゲナーゼ阻害薬(インドメタシン、メフェナム酸など)と比較して検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

イタリアの 2 施設(2000 年報告)、イタリアの 1 施設(1996~1997 年)、フランスの 11 施設(2001 年)、ベルギーの 7 施設(1999~2001 年)の早産児。

対象患者

在胎 34 週未満の早産で、生後 24 時間以内の患児 672 例。

暴露要因(介入・危険因子)

非盲検、単盲検、二重盲検ランダム化比較試験。生後 2~24 時間以内に ibuprofen lysine を 10 mg/kg 投与し、その後、24 時間毎に 5 mg/kg を 2 回追加投与した群(335 例) vs 無介入またはプラセボ投与群(341 例)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管開存率、手術率、治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与率、IVH、死亡率、腎障害、消化管合併症、慢性肺疾患、神経発達予後。

結果

4 編の研究(n = 672)を対象にレビューを行った。イブプロフェン投与群ではコントロール群に比べ、日齢 3 の動脈管開存率が有意に減少した(リスク比 0.37, 95%信頼区間[0.29, 0.49]; リスク差 -0.29, 95%信頼区間[-0.35, -0.22]; NNT 3)。治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与率(リスク比 0.17, 95%信頼区間[0.11, 0.27]; リスク差 -0.27, 95%信頼区間[-0.35, -0.22]; NNT 4)、手術率(リスク比 0.34, 95%信頼区間[0.14, 0.81]; リスク差 -0.04, 95%信頼区間[-0.07, -0.01]; NNT 25)も有意に減少した。コントロール群の 60%の児は、日齢 3 までに動脈管が自然閉鎖した。

イブプロフェン群では、血清クレアチニン値が有意に上昇し(加重平均差 0.13 mg/dl, 95%信頼区間[0.08, 0.17])、乏尿が多かった(リスク比 1.38, 95%信頼区間[0.98, 1.96]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[0.00, 0.13])。入院中の死亡率(リスク比 0.99, 95%信頼区間[0.61, 1.58]; リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.05, 0.05])、グレード 3/4 の脳室内出血(リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.48, 1.26]; リスク差 -0.02, 95%信頼区間[-0.06, 0.02])、修正 36 週での慢性肺疾患(リスク比 1.10, 95%信頼区間[0.91, 1.33]; リスク差 0.04, 95%信頼区間[-0.03, 0.11])、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔、経腸栄養の確立に要する期間については、有意差がなかった。神経発達の長期予後を評価している試験はなかった。ある 1 編の研究(n = 135)ではイブプロフェン投与群において、投与後 1 時間以内に NO 吸入療法を施した肺高血圧症が 3 例報告された(リスク比 7.11, 95%信頼区間[0.37, 134.91]; リスク差 0.05, 95%信頼区間[-0.01, 0.10])。

治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与率、血清クレアチニン値、壊死性腸炎については異質

性を認めた。

結論

予防的イブプロフェン療法には、日齢 3 の動脈管開存率、治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与率、手術率を減少させる効果がある。死亡率、脳室内出血、慢性肺疾患、壊死性腸炎、消化管出血などについては有意差を認めなかった。神経発達予後はデータがなく未検討である。副作用として、わずかな血清クレアチニン値の上昇と尿量減少を認めた。また、肺高血圧症を引き起こす懸念が示された。無介入でも 60%の児が自然閉鎖することを考えると、現状では、多くの児を副作用のリスクに曝してまで、予防投与を行うメリットは見出せない。

コメント

ランダム化比較試験を系統的・網羅的に検索している。一次研究の選択基準は CQ2 の PICO と合致する。盲検化の有無について検討している。また、個々の一次研究の結論は一致している部分が多い。以上から、結果は信頼できると考えられる。予防投与が PDA の症候化を抑制することは明らかである。一方で、手術率の NNT が 25 であることに加え、死亡率や他の疾患の罹患率を減少させる効果もあまり期待できないことを考え合わせると、症候化した PDA に対して選択的に介入するという治療方針でも良いように思われる。もっとも、今後、神経発達の長期予後に及ぼす効果が明らかになれば、予防投与の是非について再検討する必要があるだろう。

署名

西原正泰、金井祐二

英語タイトル

IntraVentricular Ibuprofen Study Group. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study.

著者名

Dani C, Bertini G, Pezzati M, Poggi C, Guerrini P, Martano C, Rubaltelli.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatrics. 2005 Jun;115(6):1529-35.

日本語タイトル

未熟児脳室内出血の予防を目的としたイブプロフェン療法: 多施設ランダム化試験

目的

イブプロフェン予防投与により脳室内出血の発症と重症化する割合が低下するかを検証する。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験

セッティング

7つの三次施設 NICU、イタリア。

対象患者

28週未満で生後6時間未満の未熟児 155例

暴露要因(介入・危険因子)

生後6時間以内に10 mg/kgのイブプロフェンを投与し、その24時間と48時間後にそれぞれ5 mg/kgを投与した群(イブプロフェン群)77例 vs プラセボ群 78例

主なアウトカム評価(エンドポイント)

脳室内出血

結果

グレード2から4の脳室内出血の発症は、イブプロフェン群とプラセボ群の間で差がなかった(リスク比 1.247, 95%信頼区間[0.644, 2.414]; リスク差 0.041, 95%信頼区間[-0.082, 0.164])。動脈管開存率は日齢3でのみイブプロフェン群の方がプラセボ群より低下した(リスク比 0.308, 95%信頼区間[0.141, 0.676]; リスク差 -0.204, 95%信頼区間[-0.324, -0.084])。死亡率(リスク比 0.760, 95%信頼区間[0.421, 1.372]; リスク差 -0.062, 95%信頼区間[-0.193, 0.070])、血清クレアチニン上昇(> 1.5 mg/dl)(リスク比 1.519, 95%信頼区間[0.261, 8.843]; リスク差 0.013, 95%信頼区間[-0.042, 0.069])に差はなかった。

結論

イブプロフェン予防投与に、脳室内出血の発症を抑える効果を認めなかった。この治療法を推奨する根拠はない。

コメント

20%の減少効果を期待し、 α level = 20%、power = 0.8でサンプルサイズの計算が行われている。封筒法でランダム化されているが、割り付けはセンター化されているようだ。患者背景として、イブプロフェン群はプラセボ群より在胎週数が短かった(25.3 ± 1.2 vs 25.9 ± 1.1 , $p = 0.001$)。割り付けされた後、5例がデータ収集の不備を理由に解析対象から除外されている。利益相反はない。

署名

西原正泰、金井祐二

英語タイトル

School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial.

著者名

Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, Ment LR.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatrics. 2003 Apr;111(4 Pt 1):e340-6.

日本語タイトル

Indomethacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial における極低出生体重児の学齢期アウトカム

目的

脳室内出血 (intraventricular hemorrhage: IVH)とインドメタシン投与の、8歳時での認知能、言語能力、学習障害に対する影響を検証。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験のサブ解析

(元試験は Ment LR et al. Pediatrics. 1994;93(4):543-50., Ment LR et al. J Pediatr. 1994;124(6):951-5.に発表)。

セッティング

1カ国。3施設(病院、メディカルセンター)。登録期間は1989年9月1日～1992年8月30日。

対象患者

- ・ 症例数等: 元試験参加者のうち、8歳の評価が可能であった328例。
- ・ 元試験採用基準: 出生体重600～1,250g、出生後6時間までに入院し、6時間前後にIVHが認められない。
- ・ 患者背景:

【インドメタシン群】症例数 (IVH 20例、非IVH 145例)、男児 (45%、57%)、平均出生体重 (962 ± 154g、951 ± 184g)、平均在胎期間 (27.8 ± 1.7週、27.8 ± 2.0週)。

【生食群】症例数 (IVH 28例、非IVH 135例)、男児 (68%、48%)、平均出生体重 (960 ± 162g、983 ± 170g)、平均在胎期間 (27.5 ± 1.4週、28.6 ± 2.1週)。

暴露要因(介入・危険因子)

IVHの有無、インドメタシン投与の有無で4群に分割

主なアウトカム評価(エンドポイント)

- ・ 神経および感覚神経の状態。
- ・ 認知能、教育テストの結果 (The Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition [WISC-III]、The Peabody Picture Vocabulary Test-Revised [PPVT-R]、The Peabody Individual Achievement Test-Revised [PIAT-R]、tappingテストにより評価)。
- ・ 子供の機能状態と行動に対する母親の認識 (The Vineland Adaptive Behavior Scales Survey Form [Vineland]、The Child Behavior Checklist [CBCL]により評価)。
- ・ 資源利用

結果

- ・ 神経および感覚神経の状態

神経学的に正常だったのは、インドメタシン群 (IVH 63%, 非 IVH 92%)、生食群 (72%, 94%) とともに、IVH 例で非 IVH 例に比し有意に少なかった ($P < 0.0001$)。

脳性麻痺はインドメタシン群 (32%, 6%)、生食群 (20%, 5%) とともに、IVH 例が非 IVH 例に比し、有意に多かった ($P < 0.0001$)。聾に関して、インドメタシン群 (16%, 0.7%)、生食群 (4%, 3%) とともに、IVH 例が非 IVH 例に比し、有意に多かった ($P = 0.02$)。眼鏡使用に関しては、IVH の影響はみられなかった ($P = 0.40$)。

- ・ 認知能、教育テストの結果

WISC-III の Verbal IQ ($P = 0.01$)、Performance IQ ($P = 0.002$)、Full-scale IQ ($P = 0.002$)、PIAT-R はいずれもインドメタシン群、生食群ともに非 IVH 例で IVH 例に比し有意に高得点となった。

tapping テストにおいて、コントラストのエラー ($P = 0.026$) およびエラーの総数 ($P = 0.05$) が非 IVH 例で有意に少なかった。

- ・ 子供の機能状態と行動に対する母親の認識

Vineland のいずれのドメインにおいても、非 IVH 例に比し、IVH 例でスコアが劣る傾向がみられたが、有意差がみられたのは、日常生活能のドメインのみ ($P = 0.03$)。

CBCL スコアに関しては、IVH の影響はみられず。

- ・ 資源利用

インドメタシン群 (IVH 79%、非 IVH 49%)、生食群 (62%、47%) とともに、IVH 例は非 IVH 例に比し、学問的なサポートあるいは治療を受けている患者が多く ($P = 0.009$)、治療回数は約 2 倍 ($P < 0.001$)。自立教室 ($P = 0.01$)、話し方や言語の治療 ($P = 0.05$) を受けている患者も多かった。

- ・ その他

アウトカム (WISC-III、PPVT-R、PIAT-R) の予測因子を回帰分析にて検討した結果、インドメタシン、在胎期間はアウトカムに影響を及ぼさず、IVH グレード 3~4、脳室周囲白質軟化症、脳室拡大、男児、母親の教育レベル、家庭で話されている言語が予測因子であることがわかった。

結論

極低出生体重児で生まれ、8 歳まで生存した児童において、IVH、脳室拡大、脳室周囲白質軟化症などの生物学的因子が学齢期アウトカムに有意な影響を及ぼしただけでなく、母親の教育レベルや家庭で話されている言語などの社会や環境因子もアウトカムに寄与していた。

極低出生体重児にとって、IVH の発症は、8 歳時での認知、言語、学習障害のリスクファクターである。

コメント

インドメタシン投与と IVH の、それぞれのアウトカムへの影響を評価するために、4 群比較を行っている。

また、8 歳時 IQ の予測因子を求めるために、重回帰分析を行っている。

署名

諫山哲哉、金井祐二

Clinical Question.17

日本語タイトル

超低出生体重児の脳室内出血および PDA の発症予防: ランダム化比較試験

著者名

平野慎也, 藤村正哲, 楠田聡, 青谷裕文.

雑誌名, 巻: 頁

日本小児臨床薬理学会雑誌. 2007;20(1):98-102.

目的

重度脳室内出血の予防に対する、インドメタシン低用量 6 時間持続静注の有効性と安全性を評価する。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験

セッティング

21 の三次施設 NICU、日本。

対象患者

出生体重 400-999g で生後 6 時間以内の新生児

暴露要因(介入・危険因子)

試験薬として、インドメタシン(インドメタシン群 235 例)とプラセボ(コントロール群 234 例)を用いた。

生後 6 時間以内に試験薬 0.1 mg/kg/dose を 6 時間かけて持続静注し、その後、24 時間毎に 2 回、同様に追加投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

脳室内出血、動脈管開存率

結果

インドメタシン vs プラセボの順番で記載

[1] overall

日齢 28 以内の死亡

13/235 vs 16/234; リスク比 0.809, 95%信頼区間[0.398, 1.644].

日齢 28 以内の脳室内出血(全ての Grade)

76/235 vs 81/234; リスク比 0.93 [0.72, 1.21]

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

17/235 vs 37/234; リスク比 0.46, 95%信頼区間[0.27, 0.79]; NNT 12.

日齢 6 の PDA

42/230 vs 93/229; リスク比 0.450, 95%信頼区間[0.33, 0.62]; NNT 5.

PG 阻害薬を要した PDA

49/235 vs 108/234; リスク比 0.45, 95%信頼区間[0.34, 0.60]; NNT 4.

手術を要した PDA

17/235 vs 22/234; リスク比 0.77, 95%信頼区間[0.42, 1.41].

肺出血

10/235 vs 27/234; リスク比 0.369, 95%信頼区間[0.18, 0.75]; NNT 14.

壊死性腸炎

5/235 vs 9/234; リスク比 0.553, 95%信頼区間[0.19, 1.63].

脳室拡大

28/235 vs 45/234; リスク比 0.620, 95%信頼区間[0.40, 0.96]; NNT 14.

脳室周囲白質軟化症

9/235 vs 5/234; リスク比 1.79, 95%信頼区間[0.61, 5.27].

シャント or リザーバーを要する水頭症

3/235 vs 6/234; リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.13, 1.97].

乏尿(<0.5 ml/kg/hr)

44/235 vs 47/234; リスク比 0.93, 95%信頼区間[0.64, 1.35].

BUN or Cre の上昇

14/235 vs 16/234; リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.44, 1.74].

[2] subgroups

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

BW400-799g の群

12/126 vs 30/116; リスク比 0.37, 95%信頼区間[0.20, 0.69]; NNT 7.

BW800-999g の群

5/109 vs 7/118; リスク比 0.77, 95%信頼区間[0.25, 2.37].

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

在胎週数 22-26 の群

16/159 vs 35/158; リスク比 0.45, 95%信頼区間[0.26, 0.79]; NNT 9.

在胎週数 27-30 の群

1/76 vs 2/76; リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.05, 5.40].

結論

インドメタシンの予防投与により、重症脳室内出血(3 度 or 4 度)の発症率を減少させることがで

きた。特に出生体重 800g 未満、または在胎 27 週未満のサブグループで有効性が高かった。

インドメタシン予防投与により日齢 6 での PDA の発症率や PG 阻害薬の追加投与は減少したが、手術の施行率には両群間で有意差を認めなかった。

また、インドメタシン予防投与による肺出血予防効果も確認された。

両群間で、その他の合併症(乏尿、NEC、PVL)に差はなかった。

コメント

コンピューターによる層別ランダム化と中央割り付けが行われている。両群間で患者背景に差はない。ITT 解析されている。利益相反はない。

署名

西原正泰、金井祐二

英語タイトル

Neonatal Research Network Japan. Prevalence of cerebral palsy at 3-5 years of age who participated in an RCT for the prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in Japanese extremely low birthweight infants.

著者名

Hirano S, Fujimura M, Kusuda S, Aotani H

雑誌名, 巻: 頁

PAS 2008. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; 2008 May 3-6; Honolulu, HI.

日本語タイトル

日本の超低出生体重児における、インドメタシンの脳室内出血予防効果を評価するランダム化比較試験に参加した患者の、3-5 歳時の脳性麻痺罹患率

目的

インドメタシンで新生児期の重度の脳室内出血を予防することが、3-5 歳時の脳性麻痺を減少させることに繋がるかどうか検討した。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験

セッティング

21 の三次施設 NICU、日本。

対象患者

出生体重 400-999g で生後 6 時間以内の新生児

暴露要因(介入・危険因子)

試験薬として、インドメタシン(インドメタシン群 235 例) とプラセボ(コントロール群 234 例)を

用いた。

生後 6 時間以内に試験薬 0.1 mg/kg/dose を 6 時間かけて持続静注し、その後、24 時間毎に 2 回、同様に追加投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

脳室内出血、脳性麻痺

結果

[1] overall

3~5 歳での脳性麻痺

31/235 vs 32/234; リスク比 0.97, 95%信頼区間[0.61, 1.53].

死亡

22/235 vs 29/234; リスク比 0.76, 95%信頼区間[0.45, 1.28].

脳性麻痺 or 死亡

53/235 vs 61/234; リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.63, 1.19].

[2] subgroups

BW400-599g

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

2/22 vs 11/27; リスク比 0.22, 95%信頼区間[0.06, 0.90]; NNT 4.

脳性麻痺 or 死亡

7/22 vs 18/27; リスク比 0.48, 95%信頼区間[0.25, 0.93]; NNT 3.

GA22-23

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

2/23 vs 11/22; リスク比 0.17, 95%信頼区間[0.04, 0.70]; NNT 3.

脳性麻痺 or 死亡

9/23 vs 15/22; リスク比 0.57, 95%信頼区間[0.32, 1.03]; NNT 4.

結論

対象全体を解析すると、両群間で脳室内出血、脳性麻痺、死亡に有意差はなかった。

出生体重でグループ分けすると、400-599g のサブグループでは、インドメタシン群のほうがコントロール群より、脳性麻痺または死亡が少なかった。

コメント

コンピューターによる層別ランダム化と中央割り付けが行われている。両群間で患者背景に差はない。ITT 解析されていて、追跡率は 90.4%。利益相反はない。

署名

西原正泰、金井祐二

Clinical Question.18

英語タイトル

Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants.

著者名

Fowlie PW, Davis PG.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD000174.

日本語タイトル

早産児の生存率や罹患率予防のための、経静脈的インドメタシン療法

目的

早産児への予防的な経静脈的インドメタシン投与が PDA や脳室内出血(IVH)の罹患率や死亡率を減少させるかどうかを検討した。また、その介入による副作用の有無についても検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

アメリカ 12 編、アルゼンチン 1 編、イギリス 1 編、カナダ 1 編、メキシコ 1 編、タイ 1 編、サウジアラビア 1 編、国際共同研究(カナダ、USA、オーストラリア、ニュージーランド、香港) 1 編。

対象患者

在胎 37 週未満の早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

生後 24 時間以内のインドメタシンの経静脈的投与、対照群はプラセボあるいは無投与。

初期投与量は、0.1 mg/kg(7 編、2011 名)と 0.2 mg/kg(12 編、858 名)。

2 回目と 3 回目投与量は 0.1 mg/kg が 14 編、0.2 mg/kg が 4 編。

投与回数は 15 編で 3 回、他 1・4・5・6 回がそれぞれ 1 編。

投与間隔については 12 時間毎が 10 編、24 時間毎が 8 編。

投与時間の記載については 1 編の 5~10 分。

投与経路は全て静脈内投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

新生児死亡率、IVH、神経学的予後(脳性麻痺、聾、盲、発達遅延)、PDA、気胸、人工呼吸器使用期間、酸素依存期間、慢性肺疾患、壊死性腸炎、腎機能、出血、ROP、敗血症、入院期間。

結果

採用されたのは 19 編。

- [1] 気胸： 2 群間に有意差なし(5 編 リスク比 0.75, 95%信頼区間[0.50, 1.13])。
- [2] 肺出血： 2 群間に有意差なし(4 編 n=1591 リスク比 0.84, 95%信頼区間[0.66, 1.07])。有意差はないが、インドメタシン予防投与群に少ない傾向。
- [3] IVH(all grades)： 予防投与群で有意に減少(14 編 n=2532, リスク比 0.88, 95%信頼区間[0.80, 0.98], リスク差 -0.04, 95%信頼区間[-0.08, -0.01]、NNT 25)。メタ分析で異質性あり(p = 0.01)。
- [4] IVH(Grade3と4)： 予防投与群で有意に減少(14 編 n=2588, リスク比 0.66, 95%信頼区間[0.53, 0.82])。重症 IVH の減少は研究参加の前に IVH の存在ががスクリーニングされて除外されているということを示しているかもしれない。
- [5] Grade1 IVH の進行： 2 群間に有意差なし(2 編 n=88, リスク比 0.80, 95%信頼区間[0.44, 1.47])。
- [6] NEC： 2 群間に有意差なし(12 編 n=2401, リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.82, 1.46])。
- [7] 消化管穿孔： 2 群間に有意差なし(1 編(TIPP) n=1571, リスク比 1.12, 95%信頼区間[0.71, 1.79])。
- [8] 乏尿： インドメタシン予防投与群で有意に増加(8 編 n=2115, リスク比 1.90, 95%信頼区間[1.45, 2.47], リスク差 0.06, 95%信頼区間[0.04, 0.08]、NNH 16)。
- [9] クレアチニン値： 2 編(Ment)でクレアチニン値が 159 $\mu\text{mol/L}$ より高くなった児の数も各々の群で報告されている。1 編(Couser)ではクレアチニン値が 1.8 mg/dL 以上になった児の数が報告されている。併せたメタ分析では 2 群間に有意差なし(4 編 n=618, リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.47, 2.51])。
- [10] 日齢 3 の平均 Na、K、Cr 値と最初の 4 日間の尿量： 1 編(Mahony)で2群間に有意差なし。
- [11] 出生後 7 日間の平均血中 Na 値： 1 編(Vincer) 日齢 3、4 の Na 値がインドメタシン予防投与群で有意に高い。1 編(Rennie) 日齢 1,2 の最大クレアチニン値がインドメタシン予防投与群で有意に高い。ナトリウム値は有意差なし。1 編(Krueger) input/output ratio を指標にインドメタシン予防投与群において、投与後 24 時間に有意な尿量減少あり。投与後 24-48 時間には尿量の有意差なし。1 編(Ment 1988) 臨床的に有意な腎機能異常なしと報告しているが、データ記載なし。1 編(Bada) 血中クレアチニン、Na、浸透圧、尿量の統計学的有意な変化を示しているが、その差が異常ではない、すなわち臨床的重要性がないと言及している。
- [12] 血小板減少： Mentらによる 3 編で 5 万/ μL 未満になった症例数が報告されている。1 編(Couser)では 5 万/ μL 以下になった症例数に差がないと報告されているが、血小板数測定が一律ではなく、主治医の判断で必要例のみ行われている。メタ分析では 2 群間に有意差なし(4 編 n=618, リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.11, 2.22])。
- [13] 臨床的に過度の出血： 2 群間に有意差なし (5 編 n=1776, リスク比 0.74, 95%信頼

区間[0.40, 1.38])。

[14] 敗血症: 2 群間に有意差なし(4 編 n=413, リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.56, 1.09])。

結論

インドメタシン予防投与群に有意差のあったもの: IVH 減少 尿量減少

コメント

- ・ TIPP study(n=1200 以上)が強い影響を持っている項目が多い。
- ・ インドメタシン予防投与により IVH が減少しているので、IVH の減少はもはやインドメタシンの副作用というだろうか。
- ・ 尿量減少は腎機能の指標となる検査値には影響しない。しかし、循環管理の面を考えると有意なものにとらえた方が良いか。
- ・ IVH も肺出血も total の発生率がおそらく日本と比べて高い。
- ・ 敗血症はインドメタシン予防投与群に少なくなる可能性があるか(リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.56,1.09])。

署名

山口直人、金井祐二

英語タイトル

Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants.

著者名

Cooke L, Steer P, Woodgate P.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD003745.

日本語タイトル

未熟児における無症候性 PDA に対するインドメタシン投与

目的

未熟児の無症候性 PDA においてインドメタシン治療は死亡率と罹患率を減らすか?

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

採用研究 3 編 除外研究 5 編

Mahony 1982 アメリカ(NHLBI) 臨床徴候による PDA 診断 n=49

Hammerman 1987 アメリカ(シカゴ大学) コントラストエコーによる PDA 診断 n=26

Weesner 1987 アメリカ(ノースカロライナバプテスト病院) コントラストエコーによる PDA 診

断 n=27

対象患者

在胎 34 週未満の早産で、生後 24 時間以内の患児 672 例

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシンを経口または経静脈的に投与。

0.1-0.3 mg/kg/dose のインドメタシンかプラセボを 3 回、12~24 時間毎に投与。

対照群はプラセボもしくは無治療。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

新生児死亡率、入院中の死亡、CLD、ROP、IVH、Grade3 以上の IVH、脳内嚢胞病変、エコー診断された症候性 PDA、インドメタシン治療された PDA、動脈管閉鎖術、NEC、人工呼吸期間、神経学的予後(脳性麻痺、聾、盲、発達遅延)、入院期間、輸血を必要とした・必要としない出血、消化管穿孔、腎障害。

結果

IVH(全ての grade): 2 編(Weesner 1987, Mahony 1982)で検討されており、それぞれの検討で両群に有意差は認めなかった。メタ分析でも同様であった。リスク比 1.21, 95%信頼区間[0.62, 2.37]。

NEC: 1 編(Mahony 1982)で検討されており、両群に有意差は認めなかった。リスク比 0.41, 95%信頼区間[0.05, 3.68]。

消化管穿孔・腎障害・出血性合併症を検討した研究はなかった。

サブグループ解析を行うには十分なデータがなかった。

結論

無症候性 PDA に対するインドメタシン投与で IVH・NEC の発症率に差は認められなかった。

コメント

- ・ 研究数が少なく、いずれも古い研究である。
- ・ 対象患者数の少ない研究が多い。
- ・ 検討項目が少ない。

署名

山口直人、金井祐二

英語タイトル

Indomethacin for the prevention of symptomatic patent ductus arteriosus in very low birth weight infants.

著者名

Lai TH, Soong WJ, Hwang B.

雑誌名, 巻:頁

Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi. 1990 Jan-Feb;31(1):17-23.

日本語タイトル

極低出生体重児の症候性 PDA 予防のためのインドメタシン投与

目的

極低出生体重児に対する経口インドメタシン予防投与が症候性 PDA の発症率を低下させるかどうかを調べる

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

Veterans General Hospital-Taipei の PICU。研究期間は、1988 年 8 月から 1989 年 4 月。

対象患者

出生体重 750-1500g で以下の条件を満たすもの、

血小板 > 75,000/ μ l、クレアチニン < 1.5 mg/dl、appropriate for gestational age、凝固異常・先天異常がない。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン 0.2 mg/kg(Taiwan Beer 1 ml に溶解)を、生後 24、36、60 時間の 3 回経口投与。コントロール群は生理食塩液 1ml を経口投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

症候性 PDA、脳室内出血、気管支肺異形成、一過性消化管出血、壊死性腸炎、乏尿、死亡。

血清電解質(Na、K)、血清 Cre 値、血清 BUN 値。

結果

対象症例数: インドメタシン群 15 症例、コントロール群 17 症例。

症候性 PDA はインドメタシン群で有意に低かった。インドメタシン群 2 例(14.3%)、コントロール群 9 例(56.3%), $p < 0.05$ 。

0-24 時間の水分投与量/尿量比はインドメタシン群で有意に高値であった(1.567 vs 1.127, $p < 0.05$)。

その他のアウトカムは、統計学的有意差なし。

インドメタシン投与群にのみ一過性乏尿を 1 例、一過性消化管出血を 2 例認めたが、統計学的な有意差はなかった。

結論

インドメタシンの経口投与での検討であり、経静脈投与と同じ検討はできない。しかし予防投与が、症候性 PDA 発症率を低下させることに関しては重要であろう。副作用についても症例数を増やしての検討が必要と考えられる。

コメント

症例数が少ないものの、予防的インドメタシン経口投与について報告された貴重な研究である。出生時の予防的インドメタシン経口投与が極低出生体重児の症候性 PDA 発症率を有意に低下させ、生後 24 時間以内の尿量の一時的な減少以外には臨床的に重要な副作用はみられなかったと報告されているが、症例数が少ないため、合併症の評価に関しては、更なる研究が必要と考えられる。とくに一過性消化管出血はインドメタシン群 2 例、コントロール群 0 例であり、症例数を増やした場合に有意差が出てくる可能性が考えられる。

署名

滝敦子、熊谷健、金井祐二

英語タイトル

Indomethacin prophylaxis for intraventricular hemorrhage in very low birth weight babies.

著者名

Kumar Nair PA, Pai MG, Gazal HA, Da Costa DE, Al Khusaiby SM.

雑誌名, 巻: 頁

Indian Pediatr. 2004 Jun;41(6):551-8.

日本語タイトル

極低出生体重児の脳室内出血に対するインドメタシン予防投与

目的

極低出生体重児における重症(3,4 度)脳室内出血の発症予防のためのインドメタシン少量投与の有効性と合併症を調べる。

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

オマーン Royal hospital の NICU。1998 年 3 月から 2001 年 3 月までの 3 年間。

対象患者

出生体重 750-1250g の早産児。

除外対象: 在胎 26 週未満、脳室内出血、重症仮死(5 分後 Apgar score < 5)、染色体異常症、敗血症、凝固系異常、腎機能障害。

暴露要因(介入・危険因子)

出生後 6-12 時間以内に 0.1mg/kg のインドメタシンを 30 分かけて経静脈投与。脳室内出血を認めなければ、さらに 24 時間毎に 2 回投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 一次アウトカム: 脳室内出血発症。

[2] 二次アウトカム：壊死性腸炎、症候性 PDA、出血のエピソード、腎機能障害、慢性肺疾患、死亡。

結果

対象 115 症例 インドメタシン群 56 例 vs コントロール群 59 例。

750-999g、1000-1250g で出生した 2 群にわけて検討。

- ・ 脳室内出血発症 両群で有意差なし。
- ・ 3,4 度の重症脳室内出血は 750-999g の超低出生体重児のインドメタシン投与群において有意に発症率が高かった($p = 0.03$)。
- ・ 慢性肺疾患発症率はインドメタシン群で有意に高かった($p = 0.005$)。
- ・ 超低出生体重児では脳室内出血以外の出血のエピソードもインドメタシン群が多かった ($P = 0.04$)。
- ・ PDA 発症率はインドメタシン群で低かったが、出生体重 1000-1250g の児においてしか有意差はなかった ($p = 0.02$)。

研究筆者の結論： インドメタシン予防投与は超低出生体重児において脳室内出血の防御にはならなかった。脳室内出血だけでなく、ほかの出血性疾患や慢性肺疾患の発症率も増加した。このデータに基づいてインドメタシンの使用を続けることは倫理的に正当ではないと考え、この研究は終了となった。

結論

投与方法、投与時間、投与量、研究対象など十分に参考になる研究である。しかしコントロールの脳室内出血、死亡率も本邦に比べ高く、このまま結果を採用するのは不適切と考えられる。

コメント

この研究以前の研究は、白人あるいはアフリカ系アメリカ人を対象としたデータであり、この研究はアジアアラブの新生児を対象とした初めての研究として紹介されている。結果としては、これ以前の研究とは異なり、インドメタシン投与群において、脳室内出血、慢性肺疾患、出血性疾患の発症率が高くなっている。しかし、対象となった 26 週以上の超低出生体重児における死亡率が 38%(19/50)、脳室内出血発症率が 60%(30/50)と高率であり、また 26 週未満の早産児の蘇生を行っていないことなど、我が国とは医療水準が異なると考えられ、この結果をそのまま我が国にあてはめることはできないであろう。

署名

滝敦子、熊谷健、金井祐二

Clinical Question.19

英語タイトル

Clinical course to 1 year of age in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a multicenter randomized trial of indomethacin.

著者名

Peckham GJ, Miettinen OS, Ellison RC, Kraybill EN, Gersony WM, Zierler S, Nadas AS.

雑誌名, 巻: 頁

J Pediatr. 1984 Aug;105(2):285-91.

日本語タイトル

早産児の PDA の 1 歳までの臨床経過: インドメタシン療法の多施設無作為化試験の結果

目的

早産児の PDA に対するインドメタシン静注療法がもたらす副作用と修正 1 歳での死亡率、健康状態、神経学的発達に関して検討。

研究デザイン

Randomized clinical trial

セッティング

1979 年 4 月から 1981 年 4 月までの間にアメリカの 13 の新生児センター出生もしくは搬送された早産。

対象患者

出生体重 1750g 以下の児 4519 例のうち体重 500g 未満、先天奇形、染色体異常、24 時間以内の死亡、日齢 14 以上の入院、両親の非同意例を除外した 3559 例を観察した。このうち、超音波検査または臨床徴候から症候性動脈管開存症と診断された症例が 752 例あり、腎機能障害、血小板減少、出血傾向、NEC、IVH、両親の非同意例を除いた 421 例を研究の対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

Strategy 1:

PDA を診断した時点でインドメタシンを初期量 0.2 mg/kg を静注。以後、生後 48 時間以内ならば 0.1 mg/kg、日齢 2-7 は 0.2 mg/kg、日齢 8 以降は 0.25 mg/kg を 12 時間間隔で初回も合わせて最大 3 回使用(閉鎖すれば途中で投与中止)、その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合は手術。

Strategy 2:

PDA を診断した時点でプラセボを静注(動脈管が閉鎖するまで最大 3 回静注)、その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合にインドメタシンを初期量 0.2 mg/kg を投与。以後、生後 48 時間以内ならば 0.1 mg/kg、日齢 2-7 は 0.2 mg/kg、日齢 8 以降は 0.25 mg/kg を 12 時間間隔で初回も合わせて最大 3 回使用(閉鎖すれば途中で投与中止)、その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合は手術。

Strategy 3:

PDA を診断した時点でプラセボを静注(動脈管が閉鎖するまで最大3回投与)、その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合は手術。

詳細は引用文献を参照(J pediatr. 1983;102(6):895-906.)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

修正 1 歳までの累積死亡率、死亡原因、呼吸系疾患での入院回数、気管支炎での外来受診回数、1 歳時の肺に対する薬物治療、在宅酸素必要症例数、うっ血性心不全、ジギタリス/利尿薬使用、動脈管残存、筋緊張、けいれんに対する薬物治療、水頭症、Bayley Mental Index、Bayley Motor Index、腎障害での入院回数、血尿、蛋白尿、血清クレアチニン値、消化管疾患による入院回数、癥痕性水晶体後線維症(未熟児網膜症)、斜視。

結果

トライアル開始から修正 1 歳までの累積死亡率は 21%で 3 群間で有意差を認めなかった。死亡原因としては肺機能障害が最も多かった。3 群間で死亡原因に関する統計学的有意差は認めなかった。

気管支炎で外来受診する頻度や肺に対する薬物治療や酸素を必要とする有病率に 3 群間で有意差を認めなかった。

うっ血性心不全での入院率、その他の心血管系の転帰におけるインドメタシン早期使用による差は見出されなかった。

有意差は認めなかったが Strategy 1(インドメタシン早期静注投与群)で Bayley スコアが低い傾向を認めた。

重度の癥痕性水晶体後線維症(grade 4 もしくは 5)の有病率は Strategy 3 と比較して Strategy 1 で低値であったが、有意差は認めなかった($p = 0.06$; リスク比 0.15, 95%信頼区間[0.02-1.21]; NNT 17)。

結論

症候性 PDA に対する治療として

- ① インドメタシン優先→効果なければ手術
- ② 内科的治療優先→効果なければインドメタシン→効果なければ手術
- ③ 内科的治療優先→効果なければ手術

の 3 者を比較しており、CQ5 の PICO に近い内容。(厳密には異なる)

PDA に対して、どの治療法を選んでも、死亡率に有意差がなく、死亡原因の肺機能不全、IVH、NEC、敗血症の頻度も有意差を認めなかった(死亡原因として評価されており、全体の発症率ではないことに注意が必要)。

①群では③群と比較して、重度の癥痕性水晶体後線維症の有病率が低い傾向にあった。一方、1 歳時の Bayley スコアは 3 群間で有意差を認めなかったが、①で低い傾向があった。

コメント

この研究から、どの治療法が推奨されるかの結論は評価が難しいと考えられる。

署名

英語タイトル

Indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: double blind trial.

著者名

Rudd P, Montanez P, Hallidie-Smith K, Silverman M.

雑誌名, 巻: 頁

Arch Dis Child. 1983 Apr;58(4):267-70.

日本語タイトル

極低出生体重児の PDA に対するインドメタシン治療: 二重盲検試験

目的

インドメタシンの効果を確認するための二重盲検試験

研究デザイン

二重盲検試験

セッティング

ロンドンの Hammersmith 病院

対象患者

1500g 未満で出生した児 241 人のうち 34 人(14.1%)が典型的な PDA を発症した。そのうち黄疸の 2 名と試験開始前に治療されていた 2 名を除く 30 名が対象となった。

暴露要因(介入・危険因子)

経鼻胃管よりインドメタシン 0.2 mg/kg を投与し、24 時間毎に評価して PDA の徴候が全て消失するか、心雑音のみになるまで最大 3 回まで 0.2 mg/kg を追加投与する治療法、インドメタシン製剤に似せたプラセボも同方法で投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖、再開存、治療追加、手術、合併症、死亡数。

動脈管閉鎖は臨床症状の消失、または雑音以外の臨床症状の消失をもって閉鎖とした。

結果

投与後動脈管閉鎖はインドメタシン群では 13/15 人(87%)、コントロール群では 3/15 人(20%)で統計学的有意差を認めた($p < 0.001$)。そのうち永続的な閉鎖はインドメタシン群では 7/15 人(47%)、コントロール群では 2/15 人(13%)であった($p < 0.05$)。再開存はインドメタシン群のみ 6/13 人であった。

コントロール群では早期自然閉鎖は 2/15 人で、残り閉鎖しなかった 11 人(2 人は死亡)にインドメタシン投与を行い、6/11 人が閉鎖した。

合併症はインドメタシン群で低 Na 血症(< 125 mmol/l)が 2 人、コントロール群で低 Na 血症が 2 人と消化管出血 1 人みられた。インドメタシン群とコントロール群で合併症の割合に差はなかった。

死亡数はインドメタシン群 2/15 人、コントロール群 2/15 人。

動脈管に対しての手術閉鎖はインドメタシン群 2/15 人、コントロール群 1/15 人。

結論

インドメタシンの経鼻胃管からの投与の有効性を示すランダム化比較試験である。インドメタシンは症候性 PDA に対して効果があるといえる。

コメント

再開存例が多い。手術例はインドメタシン群に多い(1/15 vs 2/15)。症状の消失を主たるアウトカムとして短期予後を評価している。動脈管の閉鎖、再開存といているが、評価方法は臨床症状である。合併症の頻度に差が無いが、サンプルサイズが小さい。

署名

甲斐明彦、金井祐二

英語タイトル

Intravenous indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus: causes of death and one-year follow-up.

著者名

Yeh TF, Goldbarg HR, Henek T, Thalji A, Pildes RS.

雑誌名, 巻: 頁

Am J Dis Child. 1982 Sep;136(9):803-7.

日本語タイトル

PDA の早産児に対してのインドメタシンの経静脈投与/死亡原因と 1 年間のフォローアップ

目的

インドメタシン経静脈投与の長期予後に関する検討

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

1977 年の 11 月から 1979 年の 2 月、シカゴの Cook County Hospital.

対象患者

1977 年 11 月から 1979 年 2 月までに出生した出生体重 2040g 未満の児。バウンディングパルスと心雑音にて PDA を診断し、LA/Ao が 1.3 以上または CVD スコアが 3 以上のものが対象となった。

除外項目は①血清総ビリルビン > 10mg/dl、②BUN > 20mg/dl、③動脈管閉鎖例、④ショック、⑤頭蓋内出血、⑥NEC、⑦出血性疾患とした。封筒法によるランダム割付。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン 0.3 ml/kg(1 mg を生食 1 ml で希釈)と生食によるプラセボを経静脈的に投与。心雑音の消失まで 24 時間の間隔を空けて最高 3 回まで投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

- ① 死亡症例に対しての病理所見
- ② 生存例 38 人中フォロー可能であった 30 人に対しての Hospital course と General Health
- ③ Physical Development(身長、頭囲、体重)
- ④ Neurological Assessment
- ⑤ Intellectual Development

結果

① インドメタシン群とプラセボ群で BPD、肺炎、肺性心、脳室内出血、核黄疸、局所的脳軟化、DIC、NEC、水晶体後線維症、CMV 感染、敗血症などに差を認めなかった。

② インドメタシン群 13 例、コントロール群 17 例で、インドメタシン群の 1 例、コントロール群の 4 例が手術を受けていた。人工換気日数、酸素投与日数、体重が 2040 g になるまでの期間、入院期間に両群間で差を認めなかった。コントロール群 4 例、インドメタシン群 4 例が BPD を発症し、コントロール群 4 例、インドメタシン群 5 例で繰り返す下気道感染による再入院を必要とした。眼底出血と血管の引きつれはコントロール群で 2 例、インドメタシン群で 1 例認め、インドメタシン群の 1 例で水晶体後線維症を認めた。これらに有意差を認めなかった。

③ 修正 1 歳時の頭囲、身長、体重に両群間で有意差を認めなかった。

④ プラセボ群の 7 例(41%)、インドメタシン群の 5 例(38%)に神経学的後遺症を残した。両群間に有意差を認めなかった。

コントロール群の 7 例(41%)、インドメタシン群の 3 例(23%)に脳波異常を認めた。両群間に有意差を認めなかった。

⑤ MDI, PDI に両群間で有意差無し。コントロール群の 4 例(24%)、インドメタシン群の 3 例(23%)で MDI か PDI が 80 未満であった。統計学的有意差は無し。重度のハンディキャップもコントロール群の 4 例(24%)、インドメタシン群の 3 例(23%)で統計学的有意差は無し。

結論

1 歳時までの長期予後を見ている研究である。体格や神経学的予後に両群間で有意差を認めなかった。この研究からはインドメタシンの投与は長期予後を改善させないし、悪化もさせないといえる。

コメント

封筒法による割付である。両群間のベースラインは同等であり、脱落症例の検討もされている。追跡率も両群間に差を認めない。単一施設からの報告であり、症例数が少ない。二重盲検化して

いるかどうか、マスキングが適切に行われているかが不明であった。

署名

甲斐明彦、金井祐二

英語タイトル

Indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in prematures.

著者名

Mullett MD, Croghan TW, Myerberg DZ, Krall JM, Neal WA.

雑誌名, 巻: 頁

Clin Pediatr (Phila). 1982 Apr;21(4):217-20.

日本語タイトル

早産児の動脈管治療におけるインドメタシン

目的

生後早期にインドメタシンを投与することが、動脈管治療に有効かどうかを検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

米国の単施設研究。1982 年発行。

対象患者

出生体重 1750g 未満で、PDA に伴う収縮期雑音を認めた早産児 53 名。研究終了したのが 47 名。除外基準: 腎機能異常($UN > 20 \text{ mg/dl}$)、消化管異常、高ビリルビン血症($> 12 \text{ mg/dl}$)、出血傾向。

暴露要因(介入・危険因子)

0.2 mg/kg のインドメタシンを 24 時間間隔で 2 回経口投与。1 例は経直腸投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖、動脈管閉鎖術。

結果

治療群の 50%(12/24)が動脈管閉鎖し、プラセボ群の 8.7%(2/23)に比べ、有意差を認めた。
($P < 0.01$, リスク比 5.7, リスク差 0.41)

インドメタシン投与に伴うかもしれない重大な副作用として、輸血を要する消化管出血および NEC を認めた。プラセボ投与群ではいずれも認めなかった。

プラセボ群の 52.1%(12/23)が症候性 PDA に対する手術を必要とした。治療群で手術を必要としたのは 16.6%(4/24)で、有意差を認めた($P < 0.01$, リスク比 0.32, リスク差 -0.36)。

結論

- ・ 動脈管閉鎖および動脈管閉鎖術の頻度低下にインドメタシンは有効であると考えられる。
- ・ 一方で 24 例中 2 例に重大な副作用(消化管出血および NEC)が生じており、頻度的に無視できるものではないと考えられる。

コメント

- ・ 死亡率, PVL, IVH, CLD などの二次アウトカムの検討がなされていない。
- ・ 経口投与製剤しかなかった時期の検討。
- ・ 多施設研究ではないが、ランダム割付は信頼でき二重盲検されている。

署名

坂野公彦、金井祐二

英語タイトル

Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial.

著者名

Merritt TA, Harris JP, Roghmann K, Wood B, Campanella V, Alexson C, Manning J, Shapiro DL.

雑誌名, 巻: 頁

J Pediatr. 1981 Aug;99(2):281-6.

日本語タイトル

極低出生体重児における PDA の早期閉鎖: 比較試験

目的

PDA に対して「早期」に薬物的介入を行うことで、死亡率や BPD の罹患率に与える影響を検討する。

研究デザイン

準ランダム化比較試験(ID 番号の下 1 ケタを用いて割り振り)

セッティング

アメリカの単施設研究

対象患者

重症 RDS(酸素需要が高い、多呼吸、陥没呼吸、呼気時呻吟、air bronchogram の X 線所見で定義)で換気不全($FiO_2 > 0.6$ で $PaO_2 < 50$ もしくは無呼吸)を有し、生後数時間で人工換気開始を要した体重 1350g 未満の 32 名の新生児のうち、PDA に伴う左右シャントを呈した 26 名。PDA 所見(収縮期雑音、bounding pulse、心尖拍動、 $CTR > 0.6$)を有する場合、もしくは $LA/Ao > 1.2$ か大動脈の逆流が認められる場合(計 22 名)に、治療を行った。

除外基準: 血清 T-Bil > 10 mg/dl、UN > 25 mg/dl、Cr > 1.2 mg/dl、Plt < 5 万/mm³、

NEC、出血症状

暴露要因(介入・危険因子)

早期治療群: インドメタシン 0.2 mg/kg の経静脈投与。PDA が持続する場合は 24 時間ごとに 3 回まで反復投与。治療反応が認められる場合(注)中止。

内科治療群: 水分制限 and/or フロセミド 1~2 mg/kg を 12 時間ごとに投与。治療不応で肺血流増加が認められる場合はインドメタシン投与または手術を行った。

注: 特徴的な心雑音の消失、脈の正常化、心尖拍動の正常化、肺血流量減少(CTR の軽減もしくは LA/Ao<1.0)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡率、BPD。

結果

死亡率: 早期治療群(インドメタシン投与群)は 1/11(9.1%)で、内科治療群は 4/13(30.8%)で、有意差は認めないが、早期治療群で低い傾向にあった(P=0.1, リスク比 0.29, 95%信頼区間[0.04, 2.27])。

早期治療群死亡 1 例の病理所見は、RDS、IVH、ICH、PDA 認めず。内科治療群死亡 4 例の病理所見は、動脈管結紮術を行った 1 例を除いてすべて PDA を認めた。

BPD: 早期治療群は 2/11(18.2%)で、内科治療群は 8/12(66.7%)で、有意に早期治療群で BPD の発症が低かった(P<0.003, リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.07, 1.02]、NNT 3)。

結論

PDA に対して早期にインドメタシンでの治療を行うことは、死亡率の改善、BPD 発症率の低下に影響を与える可能性があると考えられる。

コメント

- ・ ランダム化の手法が不十分。
 - ・ intention to treat analysis は行われている。
 - ・ プラセボとの比較試験ではなく、治療担当医に目隠しされていない。
 - ・ 症例数が少なめなため、死亡率、BPD とともにリスク比の 95%信頼区間が 1 をまたいでいる。
- 上記のような欠点はあるが、PDA に対する早期のインドメタシン介入を行うことは、死亡率の改善、BPD 発症率の低下に影響を与える可能性があると考えられる。

署名

坂野公彦、金井祐二

英語タイトル

Indomethacin treatment for symptomatic patent ductus arteriosus: a

double-blind control study.

著者名

Yanagi RM, Wilson A, Newfeld EA, Aziz KU, Hunt CE.

雑誌名, 巻:頁

Pediatrics. 1981 May;67(5):647-52.

日本語タイトル

症候性 PDA に対してのインドメタシン治療: 二重盲検比較試験

目的

RDS と症候性 PDA の早産児に対しての経腸インドメタシン投与の効果と副作用を調べた。

研究デザイン

Double-Blind Control Study

セッティング

Prentice Woman's Hospital と Children's Memorial Hospital、米国シカゴ。Phase 1 は 1977 年 2 月から 12 月, phase 2 は 1979 年 3 月まで。

対象患者

症候性 PDA を LA/Ao が 1.3 以上で持続的な呼吸サポートを要するものと定義した。症候性 PDA と診断した児に対しては水分制限、ジギタリスの投与、フロセミドの投与を行い 24 時間経過観察した上で、まだ症候性であるとすると診断された児を対象とした。クレアチニンが 2mg/dl 以上、血小板 6 万/ μ l 以下、間接ビリルビンが 12mg/dl 以上, PT, PTT が異常値を示すものは除外した。

呼吸管理を要した 277 例の RDS の児のうち、69 例(25%)が症候性 PDA と診断され、そのうち 33 例が phase 1、36 例が phase 2 であった。その中で水分制限、ジギタリス、フロセミド投与で改善しなかったのが phase 1 で 21 例(64%)、phase 2 で 24 例(67%)であった。この 45 例の中で、ランダム化する前に死亡したのが 1 例、4 例が研究中に死亡(このうち 3 例はコントロール群であった)、1 例が親の同意の撤回があり、研究から脱落した。これらの 6 例を除いた 39 例(Phase1 が 17 症例、 phase2 が 22 症例)が二重盲検試験を最後までやり遂げた。

暴露要因(介入・危険因子)

0.2 mg/kg のインドメタシンまたはプラセボを胃管より投与。

Phase 1 では症候性が続く場合に 24 時間後に 2 回目、48 時間後に 3 回目の投与を行った。

Phase 2 では 2 回目の投与を 8 時間後に、3 回目の投与を 16 時間後に行った。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

症状の改善(心雑音の減弱や消失)、超音波所見(LA/Ao の改善)、人工換気日数、酸素投与期間尿量、血清 Na、血清 Cre、血小板数、PT、上部消化管出血。

結果

phase1

コントロール群の 9 例中 4 例、インドメタシン群の 8 例中 6 例で PDA の改善を認めた。統計学

的有意差はなし。コントロール群、インドメタシン群のそれぞれ 2 例が入院中に死亡した。酸素投与日数、人工換気日数にも両群間で有意差無し。

phase2

コントロール群の 9 例中 1 例、インドメタシン群の 13 例中 11 例に症状の改善を認めた。統計学的有意差あり。コントロール群の 4 例が入院中に死亡した。酸素投与日数、人工換気日数ともにインドメタシン群が有意差をもって短かった。

結論

症候性 PDA に対してのインドメタシン治療は有効である。

コメント

下記問題点のある研究である。

- ・ 症例数が少ない、単一施設での検討、時代が古い。
- ・ 研究中の死亡症例が除外されてしまっている。
- ・ phase 2 ではコントロール群とインドメタシン群がマッチしていない(インドメタシン群の方が有意に体重が大きく、在胎期間が長かった)。

署名

甲斐明彦、金井祐二

英語タイトル

A double blind study of the effects of oral indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus who failed medical management.

著者名

Neu J, Ariagno RL, Johnson JD, Pitlick PT, Cohen RS, Beets CL, Sunshine P.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatr Pharmacol (New York). 1981;1(3):245-9.

日本語タイトル

内科的治療に不応の PDA を有する早産児における、経口インドメタシン投与の有効性に関する二重盲検試験

目的

インドメタシン治療が、PDA および人工換気日数に与える影響について検討する。

研究デザイン

準ランダム化比較試験

セッティング

米国の単施設研究

対象患者

2年間にスタンフォード大学 NICU に RDS と診断され入院(総数 231 名)し、臨床的に PDA と診断された 52 名(22.5%)のうち、水分制限に反応しなかった 25 名がプロトコルの対象となった。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン 0.25 mg/kg/回の経口投与およびプラセボ投与

投与に対する反応が不良な場合(注 1)、12~24 時間後に同量を追加投与

反応が乏しい場合は、追加投与の 48 時間後に、上記の投与方法でもう一方の試薬を用いて 1クール追加

注 1: PDA の臨床症状(心雑音、bounding pulse、心尖拍動)が続き、心エコーでの LA/Ao が低下しない場合を「反応不良」とした。

除外基準: 血清 Cr>1.5mg/dl その他、plt、尿量、Ht、便や胃残の潜血反応をモニターした。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA に対する反応性(注 2)

注 2: 心雑音消失、LA/Ao 低下、bounding pulse 軽減、肺血管陰影もしくは心胸郭比の明らかな改善のいずれかを認めた場合、反応良好と定義。

結果

25 例中 4 例は記録が不十分であったため、21 例で解析された。

単回(もしくは 1 クール)投与の結果: インドメタシン投与群はプラセボ群に比し、PDA の反応性が有意に良好であった(72.7% vs 20.0%; リスク比 3.64, 95%信頼区間[1.0, 13.2]; NNT 2; リスク差 0.53; χ^2 検定での P=0.048)。

対応薬剤投与後の結果: インドメタシン投与(4 例中 4 例有効)はプラセボ投与(2 例中 1 例有効)に比べて PDA への反応性が有意に良好であった。

単回投与(もしくは 1 クール)および対応薬剤投与後を総合した結果: インドメタシン投与群は PDA の反応性は有意に良好であった(80.0% vs 25% ; リスク比 3.2, 95%信頼区間[1.16, 8.80]; NNT 2; リスク差 0.55; χ^2 検定での P=0.014)。

インドメタシン反応群では人工換気日数が平均 448hr(7.5~1634hr)、非反応群では平均 694hr(18~1904hr)であり、インドメタシン投与が人工換気日数を増加させる影響は少ないと考えられた。

単回(もしくは 1 クール)投与例の、非反応群 11 例のうち、5 例が以下の理由でプロトコル逸脱となった

- ・ 2 例は血清 Cr>1.5 mg/dl(うち 1 例がインドメタシン、1 例がプラセボ)。
- ・ 1 例は便潜血陽性(プラセボ)。
- ・ 1 例は呼吸不全(インドメタシン 2 回投与後)。
- ・ 1 例は解釈不能例(プラセボ 2 回投与後のインドメタシン投与で有効)。

結論

- ・ 95%信頼区間の範囲は広いが、1 は横切っておらず、PDA に対するインドメタシン投与の有

効性は示唆される研究といえる。

- ・ また今回の投与量では明らかな副作用は認めなかった。

コメント

- ・ 二重盲検はされている様だが、ランダム化の手法についての記載がない。
- ・ 記録が不十分であった 4 例について記載が乏しい
- ・ インドメタシン群および治療群の背景比較の記載がない。
- ・ アウトカム評価が PDA のみであり、死亡率、IVH、NEC、ROP などに対する評価がない。人工換気日数はインドメタシン反応例と非反応例で比較検討しているため、PICO に合致しない。

署名

坂野公彦、金井祐二

英語タイトル

Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus: a double-blind controlled study.

著者名

Yeh TF, Luken JA, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes RS.

雑誌名, 巻: 頁

J Pediatr. 1981 Jan;98(1):137-45.

日本語タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシン経静脈的投与 : 二重盲検試験

目的

- ① インドメタシンの動脈管閉鎖に対する効果
- ② 効果に影響する因子は何か
- ③ 副反応の頻度はどの程度か
- ④ インドメタシンは死亡率を改善させるか

研究デザイン

二重盲検ランダム化試験(封筒法)

セッティング

単施設研究、アメリカ

対象患者

1977 年 11 月から 1979 年 2 月までに出生した出生体重 2040g 未満の児。バウンディングパルスと心雑音にて PDA を診断し、LA/Ao が 1.3 以上または CVD スコアが 3 以上のものが対象となった。

除外項目は① 血清総ビリルビン > 10 mg/dl、② BUN > 20mg/dl、③ 動脈管閉鎖例、④

ショック、⑤ 頭蓋内出血、⑥ NEC、⑦ 出血性疾患とした。

15 カ月で計 60 名がエントリーした(院内出生 356 名中 61 名で PDA を示唆する心雑音を認めた。うち 47 名がエントリー基準を満たした。院外出生児でエントリー基準を満たしたのは 13 名であった) 5 名が除外された(1 名は日齢 82、2 名は薬剤投与前に心雑音消失、1 名は薬剤投与の失敗)

55 名中、27 名がプラセボ群、28 名がインドメタシン治療群に割り振られた。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン 0.3 ml/kg(1 mg を生食 1 ml で希釈)と生食によるプラセボを経静脈的に投与。心雑音の消失まで 24 時間の間隔を空けて最高 3 回まで投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1] 1 次アウトカム: PDA 所見の改善

「臨床症状の改善+エコー所見の改善+心雑音の消失」

「臨床症状の改善+エコー所見の改善+心雑音あり」

「エコー所見の改善のみ」

「改善なし」

の 4 群に分けて比較。

[2] 2 次アウトカム: 人工換気、手術、死亡率、BPD の罹患率、有害事象

結果

[1] PDA 所見の改善: LA/Ao(治療群 1.02 ± 0.21 vs プラセボ群 1.36 ± 0.42 , $p < 0.001$)、LVDD(治療群 1.04 ± 0.30 vs プラセボ群 1.24 ± 0.30 , $p < 0.01$)、CVD score(治療群 1.32 ± 1.68 vs プラセボ群 4.22 ± 1.95 , $p < 0.001$)すべてにおいて、有意に治療群で改善が認められた。

「臨床症状の改善+エコー所見の改善+心雑音の消失」および「臨床症状の改善+エコー所見の改善+心雑音あり」が治療群で有意に多かった。(治療群 89.3% vs プラセボ群 22.2%, リスク比 4.0, 95%信頼区間[1.9, 8.2])

[2]

手術: 治療群で有意に手術が少なかった。(治療群 3.5% vs プラセボ群 25.9%, リスク比 0.13, 95%信頼区間[0.018, 1.046])

生存率: 治療群とプラセボ群の間に生存率は有意差を認めなかった。(治療群 81.4% vs プラセボ群 78.5%, リスク比 1.01, 95%信頼区間[0.76, 1.33])

BPD: 治療群とプラセボ群の間に BPD の発症率は有意差を認めなかった。(治療群 32.1% vs プラセボ群 22.2%, リスク比 1.44, 95%信頼区間[0.59, 3.51])

NEC: 治療群とプラセボ群の間に NEC の発症率は有意差を認めなかった。(治療群 10.7% vs プラセボ群 7.4%, リスク比 1.44, 95%信頼区間[0.26, 7.99])

結論

PDA に対してインドメタシン治療群が有意に治療効果を認めている結果となっているが、二次ア

ウトカム(生存率、BPD、NEC)では有意差を認めないという結果であった。

コメント

良い点：二重盲検のランダム化比較試験欠点：封筒法によるランダム割付、単施設研究、症例数がやや少ない。

署名

高野勉、坂野公彦、金井祐二

英語タイトル

Indomethacin treatment in patent ductus arteriosus. A double-blind study utilizing indomethacin plasma levels.

著者名

Nestrud RM, Hill DE, Arrington RW, Beard AG, Dungan WT, Lau PY, Norton JB, Readinger RI.

雑誌名, 巻:頁

Dev Pharmacol Ther. 1980;1(2-3):125-36.

日本語タイトル

PDA に対してのインドメタシン治療。二重盲検試験

目的

- ① PDA による左右シャントによる循環障害のある早産児に対してインドメタシン療法を二重盲検試験にて行う。
- ② 血清インドメタシンレベルと臨床的反応の相関を検討する。

研究デザイン

Ramdomized double-blind study

セッティング

1977 年 3 月から 1978 年 7 月までの間にアーカンソー大学もしくはセントビンセント病院新生児センターで入院管理した早産児。

対象患者

うっ血性心不全に対しては水分制限、利尿薬の投与、ヘマトクリットを 40% 以上に保つという標準的な管理を行ったが、うまくいかなかった児を対象とした。それらの児で、以下の条件を満たした 23 例

- (1) Dubowitz スコアにより出生時の在胎週数が 35 週未満。
- (2) 臨床所見、レントゲン、心臓超音波、心臓カテーテル検査にて動脈管を介する多量の左右短絡が存在する。
- (3) 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dl 未満で適切な尿量を維持している。

(4) 血清間接ビリルビン値が 10 mg/dl 未満。

(5) 肺出血、消化管出血を認めない。血小板数が 100,000 /mm³ 以上。

暴露要因(介入・危険因子)

乱数表を用いて 2 群に分けた。治療群(12 例)インドメタシン 0.2 mg/kg に生理食塩水を加えて 1 ml とし、胃チューブより投与、生食 1 ml で後押し。プラセボ群(11 例)生食を経鼻チューブを用いて投与、生食 1 ml で後押し。必要に応じて 12 時間毎、計 3 回投与を行った。

どちらの群に属するかどうかの情報は薬剤師により厳重に管理された。薬剤最終投与後 24 時間以内に実験責任者によって効果判定されるまではどちらの群に属していたかどうか明かさなかった。

研究途中での脱落症例は 1 例も認めなかった。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

短期的な臨床効果として、最終投与より 24 時間後以内の心雑音の消失、肺浮腫の改善、心拍数の正常化をみた。

結果

治療群は 12 例中 7 例で効果あり。プラセボ群は 11 例中 2 例で効果を認めた。(p = 0.06; リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.25-1.05]; NNT 3)

治療群の 6 例で血清インドメタシン濃度を測定したが、頂値、頂値到達時間、半減期はインドメタシンの効果の有無に関わらず著しいばらつきをみせた。

効果あり(4 例): 血清インドメタシン濃度(頂値) 465 ng/ml(135-3100 ng/ml)、頂値到達時間 2.0h(1.0-3.0h)、半減期 2.0h(1.0->24h) 中央値(最小値-最大値)。

効果なし(2 例): 血清インドメタシン濃度(頂値) 373 ng/ml(275-470 ng/ml)、頂値到達時間 2.3h(1.0-3.5h)、半減期 4.0h(2.0-6.0h) 中央値(最小値-最大値)。

結論

治療群ではプラセボ群と比して動脈管に対する効果を認める症例が多い

傾向にあったが、統計学的に有意差を認めるまでは至らなかった。血清インドメタシン濃度は症例ごとのばらつきが多く、動脈管に対する効果との明確な関連性を見出すことはできなかった。

コメント

対象患者の割付はランダム化、患者の治療内容の目隠しは適切に行われているが、アウトカムの効果判定が臨床症状のみで行われている。

同量のインドメタシンを経腸投与しても、個体間で血清インドメタシン濃度の推移にばらつきが多く、また必ずしもインドメタシン血中濃度が高く維持できたからといって、動脈管閉鎖への効果が増強するものではないことを示唆しており、興味深い報告である。

署名

甲斐明彦、金井祐二

英語タイトル

Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants.

著者名

Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I.

雑誌名, 巻:頁

J Pediatr. 1978 Oct;93(4):647-51.

日本語タイトル

早産児の症候性 PDA の早期閉鎖におけるランダム化比較試験

目的

体重 1500g 以下の早産児の PDA に対して、手術もしくは内科的治療を行った児のアウトカムの比較検討

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

米国の単施設研究。1975 年 3 月～1977 年 1 月に行った研究。

対象患者

Vanderbilt NICU に入院した 1500g 以下の早産児のうち、症候性 PDA に進行した児で(症候性 PDA のエントリー基準: 心尖拍動、collapsing pulses、特徴的心雑音、Xp で心拡大および肺血管陰影増強、左房もしくは左室径拡大)、生後 1 週に大きな左右シャントを有し、人工換気が行われている児。

除外基準: 少なくとも 48 時間の内科的治療が行われていない児。呼吸条件が改善傾向の児。凝固異常があり交換輸血を要した児、呼吸器感染、重大な縦隔気腫、敗血症、髄膜炎、IVH、緊急に動脈管閉鎖術を要した児。

暴露要因(介入・危険因子)

MM 群: 内科的治療を継続する。もしも心不全や肺浮腫が進行しコントロールできなくなり、児の生命が脅かされる場合は動脈管閉鎖術を行う。

SC 群: 動脈管閉鎖術を行う。術前の凝固機能が悪い場合は交換輸血を行う。手術は NICU から約 100 m 離れた室温 28 度の手術室に保育器で移動して行う(30 分～60 分間)。術中加温パッドとラジアントウォーマーを用い児の体温を 36.2 度以上に維持する。術後は人工換気を再開し、胸腔ドレーンを留置し、術中の出血は補充する。術後管理は MM 群の管理と同様に行う。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡率、人工換気日数、CLD。

結果

SC 群 10 例。MM 群 15 例。

死亡率は、SC 群 10%(1/10)と MM 群 20%(3/15)で統計学的有意差なし。SC 群の死亡は敗血症、MM 群は IVH 2 例と SVC 血栓 1 例。人工換気日数は SC 群が MM 群に比し、有意に短縮した。(P<0.05)

肺合併症として、SC 群で気胸 1 例、Interstitial air dissection 2 例、感染 3 例、Chronic respirator lung 1 例、出血 1 例であった。MM 群では Interstitial air dissection 2 例、感染 5 例、Chronic respirator lung 3 例であった。NEC は SC 群 0 例に対し、MM 群 3 例であった。Retrolental fibroplasia は SC 群 1 例に対し、MM 群 4 例であった。

結論

症候性 PDA に対して、手術は内科的治療(インドメタシン以外の治療)より有効である可能性を示した研究であると考えられる。

コメント

- ・ 人工換気期間というアウトカムのある有意差のみで、この研究では手術の有用性を述べているが、死亡率には有意差は認めない。
- ・ 介入が手術であるため、医療従事者に盲検ができない。(抜管時期決定に Bias が生じた可能性は否定できない)
- ・ 上記のような弱点はあるが、合併症発生率においても、MM 群の方が上回っている項目が多い。(IVH、NEC、Chronic respirator lung)

署名

坂野公彦、金井祐二

英語タイトル

Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants.

著者名

Malviya M, Ohlsson A, Shah S.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD003951.

日本語タイトル

症候性の未熟児 PDA に対しての手術治療と COX 阻害薬による治療との比較

目的

症候性 PDA に対して手術と COX 阻害薬による内科的治療とを比較する。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

1983年のGersonyらの研究のみが対象となった。この研究はアメリカの13施設で行われたランダム化比較試験。

対象患者

在胎37週未満、または2500g未満で出生し、生後28日以内に臨床的に、または超音波検査にて症候性PDAと診断された早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

症候性PDAに対する初期治療として手術をしたものとCOX阻害薬を投与したものとを比較する。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカムとして、入院期間中の死亡率。

二次アウトカムとして新生児死亡率(生後28日以内の死亡)、乳児死亡率、動脈管治療の失敗、CLD発症率、初期治療失敗後の手術、人工換気日数、酸素投与日数、IVH発症率、PVL発症率、NEC発症率、消化管出血、血小板減少、消化管穿孔、腎不全、経腸栄養の確立日齢、ROP、気胸、敗血症(確診)、敗血症(疑診)、神経学的後遺症、入院期間を検討した。

結果

死亡率、CLD、出血、NEC、敗血症、クレアチニン値、IVHの発症に差を認めなかった。(①死亡率: リスク比 0.67, 95%信頼区間[0.67, 1.31]; リスク差 -0.07, 95%信頼区間[-0.20, 0.05]; ②CLD: リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.83, 1.98]; リスク差 0.09, 95%信頼区間[-0.06, 0.24]; ③出血(肺出血、消化管出血、DIC): リスク比 1.54, 95%信頼区間[0.68, 3.51]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[-0.05, 0.17]; ④NEC: リスク比 0.95, 95%信頼区間[0.29, 3.15]; リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.08, 0.07]; ⑤敗血症: リスク比 1.14, 95%信頼区間[0.62, 2.09]; リスク差 0.03, 95%信頼区間[-0.10, 0.16]; ⑥1.8 mg/dl以上のクレアチニン上昇: リスク比 0.57, 95%信頼区間[0.14, 2.30]; リスク差 -0.03, 95%信頼区間[-0.10, 0.04]; ⑦IVH: リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.32, 2.18]; リスク差 -0.02, 95%信頼区間[-0.11, 0.08])

人工換気日数や入院期間(手術群で94日、インドメタシン群で83日)に関しても有意差を認めなかった。

手術群では気胸の発症率が統計学的に有意に高かった。リスク比 2.68, 95%信頼区間[1.45, 4.93]; リスク差 0.25, 95%信頼区間[0.11, 0.38]; NNT 4。

また、手術群ではROPⅢ度、Ⅳ度の発症がインドメタシングループに比べて有意に高かった。リスク比 3.80, 95%信頼区間[1.12, 12.93]; リスク差 0.11, 95%信頼区間[0.02, 0.20]; NNT 9。

手術群ではインドメタシングループに比べて治療不成功率が有意に低かった。リスク比 0.04, 95%信頼区間[0.01, 0.27]; リスク差 -0.32, 95%信頼区間[-0.43, -0.21]; NNT 3。

PVLの発症率、血小板減少、消化管穿孔、経腸栄養の確立日齢、長期予後に関する検討はなされていなかった。

サブグループ解析もデータが集まらず行えなかった。

結論

未熟児の症候性 PDA に対しての初期治療として手術が望ましいか、薬物治療が望ましいのかはこの研究だけで結論することはできない。長期予後に関する検討が必要と考えられる。また、20 年以上も前に行われた研究結果を現在の治療に当てはめてよいかということに関しても問題があると考えられる。

最近の 3 つの観察研究にて手術によって CLD、ROP、神経学的発達の危険率が増加する可能性が言及されている。しかし、手術までの待ち時間や、手術する施設への搬送などが予後へ影響している可能性もありえる。

コメント

現在の PDA に対しての治療のアプローチはまず内科治療を試みて、内科治療に対して動脈管が閉鎖しない場合に手術を行う方法が一般的である。

しかし未熟児 PDA に対しての治療の first line として手術を考えるべきという意見もある。手術侵襲や手術創が残るという問題と、長期予後と比較することは困難であり、手術がよいか内科治療がよいかという問題に結論を出すのは難しい。特に VATS PDA などの低侵襲手術が普及し、より安全で負担の少ない手術法が広まれば、それが画期的な PDA 治療法となるかもしれない。

署名

甲斐明彦、金井祐二

Clinical Question.20

英語タイトル

Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants.

著者名

Ohlsson A, Walia R, Shah S.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD003481.

日本語タイトル

未熟児 PDA に対する治療的イブプロフェン療法

目的

早産児の症候性 PDA に対する治療としてのイブプロフェンの効果及び安全性を他のシクロオキシゲナーゼ阻害薬(インドメタシン、メフェナム酸)と比較して検討した。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

セッティング

ポーランド(1 編)、トルコ(1 編)、エジプト(1 編)、タイ(2 編)、スペイン(1 編)、イタリア(3 編)、イギリス(2 編)、チェコ(1 編)、台湾(1 編)、ベルギー(2 編)においてランダム化比較試験がなされており、単一施設研究 12 編、多施設研究 3 編であった。研究発行年は 1995～2007 年であった。

対象患者

日齢 28 未満の新生児期に臨床的もしくは心臓超音波検査で診断された PDA をもつ、在胎 37 週未満の早産児もしくは出生体重 2500g 未満の低出生体重児。

暴露要因(介入・危険因子)

イブプロフェン 10 mg/kg を開始量として静注もしくは経口投与し、24・48 時間後に 5 mg/kg を静注もしくは経口投与(10 編)、あるいは 10 mg/kg を 24 時間ごとに 3 回経口投与(1 編)、あるいは 10 mg/kg を 24 時間ごとに 3 回静注(1 編)、あるいは 8 mg/kg を 24 時間ごとに 3 回静注(1 編)、あるいは 10 mg/kg もしくは 5 mg/kg を単回静注(1 編)、あるいは 24 時間ごとに 3 回経口投与(投与量は記載なし)(1 編) するか、

インドメタシン 0.2 mg/kg を 12 時間ごと(8 編) ないし 24 時間ごと(2 編)3 回静注、あるいは 0.2 mg/kg を開始量として静注し 24・48 時間後に 0.1 mg/kg を静注(2 編)、あるいは 0.2 mg/kg を開始量として静注し、12・24 時間後に日齢 2-7 の場合 0.2 mg/kg を静注、日齢 8 以上の場合 0.25 mg/kg を静注(1 編)、あるいは 0.1 mg/kg を単回静注(1 編)、あるいは 12 時間ごとに 3 回静注(投与量記載なし)(1 編)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカムは投与開始後 1 週間の時点での動脈管開存率とした。

2 次アウトカムは死亡率、動脈管の再開存率、治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬の投与率、動脈管閉鎖術施行率、人工呼吸器使用期間、酸素投与期間、慢性肺疾患、気胸、肺高血圧症、肺出血、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔、経管栄養が確立した時期、出生体重への復帰時期、乏尿(1ml/kg/h 未満)、治療後の血清/血漿クレアチニン値(mmol/L)、治療後の血清/血漿クレアチニン値(mmol/L)の増加、未熟児網膜症、敗血症、神経学的予後、入院期間などを調査した。

結果

計 740 症例からなる 15 編のランダム化比較試験を採用してメタ分析した。(メフェナム酸に関する研究は検索されなかった。)

イブプロフェン治療群はインドメタシン治療群と比して投与開始後 1 週間の時点の未熟児 PDA の頻度に統計学的な差異はなかった(リスク比 0.99, 95%信頼区間[0.78, 1.27]; リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.06, 0.06])。

治療後の血清クレアチニン値(加重平均差 -15.9 mmol/L, 95%信頼区間[-31.8, -0.04])と、乏尿の頻度(リスク比 0.22, 95%信頼区間[0.09, 0.51]; リスク差 -0.12,

95%信頼区間[-0.18, -0.06]; NNT 8)に関してはイブプロフェン治療群がインドメタシン治療群と比較して統計学的に有意に低かった。

死亡率(リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.44, 1.55])、
動脈管再開存(リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.48, 3.38])、
動脈管閉鎖術の施行率(リスク比 1.06, 95%信頼区間[0.69, 1.65])、
人工呼吸管理期間(加重平均差 -1.96 日, 95%信頼区間[-4.97, 1.05])、
酸素投与期間(加重平均差 7.68 日, 95%信頼区間[-0.10, 15.47])、
肺出血(リスク比 1.23, 95%信頼区間[0.37, 4.10])、
肺高血圧(リスク比 3.53, 95%信頼区間[0.15, 81.11])、
日齢 28 の慢性肺疾患(リスク比 1.22, 95%信頼区間[0.37, 4.10])、
修正 36 週の慢性肺疾患(リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.77, 2.10])、
脳室内出血(リスク比 0.90, 95%信頼区間[0.44, 1.86])、
脳室周囲白質軟化症(リスク比 1.34, 95%信頼区間[0.66, 2.71])、
消化管穿孔(リスク比 0.19, 95%信頼区間[0.02, 1.51])、
消化管出血(リスク比 0.97, 95%信頼区間[0.25, 3.70])、
経腸栄養が確立するまでの期間(加重平均差 -0.70 日, 95%信頼区間[-1.89, 3.29])、
出生体重への復帰時期(加重平均差 -0.18 日, 95%信頼区間[-2.59, 2.22])、
未熟児網膜症(リスク比 0.73, 95%信頼区間[0.42, 1.26])、
敗血症(リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.75, 2.19])、
入院期間(加重平均差 -3.52 日, 95%信頼区間[-9.87, 2.83])

に関してはイブプロフェン治療群とインドメタシン治療群の間に統計学的な差異はなかった。

慢性肺疾患と肺高血圧に関しては、有意差はないもののイブプロフェン群で影響が大きい可能性が懸念された。

神経学的発達に関しては十分なデータが得られなかった。

3 研究 (69 人)ではイブプロフェン経口投与とインドメタシンを比較検討していたが PDA の頻度に関しては両者に統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.41, 95%信頼区間[0.68, 2.93]; リスク差 0.10, 95%信頼区間[-0.10, 0.30])。

結論

未熟児 PDA の治療としてのイブプロフェンとインドメタシンでは動脈管収縮効果に統計学的有意差を認めなかった。イブプロフェンはインドメタシンと比較して、乏尿や血清クレアチニン値上昇などの腎臓に関する副作用は少ない。統計学的有意差にはいたらなかったがイブプロフェン治療群でインドメタシンに比して慢性肺疾患や肺高血圧症のリスクは高い可能性が懸念され、今後の研究は望まれる。長期の神経学的予後については現時点では不明である。

コメント

15 編、740 症例と症例数の多いイブプロフェンとインドメタシンの比較研究であり、質の高いシステマティック・レビューである。

イブプロフェンはインドメタシンと比較して、動脈管に対する効果は同等だが、腎障害のリスクは少ないというエビデンスを示している。

イブプロフェンがインドメタシン療法について長期的予後に関しても優位性があるかの検討、慢性肺疾患の増加や重篤な肺高血圧の副作用を起こしうるかどうかに関しての研究が今後待たれる。

なお副作用に関するアウトカムは採用している研究数が少ない項目(人工呼吸器使用期間・4編、酸素投与期間・3編、肺出血・3編、肺高血圧・1編、脳室周囲白質軟化症・4編、消化管穿孔・3編、消化管出血・4編、経腸栄養が確立した時期・4編、出生体重に復帰時期・2編、未熟児網膜症・3編、乏尿・3編、入院期間・2編)があり更なる研究が待たれる。

署名

田仲健一、金井祐二

英語タイトル

Clinical course to 1 year of age in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a multicenter randomized trial of indomethacin.

著者名

Peckham GJ, Miettinen OS, Ellison RC, Kraybill EN, Gersony WM, Zierler S, Nadas AS.

雑誌名, 巻: 頁

J Pediatr. 1984 Aug;105(2):285-91.

日本語タイトル

未熟児 PDA の 1 歳までの臨床経過: インドメタシン療法の多施設無作為化試験の結果

目的

未熟児 PDA に対するインドメタシン静注療法がもたらす副作用と修正 1 歳での死亡率、健康状態、神経学的発達に関して検討。

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

1979 年 4 月から 1981 年 4 月までの間に、アメリカの 13 施設の新生児センターにて出生もしくは搬送された早産児。

対象患者

出生体重 1750g 以下の児 3559 例(除外症例 出生体重 500g 以下、先天奇形、染色体異常、生後 24 時間以内の死亡症例、日齢 14 を超えての研究施設への入院、両親から承諾が得られない場合)。

暴露要因(介入・危険因子)

Strategy 1: PDA を診断した時点でインドメタシンを初期量 0.2 mg/kg を静注。以後、生後 48 時間以内ならば 0.1 mg/kg、日齢 2-7 は 0.2 mg/kg、日齢 8 以降は 0.25 mg/kg を 12 時間間隔で初回も合わせて最大 3 回使用(閉鎖すれば途中で投与中止)、その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合は手術。

Strategy 2: PDA を診断した時点でプラセボを静注(動脈管が閉鎖するまで最大 3 回静注)、その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合にインドメタシンを初期量 0.2 mg/kg を投与。以後、生後 48 時間以内ならば 0.1 mg/kg、日齢 2-7 は 0.2 mg/kg、日齢 8 以降は 0.25 mg/kg を 12 時間間隔で初回も合わせて最大 3 回使用(閉鎖すれば途中で投与中止)、その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合は手術。

Strategy 3: PDA を診断した時点でプラセボを静注(動脈管が閉鎖するまで最大 3 回投与)、その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合は手術。

詳細は参考文献を参照(Gersony WM. J Pediatr. 1983;102(6):895-906.)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

修正 1 歳までの累積死亡率、死亡原因、呼吸系疾患での入院回数、気管支炎での外来受診回数、1 歳時の肺に対する薬物治療、在宅酸素必要症例数、うっ血性心不全、ジギタリス/利尿薬使用、動脈管残存、筋緊張、けいれんに対する薬物治療、水頭症、Bayley Mental Index、Bayley Motor Index、腎障害での入院回数、血尿、蛋白尿、血清クレアチニン値、消化管疾患による入院回数、癥痕性水晶体後線維症(未熟児網膜症)、斜視

結果

トライアル開始から修正 1 歳までの累積死亡率は 21% で 3 群間で有意差を認めなかった。

死亡原因としては肺機能障害が最も多かった。3 群間で死亡原因に関する統計学的有意差は認めなかった。

気管支炎で外来受診する頻度や肺に対する薬物治療や酸素を必要とする有病率に 3 群間で有意差を認めなかった。

うっ血性心不全での入院率、その他の心血管系の転帰におけるインドメタシン早期使用による差は見出されなかった。

有意差は認めなかったが Strategy 1(インドメタシン早期静注投与群)で Bayley スコアが低い傾向を認めた。

重度の癥痕性水晶体後線維症(grade 4 もしくは 5)の有病率は Strategy 3 と比較して Strategy 1 で低値であったが、有意差は認めなかった(リスク比 0.152, 95% 信頼区間 [0.019, 1.214]; NNT 17; $p = 0.06$)。

結論

今回の結果から、PDA に対して、まずは水分制限もしくは利尿薬を用いる通常の内科的治療を施した上で、動脈管が血行動態に影響を及ぼす場合、インドメタシンの投与を行っていくことを推奨する。そのような治療により約 3 分の 1 の児がインドメタシンを使用せずに動脈管が閉鎖し、残りの約 3 分の 2 の児もインドメタシンの使用により、約 70% が手術を回避できるだろう。

コメント

先の研究(Gersony WM. J Pediatr. 1983;102(6):895-906.)の追試研究。

インドメタシン早期投与群で 重度の癥痕性水晶体後線維症の有病率が低い傾向にあったなど、インドメタシン使用に関する興味深い結果を報告している。

しかしながら、(1) 研究結果に有意差を認めていない状態でなぜ Strategy 2 を支持するような結論に至ったか、その経緯が不明、(2) インドメタシンの総使用量、初回投与開始時間に関する情報が欠けているなどの問題点が多い。

結論として、インドメタシン投与時期の違いによる 1 歳までの臨床経過に基づく効果判定は有意差を認めなかった。

署名

山本裕、金井祐二

英語タイトル

Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial.

著者名

Merritt TA, Harris JP, Roghmann K, Wood B, Campanella V, Alexson C, Manning J, Shapiro DL.

雑誌名, 巻: 頁

J Pediatr. 1981 Aug;99(2):281-6.

日本語タイトル

極低出生体重児の動脈管の早期閉鎖に関するコントロールトリアル

目的

PDA に対するインドメタシン療法を早期投与群と非早期投与群(うっ血性心不全発症後にインドメタシン療法/手術)の 2 群に分けて行い、その後の臨床経過、特に慢性肺障害の罹患率、死亡率の差を検討。

研究デザイン

ランダム化比較試験(カルテ番号による割付)

セッティング

University of Rochester School of Medicine and Dentistry

対象患者

- ・ 生後 1 時間以内に重度の呼吸障害を呈した出生体重 1.35kg 以下の児 32 例が対象。
- ・ 32 例中 26 例を下記の臨床的診断基準により PDA と診断。

(1) 収縮期心雑音、上腕動脈/股動脈のバウンディングパルス、心尖拍動、胸部レントゲン: 心胸

郭比>0.6

(2)上記がひとつでも該当しない場合：超音波検査による LA/Ao の観察

(3) LA/Ao が 1.2 を超えない場合は臍動脈カテーテルから逆行性大動脈造影により PDA の確定診断。

(22 例は臨床症状とレントゲンのみで、4 例は逆行性動脈造影で PDA と診断)

- ・ 各群に 13 例ずつ割付。
- ・ 早期投与群の 1 例はインドメタシン療法の除外基準に合致したため除外、それを除く 12 例。非早期投与群は 13 例。

暴露要因(介入・危険因子)

早期投与群は、PDA の診断をつけた時点でインドメタシン 0.2 mg/kg を静注し、動脈管の閉鎖が認められない場合は 24 時間ごとに最高 3 回まで繰り返し投与。

非早期投与群は輸液制限 and/or 利尿薬(フロセミド) 1-2 mg/kg を 12 時間おきに投与。

それぞれの群での治療(早期投与群:インドメタシン投与 vs 非早期投与群:輸液制限+利尿薬投与)後、24 時間毎に上記臨床症状の改善・消失かつ超音波検査での LA/Ao<1.0 の場合に効果ありと判定。

非早期投与群では、PDA による肺うっ血の状態になった際にインドメタシン療法や手術療法を施行。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡率、6 ヶ月後までの慢性肺障害罹患率、人工呼吸管理期間、酸素暴露期間、動脈管閉鎖率、動脈管閉鎖術施行率

結果

平均初回インドメタシン投与時間は早期投与群 48.8 時間、非早期投与群 167.4 時間であった。

人工呼吸管理期間は両群間で統計学的な有意差を認めなかった。

日齢 1 から 7 までの 1 日あたりの輸液量は日齢 4(早期投与群 149.5 ± 34.6 ml/kg/day vs 非早期投与群 124.2 ± 19.1 ml/kg/day)以外は統計学的な有意差を認めなかった。

酸素暴露期間は、FiO₂ = 0.6-0.79 の期間が早期投与群で統計学的には有意に短かったが(非早期投与群 37.4 ± 25.9 時間 vs 早期投与群 17.3 ± 16.6 時間, P < 0.02)、それ以外の FiO₂(FiO₂ > 0.8, FiO₂ = 0.3-0.59)では統計学的な有意差を認めなかった。

死亡率は早期投与群 1/11 (9.1%) vs 非早期投与群 4/13 (30.8%)であるが、統計学的には有意差を認めなかった(P = 0.1)。

6 ヶ月後の慢性肺障害罹患率は、早期投与群 2/11 (18.2%) vs 非早期投与群 8/12 (66.7%)であり、早期投与群で有意に低下していた(p < 0.003)。

早期投与群では 10/12 (83.3%)は単回投与で動脈管の閉鎖がみられた。また再開存例は 3/12 (25.0%)、1/12 (8.3%)例が手術を要した。

非早期投与群でインドメタシン療法の適応となったのは 11/13 例。そのうち 10/ 11 (90.9%)が単回投与で動脈管の閉鎖を認めた。また、再開存例 1/11 (9.1%)、手術を要した

例 1/11 (9.1%)であった。

結論

生後 1 時間以内に重度の呼吸障害を呈した出生体重 1.35kg 以下の児において、PDA に対するインドメタシンの早期投与は人工換気期間や死亡率に差は認められなかったが、酸素投与期間は有意に短く、6 カ月後の慢性肺疾患の罹患率も低かった。未熟児 PDA への効果に関しては、早期投与群で再開存率は比較的多いが、単回投与での閉鎖率や手術率は比較的少なかった。

コメント

症例数が 26 例と少ないこと、ランダム化の方法が完全ではないこと、PDA の診断基準や治療基準が現在と比較すると精度に乏しいことなどから、必ずしも質の高いランダム化比較試験であるとは言えないが、インドメタシンによって早期に PDA を治療することにより、生後 6 ヶ月までの慢性肺障害罹患率は有意に低下したという結論が導かれている。

署名

加藤丈典、金井祐二

英語タイトル

Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome.

著者名

Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P.

雑誌名, 巻: 頁

J Pediatr. 2001 Feb;138(2):205-11.

日本語タイトル

新生児の呼吸窮迫症候群を合併する早産児における動脈管に対する、早期インドメタシン投与と晩期インドメタシン投与の比較

目的

未熟児 PDA に対するインドメタシン治療の効果・副作用について早期投与と晩期投与を比較検討する。

研究デザイン

前方視的ランダム化比較試験、封筒法

セッティング

ベルギー、4 施設の NICU

対象患者

在胎 32 週未満で出生し、呼吸窮迫症候群に罹患し、心エコー上動脈管が開存している日齢 3 の早産児 380 例中、中等度～重度動脈管シャントがある 127 例(33%)が治療群にランダムに振り

分けられた(早期治療群: n = 64 vs 晩期治療群: n = 63)。

暴露要因(介入・危険因子)

[1] 早期投与群:

日齢 3、インドメタシン 0.2 mg/kg/dose, 15min div., 12 時間毎, 計3回

日齢 7、呼吸管理を要し、動脈管で中等度～重度のシャントが持続する場合、同様のインドメタシン投与を繰り返す。

[2] 晩期投与群:

日齢 7、呼吸管理を要し、動脈管で中等度～重度のシャントが持続する場合

インドメタシン 0.2 mg/kg/dose, 15min div., 12 時間毎, 計 3 回

ただし、日齢 3～7 に呼吸管理設定(FIO₂ か MAP)が 10%後退した場合にはレスキューとして日齢 7 を待たずに同様のインドメタシン投与を行う。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖率、動脈管閉鎖術施行率、死亡率、罹患率(壊死性腸炎、腸管穿孔、頭蓋内出血、敗血症)、呼吸関連予後(慢性肺疾患罹患率(日齢 28 および修正 36 週)、呼吸管理日数(IMV,CPAP,酸素投与)

結果

【患者背景】

HFOV 施行(21/64 例 vs 11/63 例; p = 0.046)以外に臨床背景に両群間で有意差なし(出生体重、在胎週数、出生前インドメタシン・ステロイド投与、サーファクタント投与回数、平均気道内圧、吸入酸素濃度、頭蓋内出血罹患率)。治験開始時の心エコー所見については LA/Ao 比(1.56 ± 0.23 vs 1.43 ± 0.27; p = 0.010)以外に両群間で有意差なし(動脈管径、動脈管左右シャント最大流速、中等度もしくは重度のシャントを有する児の割合)。

【治療の有効性】

動脈管閉鎖率(日齢 6)は早期治療群で有意に高い(47/64 (73%) vs 28/63 (44%), p = 0.0008)

動脈管閉鎖率(日齢 9)も早期治療群で有意に高い(58/64 (91%) vs 49/63 (78%), p = 0.047)

早期治療群では治療抵抗性であった 16 例中 7 例が 2 クール目の投与を受けた。

晩期治療群では 35 例中 25 例がインドメタシン投与を受けた。

晩期治療群で 1 例のみレスキュー治療として日齢 4 にインドメタシン投与を受けた。

動脈管閉鎖術施行率に有意差なし(4.8% vs 6.4%, p = 0.983)。

早期治療群では計 70 クールのインドメタシンが投与され、晩期投与群では計 26 クールの投与であった(p = 0.0001)。

【副作用】

乏尿(1 ml/kg/hr 以下)を呈した症例は早期治療群で有意に多かった(14 例/3 例; p = 0.01)。

死亡率および重度合併症罹患率(壊死性腸炎、腸管穿孔、頭蓋内出血、敗血症)に有意差なし。最低一つの合併症を有する児の割合は早期治療群で有意に高かった(15 例/5 例; $p = 0.017$)

Logistic 回帰分析によりインドメタシン早期治療($p=0.041$, OR 3.35, CI 1.05~10.66)、出生前インドメタシン投与($p=0.045$, OR 3.60, CI 1.03~12.58)、出生体重($p=0.010$, OR 0.09, CI 0.01~0.56)が重度合併症の independent significant factor であった。

【呼吸関連予後】

慢性肺疾患罹患率(日齢 28 および修正 36 週)、呼吸管理日数(IMV, CPAP, 酸素投与)については両群間で有意差なし。しかし、在胎週数 28 週未満の児では晚期治療群の方が日令 3~8 の吸入酸素濃度($p = 0.013$)および平均気道内圧($p = 0.003$)が有意に低かった。このサブグループ解析において在胎週数、HFOV 施行率、LA/Ao 比および動脈管径について両群間で有意差なし。

【動脈管閉鎖予測因子】

多重ロジスティック回帰分析により、日齢 6 における動脈管開存の independent significant factor は、

- ・ 晚期投与(オッズ比 9.28, 95%信頼区間[3.04, 28.36], $p = 0.0001$)、
- ・ 若い在胎週数(オッズ比 1.75, 95%信頼区間[1.32, 2.33], $p = 0.0001$)、
- ・ 動脈管径(オッズ比 2.77, 95%信頼区間[1.39, 5.50], $p = 0.004$)、
- ・ 日齢 3 の動脈管における左右シャント流速(オッズ比 4.00, 95%信頼区間[1.25, 12.5], $p = 0.020$)、
- ・ 母体インドメタシン投与後 48 時間以内の出生(オッズ比 4.05, 95%信頼区間[1.04, 15.71], $p = 0.043$)

であった。

生後 2 週での動脈管開存では、

- ・ 晚期治療(オッズ比 5.27, 95%信頼区間[1.56, 17.85], $p = 0.008$)、
- ・ 在胎週数(オッズ比 1.57, 95%信頼区間[1.17, 2.10], $p = 0.003$)、
- ・ 日令 3 の動脈管シャントの重症度(オッズ比 5.95, 95%信頼区間[1.83, 19.37], $p = 0.003$)

結論

在胎 32 週未満出生でサーファクタント投与・人工呼吸管理を要する未熟児では、インドメタシン早期投与は晚期投与に比べ、高い動脈管閉鎖率をもたらすが、副作用としての腎機能障害および重度新生児合併症の罹患率が増加し、呼吸管理に関して有意な差を認めなかった。

コメント

インドメタシンの効果、副作用について、早期および晚期投与を比較した多施設ランダム化比較試験。ランダム化は封筒法だが、統計学的検討は ITT に基づいている。心臓超音波検査施行者

は治療内容を知らされずに評価している。

患者背景として HFOV 施行率および LA/Ao 比が両群間で差を認めたが、動脈管閉鎖率に関しては多変量解析を用いて検討されている。

著者も述べているように、これらの結果からはインドメタシンの早期投与は積極的に勧められない。ただし、より長期にわたる予後の検討も必要と考えられた。

署名

新津健裕、金井祐二

英語タイトル

Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study.

著者名

Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS.

雑誌名, 巻: 頁

J Pediatr. 1983 Jun;102(6):895-906.

日本語タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシンの効果 ～全国共同研究の結果～

目的

未熟児の症候性 PDA に対するインドメタシン投与の有効性

(1) 投与時期の違い(診断早期の投与と一般的管理無効例に対する投与)による効果の比較

(2) インドメタシン投与と手術との比較

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

ハーバード大学医学部を中心として、13 の臨床センターと共同。1979 年 4 月から 1981 年 4 月までの 2 年間。

対象患者

[1] 期間中、対象施設に入院となった 1750g 以下の新生児 4519 例。

除外項目は、体重 500g 以下、先天奇形、染色体異常、生後 24 時間以内の死亡例、生後 14 日目以降の入院例、家族不同意の例。この結果、対象となった 3559 例において、生後 14 日まで毎日、以後退院まで 1 週間毎に、PDA の評価を行った。

・ 症候性 PDA の定義

連続性心雑音、もしくは収縮期心雑音、もしくは心雑音がなくても 48 時間呼吸管理を要した症例で、以下の項目を満たしたもの： 心臓過収縮、脈圧開大(バウンディング・パルス)、頻脈(>

170 bpm)、多呼吸(> 70 /m)、肝腫大(右季肋下 > 3 cm)、呼吸補助の必要、エコー所見として

LA/Ao > 1.15、胸部レントゲンの肺うっ血を伴う心拡大

・ 除外適応

BUN > 30mg/dl、血清 Cre > 1.8md/dl、8hr 尿量 < 0.6 ml/kg/hr、PLT < 60000/mm³、便潜血 > 3+、出血、壊死性腸炎疑いの所見、7 日以内の脳室内出血、両親の不同意

症候性PDAと判断された752例のうち44%が除外適応、残り421症例がエントリー。うち16例が、割付後に、先天奇形が発見されたため、閉鎖率、再開存率などの結果からは除外(全体のデータ解析には採用)。

[2] ランダム化

・ 第1段階(trial A)

9例を一群として、インドメタシン投与群(3例)とプラセボ群(6例)に無作為割付。

・ 第2段階(trial B)

trial A でプラセボ投与され、かつ追加治療が必要と判断された児において、coordinating center において、インドメタシン追加投与群と手術群に無作為割付を行う(封筒法)。

trial A の割付でインドメタシンを投与され、かつ追加治療が必要とされた症例では、手術を行う。

trialAにおける割付の結果は、clinical center に対しては、治療後1年間の追跡調査が終わるまで公開しない。以上の割付の結果、治療群を下記の3群に分別し、結果を検討する。

(1) 一般的管理(水分制限、利尿薬、ジゴキシンなど)と同時にインドメタシン投与(regimen 1)

(2) 一般的管理のみでは効果不十分な時点(36-48 時間後に再評価)で、インドメタシン投与(regimen 2)

(3) 一般的管理のみでは効果不十分な時点(36-48 時間後に再評価)で、手術(regimen 3)
(regimen3 は、プラセボ群の追加治療であり、インドメタシン無効例は含まれない)

暴露要因(介入・危険因子)

・ 薬液(インドメタシンもしくはプラセボ)の投与は、経静脈的に12時間間隔で3回実施。

・ インドメタシン投与量

初回投与量 0.2mg/kg/dose

追加投与量(治療開始時) 生後48時間以内 0.1 mg/kg/dose、生後2-7日 0.2 mg/kg/dose、生後8日目以降 0.25 mg/kg/dose

・ 経過中、除外適応もしくは動脈管閉鎖(雑音消失、呼吸管理離脱)があれば、1-2回目までで中止

trial Aにおいて、2時間、12時間、14時間で採血(血中濃度測定)。36-48時間後に再評価。以下に当てはまれば、追加治療の適応。

(1) 動脈管開存があり、生後72時間以上経過、呼吸管理、脈圧拡大(バウンディング・パルス)、心臓超音波検査もしくはレントゲン写真での有意な所見。

(2) 動脈管開存があり、7 日以上呼吸管理、呼吸状態の悪化傾向、72 時間以上呼吸器の weaning が出来ない。

- ・ 動脈管が閉鎖し追加治療が不要と判断された場合でも、1 週間、追跡検査を行う。
- ・ 一度閉鎖の後、48 時間以上経過してから再開存を認めた場合、3 回の投与クールをもう一度行う。
- ・ なお追加治療となった場合、trial A、trial B それぞれのプロトコールに従う。
- ・ どの段階においても、PDA に起因する急激な臨床像の悪化を認めた場合には、緊急に手術を行う。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖率(治療後 48 時間、最終)、死亡率、有害事象、入院期間、呼吸管理の期間など
結果

【治療効果】

治療後 48 時間の動脈管閉鎖率は、インドメタシン投与群で 79%、プラセボ群で 28%。インドメタシン投与群の 26%で再開存を認めたが、18%は追加治療(手術)せずに最終的に閉鎖(8%が手術)。

追加治療なしの最終の動脈管閉鎖率はインドメタシン投与群で 79%、プラセボ群で 35%、有意差あり。

インドメタシン投与群、プラセボ群それぞれにおいて、動脈管閉鎖率は、出生体重、在胎週数、性別、人種による有意差はなし。一般的管理のみでの動脈管閉鎖率が高いのは、体重 1000g 以上、在胎 29 週以上の児。一方、インドメタシンによる閉鎖の効果が最も大きいのは、より体重の小さな児(出生体重<1000g)。インドメタシン投与による閉鎖率を治療開始時期で比較すると、生後 5 日目以降の投与が、もっとも閉鎖率が高い(5~10 日で 82%、>10 日で 83%)。1000g 以下の児において、生後 5 日以前の投与で、動脈管閉鎖率は、インドメタシン投与群 54%、プラセボ群 26%で有意差あり。死亡率、罹患率、人工換気率、入院期間には有意差なし。

【有害事象】

治療 36 時間時点で、インドメタシン投与群で一過性の腎機能障害を認めた。

治療後 36 時間時点の BUN(15.7 ± 8.9 mg/dl vs 14.5 ± 8.1 mg/dl)、クレアチニン(1.09 ± 0.45 mg/dl vs 0.99 ± 0.33 mg/dl)は、プラセボ群と比べて、インドメタシン群が有意に高かった。尿量はインドメタシン群が有意に少なかった(32.6 ± 22.0 ml vs 41.2 ± 25.2 ml)。

【インドメタシンの血中濃度】

インドメタシン初回投与の 2 時間後の濃度は、 612 ± 217 ng/ml、12 時間(2 回目投与直前) 427 ± 196 ng/ml、14 時間(2 回目 2 時間後) 1040 ± 469 ng/ml。48 時間時点で動脈管が開存群と閉鎖群とのインドメタシン血中濃度を比較したところ、有意差はなかった。死亡率、有害事象とも、濃度との関連はなかった。

【投与時期によるインドメタシンの効果の違い】

診断後早期にインドメタシン投与を行う場合(regimen 1)と、一般的管理無効時にインドメタシ

ン投与を行う場合(regimen 2)とで、48 時間後の動脈管閉鎖率を比較したところ、後者で低かった(79% vs 54%、有意差あり)。ただし、後者では 48 時間以降の追加治療なしでの閉鎖が 16%あり、最終の動脈管閉鎖率は 70%となり、前者とほぼ同等となる(前者では最終の動脈管閉鎖率も 79%)。

【インドメタシン投与群と手術群の比較】

死亡率は 7%の差で有意差はなかった。気胸の合併は、手術群 39%とインドメタシン群 14%で有意差あり。人工換気の期間、入院期間は有意差なし。

以上の結果から総論として、

死亡率は、regimen 1-3 でほぼ同等(regimen 1: 17%、regimen 2: 18%、regimen 3: 14%)。

気胸の合併は、regimen 3 で、他の regimen より高い(regimen 1: 10%、regimen 2: 11%、regimen 3: 25%)。IVH 以外の出血に関して、regimen 1 で、他の regimen の 2 倍の頻度(regimen 1: 22%、regimen 2: 9%、regimen 3: 12%)。気管支肺異形成、脳室内出血、壊死性腸炎、敗血症の頻度では、有意差なし。人工換気の期間、どの regimen 間においても、有意差なし。入院期間は、regimen 3 で、regimen 1 より 6 日間長い(中央値; regimen 1: 73 日、regimen 2: 76 日、regimen 3: 79 日)。追加治療としての手術の必要性は、regimen 1、regimen 2 でほぼ同等(regimen 1: 21%、regimen 2: 27%)。

結論

動脈管閉鎖率、死亡率は、診断時のインドメタシン投与群、一般的管理無効例に対する追加治療としてのインドメタシン投与群、手術群、いずれの治療でもほぼ同等の結果であった。

有害事象の検討において、インドメタシン早期投与群では、脳室内出血以外の出血が多く、手術群では、気胸が多いという結果であり、この 2 つの治療を選択する優位性は認められなかった。

コメント

採用研究数は 2 編、50 症例のみのメタ分析であり、1 編のランダム化比較試験は 1 編のみで、検討している項目が多い。このレビューをもって、投与法の優劣を判断する事は出来ない。結果も臓器血流の低下にのみ有意差を認めるというものであり、患者立脚型のアウトカムを検討項目としたより大きな臨床研究が期待される。

署名

小林正樹、金井祐二

英語タイトル

Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants.

著者名

Görk AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD006071.

日本語タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシン持続静注療法と間欠的急速静注療法の比較検討

目的

早産児の症候性 PDA に対する治療としてのインドメタシン静注療法の投与方法を検討した。持続静注療法と投与間隔をあけて繰り返す急速静注療法で効果と安全性を比較した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

2002 年に発表されたノルウェーの 2 施設共同研究と 1995 年に発表された英国の 2 施設共同研究からメタ分析した。

対象患者

臨床症状や心エコー検査所見から PDA と診断した在胎 37 週未満かつ生後 28 日未満の早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン総投与量 0.4 mg/kg を 36 時間かけて持続静注(持続静注群)、もしくは 12-24 時間の間隔を開けて初回 0.2 mg/kg、2 回目と 3 回目は 0.1 mg/kg の 3 回に分割して 1 分以内の急速静注(間欠静注群)で投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

治療後の動脈管閉鎖持続、治療後の動脈管再開存、治療後の再度のインドメタシン療法や動脈管閉鎖術の施行、死亡、人工呼吸管理期間、酸素投与期間、慢性肺疾患、脳室内出血、尿量減少、血清の尿素窒素やクレアチニン上昇、壊死性腸炎、出血傾向、未熟児網膜症、入院期間、神経学的予後、治療期間中のドップラーエコー検査による中大脳動脈・腎動脈・上腸間膜動脈の血流速度の変化をメタ分析の検討項目にした。

結果

36 時間以外の時間設定の持続投与のランダム化比較試験研究はなかった。計 50 症例からなる 36 時間静注療法を間欠的急速静注療法と比較した 2 つの研究を採用してメタ分析した。動脈管の閉鎖率は、

日齢 2 リスク比 1.57, 95%信頼区間[0.54, 4.60]; リスク差 0.10, 95%信頼区間[-0.13, 0.33]

日齢 5 リスク比 2.77, 95%信頼区間[0.33, 23.14]; リスク差 0.15, 95%信頼区間[-0.13, 0.42]

で持続静注群と間欠静注群で差異はなかった。

治療後の動脈管再開存率 リスク比 2.77, 95%信頼区間[0.33, 23.14]; リスク差 0.09,

95%信頼区間[-0.08, 0.26]

新生児死亡率 リスク比 3.95, 95%信頼区間[0.20, 76.17]; リスク差 0.11、95%信頼区間[-0.07, 0.29]

壊死性腸炎 リスク比 0.53, 95%信頼区間[0.03, 12.23], リスク差 -0.07, 95%信頼区間[-0.28, 0.14]

で持続静注群と間欠静注群で差異はなかった。

インドメタシン再投与の頻度、手術の頻度、死亡率、慢性肺疾患、未熟児網膜症、長期神経学的予後、尿量減少、血清の尿素窒素やクレアチニン上昇についてメタ分析しうる検討や記載はなかった。

脳・腎臓・上腸間膜のドップラー動脈血流速度では、間欠静注群は持続静注群に比して、一時的な低下を認めた。

治療開始後 2 時間時において腎動脈血流速度 MD -20.70%, 95%信頼区間[-38.74, -2.66]、上腸間膜動脈血流速度 MD -24.80%, 95%信頼区間[-47.06, -2.54]。治療 24 時間時の中大脳動脈血流速度 MD -19.30%, 95%信頼区間[-29.30, -9.30]であった。

結論

インドメタシンの持続静注療法は従来の間欠的な急速静注療法に比して、エコー検査における臓器血流速度の変化はより少ないが、動脈管収縮効果、動脈管再開存減少効果、壊死性腸炎の合併率や死亡率の低下などについては持続静注療法が間欠的な急速静注療法より優れているかは明らかでなかった。インドメタシンの持続静注療法は従来の間欠的な急速静注療法に代わるべき標準的な治療とは現時点ではいえない。

コメント

採用研究数は 2 編、50 症例のみのメタ分析であり、1 編のランダム化比較試験は 1 編のみで、検討している項目が多い。このレビューをもって、投与法の優劣を判断する事は出来ない。結果も臓器血流の低下にのみ有意差を認めるというものであり、患者立脚型のアウトカムを検討項目としたより大きな臨床研究が期待される。

署名

小林正樹、金井祐二

英語タイトル

Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants.

著者名

Herrera C, Holberton J, Davis P.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD003480.

日本語タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシン療法の投与期間延長による治療効果

目的

未熟児 PDA に対するインドメタシン静注療法の投与期間を延長することで動脈管閉鎖率や副作用発症率が変化するかを検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

イスラエル、シンガポール、イギリス、アメリカ、フィンランド(各 1 編ずつ)においてランダム化比較試験がなされており、単一施設研究 3 編、多施設研究 2 編であった。研究発行年は 1991～2003 年であった。

対象患者

臨床症状、心臓超音波検査所見から PDA と診断された在胎 37 週未満の早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

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。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

治療後の動脈管開存持続、治療後の動脈管再開存、治療後の再度のインドメタシン療法や動脈管閉鎖術の施行、死亡、人工呼吸管理期間、酸素投与期間、慢性肺疾患、脳室内出血、尿量減少、血清クレアチニン上昇、壊死性腸炎、出血傾向、未熟児網膜症、入院期間、神経学的予後などを評価した。

結果

計 431 症例からなる 5 編の研究を採用してメタ分析した。PDA への効果については治療後の動脈管開存持続(リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.51, 1.33])、治療後の動脈管再開存(リスク比 0.63, 95%信頼区間[0.39, 1.04])、治療後の再度のインドメタシン療法や動脈管閉鎖術の施行(リスク比 0.95, 95%信頼区間[0.67, 1.34])は長期投与群と短期投与群で差異はなかった。

長期投与群は短期投与群と比して、壊死性腸炎(リスク比 1.87, 95%信頼区間[1.07, 3.27]; リスク差 0.08, 95%信頼区間[0.01, 0.15]; NNH 13, 95%信頼区間[7, 100])の頻度は高かったが、尿量低下(リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.13, 0.6]; リスク差 -0.19, 95%信頼区間[-0.28, -0.09]; NNT 5)、血清クレアチニンの上昇(リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.33, 0.77]; リスク差 -0.14, 95%信頼区間[-0.23, -0.06]; NNT 7)の頻度は低かった。

新生児死亡(リスク比 1.36, 95%信頼区間[0.86, 2.15])、修正 36 週時の慢性肺疾患(リスク比 4.86, 95%信頼区間[-27.43, 37.03])、脳室内出血(リスク比 0.83, 95%信頼区間

[0.54, 1.28])について 長期投与群と短期投与群で差異はなかった。神経学的後遺症について評価している研究はなかった。

結論

このシステマティック・レビューには、長期投与群が、短期投与群より総投与量が多く設定されている研究と、総投与量が同じで 1 回量が短期投与群より少なく設定されている研究が含まれる。

長期投与群では腎障害が軽減するという結果であったが、尿量減少については 2 研究、血清クレアチンの上昇については 3 研究で検討され、いずれも長期投与群は、総投与量が同じで 1 回量が短期投与群より少なく設定されている研究であった。総投与量が多い長期投与群を設定した研究では腎障害について検討されていない。したがって、インドメタシンを 4 回以上投与することが腎障害を軽減するという科学的根拠は十分ではないと考える。

壊死性腸炎は、4 編の研究で検討され、総投与量に関わらず長期投与群で壊死性腸炎の頻度が増加した。長期投与群で壊死性腸炎の頻度が増加し、動脈管閉鎖率、再開存率、手術施行率、慢性肺疾患、脳室内出血、新生児死亡に差を認めなかったことより、インドメタシンを連続 4 回以上投与することは奨められない。

コメント

このメタ分析では、NEC 等のアウトカムで異質性を認めている。インドメタシン治療中の経腸栄養について触れているのは、1 編の研究のみであった。

署名

青柳裕之、小谷牧、金井祐二

Clinical Question.21

英語タイトル

Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome.

著者名

Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P.

雑誌名, 巻:頁

J Pediatr. 2001 Feb;138(2):205-11.

日本語タイトル

RDS を合併する早産児の PDA に対するインドメタシン早期・晩期投与の比較

目的

早産児 PDA に対するインドメタシン治療の効果・副作用について早期投与・晩期投与を比較検討

する。

研究デザイン

前方視的ランダム化比較試験、封筒法。

セッティング

ベルギーの 4 施設の NICU

対象患者

在胎 32 週未満で出生。RDS を罹患、心エコーで PDA が確認された日齢 3 の早産児 380 例。このうち、中等～重度の動脈管の短絡血流が認められる 127 例(33%)を早期治療群 64 例、晚期治療群 63 例にランダムに振り分けた。

暴露要因(介入・危険因子)

早期治療群：日齢 3 にインドメタシン 0.2 mg/kg/dose を 15 分で div。12 時間毎に計 3 回投与。日齢 7 に呼吸管理を要し、中等以上の動脈管の短絡血流が存在する場合同様のインドメタシン投与を繰り返す。

晚期治療群：日齢 7 にインドメタシン 0.2 mg/kg/dose を 15 分で div。12 時間毎に計 3 回投与。ただし、日齢 3～7 に呼吸管理設定(FiO₂ か MAP)が 10%以上悪化した場合にはレスキュー目的で日齢 7 までにインドメタシン治療を行う。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖率、動脈管閉鎖術施行率、死亡率、(NEC、腸管穿孔、IVH、敗血症)罹患率、呼吸関連(CLD 罹患率(日齢 28 および修正 36 週)、呼吸管理日数(IMV、CPAP、酸素投与)

結果

[1] 患者背景

HFOV 施行率(21 例 vs 11 例; $p = 0.046$)以外に両群間に有意差なし。

[2] 治療開始時

心エコーでの LA/Ao 比(1.56 ± 0.23 vs 1.43 ± 0.27 , $p = 0.010$)以外に有意差なし。

[3] 治療有効性

日齢 6 の動脈管閉鎖率：早期治療群で有意に高い(73% vs 44%, $p = 0.0008$)。

日齢 9 の動脈管閉鎖率：早期治療群で有意に高い(91% vs 78%, $p = 0.047$)。

動脈管閉鎖術施行率：有意差なし(4.8% vs 6.4%, $p = 0.983$)。

インドメタシン投与回数：早期投与群で有意に多い(70 クール vs 26 クール, $p = 0.0001$)。

[4] 副作用

乏尿(1 ml/kg/hr 以下)：早期治療群で有意に多い(14 例 vs 3 例, $p = 0.01$)。

死亡率：有意差なし。

重度合併症罹患率(NEC、腸管穿孔、IVH、敗血症)：有意差なし。

最低一つの合併症の罹患：早期治療群で有意に多い(15 例 vs 5 例, $p = 0.017$)。

結論

在胎 32 週未満出生でサーファクタント投与、人工呼吸管理を要する早産児では、インドメタシン

早期投与は晩期投与に比べ動脈管閉鎖率が高い。副作用として腎機能障害・重度新生児合併症の罹患率が増加する。

コメント

インドメタシンの早期投与は積極的には勧められない。ただし、より長期にわたる予後の検討も必要。

署名

新津健裕、熊谷健、金井祐二

英語タイトル

Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus.

著者名

Betkerur MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatrics. 1981 Jul;68(1):99-102.

日本語タイトル

PDA を有する早産児におけるインドメタシンの効果、及びその腎機能や尿中カリクレイン排泄への影響

目的

PDA を有する早産児においてインドメタシン(以下インドメタシン)投与が腎機能に与える影響、及びプロスタグランジンとレニン-アンギオテンシン系に密接に関連しているカリクレイン-キニン系への影響を調べる。

研究デザイン

Double-blind trial

セッティング

Cook Country Children's Hospital(米国)の新生児部門

対象患者

PDA を有する早産児 21 例(Yeh TF, Luken JA, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus: a double-blind controlled study. J Pediatr. 1981;98(1):137-45. の対象であるインドメタシン群 28 例、偽薬群 27 例のうち 21 例)。

元々の群分けはランダム法(封筒法)で行われたが、連続する 10 例が両群に 5 例ずつ入るようになされていた。詳細は上記研究の構造化抄録を参照。同研究の対象 55 例のうち本研究の 21 例が選ばれた過程は記載なし。インドメタシン群 11 例、偽薬群 10 例。偽薬群 vs インドメタシン群

で出生体重 $1,134.3 \pm 150.3$ vs $1,395.2 \pm 92.2$ g、在胎期間 29.6 ± 0.7 vs 31.1 ± 0.6 とやや偽薬群で小さく未熟な傾向があるが、有意差なし。その他の周産期因子に両群間の有意差なし。

暴露要因(介入・危険因子)

水分制限(120 ml/kg/24hr あるいは光線療法中は 150 ml/kg/hr)や利尿薬(フロセミド 1 mg/kg 静注)1回投与を行った24時間後、0.3 mg/kg のインドメタシンか偽薬(生食)を単回静脈内投与。研究中の水分量やナトリウム投与量は一定。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

血液は薬剤投与直前、投与後 12 時間、投与後 24 時間で採取。尿は投与前 24 時間、投与後 0-12 時間、投与後 12-24 時間の尿量測定及び検体採取。血清及び尿の電解質、BUN、Cr、尿のカリクレインを測定。クレアチンクリアランス、FENa、FEK、FECl を算出。方法内に GFR 算出法は未記載。

結果

インドメタシン群で薬剤投与 0-12 時間の尿量が偽薬群に比べ 45%減少したが($p < 0.01$)、12-24 時間の尿量は回復。FENa と FECl は薬剤投与 12-24 時間でインドメタシン群が偽薬群に比べそれぞれ 59%、63%減少($p < 0.05$)。FEK、GFR は両群間に有意差なし。投与後 24 時間での血清 Na においてインドメタシン群 132.5 ± 1.4 mEq/l、偽薬群 136.5 ± 1.8 mEq/l でインドメタシン群が有意に低かった($p < 0.05$)。血清 K、Cl、BUN、Cr は両群間に有意差なし。

以後は各群内での評価。尿カリクレインはインドメタシン群において薬剤投与前に比べ投与後は 50%低下した($p < 0.01$)。偽薬群は投与前後で有意差なし。インドメタシン群では 9/11 において臨床症状、心エコーとも著明に改善した。偽薬群では著明な改善例はなかった。

結論

インドメタシン投与により尿量、FENa、FECl、血清 Na が有意に低下したが、他の報告と異なり、GFR の低下は認めなかった。他の報告と事前の水分制限の期間や程度、インドメタシン投与量などが異なるためかもしれない。

また GFR が減らないのに尿量が減った理由として、インドメタシンがバソプレッシンの効果を増強させるためとしている。

コメント

他の研究から派生した研究。元の研究のランダム化方法が封筒法であり、また本研究における対象の選択方法が未記載であることより、本研究の信憑性を下げている。インドメタシン投与により尿量、FENa、FECl、血清 Na が有意に低下したことは意味があるかもしれない。尿カリクレイン低下の意義は本文中の記載もなく不明。

署名

川瀬昭彦、金井祐二

英語タイトル

Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus: a double-blind controlled study.

著者名

Yeh TF, Luken JA, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes RS.

雑誌名, 巻:頁

J Pediatr. 1981 Jan;98(1):137-45.

日本語タイトル

未熟児 PDA におけるインドメタシン静注投与の検討

目的

インドメタシン静注療法の動脈管閉鎖率、有害事象、死亡率への影響を検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

Cook Country Hospital(米国)

対象患者

1977年11月～1979年2月までに出生し48時間以上生存した体重2040g以下の児で、PDA に対し標準的な治療を行った後も心不全を認め、他に心肺以外の合併症がない児。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン群はインドメタシン 0.3mg/kg/dose を静注し、心雑音が消失するまで24時間毎に最高3回まで繰り返し投与。プラセボ群はインドメタシンと同量の生理食塩水を静注。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

投与24時間後に「治療成功」「治療失敗」に分ける。

成功 → CVD score が2点以下、かつ LA/Ao が0.2以上の低下を示す

失敗 → 成功に当てはまらない症例全て

副作用：痙攣、発疹、嘔吐、腹部膨満、血尿、血便の有無、眼底検査。薬剤投与後24、48、72時間後の尿量、Na、K、Cl、 HCO_3^- 、Ca、Cr、Bil、GOT、GPT、BUN、PT、APTT、CBCを評価。

結果

[1] 患者背景

院内出生356名のうち71名(20%)がPDAの心雑音を聴取し、研究の対象となったのが47名。その他、研究対象となった13名が院外から転院してきた。60名のうち5名が除外され、最終55名をインドメタシン群28名、プラセボ群27名に分けた。周産期背景に有意差なし。

[2] 副作用

・ 平均尿量、血清Na濃度：投与後24、48時間でインドメタシン群が有意に低値。一過性で72

時間後には有意差なし。

- ・ インドメタシン群内での検討：投与 24 時間後の尿量は投与前より有意に減少(47.9 ± 24.8 ml/kg/day vs 77.6 ± 29.0 ml/kg/day, $p < 0.01$)。
- ・ インドメタシン群内での検討：投与 24 時間後の血清 Na 濃度は投与前より有意に低値 (134.4 ± 2.3 mEq/l vs 139.9 ± 4.5 mEq/l, $p < 0.05$)。
- ・ インドメタシン群内での検討：投与 24 時間後の血清 K 濃度は投与前より有意に高値 (6.42 ± 2.7 mEq/l vs 5.59 ± 0.21 mEq/l, $p < 0.05$)。
- ・ NEC 発症率は有意差なし(3/28 vs 2/27)。
- ・ 死亡率は有意差なし。

結論

インドメタシン静注投与は PDA の狭小化、閉鎖に有効だった。インドメタシン投与により、一過性の尿量減少、血清 Na 濃度低下、血清 K 濃度上昇を有意に認めた。短期の重篤な有害事象は認めなかった。

コメント

症例数は全体で 55 名と少ない。インドメタシン投与量は 0.3mg/kg と本邦のスタンダードより若干多い。しかし尿量低下、血清 Na、K 異常については参考になる。

署名

横山岳彦、熊谷健、金井祐二

英語タイトル

Decreased plasma glucose following indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus.

著者名

Yeh TF, Raval D, Lilien LD, Srinivasan G, Pildes RS.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatr Pharmacol (New York). 1982;2(3):171-7.

日本語タイトル

未熟児 PDA におけるインドメタシン療法後の血中グルコース減少

目的

PDA を有する早産児における、インドメタシン経静脈投与による血中グルコースの変化を検討。

研究デザイン

二重盲検化ランダム化比較試験 (封筒法, ブロックランダム化)

セッティング

Cook County Children's Hospital(米国) 新生児部門

対象患者

PDAを有する早産児 47例

文献[Yeh TF, Luken JA, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus: a double-blind controlled study. J Pediatr. 1981;98(1):137-45.]の対象: インドメタシン群 28例、コントロール群 27例のうち、血糖測定が行われた 47例。元研究の対象群は封筒法によるランダム化。連続する 10例を 5例ずつ各群に振り分けている。詳細は上記研究を参照。

暴露要因(介入・危険因子)

24時間の水分制限(120 ml/Kg/24h、光線療法中は 150 ml/Kg/24h)およびフロセミド 1mg/Kg 静注 1回施行後、インドメタシン 0.3 mg/kg もしくは同量の生食を静注。心雑音が消失するまで 24時間ごとに最高 3回まで繰り返し投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

血糖測定: Oxygen rate method (Beckman glucose analyzer-2)により測定。薬剤投与前・投与後 24、48、72時間で血糖値を測定。

結果

対象 47例、コントロール群 22例、インドメタシン群 25例

背景因子に有意差はなし。

治療前と治療後 72時間の血糖: 両群間で有意差なし。

治療後 24時間の血糖: インドメタシン投与群で有意な減少(70.8 ± 3.9 mgs% vs コントロール群 94.2 ± 3.4 mgs%, $p < 0.05$)。

治療後 48時間の血糖: インドメタシン投与群で有意な減少(70.9 ± 5.9 mgs% vs コントロール群 90.4 ± 4.1 mgs%, $p < 0.01$)。

インドメタシン群において、24、48、72時間後のいずれにおいても投与開始時と比較して血糖の低下がみられた。この変化はコントロール群では認められなかった。

血糖が 40 mgs%を下回ったのは、インドメタシン使用群で 3例、コントロール群では 0例であった。

結論

インドメタシン使用群で比較的長期に血糖低下が有意差をもって認められた。ただ、高用量にもかかわらず、低下した血中グルコース濃度は正常範囲内である。

コメント

他研究(単施設で行われたランダム化比較試験)を副作用-低血糖の面から検討した研究。

元研究のブロックランダム化は封筒法。元研究の対象の中から血糖測定を行った症例をピックアップして評価するという手法のため、結果的にはランダム化比較試験ではない。インドメタシン投与量は 0.3 mg/kg と本邦での投与量に比較し高用量であるため、有害事象の評価は難しいと思われる。

署名

英語タイトル

Indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: double blind trial.

著者名

Rudd P, Montanez P, Hallidie-Smith K, Silverman M.

雑誌名, 巻: 頁

Arch Dis Child. 1983 Apr;58(4):267-70.

日本語タイトル

極低出生体重児の PDA に対するインドメタシン療法

目的

極低出生体重児における PDA について、インドメタシンを経腸投与した際の効果・副作用を比較検討する。

研究デザイン

double blind trial(番号で無作為割り付け)

セッティング

ロンドンの NICU

対象患者

臨床的、または心エコーで未熟児 PDA と診断された極低出生体重児 30 例

暴露要因(介入・危険因子)

経鼻胃管からインドメタシン(0.2 mg/kg/dose)を投与。24 時間毎に評価し, PDA の徴候が全て消失するか、心雑音のみになるまで最大 3 回投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖、再開存、治療追加、手術、合併症、死亡数

結果

インドメタシン群 15 例、コントロール群 15 例

[1] 患者背景

在胎週数、出生体重、性別、院内出生率、診断日齢, RDS 発症数、水分投与量に差なし。

[2] 治療効果

インドメタシン群: 早期閉鎖 13/15、再開存 6/13

コントロール群: 早期閉鎖 3/15

[3] 合併症

低 Na 血症(Na < 125 mmol/l): インドメタシン群 2 人/コントロール群 2 人

消化管出血：コントロール群 1 人

結論

インドメタシン群、コントロール群に合併症発生に有意差なし。

コメント

対象数が少なく、施設名、対象時期も不明。経鼻胃管投与である。

署名

熊谷健、金井祐二

英語タイトル

Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants.

著者名

Herrera C, Holberton J, Davis P.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD003480.

日本語タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシン療法の投与期間延長による効果

目的

未熟児 PDA に対するインドメタシン静注療法の投与期間を延長することが動脈管閉鎖率、副作用発現率に影響するかを検討する。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

イングランド 2 施設、フィンランド 2 施設、イスラエル 1 施設、シンガポール 1 施設、アメリカ 1 施設で行われた臨床研究 5 研究。論文発行は 1988 年から 2003 年の間。

対象患者

臨床症状、心エコーで未熟児 PDA と診断された在胎 37 週未満の早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン療法の 1 コースとして連続 3 回以内までの投与(短期投与群)と連続 4 回以上の投与(長期投与群)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

治療後の PDA 開存維持、再開存、再度のインドメタシン投与、手術施行

死亡、CLD,IVH,尿量減少、血清 Cr 上昇、NEC,出血傾向、ROP、入院期間、神経的予後

結果

5 研究の計 431 症例を採用。

[1] 壊死性腸炎：長期投与群で有意に頻度が高い。(リスク比 1.87, 95%信頼区間[1.07, 3.27]; リスク差 0.08, 95%信頼区間[0.01, 0.15]; NNT 13)

[2] 尿量減少：長期投与群で頻度が低い。(リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.13, 0.6]; リスク差 -0.19, 95%信頼区間[-0.28, -0.09]); NNT 5)

[3] 血清 Cr 上昇：長期投与群で頻度が低い。(リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.33, 0.77]; リスク差 -0.14, 95%信頼区間[-0.23, -0.06]; NNT 7)

[4] 新生児死亡：有意差なし。

[5] 修正 36 週の CLD：有意差なし。

[6] IVH：有意差なし。

結論

インドメタシンの連続 4 回以上の長期投与は腎障害を軽減する一方で、壊死性腸炎を増加する。慢性肺疾患、IVH、死亡などの予後を改善する効果は明らかでない。長期投与は現時点での標準的な治療としては推奨できない。

コメント

腎障害を軽減する機序は不明。神経学的予後も検討されていないが、壊死性腸炎という重篤な副作用が増加することは重要と考えられる。連続 4 回以上投与は現在の時点では避けるべき投与法と考えられる。

署名

青柳裕之、熊谷健、金井祐二

Clinical Question.22

英語タイトル

Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus.

著者名

Jim WT, Chiu NC, Chen MR, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, Chang JH.

雑誌名, 巻:頁

Ultrasound Med Biol. 2005 Feb;31(2):197-202.

日本語タイトル

PDA を合併した極低出生体重児の脳血行動態の変化と脳室内出血

目的

PDA を合併した極低出生体重児と合併しない極低出生体重児の大脳動脈の血行動態をドップラーにより評価し、脳室内出血との関係があるかどうかを検討すること。

研究デザイン

前向きコホート研究。

セッティング

台湾

対象患者

出生体重 1500g 未満かつ、在胎週数 35 週未満の患者のうち、生後 1 週間以内に心臓および頭部エコーを施行された患者。

除外基準：先天性チアノーゼ性心疾患、先天奇形、先天感染、中枢神経奇形。

暴露要因(介入・危険因子)

症候性 PDA 合併群($n = 40$; 在胎週数 27.7 ± 2.6 , 出生体重 1063.3 ± 277.0)と PDA 非合併群($n = 37$; 在胎週数 28.7 ± 2.7 , 出生体重 1113.0 ± 189.3)で比較。

症候性 PDA のうち、閉鎖前 ACA RI(前大脳動脈の{(収縮期血流速度-拡張期血流速度)/収縮期血流速度}が 0.8 未満の群($n = 8$)と 0.8 以上の群($n = 32$)で比較。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

IVH。

結果

症候性 PDA 合併群の症例において、LA/Ao と ACA RI には正の関係があった。症候性 PDA 合併群と PDA 非合併群の全 IVH 合併率はそれぞれ 23%と 10%で $p = 0.006$ と有意差があった。

症候性 PDA 合併群のうち、ACA RI が 0.8 未満の群と 0.8 以上の群の比較では全 IVH 合併率は 50.0%と 59.4%で有意差はなかった。重症 IVH(IVH III, IV)の合併はそれぞれ 0 例(0%)と 4 例(12.5%)だったが症例数が少ないため $p = 0.44$ で有意差はなかった。

結論

症候性 PDA 合併群において高い ACA RI と重症 IVH の合併との関連を評価しているが、症例数が少なく、有意差はみられなかった。

コメント

症候性 PDA 合併群の死亡率が 5/40(12.5%)と高いので、日本の治療水準とは異なる可能性がある。

エコーは経時的には行われておらず、ACA RI が動脈管閉鎖前の最高値とは限らない。症候性 PDA に行われた治療法についての記載はなかった。

署名

田村明子、金井祐二

英語タイトル

Consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants.

著者名

Jaillard S, Larrue B, Rakza T, Magnenant E, Warembourg H, Storme L.

雑誌名, 巻: 頁

Ann Thorac Surg. 2006 Jan;81(1):231-4.

日本語タイトル

極低出生体重児の PDA の手術の遅延と予後

目的

未熟児 PDA の手術の遅れが呼吸器と消化管に及ぼす影響について検討すること。

研究デザイン

後ろ向きコホート研究。

セッティング

1997 年 1 月-2002 年 12 月、フランス。

対象患者

動脈管閉鎖術を受けた在胎 28 週未満の患者。

動脈管閉鎖術の適応

1. インドメタシンまたはイブプロフェンによる治療の失敗

2. 血行動態的に有意な PDA(収縮期血圧<在胎週数 mmHg、LA/Ao>1.6、左肺動脈平均血流速度>0.6 m/s。

除外基準: IUGR、先天奇形(n = 9)。

暴露要因(介入・危険因子)

日齢 21 未満で動脈管閉鎖術を受けた群(早期手術群) (n=30; 平均在胎 26 週、平均出生体重 800g)と日齢 21 以降に動脈管閉鎖術を受けた群(後期手術群)(n=28; 平均在胎 26 週、平均出生体重 820g)の 2 群に分けて比較。

動脈管閉鎖術の時期は、外科医、麻酔医、手術室の都合のみに合わせて決定。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

平均血圧(術後 6 時間、24 時間)、心拍数、カテコラミンの必要性、FiO₂(術後 24 時間)、抜管時期(術後日数、日齢)、酸素中止日齢、BPD(修正 36 週で酸素必要)、full oral feeding となった日齢、修正 36 週の体重、死亡。

結果

BPD の発症例は、早期手術群 7/30 例に対し、後期手術群 6/28 例で 2 群間に有意差はなかった。死亡はそれぞれ 3/30 例と 2/28 例で有意差はなかった。full oral feeding となった日齢は

それぞれ日齢 37.5 と日齢 57($p < 0.001$)で有意差があった。修正 36 週の体重は 1800g と 1607g($p < 0.005$)で有意差があった。

結論

手術日齢による予後の差を比較した研究。日齢 21 未満で手術を受けた群が日齢 21 以降に手術を受けた群に比較し、full oral feeding となった日齢が有意に早く、修正 36 週の体重が有意に重い結果だったが、BPD の発症率、死亡率については有意差がなかった。

コメント

手術時期が外科医、麻酔科医、手術室の都合にのみよって決定されたのでほぼランダムに割り振られたと記載してあるが、手術時期と手術決定時期の関係については記載がなかった。

IVH, NEC などの重篤な合併症や長期的予後については検討されていなかった。

署名

田村明子、金井祐二

Clinical Question.23

英語タイトル

Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants.

著者名

Malviya M, Ohlsson A, Shah S.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD003951.

日本語タイトル

早産児の症候性 PDA に対する治療は COX 阻害薬か手術か

目的

インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の PDA について経過観察、インドメタシン、手術で最も効果的な治療は何か？

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

Gersony らのランダム化比較試験(1983): 1979 年 4 月~1981 年 4 月、アメリカの 13 施設。

対象患者

在胎 37 週未満

- ・ 出生体重 2500g 未満
- ・ 日齢 28 未満に臨床的に、または超音波検査で症候性 PDA と診断された児で、以上を満たした 154 人。

暴露要因(介入・危険因子)

COX 阻害薬と動脈管閉鎖術

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカム: 死亡率

二次アウトカム: 入院期間、CLD の有無などの各種罹患率、有害事象

結果

1 編のランダム化比較試験で検討。

検討は COX 阻害薬と動脈管閉鎖術のみ

[1] 有意差なし

- ・ 死亡率: リスク比 0.67, 95%信頼区間[0.34, 1.31]; リスク差 -0.07, 95%信頼区間[-0.20, 0.05]
- ・ 長期予後、発達についての検討なし。
- ・ CLD: リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.83, 1.98]; リスク差 0.09, 95%信頼区間[-0.06, 0.24]
- ・ 出血(肺出血、消化管出血、DIC): リスク比 1.54, 95%信頼区間[0.68, 3.51]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[-0.05, 0.17]
- ・ NEC: リスク比 0.95, 95%信頼区間[0.29, 3.15]; リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.08, 0.07]
- ・ 1.8 mg/dl 以上のクレアチニン上昇: リスク比 0.57, 95%信頼区間[0.14, 2.30]; リスク差 -0.03, 95%信頼区間[-0.10, 0.04]
- ・ IVH: リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.32, 2.18]; リスク差 -0.02, 95%信頼区間[-0.11, 0.08]

[2] 有意差あり

気胸: リスク比 2.68, 95%信頼区間[1.45, 4.93]; リスク差 0.25, 95%信頼区間[0.11, 0.38]; NNH 4

- ・ ROPⅢ度、Ⅳ度: リスク比 3.80, 95%信頼区間[1.12, 12.93]; リスク差 0.11, 95%信頼区間[0.02, 0.20]; NNH 9
- ・ 治療不成功率: リスク比 0.04, 95%信頼区間[0.01, 0.27]; リスク差 -0.32, 95%信頼区間[-0.43, -0.21]; NNH 3

有意差を認めたのは手術において、気胸と ROP の発生率が、またインドメタシン投与群で治療不成功率が高かった。

結論

日齢 28 未満の臨床的にまたは超音波検査で症候性 PDA と診断した症例に対し動脈管閉鎖術と COX 阻害薬の介入による検討を行っている。

COX 阻害薬と手術においては ROP 以外、予後を大きく作用する事象はないと考える。

加えて 1980 年代の診断、治療内容での検討であり、本検討を現在の診断技術や向上した手術成績に当てはまるのは疑問が残る。

コメント

再開存の記載はなく、経過観察とした場合の予後や罹患率についての記載もない。CQ の PICO を全く満たさないと考える。動脈管閉鎖術と COX 阻害薬の安全性を考慮することで CQ のガイドラインの判断材料のひとつとなる可能性はある。しかし 1980 年代の診断、治療内容での検討であり、本検討を現在の診断技術や向上した手術成績に当てはまるのは疑問が残る。

署名

杉浦弘、金井祐二

5. 栄養管理

Clinical Question.24

英語タイトル

Human milk feedings and infection among very low birth weight infants.

著者名

Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatrics. 1998 Sep;102(3):E38.

日本語タイトル

極低出生体重児における母乳栄養と感染症

目的

入院中の極低出生体重児で、感染症・敗血症/髄膜炎の頻度における母乳栄養の効果を調べる

研究デザイン

コホート研究

セッティング

ジョージタウン大学 NICU、アメリカ

対象患者

1992年1月から1993年9月までに出生した出生体重1500g未満の児(n=283)。経腸栄養開始前の死亡(n=65),診療録不備(n=6)を除外。

暴露要因(介入・危険因子)

212名は母の母乳が得られれば母乳(新鮮母乳・凍結解凍母乳)、得られなければ同意の上人工乳を与えた。必要に応じて強化母乳とした。

母乳群は補足の有無によらず、少しでも母乳が投与された群、80%以上が母乳な high human milk consumption 群と、それ以下の partial human milk consumption 群にわけている。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

感染症、敗血症/髄膜炎(臨床症状、培養にて病原菌陽性)

結果

背景項目:

出生体重に有意差あり(母乳 1061+-251 対人工乳 988+-242 p=0.03)

結婚している割合に有意差あり(母乳 74.6%対 人工乳 43.4% p<0.0001)

喫煙している割合に有意差あり(母乳 6.2%対 人工乳 31.2% p<0.0001)

アルコール摂取している割合に有意差あり(母乳 1.7%対 人工乳 12.1% p=0.003)

薬物濫用率している割合に有意差あり(母乳 1.7%対 人工乳 25.9% p<0.0001)

NPO 期間、経静脈栄養期間、経腸栄養開始時期、出生体重復帰日齢、NICU 入院期間に有意差なし

感染症の発症率に有意差あり 母乳群 29.3%(36/123) 人工乳 47.2%(42/89) $p=0.01$
敗血症/髄膜炎の発症率に有意差あり 母乳群 19.5%(24/123) 人工乳 32.6%(29/89)
 $p=0.04$

感染症の複数合併の発症率に有意差あり 母乳群 3.3% 人工乳 8.0% $p=0.009$
与えられた母乳の量と感染症の発症に関係はなかった

ロジスティック回帰分析

母乳を与えることが、感染症を有意に減少させる独立した因子である OR 0.46 [95%信頼区間 0.24-0.87 $p=0.016$]

母乳を与えることが、敗血症/髄膜炎を減少させる独立した因子である OR 0.50 [95%信頼区間 0.25-1.02 $p=0.056$]

結論

少しでも母乳を与えられた VLBW において、人工乳のみを投与された児に比べて、感染症・敗血症/髄膜炎が有意に減少し、多変量解析でも独立した因子として効果が示されている。

母乳の投与量と感染症発症に明らかな相関なし

コメント

コホート研究である。

母乳と敗血症/髄膜炎の関係については、有意差ギリギリであり、症例数を増やすと有意差が出る可能性あり

署名

山口直人

英語タイトル

Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula.

著者名

Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatrics. 1999 Jun;103(6 Pt 1):1150-7.

日本語タイトル

早期産児に対する栄養戦略:強化母乳と未熟児用人工乳の利点の比較

目的

早期産児の経腸栄養法(開始時期・注入方法・乳の種類)に関する大規模研究において、母乳で栄養することが他の項目よりも効果的であることが報告された。その研究から、強化母乳と未熟児用人工乳の、成長、栄養状態、feeding tolerance などについて比較する。

研究デザイン

経腸栄養開始時期を割り付けしたランダム化比較検討試験(RCT)

母集団をコホートとし、母乳群と人工乳群に抽出し直した、コホート研究である

セッティング

テキサス小児病院、アメリカ

対象患者

1992年3月から1996年4月までに出生した在胎26-30週のAGA児(n=171)。

生後96時間以内。

先天奇形、FiO₂>0.60の児、不同意の児は除外した。

母乳(母乳50ml/kg/day以上の混合栄養も含まれる)群 n=62 と人工栄養群 n=41, 母乳が50ml/kg/day未滿の混合栄養児 n=63は除外。

暴露要因(介入・危険因子)

日齢4から経腸栄養を始める群と、生後10日はNPOとする群に割り振り

母乳・人工乳の栄養法は両親が選択し、各々の群をわけてランダム化している。

母乳は強化母乳(日齢15から)、人工乳は早期産児用人工乳を使用している。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

身体発育

入院期間

肌と肌のふれあいや両親のケア参加

feeding tolerance

敗血症・壊死性腸炎(NEC)

結果

背景:

在胎週数・体重・性別; 有意差なし

母親の総教育期間; 母乳群で有意に長い。母乳 15.0+-2.5年 人工乳 12.9+-1.5年
p=0.03

出生前ステロイド; 母乳群で有意に多い。母乳 69% (43/62) 人工乳 46% (19/46)
p=0.004

入院期間; 母乳群で有意に短い。母乳 73+-19日 人工乳 88+-47日 p=0.03

肌と肌の触れあい; 母乳群で有意に多い。母乳 9+-10回(中央値6) 人工乳 0.5+-1回
(中央値0) p<0.001

面会回数； 母乳群でより有意に多い。中央値 母乳 78 回 人工乳 48 回 $p < 0.001$
面会時間； 母乳群でより有意に長い。中央値 母乳 300 分 人工乳 54 分 $p < 0.001$
経腸栄養確立； 母乳群で有意に速い 母乳 28+-7 日 人工乳 36+-17 日 $p < 0.1$
経静脈栄養終了； 母乳群で有意に速い 母乳 25+-8 日 人工乳 37+-35 日 $p < 0.1$
退院時体重； 人工乳群で有意に多い 母乳 2428+-389g 人工乳 2998+-1245g
 $p < 0.001$
2kg 達成日齢； 人工乳群で有意に速い 母乳 59+-13 日 人工乳 51+-12 日 $p < 0.01$
体重増加率； 人工乳群で有意に多い 母乳 22+-7g/kg/day 人工乳 26+-6g/kg/day
 $p < 0.01$
身長増加率； 人工乳群で有意に多い 母乳 0.79+-0.27cm/week 人工乳
1.00+-0.26cm/week $p < 0.001$
膝踵長増加率； 人工乳群で有意に多い 母乳 2.6+-0.8mm/week 人工乳
3.1+-0.8mm/week $p < 0.01$
皮膚厚の和； 人工乳群で有意に多い 母乳 0.86+-0.40mm/week 人工乳
1.23+-0.42mm/week $p < 0.001$
全量経口摂取可能日齢、頭囲に有意差なし
酸素使用期間； 母乳群で有意に短い 母乳 19+-21 日 人工乳 33+-41 日 $p = 0.02$
NEC 母乳群で有意に少ない 母乳 1.6%(1/62) 人工乳 13%(6/46) $p < 0.01$
遅発性敗血症； 母乳群で有意に少ない 母乳 31%(19/62) 人工乳 48%(22/46) $p = 0.07$ 、
母乳； 0.3+-0.5 回/児あたり 人工乳 0.6+-0.7 回/児あたり $P = 0.03$
血液培養陽性 母乳群で有意に少ない 母乳 0.5+-0.9 回/児あたり 人工乳 1.2+-1.7 回/
児あたり $p < 0.01$
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あり($r = -0.26$ $p = 0.007$)
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なし($r = -0.02$ $p = 0.80$)
死亡、人工呼吸期間、サーファクタント使用、BPD、PDA,IVH 有意差なし
長期発育・発達予後に関する検討なし

結論

母乳栄養群において、full feeding に早く到達する。また、NEC・遅発性敗血症の頻度が少ない。その一方で、体重増加・身長増加はやや少ない。

母乳群で酸素使用期間が短い、母体ステロイドの影響を受けていると考えられる。

入院期間が短い・肌と肌のふれあい・面会回数・面会時間が多いのは、母の教育歴の影響を受けている可能性がある。

コメント

研究デザインが、RCT のための母集団をコホートとして別の方法で比較検討している
出生前ステロイドが母乳群でやや多く、多少の影響を受けている可能性あり

肌と肌のふれあい・面会回数・面会時間は母乳栄養によるだけではなく、母の教育期間の差などの影響を受けていると考えられる。これと入院期間には相関がないと記載されている。

母乳群は人工乳群にくらべて早期退院しており、退院時体重に有意差があると考えられる。有意差はあるものの、母乳群も体重としては必要十分と考えてよいか。頭囲には有意差なし。

署名

山口直人

Clinical Question.25

英語タイトル

Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants.

著者名

Bombell S, McGuire W.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD000504.

日本語タイトル

極低出生体重児における早期からの経腸栄養

目的

生後早期より経腸栄養を開始することと絶食にすることの、feed tolerance, 発育・発達, NEC の罹患率, 死亡率, の点における影響を調べる

研究デザイン

システマティック・レビューとメタ分析

セッティング

北米・欧州の研究 8 編 ほとんどが単施設研究 全 754 例 ほとんど AGA の VLBW

SGA・先天奇形は除外

対象患者

出生体重 1500g 未満、あるいは在胎 32 週未満の新生児

暴露要因(介入・危険因子)

- ・ 早期からの経腸栄養; 生後4日以内に 24ml/kg/day 未満の量で開始し、生後1週間程度まで続ける 対 生後少なくとも1週間は絶食
- ・ 両群は同じ種類の栄養(母乳 or 人工乳)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム:

- ・feed tolerance: 経腸栄養確立・経静脈栄養離脱までの期間
- ・壊死性腸炎(NEC)発生

[2] 2次アウトカム:

- ・総退院前死亡
- ・発育・神経学的発達
- ・重症全身感染症(敗血症・髄膜炎など)
- ・光線療法の期間
- ・入院期間

結果

[1]

- ・経腸栄養確立までの期間 6編のメタ分析で2群間に有意差なし WMD -0.97days [95%信頼区間 -2.47, 0.53] メタ分析に異質性あり $I_2 = 74\%$
- ・NEC 9論文のメタ分析で2群間に有意差なし RR 1.07 [95%信頼区間 0.67, 1.70] RD 0.01 [-0.03, 0.05] メタ分析に異質性なし

[2]

- ・死亡率 5編のメタ分析で2群間に有意差なし RR 0.77 [0.46, 1.30], RD -0.03 [-0.09, 0.03]

・発育

出生体重復帰までの期間: 2群間に有意差を認めた研究なし. 5編のメタ分析でも2群間に有意差なし WMD -0.01days [95%信頼区間 -0.96, 0.95]

McClure(2000) 生後6週間の体重増加率と頭位拡大の平均値は境界域であるが、早期経腸栄養群で有意に高い 体重; 平均差 130g/week[95%信頼区間 1, 250] 頭位; 平均差 0.7cm/week[95%信頼区間 0.1, 1.3]

Mosqueda(2008) trial period における体重増加率; 2群間に有意差なし 平均差 -7.3g/week[95%信頼区間 -19.2, 4.6]

Saenz de Pipaon(2003) 日齢 21 における出生体重からの体重増加; 2群間に有意差なし 188g 対 190g

Troche(1995) 日齢 30 までの体重増加; 早期経腸栄養群で有意に多い 224+-125g 対 95+-161g

長期発育予後について検討した論文を見いだせず

- ・神経発達 検討した論文を見いだせず
- ・重症感染症

McClure(2000) 血液培養で証明された敗血症; 早期経腸栄養群で有意に少ない 0.5 対 1.2
Mosqueda(2008) 2群間に有意差なし RR 1.51 [0.73, 3.16], RD 0.11 [-0.08, 0.30]

- ・光線療法の期間 3編のメタ分析で2群間に有意差なし WMD 0.35days [95%信頼区間 -0.29, 0.99]

・入院期間 4 編のメタ分析で 2 群間に有意差なし WMD -3.8days [95%信頼区間 -12.2, 4.5]

サブグループ解析なし

結論

NEC 発生・死亡において 2 群間の有意差なし

短期的発育予後・感染症において、一部文献で早期経腸栄養群で良い結果が散見される

長期予後に影響があるかどうかは検討不十分である

コメント

ランダム化、盲検化という点でそれぞれの研究に多少の方法的な問題があるとコメントあり

短期栄養予後、感染予防という点で早期経腸栄養群に若干の有利な点がある可能性もあるが、

それぞれの施設の現状に即して判断する必要がある。

署名

山口直人

英語タイトル

Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants.

著者名

McGuire W, Bombell S.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst. Rev. 2008 (2):CD001241

日本語タイトル

極低出生体重児における壊死性腸炎(NEC)予防のための、経腸栄養のゆっくりな増量

目的

ゆっくり経腸栄養を増量することの、NEC の罹患率,死亡率,その他の合併症発生率に対する影響を調べる

研究デザイン

システマティックレビューとメタ分析

セッティング

Caple 2004: アメリカ 20ml/kg/day(n=74) vs. 30ml/kg/day(n=84) 全例人工乳

Rayyis 1999: アメリカ 15ml/kg/day(n=98) vs. 35ml/kg/day(n=87) 母乳が 1/3

Salhorra 2004 インド 15ml/kg/day(n=26) vs. 30ml/kg/day(n=27) 全例母乳

対象患者

経腸栄養されている 1500g 未満、あるいは在胎 32 週未満の新生児

暴露要因(介入・危険因子)

- ・増量スピード 24ml/kg/day 対 それ以上の増量スピード
- ・両群は同じ種類の栄養(母乳 or 人工乳)
- ・経腸栄養の開始から5日以内に規定の増量スピードとしている

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1次アウトカム:

- ・NEC 発生(Walsh1986)
- ・全ての新生児死亡,乳児死亡

[2] 2次アウトカム:

- ・発育 ・神経学的発達
- ・full-feeding に達するまでの期間、経口摂取可能となるまでの期間
- ・feed intolerance
- ・重症全身感染症(敗血症・髄膜炎など)
- ・入院期間

結果

[1]

- ・NEC 3 編のメタ分析で 2 群間に有意差なし typical RR 0.96 [0.48, 1.92] typical RD 0.00 [-0.05, 0.05] メタ分析に異質性なし
- ・死亡率 Rayyis 1999 と Salhotra 2004 のメタ分析で2群間に有意差なし typical RR 1.40 [0.71, 2.80], typical RD 0.03 [-0.03, 0.10]

[2]

- ・発育 Caple 2004: 出生体重に復する平均期間 ゆっくり群で 2 日間長い [1, 3]
Rayyis 1999: 出生体重に復する期間 ゆっくり群で平均 3 日間長い
Salhotra 2004: 出生体重に復する平均期間 ゆっくり群で 5 日間長い
長期の発育予後について検討した論文は見いだせず
- ・神経発達 検討した論文は見いだせず
- ・full-feeding 到達までの期間
Caple 2004: ゆっくり群で 3 日間長い [2, 3]
Rayyis 1999: ゆっくり群で平均 4 日間長い
Salhotra 2004: ゆっくり群で 4.8 日間長い
- ・全量経口摂取できるまでの期間 検討した論文は見いだせず
- ・feed-intolerance Salhotra 2004 で2群間に有意差なし typical RR 1.26 [0.80, 1.99]
- ・重症全身感染症 検討した論文は見いだせず
- ・入院期間 Caple 2004 と Rayyis 1999 それぞれで2群間に有意差なし

結論

AGA,SGA の双方で、また母乳,人工乳の双方で、NEC 発生、死亡率に差を認めないが、短期的体重増加は 30-35ml/kg/day で増量した群の方がよい。

コメント

それぞれの論文の手法的な質はおおむね良好である。二重盲検化できていないが、NEC のレントゲンの読影は現場スタッフには隠された。

Caple 2004 は 1000-2000g(ほとんど<1500g)の AGA, Rayyis 1999 は<1500g, Salhotra 2004は<1250gで、90%がSGAであり、栄養の内容も含めて、対象に差を認める。短期的な体重増加をどれほどのメリットと捉えるかは環境により異なるであろう。

署名

山口直人

英語タイトル

Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants.

著者名

Bombell S, McGuire W.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD001970.

日本語タイトル

極低出生体重児における壊死性腸炎予防のために、経腸栄養増量開始を遅延させる

目的

経腸栄養増量開始を遅らせることにより、VLBWにおける NEC の罹患率,死亡率,その他の合併症発生率に対する影響を調べる

研究デザイン

システマティック・レビューとメタ分析

セッティング

Davey (1994): n=62 臍カテの入った極低出生体重児(VLBW) 日齢 1 から 対 臍カテ抜去後(平均 5 日) USA

Khayata (1987: n=12 生後 96 時間以内 対 日齢 10 以降

Ostertag (1986: n=41 日齢 1 対 日齢 7

全体の 1/3 が超低出生体重児(ELBW)

対象患者

1500g 未満、あるいは在胎 32 週未満の新生児

暴露要因(介入・危険因子)

- ・経腸栄養の増量開始を日齢4以上以降 対 それよりも早くから
 - ・両群は同じ種類の栄養(母乳 or 人工乳)
 - ・early trophic feeding に 24ml/kg/hr か 1ml/kg/hr の増量をもって増量開始とする
- 主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム:

- ・壊死性腸炎(NEC)発症 (Walsh1986)
- ・全ての新生児死亡,退院前死亡

[2] 2 次アウトカム:

- ・発育 ・神経学的発達
- ・full-feeding に達するまでの期間、全量経口摂取可能となるまでの期間
- ・feed intolerance ・重症全身感染症(敗血症・髄膜炎など) ・入院期間

結果

[1]

- ・NEC 3 編のメタ分析で2群間に有意差なし typical RR 1.27 [95%信頼区間 0.54, 3.00] typical RD 0.04 [95%信頼区間-0.10, 0.18] メタ分析に異質性なし
- ・死亡率 Davey (1994)と Ostertag (1986)のメタ分析で 2 群間に有意差なし typical RR 0.31 [95%信頼区間 0.01, 7.38], typical RD -0.03 [95%信頼区間-0.12. 0.05]

[2]

- ・発育 Davey (1994): 出生体重に復する期間 両群で有意差なし(平均 13 日)
Khayata (1987): 生後最初の 6 週における体重増加率に有意差なし 平均差 -1.00g/kg/week [95%信頼区間-127.4. 125.4]
長期の発育予後について検討した論文は見いだせず
- ・神経発達 検討した論文を見いだせず
- ・full-feeding 到達までの期間
Davey (1994): 2 群間に有意差なし 平均 19 対 22.5 日
ただし、経静脈栄養期間は早期群で短い 13 日 対 30 日
- ・全量経口摂取できるまでの期間 検討した論文は見いだせず
- ・feed-intolerance Davey (1994)で 2 群間に有意差なし typical RR 1.26 [95%信頼区間 0.80, 1.99]
- ・重症全身感染症 Davey (1994)で「敗血症の評価」を必要とした児が遅延群で有意に多い 17% 対 52%
- ・入院期間 Davey (1994)でそれぞれで 2 群間に有意差なし 60 日 対 47 日

結論

NEC 発生、死亡率に差を認めない。経腸栄養の増量開始を遅延させた群では経静脈栄養期間が長くなる可能性、感染症を疑わせるエピソードの増加の可能性が指摘されている。

コメント

3 編のうち、ランダム化の種類が書かれたものは 1 編、しかも封筒法。ドロップアウトは多くない。質が高い RCT とは言い難いものが多く含まれている。

Davey (1994)の対象は 2000g 未満であるが、80%が VLBW で在胎週数は 28.5+-3 週であり、良好といえる。輸液期間と感染「疑い」の有意差を自己の状況と鑑みて適応する必要あり。

署名

山口直人

Clinical Question.26

英語タイトル

Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birth weight infants.

著者名

Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA.

雑誌名, 巻: 頁

Arch Dis Child 1997;77:F4-F11

日本語タイトル

極低出生体重児の積極的栄養法のランダム化比較試験

目的

栄養学的な介入が極低出生体重児の予後を改善するかどうかを検討すること

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

イギリスの単一施設。研究機関は 1990-1992 年。

対象患者

出生体重 1200g 未満または出生体重 1200-1499g で生後 24 時間以内に人工換気が必要とした児 125 名。

暴露要因(介入・危険因子)

通常群(コントロール群)

・アメリカ小児科学会の推奨に沿うように、当時の NICU の方針に従って経静脈的、経腸的に栄養された。

・水分投与量: 60-80ml/kg/日から開始し、日齢 6 までに 150-180ml/kg/日まで増量。

- ・炭水化物:4.2-5.5 mg/kg/分から開始し、日齢 7 までに最大 10-12 mg/kg/日まで増量。
高血糖(血糖値>198 mg/dl 以上かつ、尿糖 3+以上または 990 mg/dl 以上)の場合にはブドウ糖液を 10%から 5%へと制限した。高血糖が改善(血糖値 72-144 mg/dl で尿糖陰性)になればブドウ糖液を 7.5%を経て 10%へと変更した。
- ・アミノ酸:日齢 3 から 1 g/kg/日で開始し、0.5 g/kg/日ずつ 2.5 g/kg/日まで増量。説明のつかない代謝性アシドーシスや尿素窒素値 16.8 mg/dl 以上の場合は減量され、経腸栄養が摂取量の 67%に達したときには中止された。
- ・脂肪:日齢 5 に 0.5 g/kg/日から開始し、最大 2 g/kg/日まで増量した。高脂血症(中性脂肪値 >1.9 mmol/l)、高コレステロール血症(総コレステロール値>4.9 mmol/l)の時には減量し、敗血症、高ビリルビン血症の時、経腸栄養が摂取量の 50%に達したときに中止した。
- ・ミネラル:日齢 2 から開始。
- ・脂溶性ビタミン:脂肪製剤に添加して投与。
- ・水溶性ビタミン:日齢 5 から投与。
- ・経腸栄養:母乳優先で、ない場合は母の許可により早産児用ミルク。臨床的に安定してから開始。呼吸状態の悪化または腹部膨満があれば中止。カロリー添加を 1 kcal/ml まで行った。

介入群

- ・水分投与量:コントロール群と同様。
- ・炭水化物:4.2-5.5 mg/kg/分で開始し、末梢静脈ラインではブドウ糖 12.5%まで、中心静脈ラインでは 15%まで許容。10%ブドウ糖でも持続する高血糖に対しては 0.05 U/kg/時でインスリン持続静注を開始。
- ・アミノ酸:生後 12 時間から 0.5 g/kg/日で開始。0.5 g/kg/日ずつ増量し、エネルギー摂取 <80 kcal/kg/日のときは 2.5 g/kg/日まで、>80 kcal/kg/日のときは 3.5 g/kg/日まで増量。
- ・脂肪:日齢 2 から 0.5 g/kg/日で開始し、0.5 g/kg/日ずつ 3.5 g/kg/日まで増量。感染症や高ビリルビン血症のときには 1 g/kg/日まで減量。
- ・ミネラル、ビタミン:コントロール群と同様。
- ・経腸栄養:日齢 1 から臨床状態にかかわらず、0.5 ml/時で開始。腹部膨満があればグリセリン浣腸を施行。腹部膨満の持続や壊死性腸炎のときには中止。
- ・経静脈栄養は経腸栄養が確率するまで施行。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

入院中の体重、身長、頭囲、高血糖、高脂血症、高コレステロール血症、壊死性腸炎、慢性肺疾患(日齢 28 での酸素)、気管支肺異形性症(日齢 28 での酸素+典型的レントゲン所見)、胆汁鬱滞、未熟児骨減少症、敗血症

結果

64 名が介入群、61 名がコントロール群に割り付けられた。

臨床的背景は、介入群で呼吸窮迫症候群の合併率が高い傾向にあり、clinical risk index for babies(CRIB) score が有意に高かった(6 対 4)。

死亡率は 2 群間で有意差はみられなかった(23.4 % 対 24.6%)。

高血糖、高脂血症、高コレステロール血症の発症率に 2 群間で有意差はみられなかった。

最大体重減少率は介入群がコントロール群に比較して、有意に少なかった(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, $P < 0.001$)。CRIB score, 在胎週数、出生体重を交絡因子として補正すると、死亡を含む退院時の計測値が 10 パーセンタ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 0.4, 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。

また、同様に補正すると、壊死性腸炎、慢性肺疾患、気管支肺異形成症、胆汁鬱滞、未熟児骨減少症の発症率に有意差はみられなかったが、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])。

結論

極低出生体重児に対する積極的な栄養法は、臨床的または生化学的合併症を増加させることなく短期的発育を改善させることができる。しかし、積極的な栄養法により呼吸器疾患の減少はみられなかった。

コメント

出生体重 1000g 未満と small for gestational age について層別化したうえで、封筒法でランダム化割り付けした。

介入の実施者には盲検化はできなかったが、生化学検査、レントゲン検査の評価者には盲検化してあった。

長期的な発育、発達への影響についてはこの研究では検討されず、フォロー中とのこと。

署名

田村明子

英語タイトル

Amino acid administration to premature infants directly after birth.

著者名

Braake FWJ, van den Akker CHP, Wattimena DJL, Hujimans JGM, van Goudoever JB.

雑誌名, 巻:頁

J Pediatr 2005; 147:457-61

日本語タイトル

早産児への出生直後からのアミノ酸投与

目的

極低出生体重児に出生直後からやや多量のアミノ酸を投与することの安全性と効果を検討すること

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

オランダの単一施設。研究期間は 2003-2004 年。

対象患者

出生体重 1500g 以下の児。

暴露要因(介入・危険因子)

介入群

・アミノ酸: 日齢 0 から 3 まで 2.4 g/kg/日投与

コントロール群

・アミノ酸: 日齢 0 から 3 までそれぞれ 0, 1.2, 2.4, 2.4 g/kg/日投与

両群に共通

・ブドウ糖: 日齢 0 から 3 までそれぞれ 5.5, 5.6, 5.7, 7.1 mg/kg/分投与

・脂肪: 日齢 0 から 3 までそれぞれ 0, 1.4, 2.8, 2.8 g/kg/日投与

・日齢 3 以降はすべての栄養管理は主治医に任された。

・経腸栄養: 日齢 2-3 から 1 ml を 1 日 6-12 回投与しその後増量

主なアウトカム評価(エンドポイント)

窒素平衡、出生体重復帰期間、重炭酸、血糖、BUN、血清アミノ酸濃度

結果

135 名が対象となり、介入群に 66 名、コントロール群に 69 名が割り付けられた。

介入群は有意に母体ステロイド投与を受けた例が多かった(82 vs 61 %, $P=0.017$)。出生後の非蛋白カロリー摂取量は日齢 5 で介入群でコントロール群より有意に多かった(68 ± 14 vs 63 ± 14 kcal/kg/日, $P=0.033$)が、そのほかの日齢で有意差はなかった。

日齢 2 の BE は介入群がコントロール群に比較して有意に低かった(-5.7 ± 2.4 vs -4.4 ± 2.4 mmol/L, $P<0.05$)。生後 12 時間の重炭酸は介入群がコントロール群に比較して有意に低かった(20.5 ± 2.6 vs 21.5 ± 2.6 mmol/L, $P<0.05$)。日齢 2 に血糖値は介入群がコントロール群より有意に低かった(79 ± 34 vs 95 ± 38 mg/dl, $P<0.05$)。日齢 2,4,6 とも BUN は介入群がコントロール群より有意に高かった(日齢 2, 27.0 ± 7.8 vs 16.7 ± 5.2 mg/dl, $P<0.05$)。日齢 4 の血清アミノ酸濃度は 2 群間で有意差はなかった。

日齢 2,4 とも窒素排泄量は介入群がコントロール群より有意に多く、介入群、コントロール群とも日齢 2,4 の窒素排泄量は有意に変化しなかった。窒素平衡は、日齢 2 では介入群がコントロール

群より有意に多かったが、日齢 4 では介入群がコントロール群より有意に少なかった。

出生体重復帰期間は 2 群間で有意差はなかった(中央値 8 vs 10, P=0.286)。

結論

極低出生体重児に対するアミノ酸の多量投与は出生直後から安全に投与することができ、同化状態とする。

コメント

ランダム化の方法について記載なし。

盲検化はされていない。

ITT 解析されていた。

発育に関する検討は出生体重復帰期間のみで有意差なし。

署名

田村明子

英語タイトル

Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants.

著者名

Simmer K, Rao SC.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD005256

日本語タイトル

経静脈栄養を受けている早産児への脂肪の早期投与

目的

経静脈栄養を受けている早産児において、早期(日齢 5 未満)の脂肪投与が発育および、慢性肺疾患または死亡の危険性に及ぼす影響を評価すること。

また、脂肪の早期投与が、呼吸補助期間、酸素投与期間、在宅酸素の必要性、気胸、肺出血、間質性肺気腫を含む呼吸器疾患、stage 2 以上の壊死性腸炎、未熟児網膜症、動脈管開存症、敗血症、脳室内出血、臨床的に有意な血小板減少、有意な黄疸に及ぼす影響を評価すること。

また、30 週未満と 30 週以上とでサブグループ分析を行う。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

セッティング

イギリス(3 編)、アメリカ(2 編)でいずれも単一施設、発行年は 1988-1996 年

対象患者

経静脈栄養を必要とする在胎 37 週未満で出生した日齢 5 未満の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

日齢5までに脂肪を投与開始した群を、脂肪を投与しないか日齢5以降に投与開始した群と比較した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカム

- ・身体発育:出生体重に復した日齢、入院中の体重増加率(g/kg/日)。
- ・死亡:退院前あるいは日齢28以内での死亡。
- ・慢性肺疾患:日齢28以降も酸素または他の呼吸補助を必要とする。

二次アウトカム

- ・呼吸補助期間(日)。
- ・酸素投与期間(日)。
- ・在宅酸素の必要性。
- ・透光試験または胸部レントゲン写真で診断された気胸。
- ・呼吸ケアの変更を必要とするか、不安定な血行動態の原因となった肺出血。
- ・放射線学的に診断された間質性肺気腫。
- ・Bell分類 stage 2以上の壊死性腸炎。
- ・ICROP分類に定義された全てのstageの未熟児網膜症。
- ・超音波検査で診断され、水分制限、利尿剤、インドメタシン/イブプロフェン、外科治療を必要とした症候性動脈管開存症。
- ・敗血症:血液培養陽性。
- ・脳室内出血: Papile分類の全gradeおよび重症(grade 3,4)のみ。
- ・血小板輸血を必要とする臨床的に有意な血小板減少。
- ・光線療法または交換輸血を必要とする有意な黄疸。

結果

計397症例からなる5編の研究を採用してメタ分析した。

対象者

- Alwaidh 1996: 出生体重1500g未満
- Brownlee 1993: 出生体重1750g未満
- Gilbertson 1991: 出生体重1500g未満
- Hammerman 1998: 出生体重1750g未満
- Sosenko 1993: 出生体重600-1000g

介入

- Alwaidh 1996: 早期投与群 日齢5から、コントロール群 日齢14から
- Brownlee 1993: 早期投与群 生後36時間以内、コントロール群 日齢6から
- Gilbertson 1991: 早期投与群 日齢1から、コントロール群 日齢8から
- Hammerman 1988: 早期投与群 日齢3から、コントロール群 日齢8以降から

Sosenko 1993: 早期投与群 生後 12 時間以内、コントロール群 日齢 7 以降から
一次アウトカム

身体発育

- ・出生体重復帰日齢は 4 編で検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(加重平均差 0.59 日、95%信頼区間[-2.41,3.58])。
- ・入院中の体重増加(g/日)は 1 編でのみ検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(18.6±7.7 vs 21+9.1 g/日、平均差 -2.40、95%信頼区間[-5.30, 0.50])。

死亡

- ・退院前の死亡について報告した研究はなかった。
- ・時期を問わない死亡率は 5 編で検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.04, 95%信頼区間[0.69,1.56])。
- ・新生児死亡率は 4 編で検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.35, 95%信頼区間[0.78, 2.34]、リスク差 0.05, 95%信頼区間[-0.04, 0.13])。

慢性肺疾患

- ・慢性肺疾患の発症率は 2 編で検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.10、95%信頼区間[0.81, 1.49]、リスク差 0.04、95%信頼区間 [-0.09, 0.17])。

二次アウトカム

- ・呼吸補助期間は 5 編で検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(加重平均差 0.89 日、95%信頼区間[-8.61, 10.40])が、採用された 2 編の研究間に有意な異質性があるため、注意が必要である。
- ・酸素投与期間は 4 編で検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(加重平均差 5.50 日、95%信頼区間[-8.22, 19.22])が、採用された 2 編の研究間に有意な異質性があるため、注意が必要である。
- ・在宅酸素は 1 編(Hammerman 1998)でのみ検討され、コントロール群に比較し、早期投与群で有意に必要性が増加した(早期投与群 7/20vs コントロール群 0/22、リスク比 16.43、95%信頼区間[1.00, 270.41]、リスク差 0.35、95%信頼区間[0.14, 0.56])。
- ・気胸の発症率は 1 編(Sosenko 1993)でのみ検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 0.54、95%信頼区間[0.21, 1.40]、リスク差 -0.07、95%信頼区間[-0.18, 0.04])。
- ・肺出血については 1 編(Sosenko 1993)でのみ検討され、出生体重 600-800g のカテゴリーでは、コントロール群に比較して早期投与群で発症率が有意に増加し(11/42vs3/37)、出生体重 801-1000g のカテゴリーでは統計学的有意差を認めなかった(6/28vs4/26)。全ての出生体重においては、発症率に境界域の統計学的有意差を認めた(リスク比 2.19、95%信頼区間

[0.97, 4.92]、リスク差 0.13、95%信頼区間[0.00, 0.26]。

・間質性肺気腫は 1 編(Sosenko 1993)でのみ検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 0.99、95%信頼区間[0.45, 2.17]、リスク差 0.00、95%信頼区間[-0.13, 0.12])。

・stage 2 以上の壊死性腸炎について検討した研究はなかった。

・壊死性腸炎全体については 3 編で検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 0.82、95%信頼区間[0.34, 1.98]、リスク差 -0.02、95%信頼区間[-0.10, 0.06])。

・未熟児網膜症(全 stage)は 3 編で検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.02、95%信頼区間[0.74, 1.41]、リスク差 0.01、95%信頼区間[-0.12, 0.14])。

・動脈管開存症はレビューの定義に合致するものは検討されていなかったが、3 編で検討され、早期投与群でコントロール群より減少する傾向がみられたが、統計学的有意差には達しなかった(リスク比 0.84、95%信頼区間[0.66, 1.06]、リスク差 -0.10、95%信頼区間[-0.23, 0.03])。

・敗血症については定義した敗血症について検討した研究はなく、メタ分析は行わなかった。

・脳室内出血(全 stage)の発症率は 4 編で検討され、早期投与群でコントロール群より減少する傾向がみられたが、統計学的有意差には達しなかった(リスク比 0.74、95%信頼区間[0.53, 1.04]、リスク差 -0.12、95%信頼区間[-0.26, 0.01])。

・grade 3,4 の脳室内出血の発症率は 1 編でのみ検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 0.37、95%信頼区間[0.08, 1.61]、リスク差 -0.17、95%信頼区間[-0.40, 0.06])。

・血小板輸血を要する血小板減少の発症率について検討した研究はなかった。

・有意な黄疸の発症率については 1 編でのみ検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.14、95%信頼区間[0.47, 2.75]、リスク差 0.05、95%信頼区間[-0.31, 0.41])。

結論

脂肪製剤の早期投与は短期的な栄養学的および他の臨床的アウトカムに関して、統計学的に有意な利益も悪影響とも示さなかった。現在得られるデータでは、脂肪製剤の早期(日齢 5 未満)投与は早産児の短期的な発育や罹患率、死亡率の予防のために推奨することはできない。

コメント

レビューされた研究の対象は今回の研究の対象 400-1250g にほぼ重なっていた。早期投与群とコントロール群の脂肪投与時期は研究によりまちまちであった。ランダム化の方法は 2 編では準ランダム化試験だった。介入の盲検化は研究の性質上されていないか記載がなかったアウトカムの盲検化がされていたのは 1 編のみだった。

在宅酸素は早期投与群がコントロール群より有意に必要性が増加したという結果だった。しか

し、検討されていたのは Hammerman 1988 のみで、この研究では他の研究では有意差が出ていない呼吸補助期間、酸素投与期間においても早期投与群がコントロール群より有意に多い結果となっている。他の研究でも検討されていてメタ分析されていれば異なる結果となったかもしれない。

肺出血は出生体重 600-800g のサブグループでのみ、早期投与群がコントロール群より有意に発症率が高いという結果だった。しかし、検討されていたのは Sosenko 1993 のみで、この研究で出生体重 600-800g のサブグループで母体ステロイド投与に早期投与群とコントロール群で有意差があり(7/42 vs 30/37, $P < 0.001$)、このことが結果に影響した可能性がある。

署名

田村明子

Clinical Question.27

英語タイトル

Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants.

著者名

Bell EF, Acarregui MJ.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000503.

日本語タイトル

早産児疾患および死亡の予防のための水分制限と水分制限なしの比較

目的

早産児の出生後体重減少および脱水、PDA、NEC、BPD、頭蓋内出血、死亡のリスクにおける水分投与量の影響を調べること。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー(封筒法および非盲目臨床試験)

セッティング

1980-2000年に発行された5編。研究された国は米国(2編)、英国(1編)、フィンランド(1編)、ドイツ(1編:ドイツ語)であった。全て病院規模による研究であった。

対象患者

[1] 在胎 37 週以下の早産児

[2] 出生体重、症例数、水分投与量変更の期間

Bell et al.: 751-2000g、170 人。少なくとも生後 72 時間以前から日齢 30 まで。

Kavvadia et al.: 1500g 以下、168 人。生後 6 時間以内に人工呼吸管理を要した症例に限定し、日齢 7 まで。

Lorenz et al.: 750-1500g、88 人。日齢 5 まで。

Tammela et al.: 1751g未満、100 人。少なくとも生後 24 時間以前から日齢 28 まで。

von Stockhausen et al.: 早産児 56 人(5 人が IPPV、6 人が CPAP 管理)。日齢 3 まで。

暴露要因(介入・危険因子)

水分投与量の変更: 水分制限群 vs 水分制限なし群 に割り当て

[1] Bell et al.

- ・ 出生体重 751g~2000g を 250g毎に区切り、日齢 3~30 の水分投与量を決定。
- ・ low-volume 群の水分投与量は、尿量、便中水分量、不感蒸泄量、発育に必要な量により決定。光線療法時は不感蒸泄量が 40~50%増加するため、水分投与量を増加。
- ・ high-volume 群の最低水分投与量 > low-volume 群の最大水分投与量 + 20 ml/kg/day
- ・ 平均水分投与量: high-volume 群 169 ± 20 ml/kg/day vs low-volume 群 122 ± 14 ml/kg/day

[2] Kavvadia et al.

- ・ restricted intake 群の水分投与量は liberal 群より 20-40ml/kg/day 少ない。
- ・ 全体として、restricted intake 群の水分投与量は liberal 群より 11%少なかった。
- ・ restricted intake 群: 日齢 1 40 ml/kg/day、日齢 2 40 - 60 ml/kg/day、日齢 3 70 ml/kg/day、日齢 4 90 ml/kg/day、日齢 5 110 ml/kg/day、日齢 6 130 ml/kg/day、日齢 7 150 ml/kg/day
- ・ liberal 群: 日齢 1 70ml/kg/day、日齢 2 90ml/kg/day、日齢 3 110ml/kg/day、日齢 4 120 ml/kg/day、日齢 5 140ml/kg/day、日齢 6-7 150ml/kg/day

[3] Lorenz et al.

- ・ restricted water intake 群は、3-5%/day および最大 15%の体重減少まで許容し管理。65-70 ml/kg/day で開始し、日齢 5 で 80 ml/kg/day まで増加。
- ・ liberal water intake 群は、1-2%/day および最大 10%の体重減少まで許容し管理。80 ml/kg/day で開始し、日齢 5 で 140 ml/kg/day まで増加。

[4] Tammla et al.

- ・ dry 群: 日齢 1 50ml/kg/day、日齢 2 60ml/kg/day、日齢 3 70ml/kg/day、日齢 4 80ml/kg/day、日齢 5 90ml/kg/day、日齢 6 100ml/kg/day、日齢 7 120ml/kg/day、以後 150ml/kg/day
- ・ control 群: 日齢 1 80 ml/kg/day、日齢 2 100 ml/kg/day、日齢 3 120 ml/kg/day、日齢 4-7 150 ml/kg/day、以後 200 ml/kg/day

[5] von Stockhausen et al.

- ・ low volume 群: 28 人(平均 2.0 kg、在胎 34.6 週) 60 ml/kg/day
- ・ high volume 群: 28 人(平均 1.9 kg、在胎 34.2 週) 150 ml/kg/day

主なアウトカム評価(エンドポイント)

水分制限による体重減少率、および脱水、PDA、NEC、BPD、頭蓋内出血、死亡のリスクの増減結果

[1] 体重減少率

計 326 人からなる 3 編をメタ分析した。水分制限により体重減少率は、加重平均差 1.94% of BW, 95%信頼区間[0.82, 3.07]と有意に増加。

[2] 脱水

計 258 人からなる 2 編をメタ分析した。水分制限により脱水のリスクはリスク比 2.43, 95%信頼区間[0.71, 8.28]; リスク差 0.04, 95%信頼区間[-0.01, 0.09]と増加傾向はあるが有意差なし。

[3] PDA

計 526 人からなる 4 編をメタ分析した。水分制限により PDA 発症のリスクは、リスク比 0.52, 95%信頼区間[0.37, 0.73]; リスク差 -0.14, 95%信頼区間[-0.21, -0.07]; NNT 7。

[4] NEC

計 526 人からなる 4 編をメタ分析した。水分制限により NEC 発症のリスクは、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。

[5] BPD

計 526 人からなる 4 編をメタ分析した。水分制限により BPD 発症のリスクは、リスク比 0.85, 95%信頼区間[0.63, 1.14]; リスク差 -0.04, 95%信頼区間[-0.11, 0.03]と減少傾向はあるが有意差なし。

[6] 頭蓋内出血

計 356 人からなる 3 編をメタ分析した。水分制限により頭蓋内出血発症のリスクは、リスク比 0.74, 95%信頼区間[0.48, 1.14]; リスク差 -0.06, 95%信頼区間[-0.13, 0.02]と減少傾向はあるが有意差なし。

[7] 死亡

計 582 人からなる 5 編をメタ分析した。水分制限により死亡のリスクは、リスク比 0.81, 95%信頼区間[0.54, 1.23]; リスク差 -0.03, 95%信頼区間[-0.08, 0.03]と減少傾向はあるが有意差なし。

結論

水分制限により、NEC および PDA 発症のリスクは有意に軽減する。BPD、頭蓋内出血、死亡については有意差を認めなかった。しかし、今回の対象患者に超低出生体重児がほとんど含まれておらず、今後の研究の課題である。

コメント

水分制限によって PDA および NEC の発症率は有意に低下するが、本研究は、対象患者が在胎

37 週以下の早産児で、超低出生体重児がほとんど含まれておらず、CQ27 の PICO に十分応じている研究とはいえない。研究デザインは封筒法および非盲目臨床試験であり、研究の信頼性は下がる。水分投与量の設定および投与期間が各研究で異なり、水分制限なし群の水分投与量は日本の現状を考えると過剰投与であると思われる。

したがって、NEC 発症予防のために投与水分量の一律の制限の効果の是非を論じるのは困難である。

なお、本研究では消化管穿孔についての検討はなかった。

署名

増本健一、三ツ橋偉子

英語タイトル

Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants.

著者名

Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK Jr; NICHD Neonatal Research Network.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatrics. 2009 Jan;123(1):58-66.

日本語タイトル

超低出生体重児において、初期の経験的な抗菌薬投与を延長することは壊死性腸炎発生と死亡率の上昇と関係する

目的

血培陰性の超低出生体重児における、生後3日間以内に開始された最初の抗菌薬を長く使うことが、壊死性腸炎の発生や死亡と関係していることを調べる

研究デザイン

後ろ向きコホート研究

セッティング

アメリカの三次 NICU 多施設研究 19 施設

対象患者

1998 年 1 月から 2001 年 12 月までに出生した出生体重 401-1000g 児(n=5693)。1654 名を除外(生後5日以内の死亡・生後 24 時間以降の入院・分娩時の傷害・早発性敗血症・生後 3 日以内の抗菌薬使用なし) 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。

暴露要因(介入・危険因子)

最初の経験的抗菌薬投与: 生後3日以内に開始された

抗菌薬初期投与の延長: 血液培養陰性かつ生後6日間以上の抗菌薬使用

96%の症例が2剤の抗菌薬を使用されていた。主にABPC+GM。

投与期間の中央値 5日間 施設により3-9.5日間と有意差あり($p < 0.001$) 53%が6日間以上の使用

主なアウトカム評価(エンドポイント)

壊死性腸炎・死亡

結果

背景:

子宮内抗菌薬投与: 延長群に有意に多い

在胎週数: 延長群で有意に少ない 差は軽微

出生体重 延長群で有意に少ない 差は軽微

壊死性腸炎

壊死性腸炎 あり 440名 なし 3594名

-抗菌薬投与期間中央値 あり 6(2-33) なし 5(1-36) $p < 0.001$ 有意差あり

-延長投与の症例 あり 58% (255/440) なし 53% (1892/3594) $p = 0.04$

ロジスティック回帰分析

初期抗菌薬投与期間 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 オッズ比 1.21[95%信頼区間 0.98-1.51] $p = 0.08$

長期発育・発達予後に関する検討なし

結論

超低出生体重児の生後早期の経験的抗菌薬投与が長いことと壊死性腸炎の発生は有意な関係があったが、症例背景や、実際の差を考慮すると、真に有意な関係かどうかは不明である。

コメント

nが非常に多いので、少しの差でも有意差ありとなってしまう。

実際の値の差は小さくなく、ORも高くないので、有意差はあるものの、臨床的意義は十分あるとはいえないであろう。

署名

山口直人

英語タイトル

Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants.

著者名

Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD001146.

日本語タイトル

未熟児における慢性肺障害(CLD)を予防するための早期(日齢 8 未満)における出生後ステロイド投与

目的

未熟児の慢性肺障害を予防するために出生後早期(日齢 8 未満)に全身ステロイド投与をしたことによる治療の結果を検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

セッティング

1972-2007 年に発行された 28 編。研究された国は米国(12 編)、フィンランド(2 編)、カナダ(1 編)、イタリア 3(編)、イギリス(2 編)、アルゼンチン(1 編)、台湾(2 編)、インド(1 編)、香港(1 編)、イスラエル(1 編)、チリ(1 編)、ドイツ(1 編)。病院規模による研究が 19 編、多施設共同研究が 8 編、システマティック・レビュー 1 編であった。

対象患者

人工換気を使用中の慢性肺障害合併のリスクのある早期産児

暴露要因(介入・危険因子)

静注又は経口による全身ステロイド投与とコントロール(プラセボ又は無投薬)の比較。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡率、慢性肺障害発症率(後にステロイド治療を行ったものや、在宅酸素療法を必要としたものを含む)、死亡または慢性肺障害としてまとめた数、抜管困難。初回の入院中に認められた投薬による合併症として、高血糖、高血圧、肺空気漏出、動脈管開存症、重症脳室内出血、傍脳室白質軟化症(PVL)、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔、重症未熟児網膜症、長期予後として、盲目、難聴、脳性麻痺、主要神経学的障害

結果

対象は計 3740 人で、RDS を発症した児が大部分であった。

1)慢性肺障害予防の為に、早期ステロイド投与は消化管出血や消化管穿孔を増加させた。しかし、壊死性腸炎は有意差を認めなかった。

消化管出血、1820 人からなる 12 編をメタ分析による。リスク比 1.86, 95%信頼区間[1.35, 2.55] リスク差 0.05, 95%信頼区間 [0.03, 0.08]

消化管穿孔、2523 人からなる 15 編をメタ分析による。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]

壊死性腸炎、3497 人からなる 22 編のメタ分析による。リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.70, 1.08]

2)デキサメサゾンとヒドロコルチゾンのどちらにおいても、消化管出血と消化管穿孔は増加した。

消化管出血は 1729 人からなる 10 編のメタ分析による。リスク比; デキサメサゾン 1.87, 95%信頼区間[1.35, 2.58] リスク差 0.05, 95%信頼区間[0.03, 0.08]

ヒドロコルチゾンは、91 人からなる 2 編のメタ分析による。1.53, 95%信頼区間 [0.27, 8.74]

消化管穿孔、1340 人からなる 9 編のメタ分析による。デキサメサゾンは、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];ヒドロコルチゾンは、583 人からなる 6 編のメタ分析による。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]

結論

ステロイドは、抗炎症効果により、慢性肺障害を伴った新生児の炎症を抑制することが出来る。しかし、これによる主要な副反応が存在する。

生後7日以内の児へのステロイド投与により、人工呼吸管理の期間や慢性肺障害の発症を抑制できる。しかし、副反応により、消化管出血、消化管穿孔のリスクを増加させた。以上より、早期のステロイド投与はより慎重に行われるべきと思われた。

コメント

この論文から、慢性肺障害予防目的や低血圧の治療の為に、生後7日以内の未熟児に対するステロイド投与は、消化管出血および消化管穿孔のリスク因子になり得ると思われた。しかし、この投与により、壊死性腸炎は増加しておらず、壊死性腸炎のリスク因子ではないと考えられる。この時期のステロイド投与は、慎重で有るべきと考えられた。しかし、用量による検討はされておらず、低容量での効果、副反応についてさらなる検討が必要であると思われた。

署名

横山岳彦

英語タイトル

Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants.

著者名

Herrera C, Holberton J, Davis P.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2):CD003480.

日本語タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシン療法の投与期間延長による治療効果

目的

未熟児 PDA に対するインドメタシン静注療法の投与期間を延長することで動脈管閉鎖率や副作用発症率が変化するかを検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

イスラエル、シンガポール、イギリス、アメリカ、フィンランド(各 1 編ずつ)においてランダム化比較試験がなされており、単一施設研究 3 編、多施設研究 2 編であった。研究発行年は 1991～2003 年であった。

対象患者

臨床症状、心臓超音波検査所見から PDA と診断された在胎 37 週未満の早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

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。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

治療後の動脈管開存持続、治療後の動脈管再開存、治療後の再度のインドメタシン療法や動脈管閉鎖術の施行、死亡、人工呼吸管理期間、酸素投与期間、慢性肺疾患、脳室内出血、尿量減少、血清クレアチニン上昇、壊死性腸炎、出血傾向、未熟児網膜症、入院期間、神経学的予後などを評価した。

結果

計 431 症例からなる 5 編の研究を採用してメタ分析した。

PDA への効果については治療後の動脈管開存持続(リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.51, 1.33])、治療後の動脈管再開存(リスク比 0.63, 95%信頼区間[0.39, 1.04])、治療後の再度のインドメタシン療法や動脈管閉鎖術の施行(リスク比 0.95, 95%信頼区間[0.67, 1.34])は長期投与群と短期投与群で差異はなかった。

長期投与群は短期投与群と比して、壊死性腸炎(リスク比 1.87, 95%信頼区間[1.07, 3.27]; リスク差 0.08, 95%信頼区間[0.01, 0.15]; NNH 13, 95%信頼区間[7, 100])の頻度は高かったが、尿量低下(リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.13, 0.6]; リスク差 -0.19, 95%信頼区間[-0.28, -0.09]; NNT 5)、血清クレアチニンの上昇(リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.33, 0.77]; リスク差 -0.14, 95%信頼区間[-0.23, -0.06]; NNT 7)の頻度は低かった。

新生児死亡(リスク比 1.36, 95%信頼区間[0.86, 2.15])、修正 36 週時の慢性肺疾患(リスク比 4.86, 95%信頼区間[-27.43, 37.03])、脳室内出血(リスク比 0.83, 95%信頼区間

[0.54, 1.28])について 長期投与群と短期投与群で差異はなかった。神経学的後遺症について評価している研究はなかった。

結論

このシステマティック・レビューには、長期投与群が、短期投与群より総投与量が多く設定されている研究と、総投与量が同じで1回量が短期投与群より少なく設定されている研究が含まれる。

長期投与群では腎障害が軽減するという結果であったが、尿量減少については2編、血清クレアチニンの上昇については3編で検討され、いずれも長期投与群は、総投与量が同じで1回量が短期投与群より少なく設定されている研究であった。総投与量が多い長期投与群を設定した研究では腎障害について検討されていない。したがって、インドメタシンを4回以上投与することが腎障害を軽減するという科学的根拠は十分ではないと考える。

壊死性腸炎は、4編の研究で検討され、総投与量に関わらず長期投与群で壊死性腸炎の頻度が増加した。長期投与群で壊死性腸炎の頻度が増加し、動脈管閉鎖率、再開存率、手術施行率、慢性肺疾患、脳室内出血、新生児死亡に差を認めなかったことより、インドメタシンを連続4回以上投与することは奨められない。

コメント

このメタ分析では、NEC等のアウトカムで異質性を認めている。インドメタシン治療中の経腸栄養について触れているのは、1編の研究のみであった。

署名

青柳裕之、小谷牧

英語タイトル

Morphine analgesia and gastrointestinal morbidity in preterm infants: secondary results from the NEOPAIN trial.

著者名

Menon G, Boyle EM, Bergqvist LL, McIntosh N, Barton BA, Anand KJ.

雑誌名, 巻: 頁

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008 Sep;93(5):F362-7.

日本語タイトル

早期産児におけるモルヒネによる鎮痛と消化管合併症: NEOPAIN trial の二次解析

目的

モルヒネ投与が・経腸栄養達成を送らせる・消化管の後天的な合併症を増やす、という仮定を検証する

研究デザイン

多施設共同の二重盲検化ランダム化比較試験

セッティング

アメリカ・スウェーデン・フランス・イギリスの 16 の NICU

対象患者

在胎 23-32 週で出生し、72 時間以内に気管挿管され、最低 8 時間人工呼吸された児 898 名

先天奇形・新生児仮死・IUGR・母体オピオイド中毒を除外

暴露要因(介入・危険因子)

モルヒネ 100 μ g/kg を1時間以上書けて急速静注

その後在胎週数に応じて、10-30 μ g/kg/hr で維持投与

対照群にはプラセボ投与

どちらの群も、医学的に必要になった際は open-label なモルヒネをボーナス投与した

児の状態が悪化しなければ、抜管前か日齢 14 までモルヒネ継続した

主なアウトカム評価(エンドポイント)

経腸栄養確立日齢

後天的に起こった重大な消化管病変(NEC・消化管穿孔・消化管の通過障害)

結果

背景: 在胎週数・体重・性別など 有意差なし 母体 Mg 投与: プラセボ群で多い

Open-label モルヒネ使用 プラセボ群で有意に多い モルヒネ 45% プラセボ 55%
p=0.004

経腸栄養確立日齢 プラセボ群で有意に中央値が3日早い モルヒネ 20[13-29]日 プラセボ 17[12-26]日 p=0.003

経腸栄養開始日齢 モルヒネ群で有意に1日遅い モルヒネ 5[3-8]日 プラセボ 4[2-7]日 p=0.02

重大な消化管病変(NEC・消化管穿孔・消化管の通過障害)に有意差なし P<0.2

結論

継続した人工呼吸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病変を増加させない。

コメント

NEOPAIN trial の二次解析

ITT 解析でも、open-label のモルヒネ投与した人を全てモルヒネ群としても、重大な消化管病変に有意差を認めなかった。

署名

山口直人

英語タイトル

Relationship of intraventricular hemorrhage or death with the level of umbilical artery catheter placement: a multicenter randomized clinical trial.

著者名

Umbilical Artery Catheter Trial Study Group.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatrics. 1992 Dec;90(6):881-7.

日本語タイトル

臍動脈カテーテル留置の位置と頭蓋内出血・死亡の関係: 多施設ランダム化試験

臍動脈カテーテル試験グループ

目的

臍動脈カテーテルの先端位置が高く、胸部大動脈内にあることが、出生後 5 日までの死亡率、頭蓋内出血(grade2-4)に関係するかどうかを調べる

研究デザイン

多施設ランダム化試験 盲検化は割り付けのみ

500-749g,750-999g,1000-1499g に分けて封筒法でランダム化している。

セッティング

アメリカの 12 施設

対象患者

1989 年 10 月から 1991 年 4 月に対象施設に入院した、出生体重 500-1499g で出生後 6 時間以内に動脈ラインを必要とした児 (n=970)

先天性の中樞神経の奇形などを除外

暴露要因(介入・危険因子)

臍動脈カテーテル先端が high- or low- position

high-position: Th6-8 の高さ low-position: L3-4 の高さ

3.5fr のカテーテルを使用

主なアウトカム評価(エンドポイント)

primary outcome: 出生後 5 日間の死亡・頭蓋内出血

secondary outcome: 出生後 5 日間の血管合併症・壊死性腸炎

結果

背景: 在胎週数・体重・性別 有意差なし

壊死性腸炎: 2 群間に有意差なし high 12/481 low 10/489 RR1.22 [95%信頼区間 0.53 2.80]

結論

臍動脈カテーテルを使用した極出生体重児において、先端位置は壊死性腸炎の発生を有意に変化させない。

コメント

腸管血流への影響は low position の方が少ないと考えられているが、今回の検討では壊死性腸炎の発生頻度は有意を認めない。

署名

山口直人

英語タイトル

Adverse effect of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infant.

著者名

Ann R.Stark,M.D., Waldemar A.Carlo,M.D., Jon E.Tyson,M.D., M.P.H., et al

雑誌名, 巻: 頁

The New England Journal of Medicine, 2001;344(2):95-101

日本語タイトル

超低出生体重児に対するデキサメタゾン早期投与の有害事象

目的

早産児において、高容量デキサメタゾン早期投与は新生児慢性肺疾患(CLD)のリスクを減らす但合併症を引き起こす。中等量のデキサメタゾン投与の CLD に対する効果、有害事象について検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験(ブロック化ランダム割り付け)

セッティング

National institute of child health and human development neonatal research network に所属するアメリカ合衆国、イギリスの 13 の施設で、1998 年の 2 月から 1999 年の 2 月まで施行。

対象患者

501g~1000g で出生、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。

うち 751~1000g の出生児は、さらに酸素濃度 30%以上、サーファクタント1バイアル以上投与した児。

<除外基準>

先天奇形・先天性ウイルス感染症・回復の見込みがないと思われる状態(pH<6.8 もしくは徐脈伴う低酸素血症が 2 時間以上持続)・出生後グルココルチコイド投与を受けている

暴露要因(介入・危険因子)

生後 24 時間以内に投与を開始。デキサメタゾン群は 0.15mg/kg/day を 3 日間、

0.10mg/kg/day を 3 日間、0.05mg/kg/day を 2 日間、0.02mg/kg/day を 2 日間を分 2 で 12 時間空けて投与した。プラセボ群は生食を投与した。投与経路は静注、もしくは静脈ラインがない場合は経口で行った。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

●1 次アウトカム

修正 36 週での死亡、CLD 罹患

●2 次アウトカム:

修正 36 週での死亡・CLD 罹患、日齢 28 での酸素必要性

グルココルチコイド治療

修正 36 週、日齢 28 での呼吸サポートレベル(人工呼吸器、CPAP、酸素投与のみ)

酸素投与日数、呼吸器管理日数、在院日数、退院時もしくは日齢 120 での発育。

また、以下の項目の発生率を調べた。

高血圧、高血糖、消化管出血、感染、NEC、消化管穿孔、PIE、気胸、肺出血、PDA、脳内出血、PVL、ROP

結果

・患者

340 人の該当者のうち 220 人が登録した。登録しなかった 120 人の内訳は、家族が拒否した(55%)、提案できなかった(41%)、施行者が拒否した(2%)、理由不明(2%)であった。

デキサメタゾン群とプラセボ群の患者背景は差がなかった。

・アウトカム

修正 36 週での CLD・死亡の相対危険度はデキサメタゾン群、プラセボ群で差はなかった。

日齢 28 での酸素投与もしくは死亡の相対危険度は 0.8 と、デキサメタゾン群がやや少ない傾向にあった。

しかし死亡率は 2 群でほぼ同じで、デキサメタゾン群では酸素投与が少なかった。

デキサメタゾン群では入院中の非盲検グルココルチコイド投与が少なかった(34% vs 51% P=0.01)

呼吸サポート、酸素投与・呼吸器管理日数、在院日数は両群間で差はなかった。

・合併症

高血圧 (RR7.4(2.7-20.2), $P<0.001$)、高血糖でインスリン治療を要した群 (RR2.7(1.1-3.6), $P=0.02$)で差を認めた。

上部消化管出血はデキサメタゾン群で 5%、プラセボ群で 2% (RR2.9(0.6-14.3), $P=0.18$)と差がなかった。

NEC を伴わない消化管穿孔は、出生後 14 日間でデキサメタゾン群の 14 名(13%)、プラセボ群で 4 名(4%)認めた($P=0.02$)。期間全体では、デキサメタゾン群で 15 名、プラセボ群で 8 名の消化管穿孔を認め、統計学的有意差は認めなかった(RR1.8(0.8-4.2), $P=0.13$)。

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($P=0.02$)。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+インダシン投与:19%、デキサメタゾン投与:2%、インダシン投与:5%、プラセボのみ:0%)

消化管穿孔の頻度が高く、最終的に研究は中止された。

結論

ELBWにおいて、生後早期の中等量デキサメタゾン投与は、CLD、死亡率を改善せず、消化管穿孔の危険性が増加するため奨められない。特にインドメタシンと併用する場合は消化管穿孔のリスクが高い。

コメント

対象数が 220 人のランダム化比較試験である。2 群間での症例の背景に差がなく、薬剤師以外の現場のスタッフは盲検化されており二重盲検に近く、質の高い研究である。

この研究はデキサメタゾン投与群の消化管穿孔の頻度が多いため、最終的に症例登録を中止している。

生後早期のデキサメタゾンは消化管穿孔のリスクがあるため奨められない。また、インドメタシンとの併用は消化管穿孔のよりハイリスクであることを認識する必要がある。

署名

齋藤朋子

英語タイトル

Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants.

著者名

Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD001144.

日本語タイトル

未熟児における慢性肺障害(CLD)を予防するための亜急性期(日齢 7-14)における出生後ステロイド投与

目的

慢性肺障害を予防するために出生後亜急性期(日齢 7-14)の全身ステロイド投与とコントロール(プラセボ又は無投薬)による利害を比較検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

セッティング

1989-2002年に発行された7編。研究された国は米国(4編)、フィンランド(1編)、カナダ(1編)、

イタリア(1編)。病院規模による研究が6編、多施設共同研究が1編であった。

対象患者

Brozanski et al. 日齢7に呼吸器を必要としていた出生体重1500g以下の88人

Cummings et al 在胎週31週未満、出生体重1251g未満で、生後2週目に人工呼吸器または、29%以上の酸素を必要とした児 36人

Durand et al 出生体重501-1500g、在胎週数24-32週で、生後7-14日で酸素濃度30%未満で人工呼吸管理を必要としていた児 43人

Kari et al 在胎23週以上で出生体重1500g未満で、生後10日で人工呼吸器を必要としていた児 41人

Kovacs et al 日齢7で人工呼吸管理を必要としていた在胎30週以下で出生体重1500g以下の60人

Papile et al 出生体重501-1500g、直前の48時間でRIが4.0以上あって生後2週時でRI 2.4以上であった児、371名

Romagnoli et al 日齢10で著者のスコアリングシステムで慢性肺障害のハイリスクの児 30人

暴露要因(介入・危険因子)

ステロイド投与;デキサメサゾンの全身投与群VSコントロール群(プラセボまたは無投与群)とに割り当てた

Brozanski et al デキサメサゾン0.25mg/kg/dose 12時間毎に2日間を10日毎に投与する。これを、修正在胎36週まで、又は、呼吸器や酸素投与が必要なくなるまで繰り返す。静注ルートがないときは、筋注で投与した。コントロール群には生食を1日2回、3日間投与した。

Cummings et al デキサメサゾン0.5mg/kg/dayを3日間、0.3mg/kg/dayを3日間、0.1mg/kg/day 3日又は2日投与するまで、10%ずつ3日毎に減らすか、または、7日の間に、0.5mg/kg/dayを3日間、0.06mg/kg/day 3日又は2日投与するまで、50%ずつ3日毎に減らした。

Durand et al デキサメサゾンを静注で0.5mg/kg/dayを3日間、0.25mg/kg/dayを3日間、0.1mg/kg/dayを1日間、コントロールはプラセボも与えなかった

Kari et al デキサメサゾンを静注で0.5mg/kg/dayを12時間毎7日間、コントロールはプラセボとして生食を与えた

Kovacs et al デキサメサゾンを静注で0.25mg/kg/doseを1日2回、3日間の全身投与を行った後、ブデソニド(budesonide)500 μ gを1日2回18日間吸入で投与した。

コントロールでは生食の全身投与及び吸入をした。

Papile et al デキサメサゾンを静注または経口で0.5mg/kg/dayを5日間、0.30mg/kg/dayを3日間、0.14mg/kg/dayを3日間、最後は0.06mg/kg/dayを3日間を計2週間で行った。プラセボによって2週間経過をみた。コントロールグループはプラセボを投与された後4週までデキサメサゾンを投与しなかった。

Romagnoli et al デキサメサゾンを経口で 0.5mg/kg/day を 6 日間、0.25mg/kg/day を 6 日間、0.125mg/kg/day を 3 日間、生後 10 日から投与した。コントロールはプラセボを投与されなかった。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡率、慢性肺障害(後でステロイドによる治療を必要としたり、在宅酸素療法を必要とするものを含む)、死亡または慢性肺障害、抜管困難、初回入院合併症(感染、高血糖、高血圧、心筋肥厚、気胸、重症脳室内出血、壊死性腸炎、消化管出血、重症未熟児網膜症そして、長期成績(盲目、難聴、脳性麻痺、主要神経学的障害を含む))

結果

[1]死亡率

計 599 人からなる 6 編をメタ分析した。日齢 28 での死亡率を減少させた。リスク比 0.44、95%信頼区間[0.24, 0.80];リスク差-0.06, 95%信頼区間[-0.10, -0.02]。しかし、計 288 人からなる 6 編のメタ分析では、退院前または報告されている最後の日齢での死亡率には明らかな減少は認められなかった。リスク比 0.66, 95%信頼区間[0.40, 1.09];

[2]慢性肺障害

計 623 人からなる 6 編をメタ分析した。亜急性期のステロイド投与は、日齢 28 での慢性肺障害の率を減少させた。リスク比 0.87、95%信頼区間[0.81, 0.94];リスク差-0.11, 95%信頼区間[-0.17, -0.05]。

計 247 人からなる 5 編をメタ分析すると、修正在胎 36 週での慢性肺障害の率を減少させた。リスク比 0.62、95%信頼区間[0.47, 0.82];リスク差-0.25, 95%信頼区間[-0.37, -0.13]。

計 545 人からなる 5 編をメタ分析すると、晩期ステロイド治療を減少させた。リスク比 0.50、95%信頼区間[0.35, 0.71];リスク差-0.12, 95%信頼区間[-0.18, -0.06]。

計 60 人からなる 1 編をメタ分析すると、在宅酸素療法の必要性を減少させることはなかった。リスク比 0.67、95%信頼区間[0.12, 3.71]

[3]死亡または慢性肺障害

計 520 人からなる 4 編をメタ分析した結果では、死亡または慢性肺障害をまとめると、日齢 28 で減少した。リスク比 0.86、95%信頼区間[0.81, 0.91];リスク差-0.14, 95%信頼区間[-0.19, -0.08]。

計 247 人からなる 5 編をメタ分析した結果では、死亡または慢性肺障害をまとめると修正在胎 36 週での慢性肺障害の率を減少させた。リスク比 0.63、95%信頼区間[0.51, 0.78];リスク差-0.27, 95%信頼区間[-0.38, -0.15]。

[4]抜管困難

治療開始後 7 日目と 18 日目の抜管困難児をそれぞれ減少させた。7 日目は、84 名 2 編の研究からのメタ分析で、リスク比 0.62、95%信頼区間[0.46, 0.84];リスク差-0.33, 95%信頼区間[-0.51, -0.15]。18 日目は 38 名 1 編の研究のメタ分析による。リスク比 0.62、95%信頼区間[0.42, 0.91];リスク差-0.35, 95%信頼区間[-0.61, -0.09]。しかし、3 日目と 28 日目

の抜管困難児に差はなかった。3 日目は 77 人 2 編の研究、リスク比 0.92、95%信頼区間 [0.74, 1.14]

28 日目は 30 人 1 編の研究による。リスク比 0.71、95%信頼区間 [0.29, 1.75]

[5]代謝性の合併症

高血糖を増加させた。659 名 7 編の研究のメタ分析による。リスク比 1.51、95%信頼区間 [1.20, 1.90]; リスク差 0.12, 95%信頼区間 [0.05, 0.18]。

高血圧を増加させた。599 名 6 編の研究のメタ分析による。リスク比 2.73、95%信頼区間 [1.25, 5.95]; リスク差 0.05, 95%信頼区間 [0.01, 0.08]。

[6]消化管合併症

消化管出血を増加させた。485 名 3 編の研究のメタ分析による。リスク比 1.74、95%信頼区間 [1.02, 2.98]; リスク差 0.06, 95%信頼区間 [0.00, 0.11]。

壊死性腸炎への有意差は認められなかった。563 名 5 編の研究のメタ分析による。リスク比 0.76、95%信頼区間 [0.38, 1.49]

[7]その他の合併症

亜急性期のステロイド投与は感染率を増加させた。659 名 7 編の研究のメタ分析による。リスク比 1.35、95%信頼区間 [1.06, 1.71]; リスク差 0.09, 95%信頼区間 [0.02, 0.15]。

心筋肥厚を増加させた。168 名 3 編の研究のメタ分析による。リスク比 3.29、95%信頼区間 [1.50, 7.20]; リスク差 0.19, 95%信頼区間 [0.09, 0.29]。

しかし、気胸と脳室内出血と重症未熟児網膜症への有意差は認められなかった。

気胸は、157 名 3 編の研究のメタ分析による。リスク比 0.89、95%信頼区間 [0.53, 1.49]

脳室内出血は、168 名 3 編の研究のメタ分析による。リスク比 0.44、95%信頼区間 [0.17, 1.15]

重症未熟児網膜症は、247 名 5 編の研究のメタ分析による。リスク比 1.01、95%信頼区間 [0.61, 1.70]

[8]長期予後

亜急性期ステロイド投与は以下のものに有意差を認めなかった。

脳性麻痺、130 名 4 編の研究のメタ分析による。リスク比 0.83、95%信頼区間 [0.39, 1.74]

盲目、86 名 3 編の研究のメタ分析による。リスク比 0.38、95%信頼区間 [0.08, 1.78]

難聴、86 名 3 編の研究のメタ分析による。リスク比 0.50、95%信頼区間 [0.05, 4.94]

主要な神経学的障害、56 名 2 編の研究のメタ分析による。リスク比 0.89、95%信頼区間 [0.38, 2.10]

脳性麻痺を伴った生存児と死亡児を合わせた率、204 名 4 編の研究のメタ分析による。リスク比 0.83、95%信頼区間 [0.55, 1.233]

主要な障害を伴った生存児と死亡児を合わせた率、96 名 2 編の研究のメタ分析による。リスク比 1.02、95%信頼区間 [0.66, 1.56]

結論

亜急性期のステロイド投与により慢性肺障害の発症率、死亡率、治療開始後 7 日目と 18 日目の
抜管困難率は有意に軽減し、高血糖、高血圧、消化管出血の合併症の発症を増加させる。しかし、
壊死性腸炎の発症率には有意差を認めなかった。

コメント

この CQ の PICO に合致しないが、亜急性期にステロイドを投与することにより、消化管出血の発
症を来すリスクが存在することが分かった。しかし、消化管穿孔については不明であるが、壊死性
腸炎を増加させるリスク認められなかった。このことより、亜急性期のステロイド投与は壊死性腸
炎を増やさないとされた。

署名

横山岳彦

英語タイトル

Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm
infants.

著者名

Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD001145.

日本語タイトル

早産児における慢性肺疾患に対する出生後の晩期(>日齢 7)副腎皮質ステロイド投与

目的

慢性肺疾患を持つ早産児にたいする出生後の晩期(>日齢 7)副腎皮質ステロイド投与の効果と
有害事象を評価する。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

セッティング

研究を行った国は記載が無く不明。CQ に関連した研究の発行年は 1989~2006 年であった。

対象患者

慢性肺疾患を持つ早産児。

* 慢性肺疾患の定義: 酸素が必要もしくは人工呼吸が必要。

胸部レントゲン写真上の所見の有無は問わない。

研究毎の参加基準は以下の通り(CQ に関連した研究のみ記載)。

Ariagno1987: 出生体重 1501g 未満。生後 3 週の時点で人工呼吸から離脱できない。

Brozanski1995: 出生体重 1501g 未満。生後 7 日の時点で人工呼吸を受けている。

CDTG1991: 生後 3 週間の時点で酸素が必要な児。

Cumming1989: 出生体重 1251g 未満かつ在胎 31 週未満。生後 2 週の時点で 30%以上の酸素を必要かつ人工呼吸から離脱できない。

Doyle2006: 出生体重 1000g 未満もしくは在胎 28 週未満。生後 7 日以降人工呼吸管理を受けている。

Durand1995: 出生体重 600-1500g かつ在胎 24-32 週。日齢 7-14、30%以上の酸素が必要で人工呼吸管理を受けている。

Kari1993: 出生体重 1501g 未満かつ在胎週数 24 週以上。日齢 10 で人工呼吸管理を受けている

Kothadia1999: 出生体重 1501g 未満。日齢 15-25。30%以上の酸素が必要で人工呼吸管理を受けている。

Ohlsson1992: 出生体重 1501g 未満。日齢 21-35。30%以上の酸素が必要で人工呼吸管理を受けている。

Papile1998: 出生体重 501-1500g。生後 2 週の時に respiratory index score(平均気道内圧×FiO₂)が 2.4 以上

Romagnoli1998: 早産児。日齢 10 の時に酸素投与かつ人工呼吸管理を受けており、筆者らのスコアリングシステムで慢性肺疾患のハイリスクと診断された児

暴露要因(介入・危険因子)

慢性肺疾患に対する治療として、デキサメタゾン群とコントロール群(プラセボもしくは投薬なし)を比較した。

研究毎の介入は以下の通り(CQ に関連した研究のみ記載)。

Ariagno1987: デキサメタゾンとプラセボ(生食)を次の 2 つの投与方法(10 日間投与、7 日間投与)のどちらかに従って投与した。

10 日間法: デキサメタゾン 1mg/kg/日を 4 日間静注し、その後 0.5mg/kg/日を 6 日間静注。

7 日間法: デキサメタゾン 1mg/kg/日を 3 日間静注し、その後 0.5mg/kg/日を 4 日間静注。

Brozanski1995: デキサメタゾン 0.25mg/kg/dose を 12 時間毎に 2 日間投与。それを 10 日毎に繰り返す。修正 36 週に達するか、人工呼吸管理や酸素投与が必要なくなった時点で中止。投与経路は静注だが、静脈ラインがなければ筋注。コントロール群はプラセボとして同量の生食を 3 日間 10 日毎投与。

CDTG1991: デキサメタゾン 0.6mg/kg/日を 1 週間静注(静脈ラインがなければ経口投与)。もし一旦改善した後に悪化したときには追加でデキサメタゾン 9 日間投与(0.6mg/kg/ 3 日間、0.4mg/kg/日 3 日間、0.2mg/kg/日 3 日間)。コントロール群はプラセボとして生食を投与。

Cummings1989: デキサメタゾン 42 日間投与群と 18 日間投与群とプラセボ(生食)42 日間投与群に振り分けた。

* デキサメタゾン 42 日間投与群: 0.5mg/kg/日 3 日間投与後、0.3mg/kg/日 3 日間。その後 3 日毎に 10%ずつ、34 日目に 0.1mg/kg/日となるまで減量しながら投与。その後 3 日間

0.1mg/kg/日投与し、残り4日間は2日毎に0.1mg/kg投与する。

* デキサメタゾン 18 日間投与群:0.5mg/kg/日 3日間投与後。その後3日毎に50%ずつ、10日目に0.06mg/kg/日となるまで減量しながら投与。その後3日間0.06mg/kg/日投与し、残り4日間は2日毎に0.06mg/kg投与する。

Doyle2006:デキサメタゾン 10 日間投与(0.15mg/kg/日 3日間、0.10mg/kg/日 3日間、0.05mg/kg/日 2日間、0.02mg/kg/日 2日間。減量しながら投与) コントロール群はプラセボとして生食を投与。

Durand1995:デキサメタゾンを0.5mg/kg/日 3日間、0.25mg/kg/日 3日間、0.1mg/kg/日 1日間静注投与。コントロール群は投薬なし。

Kari1993:デキサメタゾンを0.5mg/kg/日 7日間、12時間毎に投与(0.25mg/kg/日) コントロール群はプラセボとして生食を投与。

Kothadia1999:デキサメタゾンを以下の通りに42日間投与した。(0.5mg/kg/日 3日間投与後、0.3mg/kg/日 3日間。その後3日毎に10%ずつ、34日目に0.1mg/kg/日となるまで減量しながら投与。その後3日間0.1mg/kg/日投与し、残り4日間は2日毎に0.1mg/kg投与)。コントロール群はプラセボとして生食を投与。

Ohlsson1992:デキサメタゾン0.5mg/kgを12時間毎 3日間、0.25mg/kgを12時間毎 3日間、0.125mg/kgを12時間毎 3日間、0.125mg/kgを1日毎 3日間静注。コントロール群は投薬なし。

Papile1998:デキサメタゾンを2週間投与後プラセボ(生食)を2週間投与した群と、プラセボを2週間投与後デキサメタゾンもしくはプラセボを2週間投与した群とで比較。

* デキサメタゾンは以下のような静注もしくは経口投与した。

0.5mg/kg/日 5日間→0.3mg/kg/日 3日間→0.14mg/kg/日 3日間→0.06mg/kg/日 3日間

Romagnoli1998:日齢10から、デキサメタゾンを0.5mg/kg/日 6日間→0.25mg/kg/日 6日間→0.125mg/kg/日 3日間静注した。コントロール群は投薬なし。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

CQに関連したアウトカムとして、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔が評価されていた。

結果

●壊死性腸炎のメタ分析

8編、952人が対象。デキサメタゾン群とコントロール群の壊死性腸炎の頻度に統計学的有意差を認めなかった【typical RR 0.98, 95% CI 0.56,1.73】。

●消化管出血のメタ分析

7編、992人が対象。デキサメタゾン群はコントロール群に比べて消化管出血を増やす傾向を認めたが、統計学的有意差はなかった【typical RR 1.38, 95% CI 0.99,1.93】

●消化管穿孔のメタ分析

2 編、83 人が対象。デキサメタゾン群とコントロール群の消化管穿孔の頻度に統計学的有意差を認めなかった【typical RR 0.36, 95% CI 0.02,8.05】

結論

日齢 8 以降のステロイド投与において、壊死性腸炎・消化管穿孔の発症頻度に有意差を認めなかった。

コメント

今回対象となった研究は多くがランダム化の方法や盲検化の方法に関する記載を行っており、その質も良かった。症例数は多く、質が高いシステマティック・レビューと言える。対象となった児の在胎週数、出生体重は研究毎に異なっていたが、おおよそ出生体重は 1500g 未満であり、極低出生体重児を対象とした研究であると考えた。

極低出生体重児に対する、晩期(日齢 7 以降)でのステロイド(この研究ではデキサメタゾン)使用に伴う消化管への有害事象であるが、壊死性腸炎・消化管出血・消化管穿孔は有意に増やさなかった。ただ消化管出血に関しては【typical RR 1.38, 95% CI 0.99,1.93】であり、有意差はないが消化管出血を増やす傾向があるという筆者の意見に賛成できると考えた。

今回の研究では人工呼吸管理や酸素投与などを行っている、呼吸障害のある児のみを対象としていた。しかし臨床において極低出生体重児にステロイドを使用する場合、その多くが呼吸障害の治療目的に使用しており、バイアスにはならないと考えた。

また今回の研究ではステロイド(デキサメタゾン)の投与方法・投与量は各研究毎に大きな差があり、今後異なる投与量・投与方法同士の有害事象を比較する研究が待たれる。

署名

田仲健一 山口直人

Clinical Question.28

英語タイトル

Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants.

著者名

AlFaleh KM, Bassler D

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database of Syst. Rev. 2008(1):CD005496.

日本語タイトル

早産児における壊死性腸炎予防のためのプロバイオティクス

目的

早産児における重症な壊死性腸炎(stage II 以上)と敗血症の予防において、予防的経腸プロバイオティクス投与とプラセボもしくは治療なしを比較し、その安全性と効果を調べる。また 1000g 未満の超低出生体重児を対象としたサブグループ分析を行う。

研究デザイン

ランダム化もしくは偽ランダム化比較試験。盲検化は研究によってまちまちであった。

セッティング

イスラエル(1 編)、ギリシャ(1 編)、イタリア(2 編)、日本(2 編)、台湾(1 編)、イギリス(1 編)においてなされており、単一施設研究 7 編、多施設研究 1 編であった。研究発行年は 1986~2006 年であった。

対象患者

出生体重 2500g 未満もしくは在胎 37 週未満の児。

暴露要因(介入・危険因子)

プロバイオティクスとして生きた微生物を 7 日間以上経腸投与した。それをプラセボもしくは投薬なし群と比較した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカム:

- ・退院前に診断された stage II 以上の重篤な壊死性腸炎。
- ・敗血症(日齢 5 を超えて採取された血液培養もしくは髄液培養から検出)

2 次アウトカム:

- ・死亡率(原因は問わない)
- ・壊死性腸炎(程度は問わない)
- ・死亡もしくは重症壊死性腸炎もしくは敗血症の発症率
- ・プロバイオティクスとして投与された菌による全身感染
- ・経静脈栄養の期間
- ・経腸栄養が確立するまでの期間
- ・入院期間
- ・神経学的後遺症(生後 18 ヶ月以上における脳性麻痺、知的障害、聴力障害、視力障害)

結果

9 編、1425 人(717 人がプロバイオティクス群、708 人が対照群)が対象となった。

- 参加者:研究毎の参加基準は以下の通り

Bin-Nun 2005:出生体重 1500g 未満

Costalos 2003:在胎 28 週から 32 週の 87 人

Dani 2002:在胎 33 週未満もしくは出生体重 1500g 未満

Kitajima 1997:出生体重 1500g 未満

Li 2004:低出生体重児

Lin 2005: 出生体重 1500g 未満

Manzoni 2006: 出生体重 1500g 未満

Millar 1993: 在胎 33 週未満

Reuman 1986: 出生体重 2000g 未満

●介入: 研究毎の介入は以下の通り

・プロバイオティクスとして投与している菌

Bin-Nun 2005: *Lactobacillus bifidus*, *streptococcus thermophilus*,
Bifidobacterium infantis

Costalos 2003: *Saccharomyces boulardii*

Dani 2002: *Lactobacillus*

Kitajima 1997: *Bifidobacterium breve*

Li 2004: *Bifidobacterium breve*

Lin 2005: *L acidophilus*, *B infantis*

Manzoni 2006: *Lactobacillus*

Millar 1993: *Lactobacillus*

・投与期間と投与間隔

Bin-Nun 2005: 記載なし

Costalos 2003: 出生後 1 週間で経腸栄養が確立してから 30 日間、12 時間毎

Dani 2002: 最初の授乳から開始し退院まで、1 日 1 回

Kitajima 1997: 最初の 24 時間以内に開始し 28 日間、1 日 1 回

Li 2004: 出生直後もしくは生後 24 時間たってから開始し退院まで、1 日 2 回

Lin 2005: 最初の授乳から開始し退院まで、1 日 2 回

Manzoni 2006: 出生後 1 週間で経腸栄養が確立してから退院までもしくは生後 6 週間
まで、1 日 1 回

Millar 1993: 最初の授乳から開始し 14 日間まで、1 日 2 回

Reuman 1986: 生後 72 時間以内に開始し 14 日間まで、1 日 2 回

●介入の効果

プロバイオティクス群 VS コントロール群

・重症壊死性腸炎(stage II-III)

5 編を対象にメタ分析を行った。予防的プロバイオティクス投与は統計学的有意差をもって重症壊死性腸炎を減らした[typical RR 0.32 (95% CI 0.17, 0.60); typical RD -0.04 (95% CI -0.06, -0.02), NNT 25]。超低出生体重児を対象としたデータはなかった。

・死亡率

5 編を対象にメタ分析を行った。プロバイオティクス投与は統計学的有意差をもって死亡率を減らした[typical RR 0.43 (95% CI 0.25, 0.75); typical RD -0.04 95% CI (-0.06, -0.01), NNT 25]。

2 編が壊死性腸炎による死亡に関して報告していた。コントロール群では計 5 人が死亡していたが、プロバイオティクス群は死亡なしであった。統計学的有意差はなかった[typical RR0.17 (95%CI 0.02, 1.37)]。数が少なく強い結論は出せなかった。

・敗血症

5 編を対象にメタ分析を行った。培養で証明された敗血症発症率は統計学的有意差を認めなかった[typical RR 0.93 (95% CI 0.73, 1.19)]。

・経静脈栄養期間

2 編が報告していた。Dani 2002 はプロバイオティクス群 12.8±13.9 日、コントロール群は 14.7±18.7 日であり、統計学的有意差はなかった[WMD -1.9 (-4.6, 0.77)]。Lin2005 はプロバイオティクス群 14.7±5.7 日、コントロール群は 13.9±5.0 日であり統計学的有意差はなかった[WMD 0.80 (-0.3, 1.9)]。重大な異質性のためメタ分析は行わなかった。

・入院期間

3 編が報告していた。Reuman 1986 はプロバイオティクス群 59.4±56.4 日、コントロール群 38.7±30.6 日であり、統計学的有意差はなかった[WMD 20.70 (-11.77, 53.17)]。Millar 1993 はプロバイオティクス群は平均 50(23-136)日、コントロール群は平均 42.8(19-114)日であった。Lin 2005 はプロバイオティクス群 46.7±27.1 日、コントロール群 46.5±26.10 日であり、統計学的有意差はなかった[WMD 0.20 (-5.25, 5.65)]。重大な異質性のためメタ分析は行わなかった。

・体重増加

3 編が報告していた。それぞれの論文において体重増加に統計学的有意差を認めなかった。論文毎に異なる単位で体重増加を評価しており、メタ分析は行わなかった。

・死亡もしくは重症壊死性腸炎もしくは敗血症の発症率

1 編のみ報告。プロバイオティクス群が統計学的有意差をもって減らしていた[typical RR0.54(95% CI 0.37, 0.79)]。

・プロバイオティクスとして投与した菌による全身感染
報告例はなかった。

・神経学的予後

検討されていなかった。

* 超低出生体重児を対象としたサブグループ解析は検討されておらず、できなかった。

結論

治療関連

経腸プロバイオティクスは早産児において重症壊死性腸炎と死亡率を減らした。1000g 以上の早産児においても結果は変わらなかった。超低出生体重児に関するデータはなかった。故にこのハイリスク群においてプロバイオティクス投与の安全性と効果の信頼の置ける評価はできていない。

調査関連

超低出生体重児において、プロバイオティクス投与の重症壊死性腸炎、死亡率、敗血症の予防効果と安全性を評価するために大きなランダム化比較試験が必要とされる。またプロバイオティクスの作用機序を調べるために多くの研究が必要である。

コメント

今回対象となった論文は多くがランダム化の方法や盲検化の方法に関する記載がなかった。また対象となった児の在胎週数、出生体重、プロバイオティクスの投与期間、投与間隔、投与する菌は論文毎に異なっていた。症例数は多いが質が高いシステマティックレビューとは言えないかもしれない。

プロバイオティクス投与の効果だが、重症壊死性腸炎と死亡率を有意に減らしており短期予後の改善を認めるデータであった。経静脈栄養から離脱するまでの期間と入院期間、体重増加に関しては改善を認めなかった。長期予後に関しては検討が無く今後の課題と考えられた。ただし今回の検討では対象となった児の幅が大きく、超低出生体重児に対象を絞ったときに短期予後と長期予後が改善するかどうかは不明であり、今後の研究が待たれる。

有害事象に関しては投与した菌による敗血症などの報告はなかったが、安全性を完全に保証するとはいえず、今後も検討を続けていく必要があると考えられた。

署名

田仲健一

英語タイトル

Updated Meta-analysis of Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates.

著者名

Deshpande G, Rao S, Patole S, Max Bulsara M.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatrics 2010;125;921-930

日本語タイトル

早産児において壊死性腸炎を予防するプロバイオティクスに対する最新のメタ分析

目的

早産の極低出生体重児において壊死性腸炎を予防するためのプロバイオティクス投与に対するランダム化比較試験の筆者達のシステマティック・レビュー(2007年)を最新版にする。

研究デザイン

ランダム化比較試験。盲検化は1編を除いてなされていた。

セッティング

11編が対象。研究の書かれた国は記載なし。研究発行年は1997～2009年であった。

対象患者

出生体重 1500g 未満かつ在胎 34 週未満で、プロバイオティクスを出生 10 日以内開始し 7 日以上続けた児。

暴露要因(介入・危険因子)

プロバイオティクスとして生きた微生物を投与。それをコントロール群(内容は不明)と比較

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカム:

- ・stage II 以上の重篤な壊死性腸炎。
- ・血液培養で証明された敗血症
(プロバイオティクスとして投与された菌が血液培養から検出される場合も含む)
- ・その他有害事象

2 次アウトカム:

- ・経腸栄養が確立するまでの期間
- ・入院期間

結果

11 編、2176 人が対象。

- 参加者: 研究毎の参加基準は以下の通り

Kitajima1997: 出生体重 1500g 未満

Dani 2002: 在胎 33 週未満もしくは出生体重 1500g 未満

Costalos 2003: 在胎 28 週から 32 週の 87 人

Bin-Nun 2005: 出生体重 1500g 未満

Lin2005: 出生体重 1500g 未満

Manzoni2006: 出生体重 1500g 未満

Mohan2006: 在胎 37 週未満(著者に連絡を取って在胎 34 週未満かつ出生体重 1500g 未満のデータを手に入れた)

Stratiki2007: 在胎 27-37 週(著者に連絡を取って在胎 34 週未満かつ出生体重 1500g 未満のデータを手に入れた)

Lin2008: 在胎 34 週未満かつ出生体重 1500g 未満

Samanta2009: 在胎 34 週未満かつ出生体重 1500g 未満

Rouge2009: 在胎 34 週未満かつ出生体重 1500g 未満

- 介入: 研究毎の介入は以下の通り

- ・プロバイオティクスとして投与している菌

Kitajima1997: *Bifidobacterium breve*

Dani 2002: *Lactobacillus GG*

Costalos 2003: *Saccharomyces boulardii*

Bin-Nun 2005: *Bifidobacterium bifidus*, *streptococcus thermophilus*,

Bifidobacteria infantis

Lin2005:Lactobacillus acidophilus , Bifidobacteria infantis

Manzoni2006:Lactobacillus casei

Mohan2006:Bifidobacterium lactis

Stratiki2007:Bifidobacterium lactis

Lin2008:Bifidobacterium bifidus , Lactobacillus acidophilus

Samanta2009 : Bifidobacterium bifidus, Bifidobacterium lactis, Bifidobacteria infantis, Lactobacillus acidophilus

Rouge2009:Bifidobacterium longum, Lactobacillus GG

・投与期間と投与間隔

Kitajima1997:最初の授乳から開始し 28 日間、1 日 1 回

Dani 2002:最初の授乳から開始し退院まで、1 日 1 回

Costalos 2003:最初の授乳から 30 日間、12 時間毎

Bin-Nun 2005:最初の授乳から修正 36 週まで、1 日 1 回

Lin2005:日齢 7 から開始し退院まで、1 日 2 回

Manzoni2006:日齢 3 から経腸栄養が確立してから退院までもしくは生後 6 週間まで、1 日 1 回

Mohan2006:日齢 4 から 21 まで、1 日 1 回

Stratiki2007:生後 48 時間以内に開始し日齢 30 まで

Lin2008:6 週間投与

Samanta2009:退院まで

Rouge2009:退院まで

●Stage II 以上の壊死性腸炎に対するプロバイオティクスの効果

11 編(2176 人)を対象にメタ分析。プロバイオティクス群は有意に壊死性腸炎の頻度が少なかった【relative risk [RR]: 0.35 [95% confidence interval (CI): 0.23– 0.55]; $P < .00001$ 】。有意な異質性はなかった【 $I^2 = 0\%$, $P = .57$ 】。Numbers needed to treat (NNT)は 25 【95%CI: 17–34】であった。

●血液培養で証明された敗血症に対するプロバイオティクスの効果

10 編(2138 人)が対象。プロバイオティクス群とコントロール群に有意差はなかった。【RR: 0.98 [95% CI:0.81–1.18] $P = .80$ 】。しかし研究間に有意な異質性があった【 $I^2 = 52.1\%$, $P = .03$ 】。

●死亡率に対するプロバイオティクスの効果

9 編(2051 人)が対象。プロバイオティクス群は有意に死亡率(原因は問わない)が低かった【RR: 0.42 [95% CI: 0.29–0.62]; $P = .00001$ 】。有意な異質性はなかった($I^2 = 0\%$, $P = .86$)。NNT は 20 【95% CI: 14 –34】であった。また 5 編(1335 人)を対象として壊死性腸炎による死亡を比較した。両群間に有意差はなかった【RR: 0.30 [95% CI: 0.08 –1.08]】。

有意な異質性もなかった【 $I^2=0\%$, $P=0.53$ 】。

- 経腸栄養が確立するまでの期間に対するプロバイオティクスの効果

5 編(936 人)が対象。プロバイオティクス群は有意に経腸栄養が確立するまでの期間を減らした【weighted mean difference: -5.03 days [95% CI: -5.62 to -4.44]; $P < .0001$ 】。有意な異質性を認めた【 $I^2 = 83.3\%$, $P < .0001$ 】。変量効果モデルを使うと有意差を認めなくなった【weighted mean difference: -2.39 days [95% CI: -5.53 to 0.75]; $P = .14$ 】

- 感度分析

11 編中 5 編(1717 人)のみが壊死性腸炎、壊死性腸炎と死亡を一次アウトカムに設定していた。これら 5 編の感度分析ではプロバイオティクス群は有意に壊死性腸炎【0.29 [95% CI: 0.17- 0.49]; $P < .00001$ 】と【死亡率 0.39 [95% CI: 0.25- 0.59]; $P < .00001$ 】を減らした。異質性は認めなかった。

- Trial sequential analysis(TSA)

TSAを行ったところ、壊死性腸炎のリスクを 30%減らす証拠を得た【 $\alpha=.05$ and $.01$; power: 80%】。

- 有害事象の報告はなかった。

結論

エビデンスの強さととも有意効果は、潜在的な有害事象を超えており、筆者はプロバイオティクスは早産児に一律に投与されるべきであり、プラセボをコントロールとした比較試験はこれ以上必要ない。しかしこのハイリスクかつプロバイオティクスを投与するに値する患者達へのルーチンの治療とする前に、安全かつ適した菌の選定と投与対象となる児達の密接な調査が必要とされる。プロバイオティクスとして投与される菌と投与方法の差異が大変大きいにもかかわらず、一貫した効果があることはプロバイオティクスがこのハイリスク群に対して有用であることを裏付けている。プロバイオティクスの菌の効果は菌株特異的であり、同じ菌種の異なる株も同じ効果があると推定することはできない。また重要であるがまだわかっていないこと(投与する菌種/菌株、投与量、投与期間、実用性)は、よくデザインされ、かつきちんと管理された前方視的観察研究や産業と行政の協力においてなされる、いろいろな菌株/組み合わせ/投与量/投与方の調査によって容易に取り組むことができる。まだ検討されていない、利用できかつ潜在的に適した菌の厳密な評価のみがさらなるプラセボを対象としたランダム化比較試験を行う理由となるかもしれない。現在のエビデンスを考えると、家族にランダム化比較試験を選択させることは好ましくない。

コメント

今回の検討は対象が 2176 人と規模が大きく、また筆者らの分析によるとランダム化は前例になされており、また盲検化も 1 つを除いてなされていた。質の高いシステムティックレビューといえる。

また今回の検討では組み入れ基準が在胎 34 週未満かつ出生体重 1500g 未満であり、壊死性腸炎を起こしやすいグループを対象としていた。またプロバイオティクスの効果として有意に壊死性腸炎と死亡率を減らしていた。また経腸栄養が確立するまでの期間を有意に短くしていた。

ただし研究間に有意な異質性を認めておりまた変量効果モデルを使うと有意差が無くなることからまだ検討の余地のある項目であると考えた。プロバイオティクスは奨められる治療である。今後の課題としてはより有効な菌、投与量、投与方法の検討が必要となろう。長期予後についても検討が望まれる。

また今回の検討では有害事象の報告はなかったが、今後も投与した菌による感染症などの発生に留意する必要があると考えた。

署名

田仲健一

6. 新生児感染症の予防と治療

Clinical Question.29

英語タイトル

Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters.

著者名

Jardine LA, Inglis GDT, Davies MW.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008; (1): CD006179.

日本語タイトル

中心静脈カテーテル留置の児における予防的全身抗生剤投与の死亡率や合併症改善の効果

目的

中心静脈カテーテル留置の児における全身抗生剤投与の死亡率や合併症改善の効果

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

関連 9 文献の中で、3 文献が条件に合致した。

対象患者

中心静脈カテーテル留置の新生児、生後 28 日未満の成熟児もしくは修正 44 週までの早産児、臍帯静脈カテーテル留置の児は除外

暴露要因(介入・危険因子)

全身的抗生剤投与群(抗真菌薬は含まず)あるいは複数の抗生剤の投与と、プラセボもしくは無治療群

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム

死亡率(新生児期、退院時、1 歳時)、血液培養陽性

[2] 2 次アウトカム

慢性肺疾患(CLD)(修正 36 週時点の酸素投与)、人工換気期間、呼吸補助期間、酸素投与期間、耐性菌の出現(発症・保菌)、神経学的予後(CP、聴力障害、視力障害、1 歳、18 か月、2 歳、5 歳時点の発達遅滞)

結果

3 編の RCT、対象 271 例で検討した。

3 編の RCT の詳細だが、Cooke ら(1997)の研究は、静脈栄養施行された極低出生体重児を対

象としており、介入群(n=37)は低用量バンコマイシン 5mg/kg1 時間静注 1 日 2 回、コントロール群(n=35)は抗生剤投与なしで検討。また、Spafford ら(1994)の研究では、対象は出生体重 1000g 以下の早産児(n=70)で、中心静脈栄養施行に児に対して CV カテからバンコマイシンを投与している。Harmsら(1995)の研究では、対象は PICC 施行の早産児 148 名で、アモキシシリン投与群と無投与群で比較検討している。

全体の死亡例は、治療群 9 症例/137 症例に対して、コントロール群 13 症例/134 症例(リスク比 0.68, 95%信頼区間[0.31, 1.51])。

敗血症症例(定義不定)は、治療群 6/102(6%)に対してコントロール群 16/99 例(16%)(リスク比 0.38, 95%信頼区間[0.18, 0.82], RD -0.10, NNT 9.7)。疑い例も含むと、治療群 9/102 に対してコントロール群 22/99 例(リスク比 0.40, 95%信頼区間[0.20, 0.78], RD -0.13, NNT 7.5)。CLD の評価は言及なし。神経学的予後の評価は不明。

結論

抗生剤投与によって、敗血症(血液培養陽性例)は明らかに減少した。ただし、死亡率は変わりなし。その他の因子についてはデータ不足のため検討不十分。

コメント

敗血症の定義が一定していない(血液培養陽性+臨床症状あり、血液培養陽性のみ、臨床症状のみ、など)が、血液培養陽性例の減少は明らか。ただし、これらの研究において、死亡率などの予後への影響は示されなかった。

署名

小林正樹

英語タイトル

Prophylactic antibiotics in the prevention of catheter-associated bloodstream bacterial infection in preterm neonates: a systematic review.

著者名

Lodha A, Furlan AD, Whyte H, Moore AM.

雑誌名, 巻: 頁

Journal of Perinatology. 2008; 28: 526-533

日本語タイトル

早産児におけるカテーテル関連血流感染(CABSI)防止のための予防的抗生剤投与

目的

早産児における中心静脈カテーテルに関連した感染症の予防のための抗生剤投与の効果

研究デザイン

システマティック・レビュー(対象は RCT)

セッティング

3 編を採用。バンコマイシン使用の研究が 2 編、アモキシシリン使用の研究が 1 編。

対象患者

NICU 入院の生後 1 か月未満、修正 37 週未満の早産児

中心静脈カテーテル(末梢経皮的中心静脈カテ含む)留置の児

除外項目は、腎疾患の児、先天奇形の児、生後 48 時間以内のカテーテル挿入の児

暴露要因(介入・危険因子)

抗生剤投与群と、プラセボもしくは無治療

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム

CABSI 確診(カテーテル採取と末梢採取の培養からともに起因菌同定)

CABSI 疑診(カテーテル採取もしくは末梢採取のいずれかのみから起因菌同定)

[2] 2 次アウトカム

バンコマイシン耐性菌

上室性頻拍、カテーテルによる閉塞、血栓

感染症発症の期間

血管もしくは心内腔でのカテーテルの癒着

NEC、IVH、他の(感染以外の)原因による死亡

薬による有害事象(発疹、アナフィラキシー、耐糖能異常、腎毒性、聴力障害など)

Garland

新生児における CABSI 予防のためにバンコマイシン-ヘパリン溶液によるロックを施行

対象は 134 例中の 85 例でランダム化試験

Spafford

中心静脈栄養施行に児に対して CV カテからバンコマイシンを投与

1000g 以下の早産児 70 例が対象、ランダム化で両群とも 35 例ずつ

Harms

PICC 施行の早産児が対象

介入群(n=75)体重(中央値)1240g、アモキシシリン投与

コントロール群(n=73)体重(中央値)1170g、抗生剤投与なし

結果

バンコマイシン使用の 2 編におけるバンコマイシン投与群での敗血症の発症率は、コントロール群に比べて、87%減少(リスク比 0.13, 95%信頼区間[0.04, 0.46])。バンコマイシン使用によって、感染の危険は 23%から 2.4%に減少、ARR は約 20%、NNT は 5。カテーテル留置期間、死亡率は両群間で同等(WMD 0.54, 95%信頼区間[-10.27, 13.07])。カテーテル培養の陽性率は両群間で有意差なし。(リスク比 0.54, 95%信頼区間[0.28, 1.06])。バンコマイシンによる有害事象はなし。

アモキシシリン使用の研究では、CABSI 発症率は、治療群、コントロール群で有意差なし(リスク比 0.40, 95%信頼区間[0.12, 1.35])。菌検出の頻度はコントロール群で有意に高率(リスク比 0.48, 95%信頼区間[0.24, 0.95])。アモキシシリン投与によって、感染の危険は 3%から 0%に減少、ARR は 3%。カテーテル培養から検出された菌の多くは CNS。カテ留置期間は両群で同等。薬剤による有害事象はなし。血栓症が、治療群で 9.3%、コントロール群で 2.1%。NEC、IVH、他の原因による死亡は、いずれの研究でも両群間に有意差なし。

結論

バンコマイシン使用の 2 編においては、中心静脈カテーテル留置の児に対する抗生剤予防投与の効果が認められた。アモキシシリン使用の 1 研究では、抗生剤予防投与の効果は明らかではなかった。

コメント

中心静脈カテーテル留置の未熟児において、予防的抗生剤投与の有効性が示唆された。カテーテル関連感染症の起病菌としては CNS が考えられ、アモキシシリンとバンコマイシンによる効果の差も考えられた。

署名

小林正樹

英語タイトル

Routine antibiotic use in preterm neonates: a randomised controlled trial.

著者名

Tagare A, Kadam S, Vaidya U, Pandit A.

雑誌名, 巻: 頁

Journal of Hospital Infection. 2010; 74: 332-336

日本語タイトル

早産児へのルーチンの抗生剤投与

目的

早産児へのルーチンの抗生剤投与の効果

研究デザイン

ランダム化比較検討試験

セッティング

西インド Pune の KEM 病院、40 床、年間入院数 1200 例以上の NICU、2008 年 2 月から 12 月の症例、封筒法、コンピューターによる割り付け、主治医はブラインド(下級医、看護スタッフはアンブラインド)

対象患者

在胎 37 週未満の早産児、生後 12 時間以内の入院例

除外は、破水 24 時間以上、母体発熱(分娩 3 日以内に 38°C 以上)、胎児ジストレス、陽圧換気以上の蘇生を要した例、6 時間以上の呼吸窮迫持続、人工換気例

暴露要因(介入・危険因子)

介入群(①アモキシシリン+アミカシン、出生時より 5 日間投与)と無治療群

症状として状態不良、体温異常、心拍数異常、低灌流、耐糖能異常、腹部膨満、呼吸窮迫、意識障害、痙攣の症状のうち 4 つ以上認めた場合、検査スクリーニングへ。検査スクリーニングでは、一般検血、CRP、血液培養を行い、以下のうち 2 つ以上(白血球<5000、好中球<1800、白血球左方移動(Band/total>0.2)、CRP>1.0)で臨床的敗血症と診断。

敗血症と診断された場合、介入群では抗生剤変更②ピペラシリン・タゾバクタム+アミカシン)、無治療群では①抗生剤開始。血液培養の結果によって抗生剤は変更。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム

敗血症の頻度

[2] 2 次アウトカム

血液培養陽性の率

死亡例、敗血症なし例、敗血症治療例

壊死性腸炎(NEC)例(Bell 2-3)

入院期間

結果

期間中 515 例の入院。対象はそのうち 140 例、介入群 69 例、コントロール群 71 例

臨床的敗血症の比率はコントロール群 18 例/71 例(25.4%)、介入群 22 例/69 例(31.9%)で有意差なし。敗血症の発症は主に生後 5 日以内。死亡、治療例、非治療例に有意差なし。

死亡例は両群 2 例ずつ、介入群 NEC2 例、コントロール群 NEC1 例、クレブシエラ敗血症 1 例。体重 1500g 未満に限っても、敗血症の発症は介入群 16/27(59.3%)、コントロール群 11/26(42.3%)で有意差なし、死亡例も介入群 2/27(7.4%)、コントロール群 1/26(3.8%)で有意差なし。1500g 以上でも敗血症の発症に両群間有意差なし。死亡例はコントロール群の 1 例のみ。臨床的敗血症 40 例のうち、血液培養陽性は 11 例。コントロール群における臨床的敗血症 18 例のうち、10 例(55.5%)で血液培養陽性。介入群における臨床的敗血症 22 例のうち、1 例(4.5%)のみが血液培養陽性(P=0.002)。入院期間は有意差なし。NEC の発症は両群合わせて 8.6%。介入群では 13%(9/69)、コントロール群では 4.2%(3/71)で、p=0.062 であり、P<0.05 とすると有意差はないが、介入群で多い傾向あり。

結論

抗生剤投与による介入とコントロール群の比較で、敗血症の発症、死亡率に有意差はなし。血液培養陽性例はコントロール群に多く有意差あり。NEC は介入群で多い傾向であったが有意差は

なし。

コメント

予防的抗生剤投与は敗血症の発症、死亡率の減少に寄与しない。ただし、本研究は、基本的に“low risk”に限った研究であり、注意が必要。しかも、“low risk”に限った研究であるにも関わらず、敗血症発症例、血液培養陽性例の頻度が高い点にも注意が必要である。NEC 発症が、抗生剤投与群で多い点についても注意が必要。

署名

小林正樹

英語タイトル

Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates.

著者名

Craft AP, Finer N, Barrington KJ.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2000; (1): CD001971.

日本語タイトル

未熟児の敗血症予防のためのバンコマイシン投与

目的

未熟児の遅発型敗血症予防のためのバンコマイシン投与の効果と安全性の評価

研究デザイン

システマティック・レビュー(ランダム化比較検討試験のメタ解析)

セッティング

5 編が条件に合致した。頸静脈栄養中の持続投与が 3 編、間欠投与が 2 編。

対象患者

1500g 以下、中心静脈カテーテル留置、頸静脈栄養施行の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

バンコマイシン予防投与としての間欠的静脈投与と持続投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

敗血症

CNS 敗血症

死亡率

NICU 入院期間

バンコマイシン投与総量

有害事象(聴力障害)

バンコマイシン投与後の培養

結果

いずれの研究においても、敗血症の発症率、CNS 敗血症の発症率いずれもバンコマイシン投与群で減少した。

敗血症全体の発症率は、バンコマイシン投与群で減少(リスク比 0.11, 95%信頼区間[0.05, 0.24])。CNS 敗血症の発症率も、バンコマイシン投与群で減少(リスク比 0.33, 95%信頼区間[0.19, 0.59])。CNS 敗血症への効果では、間欠投与と持続投与では間欠投与の方が効果が低かった(間欠投与でリスク比 0.49, 95%信頼区間[0.27, 0.90])に対して、持続投与でリスク比 0.07, 95%信頼区間[0.01, 0.52])。

死亡率は両群間で有意差なし(リスク比 0.79, 95%信頼区間[0.4, 1.58])。

NICU 入院期間については、2 編で言及あり。有意差なし。

聴力障害は、2 編で言及あり。一方では、両群で 1 例ずつの聴力障害あり、もう一方では、バンコマイシン投与群 0 例に対して、コントロール群で 3 例の聴力障害あり。

結論

バンコマイシン投与によって敗血症発症率は減少。ただし、死亡率、NICU 入院期間については有意差はなし。

コメント

ほぼ同じ条件の RCT5 編それぞれによって、ほぼ同等の結果が得られている。敗血症予防の効果については十分に期待できる。ただし、死亡率など、長期予後の改善までには至っておらず、有害事象、耐性などの問題もあるため、一律の予防投与を推奨するまでには至らないと考える。

署名

小林正樹

英語タイトル

Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis.

著者名

Mtitimila EI, Cooke RWI.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004; (4): CD004495.

日本語タイトル

新生児早発型敗血症の疑いの児に対する抗生剤投与レジメン

目的

早発型敗血症疑いの児に対する抗生剤投与における各レジメンの効果、有害事象の比較

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

関連文献 15 編中、条件に合致した文献の 2 編。対象は計 127 例。単剤と 2 剤併用の比較の研究。単剤同士、多剤併用同士の比較検討の研究はなかった。

対象患者

生後 48 時間までで出生週数に関係なく敗血症の疑いで治療施行された児

暴露要因(介入・危険因子)

静注抗生剤投与のレジメンによる比較

単剤投与と単剤投与の比較

単剤投与と多剤併用投与の比較

多剤併用投与と多剤併用投与の比較

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム

生後 28 日までの死亡率、退院までの死亡率、治療変更を要した初期治療無効例、耐性菌の出現

[2] 2 次アウトカム

有害事象、重複感染、耐性菌の保菌、NEC 発症、腎障害、聴力障害、肝障害、アナフィラキシー、入院期間

結果

生後 28 日目までの死亡率は、一つの研究では死亡例なし、もう一方の研究では 72 例中死亡例 8 例で、単剤群(Timentin)3 例、多剤併用群(PIPC+GM)5 例。両群間で有意差なし。トータルの退院死亡率は言及なし。初期治療無効による治療変更は、単剤群で 2 例、多剤併用群で 2 例で有意差なし。研究期間内に耐性菌の検出はなし。二次アウトカムについては言及ない。

結論

早発型敗血症が疑われる児への抗生剤投与については、十分な研究結果はない。

コメント

早発型敗血症疑いの児に有効な抗生剤の選択について、科学的根拠となりうる研究はないと考えた。

署名

小林正樹

英語タイトル

Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants.

著者名

Gordon A, Jeffery HE.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005; (3): CD004501.

日本語タイトル

新生児の遅発型敗血症が疑われる児への抗生剤投与のレジメン

目的

遅発型敗血症が疑われる新生児に対する抗生剤投与のレジメンの比較

研究デザイン

RCT のシステマティック・レビュー

セッティング

関連文献 13 編あったが、そのうちの 11 編は早発型と遅発型の区別なく除外。1 編は、ランダム化後の除外多く不適切と判断。1 編のみ採用。生後 48 時間以降の新生児 24 例に対する、βラクタム単剤と βラクタム+アミノグリコシドの比較。この研究では、ランダム化の方法が不明、二重盲検の方法などについても不明。

対象患者

生後 48 時間以降に抗生剤投与を要した遅発型敗血症疑いの新生児

暴露要因(介入・危険因子)

抗生剤投与レジメンの比較 下記 1)-4)それぞれの比較検討

レジメン 1)ベーターラクタム剤、2)βラクタム+アミノグリコシド、3)βラクタム+グリコペプチド、4)アミノグリコシド+グリコペプチド

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム

死亡率

敗血症性ショック(低血圧・凝固異常・アシドーシス)

神経発達予後(5 歳まで)

[2] 2 次アウトカム

抗生剤治療の有害事象(聴力障害、腎障害)、敗血症の合併症(骨髄炎、髄膜炎、NEC、水頭症)、治療無効例、真菌症の合併、耐性菌の出現(発症・保菌)、人工換気期間、入院期間、治療費結果

死亡例については 2 例、いずれも βラクタム+アミノグリコシドの群、有意差はなし(リスク比 0.17, 95%信頼区間[0.01,3.23])。敗血症性ショック、神経発達予後については評価不能。両群間で治療不応例については有意差なし。抗生剤耐性菌の発生はなし。その他、二次アウトカムについても評価不能。在胎週数、体重毎の再評価も不能。

結論

新生児遅発型敗血症疑い例に対する抗生剤投与における、効果的な抗生剤の選択については科学的根拠は示されない。βラクタム単剤と βラクタム+アミノグリコシドで有意差なし。

コメント

1 編の研究のみ、症例数も少なく、科学的根拠には不十分。

署名

小林正樹

英語タイトル

Short antibiotic prophylaxis for bacterial infections in a neonatal intensive care unit: a randomized controlled trial.

著者名

Auriti C, Ravà L, Di Ciommo V, Ronchetti MP, Orzalesi M.

雑誌名, 巻: 頁

Journal of Hospital Infection. 2005;59:292-298

日本語タイトル

NICU における短期間の抗生剤予防投与

目的

NICU における細菌感染予防目的の抗生剤短期投与の効果

研究デザイン

単一施設における RCT

セッティング

イタリア・ローマのバンビーノ・ゲス子供病院、20 床の NICU、7 か月間に 130 例の院外出生の入院、コンピュータによる割り付け、予防抗生剤は、アンピシリン+ネチルマイシン

対象患者

生後 4 週以内、在胎 32 週以下、2 日以上 NICU 滞在

リスクファクターありの児: 前期破水 24 時間以上、羊水混濁、母体発熱、母体白血球増多、母体尿路感染、出生時の白血球減少 (<5000) もしくは好中球減少 (<1750)、中心静脈カテ、気管内挿管、胸腔穿刺、初期蘇生あり。心疾患、染色体異常などの先天異常は除外。

暴露要因(介入・危険因子)

3 日間投与群(3 日間、血液培養陰性確認まで、12 時間ごと分 2 投与)と入院時 1 回投与群(入院時 1 回投与)

アンピシリン 100mg/kg/day

ネチルマイシン 5mg/kg/day (体重 < 1200g の児では 2.5mg/kg/day)

CBC、CRP(0/24/48/72)、血液培養、Cre、BUN、liver enzyme、尿検査(0/72)

VI(垂直感染) 出生後 48 時間以内

HAI(後天性感染) 出生後 48 時間以降

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1次アウトカム

感染症の発症率、VIの発症率、HAIの発症率

[2] 2次アウトカム

院内死亡率(感染に関連する死亡率、感染以外の原因での死亡)

結果

130症例が対象。3日投与群67例、1回投与群63例。

130症例中、感染症59例(45.4%)、HAI29例(22.3%)、VI30例(23.1%)。感染症の発症率は1回投与群よりも3日間投与群の方が低かった。VIでは、リスク比1.07、95%信頼区間[0.57,2.02]。HAIでは、リスク比0.66、95%信頼区間[0.34,1.28]。感染症全体では、リスク比0.84、95%信頼区間[0.58,1.23]であり、いずれも統計学的有意差なし。

感染症による死亡率は、両群間で有意差なし(リスク比0.94、95%信頼区間[0.24,3.06])。死亡率は、VIの児で、HAI、感染なしの児よりも高かった(VI vs HAI; 20% vs 3.4%, RR 5.80, 95%CI [0.74,45.26]、VI vs 感染なし; 20% vs 1.4%, RR 14.20, 95%CI [1.8,112.9])。HAIの有無で死亡率は2倍以上違うが、 χ^2 検定では有意差なし(1/29 3.4% vs 1/71 1.4%, RR 2.45, 95%CI [0.15,37.83])。

HAIの部位(敗血症、肺炎、尿路感染)は、両群で同様。有害事象は特になし。

結論

3日間投与群と1回投与群で、感染症、死亡率ともに3日投与群の方が低かったが、統計学的有意差はなかった。両群ともに有害事象を認めなかった。

コメント

全体に感染症の発症率が高い。両群間で短期予後を改善する効果の差は認めなかった。

署名

小林正樹

英語タイトル

Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants.

著者名

Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK Jr; NICHD Neonatal Research Network.

雑誌名, 巻:頁

Pediatrics. 2009; 123: 58-66

日本語タイトル

超低出生体重児において初期の経験的抗生剤投与の延長が壊死性腸炎(NEC)の発症増加と関係する

目的

初期の経験的抗生剤投与の期間と NEC 発症の関係についての考察

研究デザイン

後方視的コホート研究

セッティング

19 の新生児ネットワークセンター。

対象患者

超低出生体重児(出生体重 401-1000g)

1998 年 9 月 1 日から 2001 年 12 月 31 日、NICHD に入院した児。

除外基準は、早期死亡、24 時間以降の入院、先天奇形、早発型敗血症発症、など

EOS(早発型敗血症) 生後 3 日以内の血液培養陽性+5 日以上の治療

LOS(遅発型敗血症) 生後 3 日以降の血液培養陽性

暴露要因(介入・危険因子)

初期経験的抗生剤投与(生後 3 日目まで)と抗生剤投与延長(5 日間以上)の比較

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡、NEC

結果

対象の児は 5693 例、そのうち、1654 例が除外。4039 例が、先天奇形なく、5 日以上生存、早発型敗血症の発症なし、3 日間の抗生剤投与が施行され、検討対象となった。

4039 例中、3881 例(96%)で 2 剤併用治療が行われた。アンピシリン+ゲンタマイシンの組み合わせが最も多く、4039 例の 83%。初期経験的抗生剤投与の投与期間の中央値は 5 日。初期経験的抗生剤投与の投与期間中央値は施設間に差があり、3 から 9.5 日。全体の半分以上の児(4039 例中 2147 例 53%)が 5 日以上抗生剤投与を受けた。5 日以上抗生剤投与を受け、血液培養陰性の症例の比率は、施設内で 27-85%。

5 日以上抗生剤投与例の傾向は、在胎週数が若く、出生体重が少なく、黒人が多く、アプガースコアが低く、前期破水 4 時間以上の症例が多かった。

4039 例中 440 例(11%)が NEC と診断、そのうち、203 例(46%)は Bell stage 2a,2b,3a、237 例(54%)は 3b であった。4039 例中 658 例(16%)が生後 5 日以降に死亡し、919 例(23%)が死亡もしくは NEC 症例であった。死亡もしくは NEC 症例の多くが初期抗生剤投与の延長群で、その他の症例における抗生剤投与延長群よりも有意に多かった(61% vs 51%, $P < 0.001$)。NEC 単独、死亡単独でも同様の傾向であった。

多変量解析では、初期抗生剤投与の期間が長くなるほど、死亡もしくは NEC 症例、NEC 単独症

例は増加傾向となった。抗生剤投与が1日長くなるほどに NEC もしくは死亡のオッズは4%増となった。NEC 単独例ではさらに高く、7%増であった。死亡率でみると、16%増であった。NEC もしくは死亡例、死亡例では、抗生剤投与が5日以上になるとオッズの上昇を認めた。NEC 単独例でも同様の傾向は認めた。NNH(number needed to harm)は NEC もしくは死亡例で22例、死亡単独で21例、NEC 単独で54例であった。5日以上の抗生剤投与で、NEC もしくは死亡例はオッズ比 1.50、95%信頼区間[1.22,1.83]、NEC 単独でオッズ比 1.34、95%信頼区間[1.04,1.73]、死亡例でオッズ比 1.86、95%信頼区間[1.45,2.39]であった。抗生剤投与期間を7日以上、10日以上として検討したところ、傾向は同様ではあったが、相関は小さくなった。

結論

5日以上の抗生剤投与は、NEC もしくは死亡例の増加と相関した。

コメント

長期間の抗生剤投与と NEC の発症に相関がある可能性が示唆された。

署名

小林正樹

Clinical Question.30

英語タイトル

Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants.

著者名

Clerihew L, Austin N, McGuire W.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; (4): CD003850.

日本語タイトル

極低出生体重児において死亡率と罹患率を減らすための予防的抗真菌薬全身投与

目的

極低出生体重児において予防的抗真菌薬全身投与が死亡率と神経学的発達に与える影響について評価する。

研究デザイン

1. ランダム化もしくは偽ランダム化比較試験
2. クラスターランダム化比較試験

セッティング

アメリカ(4編)、イタリア(2編)、インド(1編)、場所不明(1編)においてランダム化比較試験がなされており、すべて単一施設研究4編、多施設研究3編であった(場所不明は除く)。研究発行年は1998～2007年であった。

対象患者

出生体重 1500g 未満の児。コロニー形成の有無は問わないが、試験開始時に侵襲的真菌感染が無いこと。

暴露要因(介入・危険因子)

予防的抗真菌薬全身投与(投与ルートは静注もしくは経腸)と、プラセボ、投薬なし、予防的抗真菌薬経口/局所投与、別種類の抗真菌薬、もしくは異なる投与方法同士の比較。

また次のサブグループでも評価した。

- ・1000g 未満の超低出生体重児
- ・試験開始時より真菌のコロニー形成をきたしていた児

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカム:

- 1) 退院前死亡
- 2) 神経学的発達(神経学的評価、発達指数、障害の分類、聴力障害、視力障害)
- 3) 下記の項目により診断された侵襲的真菌感染

- a. 無菌部位(脳脊髄液、血液、尿、骨もしくは関節、腹腔、胸腔)からの真菌の検出
- b. 病理解剖によって侵襲的真菌感染の所見があった
- c. 眼科医により確認された真菌性眼炎、網膜炎
- d. Renal fungal ball の腎臓超音波検査による確認

2 次アウトカム:

1) 抗真菌薬耐性真菌の出現: 試験の対象となっている児からの検出。もしくはクラスターランダム化比較試験の場合、同じ NICU に入院中の試験の対象となっていない児からの検出(試験終了後に NICU へ入院した児も含む)。

2) 抗真菌薬による有害事象: Stevens-Johnson 症候群などの発疹、腸に対する副作用、肝機能障害、腎機能障害、不整脈、血栓静脈炎、けいれん、アナフィラキシー

結果

8編が対象となった。8編中、2編が抄録のみであった。5編が予防的抗真菌薬全身投与と、プラセボもしくは投薬なしの比較であった。1編が予防的抗真菌薬全身投与と抗真菌薬経口/局所投与との比較であった。2編が予防的抗真菌薬全身投与の異なる投与方法での比較であった。

・対象患者 758人が対象。6編が極低出生体重児を、2編が超低出生体重児を対象とした。1編が真菌のコロニー形成がある児を対象としていた。

・介入

- 5編(656人)が予防的抗真菌薬(すべてフルコナゾール)静注とプラセボとの比較であった。

Cabrera2002 はフルコナゾール 6mg/kg とプラセボの比較、投与間隔の記載なし。最初は経

静脈投与し、点滴ルートが無くなったら経腸投与。投与期間は不明。

Kaufman2001 はフルコナゾール 3mg/kg とプラセボの比較、最初の 2 週間は 3 日毎、次の 2 週間は 2 日毎、最後の 2 週間は毎日投与。計 6 週間投与するか、点滴ルートが無くなるまで続けた。

Kicklighter2001 はフルコナゾール(6mg/kg もしくは 3mg/kg)と、プラセボとの比較。日齢 30 まで(1000g 未満の児は日齢 45 まで)2 日毎に投与した。最初は経静脈投与し、経腸栄養が確立したら経腸投与している。

Manzoni2007a はフルコナゾール(6mg/kg もしくは 3mg/kg)と、プラセボとの比較。日齢 30 まで(1000g 未満の児は日齢 45 まで)2 日毎に投与した。投与経路は不明。

Parikh2007 はフルコナゾール 6mg/kg とプラセボとの比較。最初の 1 週間は 3 日毎、その後 4 週間まで毎日投与した。最初は経静脈投与し、経腸栄養が確立したら経腸投与している。

●1 編(Violaris1998)(21 人)が予防的抗真菌薬(フルコナゾール 4mg/kg)全身投与と予防的抗真菌薬(nystatin 100000 単位/kg/日)経口/局所投与を比較した。日齢 5 に開始し、経口投与が確立するか、全身の真菌感染診断されるまで続けた。

●2 編(81 人)が異なる投与方法を比較した。1 編(Kaufman2005)は regimen A(フルコナゾール 3mg/kg を最初の 2 週間は 3 日毎、次の 2 週間は 2 日毎、最後の 2 週間は毎日投与)と regimen B(フルコナゾール 3mg/kg を週 2 回、6 週間投与)を比較した。別の 1 編(Manzoni2007b)は regimen A(フルコナゾール 3mg/kg を 48 時間毎、日齢 30 まで投与、ただし極低出生体重児は日齢 45 まで)と regimen B(フルコナゾール 6mg/kg を 48 時間毎、日齢 30 まで投与、ただし極低出生体重児は日齢 45 まで)を比較した。

・バイアスのリスク

対象となった研究は総合的に良い方法の質を保たれていた。多くの研究において割り付けの秘匿がなされていた。治療者、調査者、評価者は介入に対して盲検化されていた。フォローアップもしっかりなされていた。

・介入の効果

比較 1: 抗真菌薬全身投与 VS プラセボもしくは投薬なし

5 編、656 人が対象。

(1 次アウトカム)

退院前死亡: 4 編、645 人が対象。メタアナリシスでは[typical relative risk: 0.74 (95% confidence interval 0.51,1.09); typical risk difference: -0.04 (95%confidence interval -0.1, 0.01)]と退院前死亡に関しては統計学的有意差はなかった。異質性もなかった。

神経学的発達: 1 編、100 人が対象。平均 16 ヶ月の時点での発達の遅れや運動機能、感覚機能の障害の発症率に差はなかった。この所見は抄録のみの記載である

侵襲的真菌感染: 5 編、656 人が対象。メタアナリシスでは[typical relative risk: 0.48

(95% confidence interval 0.31, 0.73); typical risk difference: -0.09 (95% confidence interval -0.14, -0.03); number needed to treat: 11 (95% confidence interval 7,33)]とフルコナゾール投与群において統計学的に有意に侵襲的真菌感染を減少させた。異質性があった。

(2 次アウトカム)

抗真菌薬耐性真菌の出現: 3 編にて検討がなされていた。Kaufman2001 では 30 ヶ月の試験期間を通じて真菌のフルコナゾールに対する最小発育阻止濃度の変化を認めなかった。ただしこのデータはフルコナゾール群とプラセボ群を分けて検討していない。Klicklighter2001 では試験中と試験終了後 4 週間を通じて、真菌(*Candida albicans* のみしか検出されなかった)のフルコナゾールに対する最小発育阻止濃度に差を認めなかった(フルコナゾール群とプラセボ群の間の比較)。Manzoni2007a ではフルコナゾールに対する感受性は変化がなかったと記載されているが、抄録のみであった。

抗真菌薬の有害事象: 臨床的に重大な有害事象はなかった。また有害事象が原因で試験が中止されたこともなかった。

(サブグループでの検討)

・1000g 未満の超低出生体重児

Kaufman2001 は 1000g 未満の児のみの検討であった。侵襲的真菌感染を統計学的に有意差をもって減らしたが、退院前死亡は減らさなかった。Manzoni2007a は 1000g 未満の児のサブグループにおいて統計学的に有意に侵襲的真菌感染の発症率が低かった。ただし抄録のみの報告であり、数値データは示されていない。Kicklighter2001 は 1500g 未満の児の検討であり、超低出生体重児のサブグループ解析は不可能であった。

・試験開始時にコロニー形成をきたした児

Cabrera2002、11 例の報告のみであった。

比較 2: 抗真菌薬全身投与 VS 抗真菌薬経口/局所投与

(1 次アウトカム)

退院前死亡: 1 編、21 人が対象。[relative risk: 0.17 (95% confidence interval 0.01, 2.84); risk difference: -0.31 (95% confidence interval -0.62, 0.01)]と退院前死亡に関しては統計学的有意差はなかった。

侵襲的真菌感染: 1 編、21 人が対象。[relative risk: 0.17 (95% confidence interval 0.01, 2.84); risk difference: -0.31 (95% confidence interval -0.62, 0.01)]と侵襲的真菌感染に関して統計学的有意差はなかった。

(2 次アウトカム)

検討がなされていない。

(サブグループでの検討)

検討がなされていない。

比較 3:異なる種類の抗真菌薬同士の比較もしくは異なる投与方法での比較

2編、297人が対象。Kaufman2005(81人)は regimen A(フルコナゾール 3mg/kg を最初の2週間は3日毎、次の2週間は2日毎、最後の2週間は毎日投与)と、regimen B(フルコナゾール 3mg/kg を週2回、6週間投与)を比較。Manzoni2007b(216人)は regimen A(フルコナゾール 3mg/kg を48時間毎、日齢30まで投与、ただし極低出生体重児は日齢45まで)と、regimen B(フルコナゾール 6mg/kg を48時間毎、日齢30まで投与、ただし極低出生体重児は日齢45まで)を比較。

(1 次アウトカム)

退院前死亡: Kaufman2005 では[relative risk: 0.98 (95% confidence interval 0.34, 2.77); typical risk difference 0.00 (95% confidence interval -0.16, 0.15)]と統計学的有意差はなかった。Manzoni2007b では[relative risk: 1.08 (95% confidence interval 0.44, 2.61); typical risk difference 0.01 (95% confidence interval -0.07, 0.08)]と統計学的有意差はなかった。

神経学的発達: 検討がなされていない。

侵襲的真菌感染: Kaufman2005 では[relative risk 1.95 (95% confidence interval 0.18, 20.68); risk difference 0.02 (95% confidence interval -0.06, 0.11)]と統計学的有意差はなかった。Manzoni2007b では[relative risk 1.44 (95% confidence interval 0.33, 6.26); risk difference 0.01 (95% confidence interval -0.04, 0.11)]と統計学的有意差はなかった。

(2 次アウトカム)

抗真菌薬耐性真菌の出現: Kaufman2005 では、試験の最初の12ヶ月と次の12ヶ月を比較したところ、フルコナゾールの最小発育濃度に統計学的有意な差を認めなかった。Manzoni2007b では、フルコナゾールに対する感受性は変わらなかったと書かれているが、抄録のみのデータであった。

抗真菌薬の有害事象: 臨床的に重大な有害事象はなかった。また有害事象が原因で試験が中止されたこともなかった。

(サブグループでの検討)

・1000g 未満の超低出生体重児

Kaufman2005 は 1000g 未満の児のみの検討であった。Manzoni2007b は検討できるデータはなかった。

・試験開始時にコロニー形成をきたした児

検討できなかった。

治療関連

予防的抗真菌薬全身投与は極低出生体重児において侵襲的真菌感染を減らす証拠がいくつかあった。しかし現在のデータでは統計学的に有意に退院前死亡率を減らす根拠はなく、神経学的予後に関しても限られたデータしかなかった。投与量が少ない投与方法は投与量がそれよりも多

い投与方法と同じくらい侵襲的真菌感染を防ぐ効果を認めたが、95%信頼区間は幅広かった。

調査関連

もっと正確な評価を提供するために予防的抗真菌薬全身投与のランダム化比較試験が更に必要とされる。多くの予防的抗真菌薬全身投与を行っている新生児科医は、主にリスクファクターのある超低出生体重児や超早産児が真菌感染のリスクが強いと考えているので、超低出生体重児や超早産児に限定した試験やさらに体重の小さいもしくは早産の児を対象とした試験が適切であり、受け入れられるかもしれない。予防的抗真菌薬全身投与はプラセボや予防的抗真菌薬経口/局所投与と比較されるかもしれない。どのような試験でも侵襲的真菌感染に対する効果と同様に長期予後、特に後遺症なき生存を評価することを目標とすべきである。最後にランダム化比較試験が、予防投与の真菌薬剤耐性に与える効果を調べることに使用されるかもしれない。もしフルコナゾールの予防投与方法が広がるならば、薬剤耐性真菌の出現を探知する地方もしくは国を挙げた調査の必要性がある。

コメント

8編中6編が割り付けの秘匿、介入・結果の盲検化、フォローアップがなされていた。残り2編中1編も、割り付けの秘匿について言及がなかったものの介入・結果の盲検化、フォローアップがなされていた。症例数も多く、比較的質の高いシステマティックレビューといえる。

比較1に関しては予防的抗真菌薬全身投与は侵襲的真菌感染を減らす、死亡率は減らしておらず、短期予後の改善には至っていない。また長期的予後に関しては特に改善を認めず、また抄録のみのデータのため質が高いとは言えなかった。

比較2に関しては予防的抗真菌薬の全身投与と、経口/局所投与を比較していた。侵襲的抗真菌薬と死亡率の頻度は変わらず、経口/局所投与でも全身投与と同じ効果があるというエビデンスを示している。しかしながら症例数が小さく、長期的予後も検討されておらず、今後さらなる検討が期待される。

比較3は、異なる投与量、投与方法の比較であった。侵襲的真菌感染と死亡率に差はなく、少ない投与量でも効果は変わらないというエビデンスを示していた。ただし長期的予後の検討はなく、今後の検討が望まれる。

すべての研究を通して抗真菌薬による重大な副作用はみられなかった。ただしプラセボ群や投薬なし群よりも侵襲的真菌感染が少ないのに死亡率は変わらないため、なんらかの死亡率を上げる要因があるかもしれないが不明である。

抗真菌薬耐性真菌の出現は認めなかった。しかしこのシステマティックレビューの著者が言うように、長期間・広い範囲で予防投与を始めた場合には出現する可能性があり、厳重な注意が必要である。

署名

田仲健一

英語タイトル

A Multicenter, Randomized Trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates.

著者名

Manzoni P, Stolfi I, Pugni L

雑誌名, 巻:頁

N Engl J Med. 2007; 356: 2483-2495.

日本語タイトル

早産児に対するフルコナゾールの予防投与の多施設ランダム化試験

目的

早産児において、侵襲的カンジダ感染症は罹患率と死亡率が高い。そのため極低出生体重児における真菌のコロニー形成と感染に対するフルコナゾールの予防投与の効果を調べた。

研究デザイン

二重盲検多施設ランダム化比較試験。コンピューターを使ってランダム化した。

セッティング

イタリアの三次新生児センター8施設にて施行。2004年3月から2005年7月までの15ヶ月間。

対象患者

日齢3以前の1500g未満の極低出生体重児。

* 除外基準

両親の同意が得られない

肝機能障害がある(AST、ALTが正常値の3倍以上)

暴露要因(介入・危険因子)

6mg/kgのフルコナゾールを投与する群と3mg/kgのフルコナゾールを投与する群とプラセボ(1mlの生食)を投与する群とに1:1:1の割合でランダムに分けた。最初の2週間は3日ごとに、その後1日おきに、日齢30(1000g未満の時は日齢45)まで投与した。ただし退院になったり、真菌感染(疑いも含む)のため抗真菌剤の全身投与を開始した場合はその時点までとした。静注(ラインがあれば)、もしくは胃管より投与した。

毎週肝機能(AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン)を調べた。フルコナゾールと他の薬との相互作用をスクリーニングした。血液培養や尿培養(恥骨上穿刺もしくはカテーテルより採取。10000個/ml以上の菌が検出された場合、陽性とした)、髄液培養より検出された場合、侵襲性の真菌感染があると定義した。侵襲性の真菌感染はリポ化したアンホテリシンB静注にて治療した。

監視培養を投薬期間中毎週実施した。外耳道(出生時のみ)、便、胃内容物、鼻咽頭、気管内吸引物を対象とした。取り除いた外科的器具からも培養を提出した。また医師が必要と考えた箇所(皮膚や気管分泌物)からも採取した。出生時の外耳道培養、もしくは日齢1と2の間に採取した培養から真菌を検出したとき最初からコロニー形成を来たと定義した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカム:フルコナゾール投与(6mg/kg もしくは 3mg/kg)の、カンジダのコロニー形成と感染に対する予防効果

2 次アウトカム:下記の項目の発生率を調べた。

グラム陽性菌とグラム陰性菌による敗血症、壊死性腸炎、動脈管結紮術、凝固術が必要な未熟児網膜症、重症脳室内出血、気管支肺異形成、肝機能障害(予防投与前後で比較した)。

結果

・患者

少なくとも3日間生存した363人の極低出生体重児のうち、除外基準に引っかかった27人(内訳は、最初から肝機能障害を認めた3人、両親の同意を得られなかった12人、ランダム化に失敗した12人)を除外した。また不完全なデータの児(6mg/kg群3人、3mg/kg群3人、プラセボ群4人)、薬を誤投与した児(6mg/kg群2人、3mg/kg群1人)、プラセボの代わりにフルコナゾールを5回投与した1人の児の計14人をさらに除外した。計322人(6mg/kg群112人、3mg/kg群104人、プラセボ群106人)が対象となった。間違って6mg/kg群に分けられた4人(1.2%)が入っているが特に評価に影響を及ぼさなかった。32.2%のフルコナゾールが経口で投与されており、90.1%の児が経口と静注にて投与されていた。それぞれのグループで投与経路に違いはなかった。また患者背景にも差はなかった。酸素投与期間とステロイド投与期間はプラセボ群に比べてフルコナゾール群が有意に長かった(コルチコステロイド $P < 0.001$; 6mg/kg群 $\cdot P = 0.02$; 3mg/kg群、酸素 $P = 0.05$; 3mg/kg群)

・コロニー形成と侵襲的真菌感染

真菌のコロニー形成は6mg/kg投与群で9.8%に、3mg/kg投与群で7.7%に認めたのに対してプラセボ群では29.2%の児に認めた(6mg/kg群の比較、3mg/kg群の比較とも $P < 0.001$)。侵襲的な全身感染は6mg/kg投与群で2.7%に、3mg/kg投与群で3.8%に認めたのに対してプラセボ群では13.2%に認めた(6mg/kg群との比較では $P = 0.005$ 、3mg/kg群との比較では $P = 0.02$)。21人の侵襲的な感染を起こした真菌の種類は *C. albicans*(16人)、*C. parapsilosis*(2人)、*C. glabrata*(2人)、*C. tropicalis*(1人)、*C. guilliemondii*(1人)であった。侵襲的な全身感染を起こした児のうち最初からコロニー形成をきたしていたのはフルコナゾール投与群で7人中2人(28.6%)、プラセボ群で14人中4人(28.6%)であった。コロニー形成をきたした児の中で侵襲的な全身感染に移行したのは、45.2%であったプラセボ群と比べて6mg/kg群で27.3%($P = 0.47$)、3mg/kg群で50%($P = 1.0$)と有意差はなく、フルコナゾールにコロニー形成から侵襲的な全身感染を防ぐ効果はなかった。最初からコロニー形成をきたしていた人を除いて、コロニー形成後に侵襲的な全身感染に進行した児はフルコナゾール群で33%、プラセボ群で50%であった($P = 0.30$)。まとめると、フルコナゾール予防投与はコロニー形成($P < 0.001$)と真菌感染($P = 0.001$)を有意に減らすが、コロニー形成が侵襲的な真菌感染に移行するのは減らさなかった($P = 0.77$)。フルコナゾール予防投与はコロニー形成と侵襲的真菌感染を1000g未満の児(コロニー形成: $P = 0.001$ 侵襲的真菌感染: $P = 0.02$)、1000-1500gの

児(コロニー形成:P=0.001 侵襲的真菌感染:P=0.03)、750-1500g の児(コロニー形成:P<0.001 侵襲的真菌感染:P=0.007)において有意に減らした。750g 未満の児(16.7% vs 2.2%, P=0.07)と750-1000g の児(12.0% vs 3.7%, P=0.17)の侵襲的真菌感染は有意に減らなかったが、今回の研究はこの2つの集団の解析には力不足だった。

・死亡率

6mg/kg 群(8.0% P=0.81)、3mg/kg 群(8.7% P=1.0)とプラセボ群(9.4%)の死亡率に差はなかった。カンジダによる死亡は6mg/kg 群と3mg/kg 群では認めなかったが、プラセボ群では2人(1.9%)認めた。有意差はなかった(6mg/kg 群 P=0.23、3mg/kg 群 P=0.50)。

・フルコナゾール耐性真菌

C.krusei、*C.glabrata*、*C.guilliermondii* のコロニー形成率と感染率に各群間に有意差を認めなかった。6mg/kg 群と3mg/kg 群はそれぞれ3検体が検出された(*C.krusei*、*C.glabrata*、*C.guilliermondii* がひとつずつ)。プラセボ群からは2検体が検出された(2つとも *C.glabrata*)。

C.glabrata は6mg/kg 群とプラセボ群にそれぞれ1回ずつ侵襲的真菌感染を起こした(2人も生存した)。

・最小発育阻止濃度

調査中、フルコナゾールに対する最小発育阻止濃度(MIC₉₀=90%の菌の発育を阻止するのに必要な最小の濃度)は変化を認めず、フルコナゾールに対する感受性は保たれたままであった(*C.albicans* 0.125 to 2.0 ; *C.parapsilosis* 0.25 to 2.0)。 *C.glabrata* に対しても十分な感受性が続いた(コロニー形成した菌:MIC₉₀ 1、感染を起こした菌:MIC₉₀ 2と8)。検出されたすべての菌はアンホテリシン B(MIC₉₀ 0.125 to 1.0)とフルシトシン(MIC₉₀ 0.125 to 0.25)に対する感受性が保たれていた。

・二次アウトカム

敗血症、壊死性腸炎、凝固術が必要な未熟児網膜症、重症脳室内出血、気管支肺異形成、手術が必要な疾患(PDA ligation を含むなど重篤な疾患の発生数や退院時の日齢に有意差はなかった。フルコナゾールに関係した重大な副作用はなかった。有害事象、フルコナゾールに対する不耐性や他の薬との相互作用のために投薬を中止した人もなかった。生後4週間の時点でのフルコナゾール投与群ではASTとALTが増加していた。ASTはフルコナゾール投与群が16.8±11.0U/lであったのに対し、プラセボ群では13.1±10.0U/l(P=0.004)であった。ALTはフルコナゾール投与群が22.8±16.0U/lであったのに対しプラセボ群が19.5±11.0U/l(P=0.06)であった。これらの所見は生後6週間と退院時には認めなかった。生後4週間の時点でASTとALTが正常値の2倍以上に増加していたのはフルコナゾール投与群が4人だったのに対してプラセボ群にはいなかった(P=0.31)。同様にγ-GTPが正常値の2倍以上に増加していたのはフルコナゾール投与群が13人だったのに対しプラセボ群は6人であった(P=1.0)。生後6週間の時点でフルコナゾール投与群の3人(1人はASTが、2人はγ-GTPが増加)とプラセボ群の2人(2人ともγ-GTPが増加)が正常値の2倍以上に増加していた(5人とも以前は

正常値であった)。この異常は一時的で、退院時には認めなかった。肝機能や胆汁うっ滞の指標が正常値の3倍以上になった人はなく、臨床症状も認めず、治療を要した人もなかった。また高ビリルビン血症のため光線療法を行った人もなかった。

結論

フルコナゾール予防投与は、体重 1500g 未満の極低出生体重児のカンジダコロニー形成と侵襲的な感染症を減らす。しかしカンジダコロニー形成を減らすことによる利益は不明である。

コメント

322 症人と症人数の多い静注フルコナゾール予防投与の比較研究である。ランダム化はコンピューターにて行っており患者背景にも差はなく質の高いシステマティック・レビューである。静注フルコナゾール予防投与は明らかな副作用無く、また真菌のフルコナゾールに対する耐性を増やすことなく、カンジダのコロニー形成と侵襲的感染を減らしているというエビデンスを示している。しかしコロニー形成から侵襲的感染への進行を減らすことはできなかった。またカンジダ感染による死亡も有意に減らさなかった。長期的予後についての検討もなされていなかった。また 6mg/kg 投与と 3mg/kg 投与では統計学的検討はなされていないが、侵襲的真菌感染の頻度や死亡率には差を認めず、6mg/kg と 3mg/kg では効果に差がない可能性がある。静注フルコナゾール予防投与群の効果を調べるためにさらなる研究が待たれる。

署名

田仲健一

英語タイトル

Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants.

著者名

Austin N, Darlow BA, McGuire W.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009; (4): CD003478.

日本語タイトル

極低出生体重児における侵襲的真菌感染を防ぐための、予防的な非吸収抗真菌剤の経口もしくは局所投与

目的

極低出生体重児において、予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与が、侵襲性の真菌感染症の罹患率、死亡率と神経学的発達に与える効果を評価した。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティックレビュー。ただし偽ランダム化であったり、割り付けの秘

匿が無かったり、介入と結果の評価の盲検化がないことがあった。クラスターランダム化比較試験が含まれていた。

セッティング

トルコ(1 編)、アメリカ(1 編)、南アフリカ(1 編)、場所不明(1 編)においてランダム化比較試験がなされており、すべて単一施設研究であった(場所不明は除く)。研究発行年は 1992~2006 年であった。

対象患者

1500g 未満の極低出生体重児もしくは在胎 32 週未満の未熟児
(ただし 1750g 未満の児が対象である研究が 1 編あった)

暴露要因(介入・危険因子)

比較1: 予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与と、プラセボもしくは投薬なしとの比較

・Nystatin 100000 IU を経口で 8 時間ごと投与と投薬なしの比較

(投薬なし群は真菌のコロニー形成があれば Nystatin 100000 IU を経口で 8 時間ごと投与する)

・Nystatin 1ml を経口で 8 時間ごと投与と投薬なしの比較(期間は抜管後 1 週間まで)

・ミコナゾール 0.75ml を経口で 1 日 3 回投与とプラセボとの比較

比較2: 予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与と、予防的抗真菌薬全身投与との比較

・Nystatin 100000 単位/kg/日を口腔の両側に塗布とフルコナゾール 4mg/kg を経口で投与との比較(期間は日齢 5 から経腸栄養が確立するまでもしくは全身の真菌感染と診断されるまで)

比較3: 経口もしくは局所投与する非吸収性抗真菌薬同士の比較

研究なし

次のサブグループにおいても比較した。

1 28 週未満の未熟児もしくは 1000g 未満の超低出生体重児

2 真菌のコロニーが形成されている児

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1次アウトカム:

①下記の項目により診断された侵襲的真菌感染

a. 無菌部位(脳脊髄液、血液、尿、骨もしくは関節、腹腔、胸腔)からの真菌の検出

b. 病理解剖によって侵襲的真菌感染の所見があった

c. 眼科医により確認された真菌性眼炎、網膜炎

d. Renal fungal ball の腎臓超音波検査による確認

②退院前死亡

③神経学的発達(神経学的評価、発達指数、障害の分類、聴力障害、視力障害)

2次アウトカム:

- ① その他:人工呼吸期間、酸素投与期間、気管支肺異形成(修正36週の時点で酸素投与が必要)の頻度、未熟児網膜症の頻度、入院期間もしくはNICU滞在期間
- ② 抗真菌薬による有害事象や抗真菌薬投与中止するような毒性

結果

比較1: 予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与 VS プラセボもしくは投薬なし

3編、1605人が対象。

一次アウトカム:

・侵襲的真菌感染の発症率

メタ分析の結果はTypical RR 0.19 (95% CI 0.14, 0.27); $I_2 = 86\%$ 、Typical RD -0.19 (95% CI -0.22, -0.16), NNT 5 infants; $I_2 = 99\%$ であり、統計学的有意差を持って予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与が侵襲的真菌感染の頻度を減らしていた。しかし有意な異質性を伴っていた。

・退院前死亡

メタ分析の結果はTypical RR 0.88 (95% CI 0.72, 1.06); $I_2 = 0\%$ 、Typical RD -0.02 (95% CI -0.06, 0.01); $I_2 = 23\%$ であり、統計学的有意差をもって退院前死亡を減らさなかった。有意な異質性はなかった。

・神経学的発達

検討がなされていなかった

二次アウトカム:

・その他

a. 人工呼吸管理期間

2編、667人が対象。

メタ分析の結果はWMD 0.23 (95% CI -1.11, 1.56)days ($I_2 = 0\%$)であり、統計学的有意差を持って人工呼吸期間を減らさなかった。

b. NICU滞在期間

2編、667人が対象。

メタ分析の結果はWMD 0.12 (95% CI -4.46, 4.70)days ($I_2 = 0\%$)であり統計学的有意差を持ってNICU滞在期間を減らさなかった。

・サブグループ解析

1. 28週未満の未熟児もしくは1000g未満の超低出生体重児

1編349人が対象。侵襲的真菌感染はRR 0.12 (95% CI 0.06, 0.26); RD -0.27 (95% CI -0.35, -0.20)と統計学的有意差を持って減少した。死亡率はRR 1.07 (95% CI 0.51,

2.25); RD 0.01 (95% CI -0.05,0.06)と減少しなかった。

2. 真菌のコロニーが形成されている児
検討がなされていなかった。

比較 2 : 予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与 VS 予防的抗真菌薬全身投与
1 編 21 症例が対象。

・侵襲的真菌感染の発症率

RR では[5.79 (95%CI 0.35, 95.07)]と有意差を持って減少しなかったが、RDでは
[0.31(95% CI 0.02, 0.59); NNH 3]とボーダーラインで有意差を持って減少していた。

・退院前死亡

RR では[5.79 (95%CI 0.35, 95.07)]と有意差を持って減少しなかったが、RDでは
[0.31(95% CI 0.02, 0.59); NNH 3]とボーダーラインで有意差を持って減少していた。

* 研究に含まれるバイアス

Ozturk 2006 : ランダム化は乱数表によって行われている(試験と直接の関わりがない人が
行った)。介入と評価は盲検化されていなかった。投薬なし群のうち25%がコロニー形成に対する
治療として nystatin を投与されていたが、これらも投薬なし群として評価された。

Sims 1988 : 偶数と奇数での割り振りや患者番号で割り振っており割り付けの秘匿はなされ
ていなかった。介入と結果は盲検化されていなかった。フォローアップは十分になされていた。

Wainer 1992 : ランダム化、介入、結果の評価は盲検化されていなかった。フォローアップは
十分になされていた。

Violaris1998 : ランダム化の方法、介入と結果の評価の盲検化は書かれていなかった。抄録
のみが公表されており、それ以上の情報獲得は難しかった。

結論

治療関連

利用できる試験データは、診療を導くのに不十分であった。3編のメタ分析は、非吸収性抗真菌薬
の経口もしくは局所投与が侵襲的真菌感染のリスクを減らすとの結果であったが、試験方法の弱
点がこの所見の妥当性と適応性を制限している。

調査関連

もっと強い妥当性と正確な評価を提供するために予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所
投与のランダム化比較試験が更に必要とされる。多くの予防的抗真菌薬を使っている新生児科
医は主にリスクファクターのある超低出生体重児や超早産児が真菌感染のリスクが強いと考えて
いるので、超低出生体重児や超早産児に限定した試験やさらに体重の小さいもしくは早産の児を
対象とした試験が適切であり、受け入れられるかもしれない。どのような試験でも侵襲的真菌感染
に対する効果と同様に長期予後、特に後遺症なき生存を評価することを目標とすべきである。

コメント

症例数の多いシステマティックレビューではあるが、ランダム化や盲検化に不備があり、質が高いとは言えない。また侵襲的真菌感染は減るものの、退院前死亡率は減らしておらず短期予後の改善には寄与していない。また長期的予後に関しては検討がなされていなかった。このシステマティックレビューをもって予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与を論じるのは難しい。

署名

田仲健一

英語タイトル

Comparison of Fluconazole and Nystatin Oral Suspensions for Prophylaxis of Systemic Fungal Infection in Very Low Birthweight Infants.

著者名

Violaris K, Carbone T, Bateman D, Olawepo O, Doraiswamy B, Corte ML.

雑誌名, 巻: 頁

Amer J Perinatol. 2010; 27(1): 73-78

日本語タイトル

極低出生体重児における全身的真菌感染の予防のための、フルコナゾール投与と予防的 nystatin 懸濁液投与の比較

目的

極低出生体重児における全身的真菌感染の予防の目的で、フルコナゾール投与と予防的 nystatin 懸濁液投与で効果と安全性を比較検討する。

研究デザイン

前方視的ランダム化試験。ランダム化はコンピューターで行った。

セッティング

1997年3月から1998年9月までアメリカで行われた。

対象患者

1500g未満の早産児80人。

* 除外基準

循環動態が不安定な児、重篤な先天奇形を持つ児、肝機能異常がある児は対象から除外した。

暴露要因(介入・危険因子)

生後1週間以内(日齢3-7)にフルコナゾール予防投与群(4mg/kg、1日1回、経口投与)もしくは nystatin 予防投与群(1ml=100000単位、6時間毎、口腔の両サイドに塗布)にわけると。経腸栄養が確立されるまで続けられる。

全血球数、血小板数、電解質、BUN、血清クレアチニン、血糖、肝機能、血液培養、尿培養を試験開始時とその後 1 週間毎に提出する。

・試験の中止基準

侵襲的真菌感染(定義は血液培養、髄液培養、尿培養から真菌が検出されること)と診断されたら、予防投与を中止し、アンホテリシン B による治療を開始する。

肝機能検査にて肝酵素が 2 倍以上に上昇したり、壊死性腸炎や腸穿孔のために経口投与ができなくなれば抗真菌薬予防投与を中止する。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1次アウトカム:

①下記の項目により診断された侵襲的真菌感染

- e. 無菌部位(脳脊髄液、血液、尿、骨もしくは関節、腹腔、胸腔)からの真菌の検出
- f. 病理解剖によって侵襲的真菌感染の所見があった
- g. 眼科医により確認された真菌性眼炎、網膜炎
- h. Renal fungal ball の腎臓超音波検査による確認

②退院前死亡

③神経学的発達(神経学的評価、発達指数、障害の分類、聴力障害、視力障害)

2次アウトカム:

- ③ その他:人工呼吸期間、酸素投与期間、気管支肺異形成(修正 36 週の時点で酸素投与が必要)の頻度、未熟児網膜症の頻度、入院期間もしくは NICU 滞在期間
- ④ 抗真菌薬による有害事象や抗真菌薬投与中止するような毒性

結果

参加基準を満たした児のうち 45 人が両親の同意を得られなかったり、除外基準を満たしたため試験から除外された。38 人が経口フルコナゾール群(group I)に、42 人が経口 nystatin 群(group II)に分けられた。出生体重、在胎週数、真菌のコロニー形成と真菌の全身感染のリスクファクターなどの患者背景に差はなかった。9 人が試験の中止基準を満たし予防投与が中止された(group I :3 人、内訳はすべて壊死性腸炎。group II :6 人、内訳は壊死性腸炎 4 人、腸穿孔 1 人、黄色ブドウ球菌による敗血症 1 人)。試験は壊死性腸炎の頻度や死亡率が増加したため 80 人が対象となった時点で中止となった。

・真菌の全身感染

Group I は 2 人(5.3%)に発症したのに対して group II は 6 人(14.3%)であった。統計学的有意差はなかった(relative risk, 0.37; 95% confidence interval, 0.08 to 1.72)。8 人のうち 7 人が *Candida albicans*、残り 1 人(group II)が *Candida krusei* が尿培養から検出されていた。

・死亡

Group I は死亡者はいなかった。Group II は 6 人死亡した。P=0.03 と統計学的有意差を認

めた。死亡者の内訳は敗血症 2 人、壊死性腸炎もしくは特発性腸穿孔 4 人であり、真菌感染による死者はいなかった。

・その他

直接ビリルビン値、AST、ALT、敗血症発症、尿路感染発症、壊死性腸炎発症、腸穿孔発症は両群間で差はなかった。ただしグラム陽性球菌による敗血症が group II で 20 人(48%)に発症していたのに対して、group I が 10 人(26%)と少なかった(統計学的有意差はなかった)。また嘔吐、下痢、発疹などの副作用や全血球数、電解質、BUN、血清クレアチニン、血糖、肝機能などの検査異常の報告は両群共になかった

患者の登録は試験が完了する前に終わった。真菌の全身感染の割合が 15%から 5%へ落ちる仮説を探知するのに十分な症例数ではなかった。

結論

上記の結果は真菌の全身感染を予防することにおけるフルコナゾールと nystatin の相対的な効果について何らかの結論をつけることはできないが、nystatin グループにおける死亡率の高さは nystatin に対する相対的な安全性に疑問を投げかける。

コメント

異なる抗真菌薬同士でのランダム化比較研究である。80 症例と症例数は多くはない。ランダム化はコンピューターにて行っており患者背景にも差はないが、盲検化はできていない。フルコナゾール群とナイスタチン群では統計学的有意差はないもののナイスタチン群の方が 3 倍近く真菌の全身感染が多かった。さらに対象数の多い研究が待たれる。また両群共真菌感染による死亡はなかったが、ナイスタチン群のみにその他の原因の死亡を認めた。ナイスタチンに短期的予後を悪化させる有害事象がある可能性がある。また長期的予後に関しては検討がなされていなかった。さらなる研究が待たれる。

署名

田仲健一

英語タイトル

Systemic antifungal drugs for invasive fungal infection in preterm infants.

著者名

Clerihew L, McGuire W.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004; (1): CD003953.

日本語タイトル

早産児の深在性真菌感染に対する抗真菌薬全身投与

目的

深在性真菌感染が疑われるもしくは診断された早産児において、新しい抗真菌薬と旧来から使用されていたアンホテリシン B を比較し、死亡率と神経発達の障害の頻度について調査した。

研究デザイン

1. ランダム化もしくは偽ランダム化比較試験
2. クラスターランダム化比較試験

セッティング

南アフリカ(1 編)において多施設ランダム化比較試験がなされていた。研究発行年は 1996 年であった。

対象患者

深在性真菌感染と診断、もしくは疑われた在胎 37 週未満の児
暴露要因(介入・危険因子)

1. アンホテリシン B
2. リポソーム化されたアンホテリシン B
3. アゾール系抗真菌薬(フルコナゾールなど)
4. アンホテリシン B+5-フルオロサイトシン

上記の抗真菌薬を比較した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカム:

1 退院前死亡

2 神経学的発達

2 次アウトカム:

1 治療の中止を必要とする重大な有害事象(肝機能障害、腎機能障害、消化管に関する障害、低カリウム血症、不整脈、発疹、けいれん、アナフィラキシー)

2 耐性菌の出現

結果

1 次アウトカム

1 編、24 人が対象。フルコナゾールとアンホテリシン B(真菌性髄膜炎がある場合には 5-Fluorocytosine を併用)を比較していた。フルコナゾール群では 11 人中 3 人が、アンホテリシン B 群では 10 人中 4 人が死亡していた【リスク比 0.68(95%信頼区間 0.20, 2.33), リスク差 -0.13(95%信頼区間 -0.53, 0.27)】。長期予後の検討はなかった

2 次アウトカム

●有害事象の報告はあったが、治療を中止させるほどでは無かった。

・肝機能障害:フルコナゾール群とアンホテリシン B 群間の血清 γ -GTP、AST、ALT

値に有意差はなかった。

・血栓性静脈炎:フルコナゾール群は1人が、アンホテリシンB群は5人が、皮膚に膿瘍ができる程度の血栓性静脈炎を起こした。リスク比では有意差は無かったが、リスク差では有意差をもってアンホテリシンB群が多かった【リスク比 0.17 (95%信頼区間 0.02, 1.24), リスク差 -0.38 (95% 信頼区間 -0.71, -0.05)】。

・消化管に関する障害:フルコナゾール群で1人に重度の嘔吐を認めた。しかし、この症例では分枝鎖アミノ酸の代謝異常があった。

- 耐性菌の報告はなかった。

結論

このような小規模の一研究では死亡率や神経学的長期予後を改善する、より良い抗真菌薬を決めるには不十分である。新しい抗真菌薬とアンホテリシンBを比較した、さらに大規模なランダム化比較試験が望まれる。さらなる研究が抗真菌薬の手に入れやすさや、費用対効果を明らかにするかもしれない。

コメント

1編のみの検討であり、ランダム化の詳細は記載が無く、盲検化は不十分であった。質の高いシステマティックレビューとはいえない。

フルコナゾールとアンホテリシンBを比較した研究であった。治療効果に有意さはなかった。有害事象ではアンホテリシンB群に血栓性静脈炎を起こしやすい傾向を認めた。

上記のように、この研究ではより良い抗真菌薬を決める質の高いエビデンスを示せていないと考えた。さらなる大規模な、他の抗真菌薬を対象とした研究が望まれる。

署名

田仲健一

Clinical Question.31

英語タイトル

Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants.

著者名

Ohlsson A, Lacy J.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2010; (5): CD000361

日本語タイトル

早産児や低出生体重児の感染予防に対する免疫グロブリンの静脈内投与について

目的

早産児や低出生体重児の院内感染予防に対する免疫グロブリンの静脈内投与の効果と安全性を評価する

研究デザイン

システマティック・レビュー(対象研究は RCT)

セッティング

対象患者

37 週未満の早産児または 2500g未満の低出生体重児

暴露要因(介入・危険因子)

細菌/真菌感染を予防するために IVIG 治療を行った群とコントロール群(プラセボまたは無治療)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム

1 回または何回かの敗血症の発症

[2] 2 次アウトカム

1.あらゆる重篤な感染症

2.壊死性腸炎

3.あらゆる原因での死亡

4.感染による死亡

5.入院期間

6.BPD の発症

7.IVH の発症

8.3 または 4 度の IVH の発症

9.副反応

結果

一次アウトカム

比較1: IVIG 群対プラセボまたは無治療群

1 回または何回かの敗血症の発症(Outcome1.1)

10 編の研究(n=3957) すべての研究を併せると、介入群で敗血症が有意に減少した(治療群 14.5% vs プラセボ群 17.2%, リスク比 0.85, 95%信頼区間[0.74, 0.98], リスク差 -0.03, 95%信頼区間[-0.05, 0.00, NNT 33])。統計学的に有意な研究間の不均一性があった(p=0.02, I²=54%)。

1 回または何回かのあらゆる重症感染症の発症(Outcome1. 2)

16 編の研究(n=4986) すべての研究を併せると、介入群で重症感染症が有意に減少した(治療群 17.7% vs プラセボ群 21.7%, リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.74, 0.98], リスク差 -0.04, 95%信頼区間[-0.06, -0.02], NNT 25, 95%信頼区間[17, 50])。統計学的に有意な研究間の不均一性があった(p=0.01, I2=50% (RR), p=0.0006, I2=62%(RD))。

1 回または何回かの壊死性腸炎の発症(Outcome1. 3)

7 編の研究(n=4081) すべての研究を併せると、治療群とプラセボ群の間に NEC 発症率は有意差を認めなかった。(治療群 9.2% vs プラセボ群 8.5%, リスク比 1.08, 95%信頼区間[0.89, 1.32], リスク差 0.01, 95%信頼区間[-0.01, 0.02])。相対リスクは統計学的に有意な研究間の不均一性がなかった(p=0.14, I2=38%)が、リスク差では不均一性があった(p=0.05, I2=52%)

死亡率(あらゆる原因)(Outcome1. 4)

15 編の研究(n=4125) すべての研究を併せると、治療群とプラセボ群の間に死亡率は有意差を認めなかった。(治療群 10.5% vs プラセボ群 12.0%, リスク比 0.89, 95%信頼区間[0.75, 1.05], リスク差 -0.01, 95%信頼区間[-0.03, 0.01])。相対リスク、リスク差ともに統計学的に有意な研究間の不均一性がなかった(p=0.22, I2=21%(RR), p=0.15, I2=28%(RD))。

感染による死亡率(Outcome1. 5)

10 編の研究(n=1690) 全体的な統計では、治療群とプラセボ群の間に感染による死亡率は有意差を認めなかった。(治療群 4.8% vs プラセボ群 6.0%, リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.56, 1.22], リスク差 -0.01, 95%信頼区間[-0.03, 0.01])。相対リスク、リスク差ともに統計学的に有意な研究間の不均一性がなかった(p=0.11, I2=40%(RR), p=0.08, I2=42%(RD))。

入院期間(Outcome1. 6)

8 編の研究(n=3562) 全ての研究で、予防的 IVIG は入院期間を短縮させなかった。全体の加重平均差は-2.1 日(95%信頼区間[-4.5, 0.3])。相対リスク、リスク差ともに統計学的に有意な研究間の不均一性がなかった(p=0.67, I2=0%(RR,RD))。

BPD の発症(Outcome1. 7)

BPDの定義やデータが不十分であったが、小規模の研究ではBPDが増える傾向にあるとの結果であった。(治療群 24.1% vs プラセボ群 15.7%, リスク比 1.55, 95%信頼区間[0.85, 2.84], リスク差 0.09, 95%信頼区間[-0.03, 0.20])。相対リスク、リスク差ともに統計学的に有意な研究間の不均一性がなかった(p=0.95, I2=0%(RR), p=0.74, I2=0%(RD))。

あらゆる程度の IVH(Outcome1. 8)

4 編の研究(n=3176) 予防的 IVIG は IVH の発症に関して統計学的に有意な効果をもたらさなかつ

た。(治療群 17.4% vs プラセボ群 17.1%, リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.88, 1.19], リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.02, 0.03])。相対リスク、リスク差ともに統計学的に有意な研究間の不均一性がなかった($p=0.39$, $I^2=0.9\%$ (RR), $p=0.39$, $I^2=0.6\%$ (RD))。

3 または 4 度の IVH(Outcome1. 9)

2 編の研究($n=3000$) (治療群 13.6% vs プラセボ群 13.4%, リスク比 1.01, 95%信頼区間[0.85, 1.21], リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.02, 0.03])。相対リスク、リスク差ともに統計学的に有意な研究間の不均一性がなかった($p=0.09$, $I^2=65\%$ (RR), $p=0.08$, $I^2=68\%$ (RD))。

すべての研究で、治療群では血清 IgG は上昇していた。

どの研究でも、IVIg の副作用は報告されなかった。

結論

IVIg は 3-4%の敗血症や他の重症感染症の発症を減少させるが、死亡率や罹患率(NEC、IVH、入院期間)の減少には関与しない。予防的 IVIg は短期の重篤な副作用との関連性はない。予防的 IVIg を使用するという決定は、費用や臨床的な結果に対する価値に依存する。

早産児かつ/または低出生体重児で院内感染を減らすために、以前に研究された IVIg 製剤の有効性を検証する更なる RCT を正当化する理由がない。

これらのメタ分析の結果から、基礎科学者や臨床家は院内感染を予防する他の方法を追求することを促進すべきである。

コメント

署名

大橋 敦

英語タイトル

Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates.

著者名

Ohlsson A, Lacy J.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2010; (3): CD001239

日本語タイトル

感染症が疑われたまたは後に感染症が証明された新生児に対する免疫グロブリンの静脈内投与

について

目的

第1の目的

感染症が疑われた新生児における死亡率や罹患率に対する IVIG の有効性を評価する

第2の目的

エンリー時に感染症が疑われ、後に感染症が確認できた新生児の死亡率や罹患率に対する IVIG の有効性を評価する

研究デザイン

システマティック・レビュー(対象研究は RCT)

セッティング

対象患者

日齢 28 未満の新生児

暴露要因(介入・危険因子)

日齢 28 未満に細菌感染や真菌感染が疑われ IVIG 治療を行った群とコントロール群(プラセボまたは無治療)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム

最初の入院期間中のあらゆる原因による死亡率

[2] 2 次アウトカム

二次アウトカム

1.入院期間(成熟児)

2.入院期間(早産児)

3.長期の精神運動発達

4.成長

5.幼児期の感染回数の増加

6.副作用

結果

比較1:感染疑い例に対する IVIG とプラセボまたは無治療

あらゆる原因による死亡率(Outcome 1.1)

7 編の研究(n=378) 死亡率は統計学的に有意に減少した(治療群 14.4% vs プラセボ群 25.1%, リスク比 0.58, 95%信頼区間[0.38, 0.89], リスク差 -0.10, 95%信頼区間[-0.03, -0.18], NNTB 10, 95%信頼区間[6, 33])。統計学的に有意な研究間の不均一性はなかった(I²=0%)。

入院期間(主に早産児)(Outcome 1.2)

1 編の研究 統計学的に有意に入院期間を減少させた(平均差-3.77 日, 95%信頼区間[-6.6, -0.94])。

比較 2: 感染証明例に対する IVIG とプラセボまたは無治療

あらゆる原因による死亡率(Outcome 2.1)

7 つの RCT(n=262)が対象 IVIG 治療により死亡率は統計学的に有意に減少した(治療群 10.9% vs プラセボ群 20.3%, リスク比 0.55, 95%信頼区間[0.31, 0.98], リスク差 NNT は演算できず)。統計学的に有意な研究間の不均一性はなかった(I²=0%)。

入院期間(主に正産児)(Outcome 2.2)

3 編の研究(n=123) 重篤な感染症を有する正産児の入院期間を有意に減少させた(加重平均差 -3 日, 95%信頼区間[-5.7, -0.3]) 統計学的に有意な研究間の不均一性があった(p=0.007, I²=80.0%)

入院期間(主に早産児)(Outcome 2.3)

2 編の研究(n=51) IVIG 治療は入院期間を減少させなかった(加重平均差 1.39 日, 95%信頼区間[-12.18, 14.96]) 統計学的に有意な研究間の不均一性はなかった(I²=0%)

2 歳時の精神運動発達遅延(Outcome 2.4)

1 編の研究(n=29) 2 群間で有意な差は認めなかった(リスク比 1.22, 95%信頼区間[0.12, 11.95])

2 歳時の 3rd centile 未満の成長(体重、身長、頭囲)(Outcome 2.5)

1 編の研究(n=29) 2 群間で有意な差は認めなかった(リスク比 0.92, 95%信頼区間[0.18, 4.65])

2 歳までの感染回数の増加

1 編の研究(n=29) 2 群間で有意な差は認めなかった(リスク比 0.41, 95%信頼区間[0.08, 2.07])

血清 IgG 値

測定した 7 編の研究では血清 IgG が増加していた

結論

感染症が疑われた新生児や後に感染が証明された新生児に対する IVIG は死亡率を減少させ、

感染疑いの早産児の入院期間と後に感染が証明された重篤な感染症を有する正期産児の入院期間を有意に減少させた。しかし、後に感染が証明できた早産児の入院期間や 2 歳時の精神運動発達遅延・身体発育には差を認めなかった。

コメント

署名

大橋 敦