

周産期医療の質と安全の向上のための研究

『根拠に基づく標準的治療の考え方(周産期診療ガイドライン)』

平成 23 年 7 月 19 日版

## 緒言

2004年度厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高い医療ケアを提供する「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究(主任研究者:藤村正哲、分担研究者:楠田 聡)において、出生体重が1500g以下でお生まれになった赤ちゃんを対象とした周産期母子医療センターネットワークデータベースの解析によって、極低出生体重児の死亡や後遺症に影響する6つの専門分野を抽出しました。6つの専門分野というのは、①母体ステロイド投与、②新生児蘇生法、③呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療、④未熟児動脈管開存症の予防と治療、⑤栄養管理、⑥新生児感染症の予防と治療になります。

これらの専門分野に関して、根拠に基づく標準的治療の考え方(周産期診療ガイドライン)の作成に取り組んでまいりました。この診療ガイドラインは指定研究の介入に含まれるワークショップを踏まえて作成されています。つまり、『臨床現場で浸透しやすく、我が国の周産期医療の治療成績のボトムアップに繋がるような、質の高い科学的根拠のある内容で、1つの分野につき30分程で講義できる内容』で作成しております。この内容を聞いた介入施設の皆様がこれを基に改善行動計画を立てられるような(立てやすいような)内容で作成しております。介入施設のNICUスタッフの皆様に受け入れられるよう、科学的根拠が高く、予後に影響するものを厳選し、推奨同士の整合性も考慮して作成しております。

また、EBM(Evidence Based Medicine)の手法に沿って作成しており、公平で、透明性のある、浸透度の深いものが完成できるよう、デルフィー変法による総意形成会議および意見公募を行い作成しているのも本ガイドラインの特徴のひとつになります。

本ガイドラインは、一般的な診療ガイドラインと趣向が異なることを留意して皆様の日常診療に役立てていただけることを願います。

## ガイドライン作成協力者一覧

	地域	所属	職種
池田智明	大阪	国立循環器病研究センター	医師
諫山哲哉	大阪	大阪府立母子保健総合医療センター	医師
板橋家頭夫	東京	昭和大学	医師
臼田東平	新潟	新潟大学	医師
大橋 敦	大阪	関西医科大学	医師
甲斐明彦	大阪	愛染橋病院	医師
金井祐二	福島	福島県立医科大学	医師
北島博之	大阪	大阪府立母子保健総合医療センター	医師
久保隆彦	東京	国立成育医療研究センター	医師
小谷 牧	京都	京都第一赤十字病院	医師
小林正樹	北海道	札幌医科大学	医師
斎藤朋子	神奈川	神奈川県立こども医療センター	医師
佐々木禎仁	大阪	国立循環器病研究センター	医師
杉浦崇浩	静岡	静岡済生会病院	医師
諏訪敏幸	大阪	大阪大学生命科学図書館	図書館員
田仲健一	神奈川	神奈川県立こども医療センター	医師
田村明子	鳥取	鳥取県立中央病院	医師
千葉洋夫	宮城	仙台赤十字病院	医師
徳増裕宣	鹿児島	鹿児島市立病院	医師
豊島勝昭	神奈川	神奈川県立こども医療センター	医師
西田俊彦	東京	東京医科歯科大学	医師
細野茂春	東京	日本大学	医師
増谷 聡	埼玉	埼玉医科大学	医師
増本健一	東京	東京女子医科大学	医師
三ツ橋偉子	大阪	大阪府立母子保健総合医療センター	医師
南 宏尚	大阪	愛仁会高槻病院	医師
森臨太郎	東京	東京大学	医師
山口直人	神奈川	神奈川県立こども医療センター	医師
横山岳彦	愛知	名古屋第二赤十字病院	医師

(50 音順、敬称略、所属はガイドライン作成時のもの)

## 総意形成会議パネリスト一覧

	地域	所属	職種
荒堀仁美	大阪	大阪大学医学部附属病院	新生児科医
諫山哲哉	大阪	大阪府立母子保健総合医療センター	新生児科医
石川 薫	愛知	名古屋第一赤十字病院	産科医
宇都宮剛	兵庫	神戸市立医療センター中央市民病院	小児科医
及川朋子	東京	東邦大学大森病院	看護師
大木康史	群馬	群馬大学	新生児科医
大城 誠	愛知	名古屋第一赤十字病院	小児科医
大槻克文	東京	昭和大学	産科医
岡崎弘美	新潟	長岡赤十字病院	看護師
小澤未緒	東京	東京大学大学院医学系研究科	看護師
垣内五月	東京	成育医療センター	新生児科医
樺山知佳	鹿児島	鹿児島市立病院	新生児科医
釜本智之	奈良	奈良県立医科大学附属病院	新生児科医
河田宏美	大阪	愛仁会高槻病院	看護師
川戸 仁	千葉	旭中央病院	新生児科医
神田洋	福岡	久留米大学	新生児科
北野裕之	石川	石川県立中央病院	小児科医
木原裕貴	広島	県立広島病院	新生児科医
久保隆彦	東京	国立成育医療センター	産科医
齋藤慎子	北海道	浦河赤十字看護専門学校	患者家族/助産師
佐々木禎仁	大阪	国立循環器病研究センター	産科医
佐藤 尚	新潟	新潟市民病院	新生児科医
佐藤美保	神奈川	横浜市大センター病院	新生児科医
下風朋章	山形	山形済生病院	新生児科医
白井憲司	静岡	聖隷浜松病院	新生児科医
須藤美咲	栃木	自治医科大学附属病院	看護師
高原賢守	兵庫	兵庫県立塚口病院	小児集中治療科医
高見 剛	東京	東京医科大学	新生児科医
當間紀子	東京		患者家族
中田裕生	高知	高知医療センター	小児科医

	地域	所属	職種
林 和俊	高知	高知医療センター	産科医
羽山陽介	岡山	倉敷中央病院	新生児科医
廣間武彦	長野	長野県立こども病院	新生児科医
盆野元紀	三重	三重中央医療センター	新生児科医
南宏次郎	千葉	船橋中央病院	産科医
宮田昌史	愛知	藤田保健衛生大学	小児科医
宗像 俊	東京	日本大学	新生児科医
村澤裕一	神奈川		患者家族
森崎菜穂	東京	都立小児医療センター	新生児科医
山口解冬	静岡	静岡てんかん・神経医療センター	小児科医
渡辺達也	宮城	東北大学病院	新生児科医

(50 音順、敬称略、所属はガイドライン作成時のもの)

## 推奨一覧

※【】内は推奨グレードを示す。

1.母体ステロイド投与		
<b>CQ.1</b>	どのような状況において切迫早産の母体ステロイド投与が奨められるか？	
推奨 1	1 週間以内に早産が予想される妊娠 34 週までの妊婦に対してステロイド投与は奨められる。	【A】
推奨 2	妊娠 26 週未満の切迫早産であっても母体ステロイド投与は奨められる。	【B】
推奨 3	24 時間以内に出産が予想される状況であったとしても、切迫早産の母体ステロイド投与は奨められる。	【A】
推奨 4	破水があっても切迫早産の母体ステロイド投与は奨められる(妊娠 32 週まで)。	【A】
推奨 5	妊娠高血圧症候群の重症化に十分に留意すれば、妊娠高血圧症候群があっても切迫早産の妊婦へのステロイド投与は奨められる。	【A】
<b>CQ.2</b>	早産が予想される場合に奨められる母体ステロイドの種類、投与量、および投与方法は何か？	
推奨 6	母体ステロイドはベタメタゾンを使用し、12 mg を 24 時間毎に計 2 回、筋肉内注射することが奨められる。	【C】
推奨 7	母体ステロイドの反復投与は奨められない。	【C】
2.新生児蘇生		
<b>CQ.3</b>	蘇生を受ける早産児に対し、熱の放散を押さえるためにどんな方法がこれまでの方法と比べ至適温度を保ち、長期予後(1 歳半以降の精神運動発達予後)を改善することができるか？	
推奨 8	在胎 28 週未満で出生した新生児は、出生直後にプラスチックのラップか袋で身体を包み、ラジアントウォーマ下で蘇生することが奨められる。	【B】
推奨 9	在胎 28 週未満の新生児では、分娩室の室温は最低でも 26°C にすることが奨められる。	【C】
<b>CQ.4</b>	蘇生を受ける早産児には、どんな酸素投与方法がこれまでの方法と比べ、長期予後(1 歳半以降の精神運動発達予後)を改善することができるか？	
<b>CQ.5</b>	蘇生を受ける早産児には、パルスオキシメータの使用は、健常正常産児の酸素化と同様の酸素化を得るのに有益で 1 歳半時での予後を改善することができるか？	
推奨 10	在胎 32 週未満で出生した新生児は、ブレンダー等を用い酸素と空気の混合ガスを使用し、パルスオキシメトリ値(SpO2 値)を指標とすることが奨められる。	【B】
推奨 11	在胎 32 週未満で出生した新生児では吸入酸素濃度は出生直後から 30%で開始する。酸素濃度の調節は、定期的に評価を行い心拍数、および目標 SpO2 値を指標に行うことが	【C】

	奨められる。また酸素投与下で SpO2 値が 95%以上であれば酸素を必ず減量することが奨められる。	
推奨 12	徐脈を認めない状況では、目標 SpO2 値は概ね 1 分 60-65%、3 分 70-75%、5 分 80-85%、10 分 85-95%を目安とし、酸素濃度を調節することが奨められる。	【C】
推奨 13	パルスオキシメータのプロープは右手首または右手掌に装着することが奨められる。	【B】
CQ.6	蘇生を受ける早期産児ではサーファクタント投与の際、どの投与方法が短期予後(新生児死亡率や慢性肺疾患発症率)や長期予後(1 歳半以降の精神運動発達予後、呼吸器予後)の改善に有効か？ (予防的投与 VS 選択的投与、早期投与 VS 後期投与など)。	
推奨 14	呼吸窮迫症候群の高リスク群である早産児(予防的投与)、あるいは、呼吸窮迫症候群を発症した児(選択的投与)に対して、サーファクタントの投与が奨められる。	【A】
推奨 15	サーファクタントの投与方法としては、出生後すぐに予防的投与を行うか、あるいは、できるだけ早期(30 分以内)に選択的投与を行うことが奨められる。 投与対象は、予防的投与も含めて、各施設ごとに呼吸窮迫症候群の診断方法(患児の臨床所見、マイクロバブルテスト、X 線など)や管理方法などを考慮して、検討することが推奨される。	【A】 【C】
CQ.7	早産児あるいは低出生体重児に対するサーファクタント投与は、投与しないことと比べて、短期予後(新生児死亡率や慢性肺疾患発症率)や長期予後(1 歳半以降の精神運動発達予後、呼吸器予後)の改善に有効か？	
CQ.8	早産児あるいは低出生体重児におけるサーファクタント投与で、短期予後(新生児死亡率や慢性肺疾患発症率)や長期予後(1 歳半以降の精神運動発達予後、呼吸器予後)の改善に有効な方法は何か？ (投与方法としては、予防的投与と選択的投与、早期投与と後期投与、単回投与と複数回投与など)。	
推奨 16	呼吸窮迫症候群の高リスク群である早産児(予防的投与)、あるいは、呼吸窮迫症候群を発症した児(選択的投与)に対して、サーファクタントの投与が推奨される。	【A】
推奨 17	サーファクタントの投与方法としては、出生後すぐに予防的投与をおこなうか、あるいは、できるだけ早期(30 分以内)に選択的投与を行うことが推奨される。 投与対象は、予防的投与も含めて、施設毎に呼吸窮迫症候群の診断方法(患児の臨床所見、マイクロバブルテスト、X 線など)や管理方法などを考慮して、検討することが推奨される。	【A】 【C】
推奨 18	サーファクタント投与後、呼吸状態の改善が乏しい場合には、サーファクタントを追加投与することが推奨される。 追加投与対象の選択基準に関しては、明らかでなく、呼吸窮迫症候群以外の鑑別診断(感染症、循環不全、空気漏出症候群など)を考慮したうえで、施設毎、症例毎に検討することが推奨される。	【A】 【C】

### 3.呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療

<b>CQ.9</b>	早産児あるいは低出生体重児において、高めの $SpO_2$ 目標値に比べて、低めの $SpO_2$ 目標値で酸素濃度を調節することは慢性肺疾患発症率、重症未熟児網膜症の発症率、長期予後（死亡率や 1 歳半以上の神経学的予後）の改善に有効か？	
<b>推奨 19</b>	慢性肺疾患、未熟児網膜症のリスクのある早産児に対し酸素投与を行う場合、出生早期から修正 36 週まで（もしくは酸素投与中止時まで）、 $SpO_2$ 上限値を 94% 以下として酸素濃度を調節することが奨められる。	<b>【B】</b>
<b>CQ.10</b>	間欠的陽圧人工換気を用いる場合、従量式人工換気と従圧式人工換気を比較し、どちらが短期、長期予後の改善に有効か？	
<b>推奨 20</b>	早産児および低出生体重児の間欠的陽圧人工換気において従量式人工換気と従圧式人工換気を比較した場合、従量式人工換気は短期予後の改善に有効であるが、長期予後の改善は明らかでない。従量式人工換気を用いる場合は、気道損傷が生じないように適切な挿管チューブのサイズを選択し、リーク量および 1 回換気量を評価しながら人工換気を行う事が奨められる。	<b>【B】</b>
<b>CQ.11</b>	間欠的陽圧人工換気と吸気同調式人工換気を比較し、どちらが短期、長期予後の改善に有効か？また、吸気同調式人工換気の中で様々な換気モードを比較し、短期、長期予後の改善に有効な換気モードは何か？	
<b>推奨 21</b>	早産児および低出生体重児に対する人工呼吸管理において間欠的陽圧人工換気と吸気同調式人工換気を比較した場合、どちらが有用で、吸気同調式人工換気のどの換気モードが最も有効なのかは現時点で明らかでない。	<b>【B】</b>
<b>CQ.12</b>	間欠的陽圧人工換気を用いる場合、長い吸気時間と短い吸気時間を比較し、どちらが短期、長期予後の改善に有効か？	
<b>推奨 22</b>	早産児および低出生体重児の人工呼吸管理において間欠的陽圧人工換気を用いる場合、可能な限り短い吸気時間(0.3~0.5 秒)の選択が奨められる。	<b>【B】</b>
<b>CQ.13</b>	生後早期から高頻度振動換気を使用することは、従来型人工換気に比較し、短期、長期予後の改善に有効か？	
<b>推奨 23</b>	人工換気を要する早産児に対して、慢性肺疾患重症化予防のための高容量戦略を用いた高頻度振動換気は奨められる。空気漏出症候群に注意し、脳室内出血のリスクの高い生後早期は、施設毎に症例を選んで使用する。	<b>【A】</b>
<b>CQ.14</b>	生後早期からの経鼻式持続陽圧換気は、挿管しての人工換気より短期、長期予後の改善に有効か？	
<b>CQ.15</b>	抜管後の経鼻式持続陽圧換気は、酸素投与のみより短期、長期予後の改善に有効か？	
<b>推奨 24</b>	生後早期に人工換気が必要な早産児に対し、挿管して間欠的陽圧換気を行うよりも、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。 ただし、呼吸窮迫症候群の合併例ないし、合併が予想される例では早期にサーファクタント	<b>【A】</b>



	投与し呼吸状態を改善させ、速やかに間欠的陽圧換気から離脱し、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。	
推奨 25	抜管後は、酸素投与のみよりも、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。	【B】
<b>4.未熟児動脈管開存症と脳室内出血の予防</b>		
CQ.16	生後早期の予防的なインドメタシンの投与は、選択的投与に比べて効果的か？	
推奨 26	未熟児動脈管開存症を予防するために、より未熟性が強い児に生後早期にインドメタシンを投与することは奨められる。ただし、動脈管閉鎖術の施行能力、在胎週数・出生体重毎の症候性動脈管開存症や脳室内出血の発症率などを、各施設で評価した上で、投与適応を検討することが大切である。	【A】
CQ.17	生後早期の予防的なインドメタシンの投与方法(投与量、投与方法、投与間隔)は何か？	
推奨 27	未熟児動脈管開存症予防のために、インドメタシンで予防投与を行う場合、生後 6 時間以内に 0.1 mg/kg/dose を、6 時間の持続静注により投与することが奨められる。動脈管の閉鎖が得られない場合、24 時間毎に 3 回までの投与を考慮する。	【C】
CQ.18	未熟児動脈管開存症において、予防的インドメタシン投与時に観察すべき臨床症状、血液検査異常は何か？	
推奨 28	未熟児動脈管開存症に対する予防的インドメタシン投与時には、投与回数を問わず少なくとも尿量と血清クレアチニン値はモニタリングすべきである。	【A】
CQ.19	症候性未熟児動脈管開存症において、手術、インドメタシン投与、経過観察(インドメタシン投与以外の内科的治療)の中で最も効果的な治療法は何か？	
推奨 29	症候性未熟児動脈管開存症に対する初期治療として、インドメタシン投与は経過観察(インドメタシン投与以外の内科的治療)よりも奨められる。	【B】
CQ.20	症候性未熟児動脈管開存症において、推奨されるインドメタシンの投与方法は何か？	
推奨 30	症候性未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与は、0.1-0.2 mg/kg/回を 12-24 時間毎に連続 3 回までの静脈内投与が奨められる。その際、急速静注は奨められない。	【B】
CQ.21	未熟児動脈管開存症において、インドメタシンの使用中に観察すべき臨床症状、検査異常は何か？	
推奨 31	症候性動脈管開存症に対するインドメタシン投与時には、投与回数を問わず少なくとも尿量、血糖値、血清ナトリウム値、血清クレアチニン値はモニタリングすることを奨める。	【B】
推奨 32	未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与時には投与回数を問わず壊死性腸炎・消化管穿孔の腹部膨満・血便・胆汁様胃液吸引・腹壁色の変化などの症状や超音波検査・X 線写真での腸管壁内ガス像・門脈内ガス像・腹腔内遊離ガス像などの所見を注意して観察すべきである。	【C】
CQ.22	未熟児動脈管開存症においてより効果的な外科治療の基準(臨床症状、検査所見)は何か？	

推奨 33	未熟児動脈管開存症において、循環、呼吸、栄養状態、腎機能、胸腹部 X 線および超音波検査所見などを指標とし、①経過観察、②内科的治療(水分制限、インドメタシン投与など)の禁忌・効果・副作用、③施設毎の手術の経験・問題点を、継続的に比較し手術適応の決定を奨める。	【C】
推奨 34	未熟児動脈管開存症による心不全があり、壊死性腸炎や腎不全を合併した状況では、施設毎の手術に関わる総合的リスクを考慮した上で、迅速に手術決定することを奨める。	【C】
CQ.23	インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症について、経過観察・インドメタシン継続・外科治療で最も効果的な治療は何か？	
推奨 35	インドメタシン抵抗性の晩期未熟児動脈管開存症および再開存例に対し、科学的根拠のある治療方法はない。よって以下の項目について検討を行い、方針を決定することを奨める。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治療介入の必要性は肺血流量の増加、体血流量の減少、心不全の重症度を評価する。</li> <li>・ 方針は、①経過観察、②シクロオキシゲナーゼ 阻害薬の継続、③動脈管閉鎖術のいずれかを選択する。</li> <li>・ 肺血流量増加による呼吸障害、水分制限を必要とする心不全、体血流量減少による乏尿や腎機能異常などの症状を認めない場合は慎重な経過観察を奨める。</li> <li>・ 肺血流量増加のため呼吸管理を必要とする場合、心不全のため水分制限を必要とする場合、体血流量減少のため乏尿ならびに腎機能異常を認める場合において、シクロオキシゲナーゼ阻害薬の使用により副作用を生じる場合は速やかに動脈管閉鎖術を決定することを奨める。</li> </ul>	【C】
<b>5.栄養管理</b>		
CQ.24	極低出生体重児を母乳で栄養することは、人工乳で栄養するよりも合併症の予防、予後の改善に効果的か？	
推奨 36	母の選択・状況に基づき、母の母乳をできる限り与えることが奨められる。	【C】
CQ.25	経腸栄養(母乳もしくは人工乳)を i)生後早期から始め、ii)早期に増量することは効果的か？	
推奨 37	全身状態や消化管運動の評価に基づき、生後早期(生後4日以内)からの経腸栄養を開始することは奨められる。	【C】
推奨 38	全身状態や消化管運動の評価に基づき、経腸栄養の早期確立の目的で生後早期(生後4日以内)から経腸栄養を増量していくことは奨められる。	【B】
CQ.26	早期の積極的な静脈および経腸栄養法は極低出生体重児の発育、神経学的予後の改善に効果的か？	
推奨 39	極低出生体重児の短期的成長・感染症予防の観点から、生後早期の積極的静脈および経腸栄養法は奨められる。特に、経腸栄養の開始・増加に障害を伴う場合には、栄養欠乏状態の	【B】

	遷延を予防するため、生後早期の積極的な静脈栄養が奨められる。	
<b>CQ.27</b>	消化管穿孔・壊死性腸炎の危険因子は何か？	
推奨 <b>40</b>	水分過剰投与は壊死性腸炎の発症率を増加させるため注意が必要である。	【B】
推奨 <b>41</b>	生後1週間以内の早産児へ全身ステロイド投与は、消化管穿孔の発症率を増加させるため、使用に関しては慎重な検討が奨められる。インドメタシンとの併用は特に注意が必要である。	【B】
推奨 <b>42</b>	動脈管開存症に対するインドメタシン投与は消化管穿孔の発症率を上げるため、使用時には注意して腹部症状を観察する。4回以上の連続投与となる場合は特に注意が必要である。	【B】
推奨 <b>43</b>	下記の治療は単独では壊死性腸炎・消化管穿孔の危険因子という強い科学的根拠は認められない。各治療が必要とされた場合は、各々の疾患の病態に合わせて施行することが奨められる。  — モルヒネによる鎮静・鎮痛 — 抗菌薬予防投与 — 臍動脈カテーテルの高い先端位置	【B】 【C】 【B】
<b>CQ.28</b>	極低出生体重児におけるプロバイオティクスの投与は、壊死性腸炎の予防や児の予後の改善に効果的か？	
推奨 <b>44</b>	壊死性腸炎予防のために、プロバイオティクスの投与は奨められる。	【B】
<b>6.新生児感染症の予防と治療</b>		
<b>CQ.29</b>	新生児への生後早期の予防的な抗菌薬投与は、短期予後(死亡率、感染症発症率など)、長期予後(1歳6ヶ月時の神経学的予後など)の改善に効果的か？より効果的な投与方法(抗菌薬の選択、投与期間)は何か？	
推奨 <b>45</b>	新生児感染症予防を目的として、一律に出生時から予防的抗菌薬投与を行うことは推奨されない。  ただし、早産児で感染症や敗血症の高リスク群(母体発熱、長期の前期破水、子宮内感染の疑い、出生時児検体のグラム染色陽性、中心静脈カテーテル留置の児、呼吸障害発症の児など)の選別を行ったうえで、抗菌薬の予防的投与を検討することは奨められる。	【B】 【B】
推奨 <b>46</b>	投与する抗菌薬は、新生児期によくみられる感染症の特異的な特徴に加えて、母体情報、それぞれの施設における臨床材料からの分離菌の動向、薬剤感受性、出生時児検体のグラム染色結果などを参考に総合的に決定されるべきである。バンコマイシンを一律に投与することは推奨されない。	【C】
推奨 <b>47</b>	予防的抗菌薬投与を行う際には、投与前に血液培養を採取し、血液培養の結果に応じて、抗菌薬の変更もしくは中止の判断をして、48-72時間までの短期間の投与とすることが望ましい。	【C】
<b>CQ.30</b>	新生児への生後早期の予防的な抗真菌薬投与は、短期予後(死亡率、感染症発症率など)、長期予後(1歳6ヶ月時の神経学的予後など)の改善に効果的か？より効果的な投与方法	

	(抗真菌薬の選択、投与量、投与経路)は何か？	
推奨 48	深在性真菌感染予防のために、予防的抗真菌薬投与は一律には奨められない。 ただし真菌感染のリスク因子(広域スペクトラムの抗菌薬の使用、長期の経静脈栄養、母体培養も含むカンジダのコロニー形成例)を持つ児には使用を考慮しても良い。	【A】 【C】
推奨 49	予防的抗真菌薬投与期間は、経腸栄養が確立し輸液を中止するまで、もしくは生後 4 週間程度とすることが奨められる。	【C】
推奨 50	予防的抗真菌薬の選択において、より奨められる抗真菌薬の根拠はない。ただし予防的抗真菌薬投与が必要な場合、使用実績の多いフルコナゾール静脈内投与を奨める。	【C】
推奨 51	深在性真菌感染予防のために、予防的フルコナゾール投与を行う場合、1 回投与量 3-6mg/kg、48 時間毎(生後 2 週間以内は 72 時間毎も可)の投与を奨める。ただし、3mg/kg と 6mg/kg の投与量に効果の違いは見出せない。	【C】
CQ.31	新生児への予防的な免疫グロブリン投与は、短期予後(死亡率、入院日数など)、長期予後(1 歳 6 か月時の神経学的予後など)の改善に効果的か？	
推奨 52	敗血症と重症感染症の発症率低下を目的として、在胎 28 週未満の早産児または極低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与を検討する事は奨められる。	【B】
推奨 53	感染症が疑われる新生児に対する免疫グロブリン投与は奨められる。	【B】

# 目次

緒言	(1)
ガイドライン作成協力者一覧	(2)
総意形成会議パネリスト一覧	(3)
推奨一覧	(5)
目次	(12)
略語・用語一覧	(14)
推奨	
1. 母体ステロイド投与	(16)
1.1) 適応	(16)
1.2) 投与方法	(22)
2. 新生児蘇生	(26)
2.1) 保温	(27)
2.2) 酸素投与とパルスオキシメータ	(31)
2.3) サーファクタント投与	(38)
3. 呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療	(41)
3.1) サーファクタント投与	(42)
3.2) 酸素投与	(48)
3.3) 慢性肺疾患予防を含めた後遺症なき生存を目的とした人工呼吸管理の選択	(53)
4. 未熟児動脈管開存症と脳室内出血の予防	(76)
4.1) 未熟児動脈管開存症の予防的インドメタシン投与	(77)
4.2) 未熟児動脈管開存症の治療的インドメタシン投与	(85)
4.3) 未熟児動脈管開存症の外科治療	(97)
5. 栄養管理	(104)
5.1) 母乳	(105)
5.2) 経腸栄養	(108)
5.3) 積極的栄養管理(early aggressive nutrition)	(111)
5.4) 消化管穿孔・壊死性腸炎のリスク	(114)
5.5) プロバイオティクス	(122)
6. 新生児感染症の予防と治療	(124)
6.1) 抗菌薬の使用	(125)
6.2) 抗真菌薬の使用	(130)
6.3) 免疫グロブリンの使用	(136)

ガイドラインの作成方法	
1. 全体的な流れ	(139)
2. クリニカル・クエスチョンの策定	(139)
3. 検索	(140)
4. 文献選択・批判的吟味・科学的根拠のまとめ・医療経済的配慮	(140)
5. デルフィー変法および意見公募による総意形成	(141)
6. ガイドラインの現場への応用	(143)
7. ガイドラインの改訂予定	(143)
8. 倫理的配慮	(143)
付属資料 1. 利益相反に関する宣言	(145)
付属資料 2. 構造化抄録	
1. 母体ステロイド投与	(146)
2. 新生児蘇生	(169)
3. 呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療	(194)
4. 未熟児動脈管開存症と脳室内出血の予防	(260)
5. 栄養管理	(335)
6. 新生児感染症の予防と治療	(382)
付属資料 3. デルフィー変法による総意形成のまとめ	
1. 第一回総意形成会議の評価表集計結果	(418)
2. 第二回総意形成会議の評価表集計結果	(531)
3. 第一回総意形成会議議事録	(579)
付属資料 4. 意見公募のまとめ	(591)

## 略語・用語集

AaDO <sub>2</sub>	alveolar-arterial PO <sub>2</sub> difference: 肺泡気・動脈血酸素分圧較差
ACV	assisted controlled ventilation: 補助調節換気
BNP	brain natriuretic peptide: 脳性ナトリウム利尿ペプチド
BPD	bronchopulmonary disease: 気管支肺異形成
CAM	chorioamnionitis: 絨毛膜羊膜炎
CBF	cerebral blood flow: 脳血流
CMV	conventional mandatory ventilation: 従来型人工換気
CLD	chronic lung disease: 慢性肺疾患
CLD28	日齢 28 における慢性肺疾患
CLD36	修正 36 週における慢性肺疾患
CNS	coagulase-negative staphylococci: コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
COX	cyclooxygenase: シクロオキシゲナーゼ
CPAP	continuous airway pressure: 持続陽圧換気(呼吸)
CQ	clinical question: 臨床的疑問
EUGR	extrauterine growth restriction: 子宮外発育遅延
FiO <sub>2</sub>	fraction of inspiratory oxygen: 吸入酸素濃度
HCT	historical controlled trial: 後方視的対照試験
HFJ	high frequency jet ventilation: 高頻度ジェット換気
HFO	high frequency oscillatory ventilation: 高頻度振動換気
HFPPV	high frequency positive pressure ventilation: 高頻度陽圧換気
HIE	hypoxic ischaemic encephalopathy: 低酸素性虚血性脳症
IgG	Immunoglobulin : 免疫グロブリン G
IPPV	intermittent positive pressure ventilation: 間欠的陽圧人工換気
IVH	intraventricular hemorrhage: 脳室内出血
MAP	mean airway pressure: 平均気道内圧
n-CPAP	nasal-continuous airway pressure: 経鼻式持続陽圧換気(呼吸)
n-IPPV	nasal-intermittent positive pressure ventilation: 経鼻式間欠的陽圧換気
NEC	necrotizing enterocolitis: 壊死性腸炎
NICU	neonatal intensive care unit: 新生児集中治療室
NNH	number need to harm: 有害必要数
NNT	number need to treat: 治療必要数
NPO	nothing per os: 禁飲食
NRN Japan	Neonatal Research Network Japan: 新生児臨床研究ネットワーク

PDA	patent Ductus Arterious: 動脈管開存症
PIE	pulmonary interstitial emphysema: 間質性肺気腫
PPVT-R	Peabody Picture Vocabulary Test-Revised
PRVC	pressure regulated volume controlled ventilation: 圧制御従量式人工換気
PS	pressure support: 圧支持
PTV	patient triggered ventilation: 吸気同調式人工換気
PVL	periventricular leukomalacia: 脳室周囲白質軟化症
RCT	Radomized controlled trial: ランダム化比較検討試験
RDS	respiratory distress syndrome: 呼吸窮迫症候群
RI	resistance index
ROP	retinopathy of prematurity: 未熟児網膜症
SIMV	synchronized intermittent mandatory ventilation: 同調式強制陽圧換気
SpO2	oxygen saturation: 酸素飽和度
WMD	weighted mean difference: 加重平均差
WISCⅢ	Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd edition
WPPSI-R	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised



## 推奨

### 1.母体ステロイド投与

#### 1.1)適応

##### Clinical Question.1

どのような状況において切迫早産の母体ステロイド投与が奨められるか？

推奨

[推奨 1]

1 週間以内に早産が予想される妊娠 34 週までの妊婦に対してステロイド投与は奨められる。  
【推奨グレード A】

[推奨 2]

妊娠 26 週未満の切迫早産であっても母体ステロイド投与は奨められる。  
【推奨グレード B】

[推奨 3]

24 時間以内に出産が予想される状況であったとしても、切迫早産の母体ステロイド投与は奨められる。  
【推奨グレード A】

[推奨 4]

破水があっても切迫早産の母体ステロイド投与は奨められる(妊娠 32 週まで)。  
【推奨グレード A】

[推奨 5]

妊娠高血圧症候群の重症化に十分に留意すれば、妊娠高血圧症候群があっても切迫早産の妊婦へのステロイド投与は奨められる。  
【推奨グレード A】

背景

早産が予測される場合、母体ステロイド投与は肺成熟を促すだけでなく、肺以外の各種臓器においても細胞分化を刺激し、成熟を促す効果があるとされており、2009 年 11 月より我が国でもベタメタゾン(リンデロン®)の保険適応が認可されたところである。2008 年の周産期母子医療センターネットワークデータベース解析にて母体ステロイド投与は 1500 g 未満で出生した児の 42.9%にしか行われておらず、2003-2008 年の解析では、母体ステロイド投与は児の予後に影響する因子のひとつであることがわかった。

## 科学的根拠の詳細

### 1. 母体ステロイド投与とプラセボ(または無治療)との比較<sup>(1)</sup>

Robertsらは切迫早産の母体ステロイド投与に関する21編の研究を対象としてシステマティック・レビューを行った。

胎児・新生児死亡はステロイド投与群で有意に減少(リスク比 0.77、95%信頼区間[0.67, 0.89])し、それは胎児死亡の減少(リスク比 0.98、95%信頼区間[0.73, 1.30])よりも新生児死亡の減少(リスク比 0.69、95%信頼区間[0.58, 0.81])によることが分かった。RDS(リスク比 0.66、95%信頼区間[0.59, 0.73])、中等症から重症RDS(リスク比 0.55、95%信頼区間[0.43, 0.71])、IVH(リスク比 0.54、95%信頼区間[0.43, 0.69])、重症IVH(リスク比 0.28、95%信頼区間[0.16, 0.50])、NEC(リスク比 0.46、95%信頼区間[0.29, 0.74])も減少させることが分かった。CLDの発症には有意差を認めず(リスク比 0.86、95%信頼区間[0.61, 1.22])、出生体重にも有意差を認めなかった。

長期予後の検討として、小児死亡(リスク比 0.68、95%信頼区間[0.36, 1.27])、神経発達遅延の発症(リスク比 0.64、95%信頼区間[0.14, 2.98])に差を認めなかった。小児期の神経学的後遺症(リスク比 0.49、95%信頼区間[0.24, 1.00])、脳性まひの頻度は低い傾向にあった(リスク比 0.60、95%信頼区間[0.34, 1.03])。

母体への影響としては、死亡率や絨毛膜羊膜炎、産褥期敗血症の発症に有意差は認められなかったが、耐糖能異常はリスク比 2.71、95%信頼区間[1.14, 6.46]と有意差が認められた。

### 2. 在胎 22-25 週に対する母体ステロイド投与<sup>(2)-(5)</sup>

Robertsらのシステマティック・レビュー<sup>(1)</sup>では、在胎24週以上が対象となっていて、24週未満は対象となっていない。また、サブグループ解析にて、妊娠26週未満でステロイド投与を行った場合には児の予後改善に対して有意差がなかったとされている。在胎期間が24週未満で出生した児に対して母体ステロイド投与が有効であるかを検討している、RCTによる質の高い根拠は見いだせなかった。

米国での大規模なコホート研究<sup>(2)</sup>によれば、母体ステロイド投与は在胎22-25週で出生した児の死亡を減らし(リスク比 0.55、95%信頼区間 0.45, 0.66)、死亡または重度後遺症を減らし(RR 0.54、95%信頼区間 0.44, 0.66)、死亡または後遺症を減らす(リスク比 0.53、95%信頼区間 0.42, 0.66)ことが報告されている。

Hayesらのコホート研究<sup>(3)</sup>では、母体ステロイド投与は在胎23週の児の死亡を有意に減少させることが報告されている(オッズ比 0.32、95%信頼区間[0.12, 0.84])。

英国でのManktelowらのコホート研究<sup>(4)</sup>では、在胎期間が24-29週と32週の児では母体ステロイド投与により死亡率が統計学的に有意に減少していた。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=0.068)。

また、本邦の Neonatal Research Network のデータベースを解析した Mori らのコホート研究<sup>(5)</sup>においても、在胎 22-23 週の死亡危険度(Hazard ratio(HR) 0.72、95%信頼区間 0.53, 0.97)、在胎 24-25 週の IVH の発症(オッズ比 0.64、95%信頼区間 0.51, 0.79)、重症 IVH の発症(オッズ比 0.49、95%信頼区間 0.36, 0.67)、死亡危険度(HR 0.65、95%信頼区間 0.50, 0.86)を減らすことが示されている。

在胎 22-25 週における母体ステロイド投与の児の長期予後に関する質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

### 3.母体ステロイド投与から分娩までの時間に関する検討<sup>(1)</sup>

ステロイド投与後 24 時間以内に出生した場合にはステロイド投与を行わなかった場合と比較して胎児・新生児死亡(リスク比 0.60、95%信頼区間[0.39, 0.94])、新生児死亡(リスク比 0.53、95%信頼区間[0.29, 0.96])の減少を認めしたが、RDS(リスク比 0.87、95%信頼区間[0.66, 1.15])、IVH(リスク比 0.54、95%信頼区間[0.21, 1.36])に関しては有意な減少を認めなかった。

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(リスク比 1.42、95%信頼区間[0.91, 2.23])、新生児死亡(リスク比 1.45、95%信頼区間[0.75, 2.80])、RDS(リスク比 0.82、95%信頼区間[0.53, 1.28])、IVH(リスク比 2.01、95%信頼区間[0.37, 10.86])において有意な減少を認めなかった。

なお、いずれの場合も児の長期予後に関する質の高い研究は見いだせなかった。

### 4.破水症例に対するステロイド投与<sup>(1)</sup>

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場合において、ステロイドを投与した群と投与しなかった群の両群間で母体死亡、CAM、母体敗血症に有意差は認められなかった。

破水症例に対してステロイド投与を行うことで、胎児・新生児死亡(リスク比 0.62、95%信頼区間[0.46, 0.82])、新生児死亡(リスク比 0.58、95%信頼区間[0.43, 0.80])、RDS(リスク比 0.67、95%信頼区間[0.55, 0.82])、IVH(リスク比 0.47、95%信頼区間[0.28, 0.79])、CLD(リスク比 0.50、95%信頼区間[0.33, 0.76])、NEC(リスク比 0.39、95%信頼区間[0.18, 0.86])の有意な減少を認めた。新生児感染症(リスク比 1.26、95%信頼区間[0.86, 1.85])、生後 48 時間以内の感染症(リスク比 0.96、95%信頼区間[0.44, 2.12])、人工呼吸管理/CPAP の必要性(リスク比 0.90、95%信頼区間[0.47, 1.73])に有意差は認めなかった。なお、児の長期予後に関する質の高い研究は見いだせなかった。

### 5.妊娠高血圧症候群の母体に対するステロイド投与<sup>(1)</sup>

妊娠高血圧症候群合併母体に対するステロイド投与は、新生児死亡(リスク比 0.50、95%信頼区間[0.29, 0.87])、RDS(リスク比 0.50、95%信頼区間[0.35, 0.72])、IVH(リスク比 0.38、95%信頼区間[0.17, 0.87])を有意に減少させた。胎児・新生児死亡(リスク比 0.83、95%信頼区間[0.57, 1.20])、胎児死亡(リスク比 1.73、95%信頼区間[0.91, 3.28])、出生体重(FWMD -131.72g、95%信頼区間[-319.68, 56.24 g])、CAM(リスク比 2.36、95%信頼区間[0.36, 15.73])、産褥期の敗血症(リスク比 0.68、95%信頼区間[0.30, 1.52])、母体妊娠高血圧症候群の有意な増悪(リスク比 1.0、95%信頼区間[0.36, 2.76])、母体死亡(リスク比 0.98、95%信頼区間[0.66, 15.50])に関しては有意差を認めなかった。

#### 科学的根拠のまとめ

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。母体への影響としては、死亡率や絨毛膜羊膜炎、産褥期敗血症の発症に有意差は認められなかったが、耐糖能異常を有意に増加させる。

在胎 24 週未満の児に対しての母体ステロイド投与は RCT による質の高い研究は見いだせなかったが、大規模コホート研究によれば死亡率を低下させ、長期予後を改善させることが報告されている。また、本邦のコホート研究からも在胎 22-25 週であっても母体ステロイド投与は有効であると考えられる。

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、CAM、母体敗血症に関しては有意差を認めなかった。

#### 科学的根拠から推奨へ

母体ステロイド投与は、在胎 34 週以下の児の死亡、RDS、IVH を減少させる上で、有効と考えられるが、分娩 7 日以上前に投与された場合ではその有用性は認められない。そのため、1 週間以内に分娩が予想される切迫早産の母体ステロイド投与が奨められる。母体への影響としては、耐糖能異常のリスクが有意に増えるため、留意が必要と考えられる。

在胎期間が 22-25 週であっても児の予後改善が期待できるため、母体ステロイド投与は奨められる。

直ちに分娩の進行が予想される症例であっても、胎児・新生児死亡、新生児死亡を減少させる効果はあると考えられるため、母体ステロイド投与は奨められる。

破水を認めている症例では、母児の感染症のリスクを増加させることなく、胎児・新生児死亡、新生児死亡、RDS、IVH、CLD、NEC を減少させる効果があり、母体ステロイド投与が奨められる。

妊娠高血圧症候群合併母体では、新生児死亡、RDS、IVH を減少させるという点で効果があるため、一律に投与を制限するのではなく、母体妊娠高血圧の重症化に十分留意すれば、母体ステロイド投与が奨められる。

なお、ベタメタゾンの母体投与は添付文書上において高次医療施設での周産期管理が可能な状況において、児の娩出時期を考慮して投与すべきである旨の注意喚起が記載されており、適正使用する必要がある。

#### 略語

CAM:絨毛膜羊膜炎( chorioamnionitis)

CLD:慢性肺疾患(chronic lung disease)

CPAP:経鼻的持続的陽圧換気(Continuous Positive Airway Pressure)

IVH:脳室内出血(intraventricular hemorrhage)

NEC:壊死性腸炎( necrotizing enterocolitis)

RCT:ランダム化比較検討試験(randomized controlled trial)

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

#### 参考文献

1. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD004454.
2. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity-moving beyond gestational age. N Engl J Med. 2008 Apr 17;358(16):1672-81.
3. Hayes EJ, Paul DA, Stahl GE, Seibel-Seamon J, Dysart K, Leiby BE, Mackley AB, Berghella V. Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. Obstet Gynecol. 2008 Apr;111(4):921-6.
4. Manktelow BN, Lal MK, Field DJ, Sinha SK. Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes according to gestational age: a cohort study. Arch Dis

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

5. Mori R, Kusuda S, Fujimura M. Effectiveness of antenatal steroid by gestational age. (in preparation).

## 1.2) 投与方法

### Clinical Question.2

早産が予想される場合に奨められる母体ステロイドの種類、投与量、および投与方法は何か？

推奨

[推奨 6]

母体ステロイドはベタメタゾンを使用し、12 mg を 24 時間毎に計 2 回、筋肉内注射することが奨められる。 【推奨グレード C】

[推奨 7]

母体ステロイドの反復投与は奨められない。 【推奨グレード C】

科学的根拠の詳細

#### 1.ステロイドの種類<sup>(1)</sup>

Brownfoot らは母体ステロイドの種類、投与量、投与方法に関する 10 編を対象としてシステマティック・レビューを行った。

デキサメサゾンとベタメタゾンを比較した研究は 9 編あり、デキサメサゾンはベタメタゾンに比べて IVH の頻度を低下させることが分かった(リスク比 0.44、95%信頼区間[0.21, 0.92])。重症 IVH に差を認めなかった(リスク比 0.40、95%信頼区間[0.13, 1.24])。RDS(リスク比 1.06、95%信頼区間[0.88, 1.27])、PVL(リスク比 0.83、95%信頼区間[0.23, 3.03])、BPD(リスク比 2.50、95%信頼区間[0.10, 61.34])、周産期死亡(リスク比 1.28、95%信頼区間[0.46, 3.52])、低出生体重(リスク比 0.89、95%信頼区間[0.65, 1.24])、平均出生体重(平均差 0.01、95%信頼区間[-0.11, 0.12])、新生児敗血症(リスク比 1.30、95%信頼区間[0.78, 2.19])、NEC(リスク比 1.29、95%信頼区間[0.38, 4.40])、ROP(リスク比 0.93、95%信頼区間[0.59, 1.47])、PDA(リスク比 1.19、95%信頼区間[0.56, 2.49])、Apgar Score の 5 分値(平均差 -0.20、95%信頼区間[-0.89, 0.49])、Apgar 5 分値が 7 未満の児の割合(リスク比 0.97、95%信頼区間[0.43, 2.18])、頭囲(平均差 -0.50、95%信頼区間[-1.55, 0.55])、昇圧薬の使用(リスク比 0.44、95%信頼区間[0.17, 1.11])には有意差を認めなかった。

長期予後に関しては 1 編のみで検討されており、デキサメサゾンの投与を受けた一人に神経障害があったと報告されている(リスク比 1.67、95%信頼区間[0.08, 33.75])。母体に対しての影響は検討されていなかった。

#### 2.ステロイドの投与量、投与間隔、投与経路<sup>(1)</sup>

投与量や投与間隔、投与経路に関して比較検討を行った質の高い研究は見いだせなかった。

### 3.母体ステロイド投与後 1 週間以上経過した切迫早産の妊婦に対して、ステロイドの複数クール投与あるいは反復投与を行うべきか<sup>(2)-(5)</sup>

Crowther らはステロイド投与を 1 クール投与と複数クール投与を比較検討した 5 編を対象としてシステマティック・レビューを行った<sup>(2)</sup>。Bevilacqua らはさらに 3 編を加えた 8 編の研究を対象としてシステマティック・レビューを行っている<sup>(3)</sup>。ステロイドの複数回投与は RDS (リスク比 0.80、95%信頼区間[0.71, 0.89])、PDA (リスク比 0.74、95%信頼区間[0.57, 0.95])、サーファクタントの使用 (リスク比 0.75、95%信頼区間[0.67, 0.84])、人工呼吸管理の必要性 (リスク比 0.84、95%信頼区間[0.77, 0.91])を減らし、新生児死亡も減らす傾向にあった (リスク比 0.88、95%信頼区間[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%信頼区間[-124.47, -41.55])、頭囲の減少 (WMD -0.35、95%信頼区間[-0.52, -0.17])と関連していた。重症 RDS、BPD、IVH、敗血症、NEC、ROP、周産期死亡、在胎期間などは母体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。

また、Crowther らの研究<sup>(2)(4)</sup>では、1 クール投与の後、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を行った<sup>(4)</sup>。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。母体に対する影響に有意差は認めなかった。長期予後に関しては、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 (母体ステロイド反復投与群の 6.0% (31/519)、プラセボ群の 3.2% (17/526)、adjusted RR 1.87、95%信頼区間 1.03, 3.42、adjusted p=0.04)。

Wapner ら<sup>(5)</sup>の研究における長期予後では、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が、脳性まひが多い傾向があった (母体ステロイド反復投与群の 2.9% (6/248)、プラセボ群の 0.5% (1/238) リスク比 5.7、95%信頼区間[0.70, 46.7])。

### 4.母体ステロイド投与後 1 週間以上経過した切迫早産の妊婦に対して、分娩前にステロイドの 1 回追加投与を行うべきか<sup>(6)(7)</sup>

Peltoniemi らは母体ステロイド投与後 1 週間以上経過した切迫早産の妊婦に対して分娩直前に (48 時間以内に分娩が予想される場合に)、分娩前にステロイド 1 回追加投与 (ベタメタゾン 12mg) を行うことが有効かどうかを検討した<sup>(6)(7)</sup>。

ベタメタゾン追加投与群とプラセボ群で死亡率 (リスク比 2.90、95%信頼区間[0.75, 1.12])、RDS (リスク比 1.16、95%信頼区間[0.75, 1.79])、重症 RDS (リスク比 1.40、95%信頼区間[0.90, 2.19])、重症 IVH (リスク比 1.58、95%信頼区間[0.44, 5.71])は有意差を認めな



かったが、ベタメサゾン追加投与群の方が多傾向にあり、研究は安全面への配慮から途中で中止となっていた。2歳時点での長期神経予後や身長・体重・頭囲は両群間で有意差を認めなかった。

#### 科学的根拠のまとめ

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。

ステロイドの投与量、投与間隔を比較検討した質の高い研究は見いだせなかった。

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く、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。

出生直前のステロイド1回追加投与はRDSやIVHを減らさず、むしろ増加させる可能性がある。

#### 科学的根拠から推奨へ

ベタメタゾンかデキサメサゾンか、どちらが良いかに関して、児の長期予後まで比較したエビデンスは見いだせなかった。また、投与量、投与方法、投回数に関しても明らかなエビデンスは見いだせなかった。

多くの研究においてベタメタゾン12mgを24時間毎に2回筋肉内注射する方法がとられており、『母体投与による胎児肺成熟を介した新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制』として保険適応となったベタメタゾン12mgを24時間毎に2回筋肉内注射する方法が現段階では奨められる。

複数クール投与は短期予後を改善させる効果はあるが、児の成長や長期予後に与える影響などが懸念され、安全性の面で問題があると考えられる。出生直前のステロイド1回投与は新生児の予後を改善させる効果はない。そのため、現時点では母体ステロイドは24時間毎の2回投与のみで終了することが奨められる。

なお、添付文書上において高次医療施設での周産期管理が可能な状況において、児の娩出時期を考慮して投与すべきである旨の注意喚起が記載されており、適正使用する必要がある。

#### 略語

BPD: 気管支肺異形成(bronchopulmonary dysplasia)

CLD: 慢性肺疾患(chronic lung disease)

IVH: 脳室内出血(intraventricular hemorrhage)

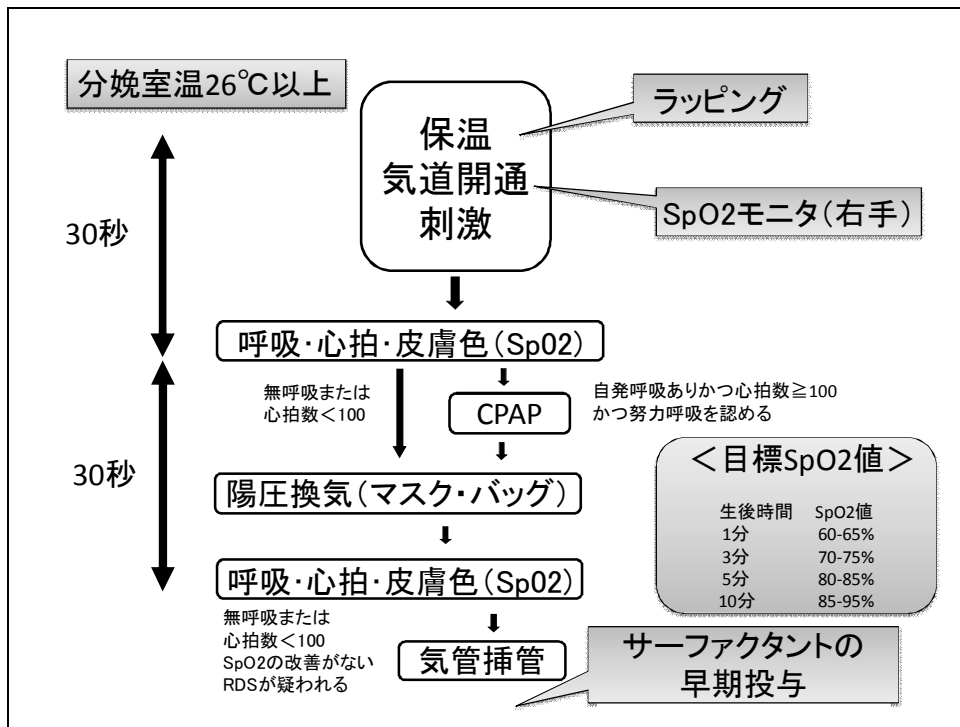
NEC:壞死性腸炎( necrotizing enterocolitis)  
PDA:未熟兒動脈管開存症(patent ductus arteriosus)  
PVL:腦室周圍白質軟化症(periventricular leukomalacia)  
RDS:呼吸窮迫症候群(respiratory distress syndrome)  
ROP: 未熟兒網膜症(retinopathy of prematurity)  
WMD:加重平均差(weighted mean difference)

#### 参考文献

1. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD006764.
2. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD003935.
3. Bevilacqua E, Brunelli R, Anceschi MM. Review and meta-analysis: Benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Apr;23(4):244-60.
4. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS; ACTORDS Study Group. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007 Sep 20;357(12):1179-89.
5. 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; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007 Sep 20;357(12):1190-8.
6. Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, Lehtonen L, Marttila R, Halmesmäki E, Jouppila P, Hallman M; Repeat Antenatal Betamethasone Study Group. Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics.* 2007 Feb;119(2):290-8.
7. Peltoniemi OM, Kari MA, Lano A, Yliherva A, Puosi R, Lehtonen L, Tammela O, Hallman M; Repeat Antenatal Betamethasone (RepeatBM) Follow-Up Study Group. Two-year follow-up of a randomised trial with repeated antenatal betamethasone. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 Nov;94(6):F402-6.

## 2. 新生児蘇生

<早産児の新生児蘇生の診療フローチャート>



## 2.1) 保温

### Clinical question.3

蘇生を受ける早産児に対し、熱の放散を押さえるためにどんな方法がこれまでの方法と比べ至適温度を保ち、長期予後(1歳半以降の精神運動発達予後)を改善することができるか？

推奨

[推奨 8]

在胎 28 週未満で出生した新生児は、出生直後にプラスチックのラップか袋で身体を包み、ラジアントウォーマ下で蘇生することが奨められる。 【推奨グレード B】

[推奨 9]

在胎 28 週未満の新生児では、分娩室の室温は最低でも 26°C にすることが奨められる。

【推奨グレード C】

背景

新生児、特に早産児は体温調節可能温度域が狭いため環境温度の影響を受けやすく、容易に低体温に陥る。その結果無呼吸や代謝性アシドーシス等の合併症の頻度も高くなることから保温は新生児医療の古典的 3 大原則(保温・栄養・感染予防)に数えられている。

科学的根拠の詳細

McCallらのシステマティック・レビュー<sup>(1)</sup>では、生後 10 分以内で低体温予防を受けた在胎 37 週未満、2500g 以下の児で 7 編の研究から 400 名が対象となり、出生時の低体温予防のための介入を検討した。プラスチックバッグは在胎 28 週未満の児で熱の放散を抑えるのに有効であった(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、在胎 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関する根拠は不十分であった。その他(脳障害、アプガースコア、血液ガス、グルコース値、挿管の有無)の検討項目においても有意差を認めなかった。また skin-to-skin care、熱伝導マットはいずれも早産児の体温を保つことに有効であったが(skin-to-skin:1 編, 31 例; リスク比 0.09、95%信頼区間[0.01, 0.64]、熱伝導マット: 1 編, 24 例; リスク比 0.30、95%信頼区間[0.11, 0.83])、病院滞在期間、死亡率には有意差を認めなかった。

Cramer らのシステマティック・レビュー<sup>(2)</sup>では、3 編のランダム化比較試験(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)から在胎 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)が抽出され、皮膚の密閉によるラッピングが有効か

どうかの検討が行われた。3 編の RCT によるメタ分析で、皮膚をラッピングされた新生児の入院時の体温は体重換算平均で  $0.63^{\circ}\text{C}$  高かった(95%信頼区間[0.38, 0.87])。5 編の HCT では有意差を認めなかった(体重換算体温差  $0.96^{\circ}\text{C}$ ; 95%信頼区間[0.66, 1.27])。死亡率(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])、その他の主要検討項目(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。

Vohra らの RCT<sup>(3)</sup>では、1999 年 2 月から 2000 年 3 月までにカナダの 1 施設で、在胎 28 週未満の新生児 55 名を対象とし、ポリエチレンバックで閉鎖的に皮膚を密閉する介入群 28 名、対照群(従来の乾燥させる方法)27 名に分け、熱損失を軽減できるか、その後バックを外した後その効果はどうなるのか比較検討が行われた。NICU 入室時の平均直腸温は  $36.5 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$  対  $35.6 \pm 1.3^{\circ}\text{C}$  で有意に介入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。

Knobel らの RCT<sup>(4)</sup>では、アメリカの 3 施設、2000 年 11 月から 2002 年 7 月までの期間、在胎 29 週未満の児 88 名を対象とし、ラジアントウォーマ下で、生後速やかにポリウレタンバッグで包む介入群 41 名と、従来の通りの対照群 47 名に分け、比較検討を行った。さらに分娩室が  $26^{\circ}\text{C}$  以上かどうかで NICU 入院時の体温低下を防げるかどうか検討が行われた。NICU 入室時の体温が  $36.4^{\circ}\text{C}$  未満であった比率が 44%対 70%であり、有意に介入群で少なかった。また、平均深部体温は  $36.5^{\circ}\text{C}$  対  $36.0^{\circ}\text{C}$  であり、有意に介入群で高かった。分娩室の温度がより高い( $26^{\circ}\text{C}$ )かどうかでサブグループ解析を行い、分娩室より温度が  $26^{\circ}\text{C}$  より高い Warm 群、低い Cool 群で比較すると、介入群(Warm 群 10 名:Cool 群 30 名)、対照群(Warm 群 18 名:Cool 群 29 名)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  $36.3^{\circ}\text{C}$ 、Cool 群平均  $35.8^{\circ}\text{C}$ 、 $p < 0.05$ 。介入群 Warm 群平均  $37.1^{\circ}\text{C}$ 、Cool 群平均  $36.3^{\circ}\text{C}$ 、 $p < 0.004$ )。Warm 群において介入群では対照群と比べ有意に高かった(介入群 平均  $37.1^{\circ}\text{C}$ 、対照群 平均  $36.3^{\circ}\text{C}$   $p < 0.01$ )。NICU 入院時の体温が全例  $36.4^{\circ}\text{C}$  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 名のみ高体温( $38.3^{\circ}\text{C}$ )が認められたが他の悪影響は認められなかった。

Kent らの後方視的コホート研究<sup>(5)</sup>では、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 期間で在胎 31 週以下の児 156 名(期間①在胎 28 週未満 17 名、在胎 28-31 週 56 名、期間②在胎 28 週未満 15 名、在胎 28-31 週 20 名、期間③在胎 28 週未満 10 名、在胎 28-31 週 38 名)を対象とした。期間②で在胎 28 週未満の新生児で手術室環境温を  $26-28^{\circ}\text{C}$ 、在胎 28-31 週で  $25^{\circ}\text{C}$  とし、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することで、NICU 入院時に体温が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かを検討し

た。その結果、在胎 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  $26-28^{\circ}\text{C}$  とし、ポリエチレンバッグを使用)において高かった( $p<0.0001$ )。また、在胎 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(人工呼吸管理日数、酸素投与日数、壊死性腸炎、感染、頭蓋内出血)では有意差を認めなかった。

#### 科学的根拠のまとめ

2 編のシステマティック・レビューで、在胎 28 週未満で出生した新生児は、出生直後にプラスチックのラップか袋で完全に首から下を包むことにより NICU 入院時の体温を体重換算で  $0.68^{\circ}\text{C}$ <sup>(1)</sup>あるいは  $0.63^{\circ}\text{C}$ <sup>(2)</sup>改善させた。また、Knobel らの RCT<sup>(4)</sup>から、プラスチックのラップか袋で完全に首から下を包むことに加え、室温を  $26^{\circ}\text{C}$  以上に保つことにより体温を  $36.4^{\circ}\text{C}$  以上に保つことができた。また Kent らの後方視的コホート研究<sup>(5)</sup>でも同様に、室温を  $26-28^{\circ}\text{C}$  以上に保つこと単独と比べ、室温を  $26-28^{\circ}\text{C}$  以上に保つことに加えプラスチックのラップか袋で完全に首から下を包むことにより有意に体温を高く保つことができた。従って分娩室の室温は少なくとも在胎 28 週未満で出生した児では  $26^{\circ}\text{C}$  以上が必要である。ただし、これらの介入による死亡率、罹患率が減少する確証は得られなかった。

#### 科学的根拠から推奨へ

在胎 28 週未満で出生した新生児を、出生直後にプラスチックのラップか袋で完全に首から下を包み、ラジアントウォーマの下で治療、蘇生を施行すること、および分娩室の室温を  $26^{\circ}\text{C}$  以上に保つことにより至適温度を保つことができる。これらの介入による死亡率、罹患率が減少する確証はないものの、新生児蘇生においてコンセンサス 2010<sup>(6)</sup>に基づく日本版新生児蘇生法でも適切な保温が推奨されており、これらの対応が望ましい。

#### 文献

1. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (1): CD004210.
2. Cramer K, Wiebe N, Hartling L, Crumley E, Vohra S. Heat loss prevention: a systematic review of occlusive skin wrap for premature neonates. J Perinatol 2005; 25; 763-9.
3. Vohra S, Roberts RS, Zhang B, Janes M, Schmidt B. Heat loss prevention (HeLP) in the delivery room: a randomized controlled trial of polyethylene

- occlusive skin wrapping in very preterm infants. *J Pediatr*. 2004; 145: 750-3.
4. Knobel RB, Wimmer JE, Holbert D. Heat loss prevention for preterm infants in the delivery room. *J Perinatol*. 2005; 25: 304-8.
  5. Kent AL, Williams J. Increasing ambient operating theatre temperature and wrapping in polyethylene improves admission temperature in premature infants. *J Paediatr Child Health*. 2008; 44: 325-31.
  6. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, Hazinski MF, Halamek LP, Kumar P, Little G, McGowan JE, Nightengale B, Ramirez MM, Ringer S, Simon WM, Weiner GM, Wyckoff M, Zaichkin J; American Heart Association. Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics*. 2010; 126: e1400-13.

## 2.2) 酸素投与とパルスオキシメータ

### Clinical question.4

蘇生を受ける早産児には、どんな酸素投与方法がこれまでの方法と比べ、長期予後(1歳半以降の精神運動発達予後)を改善することができるか？

### Clinical question.5

蘇生を受ける早産児には、パルスオキシメータの使用は、健常正期産児の酸素化と同様の酸素化を得るのに有益で1歳半時での予後を改善することができるか？

推奨

[推奨 10]

在胎 32 週未満で出生した新生児は、ブレンダー等を用い酸素と空気の混合ガスを使用し、パルスオキシメトリ値(SpO<sub>2</sub> 値)を指標とすることが奨められる。 【推奨グレード B】

[推奨 11]

在胎 32 週未満で出生した新生児では吸入酸素濃度は出生直後から 30%で開始する。酸素濃度の調節は、定期的に評価を行い心拍数、および目標 SpO<sub>2</sub> 値を指標に行うことが奨められる。また酸素投与下で SpO<sub>2</sub> 値が 95%以上であれば酸素を必ず減量することが奨められる。 【推奨グレード C】

[推奨 12]

徐脈を認めない状況では、目標 SpO<sub>2</sub> 値は概ね 1分 60-65%、3分 70-75%、5分 80-85%、10分 85-95%を目安とし、酸素濃度を調節することが奨められる。 【推奨グレード C】

[推奨 13]

パルスオキシメータのプロープは右手首または右手掌に装着することが奨められる。 【推奨グレード B】

背景

これまで蘇生を必要とする新生児に対し、中枢神経系の低酸素状態による影響を少なくしようと、100%酸素を使用する方法が広められてきた。しかしながら近年高濃度酸素により低酸素状態の組織の細胞、組織障害が増えるといった多数の報告、また主に正期産児において100%酸素を使用した蘇生では空気を使用した「新生児期死亡」、「蘇生の失敗率」、「低酸素性虚血性脳症」、「肺損傷」等の合併症が有意に多いとの報告があり、高酸素血症を避けるよう酸素投与については慎重な姿勢が取られつつある。一方で当然過度の低酸素血症も避けるべきであり、適切な酸素投与方法や適切な酸素飽和濃度の評価について検討が進められている。



## 科学的根拠の詳細

### 1. 新生児の空気対酸素について

Tanらのシステマティック・レビュー<sup>(1)</sup>では、5編のランダム化比較検討試験(RCT)が採用され、対象患児は1302名であった。2編の研究は成熟児のみを対象(対象児41名、151名)とし、他3編の研究では早産児が含まれ、出生体重1000g以上の児が対象とされた。そのうち、1編は早産児の割合が24%(対象児609名中146名)で、残りの2つは早産児の割合は不明であった(対象児84名、431名)。すべての研究で、死亡率、低酸素性虚血性脳症(HIE)、アプガースコア5分値、初回啼泣出現時間、3分以内の第一呼吸の出現率、生後5分の心拍数、蘇生の失敗が検討されたが、慢性肺疾患(CLD)、未熟児網膜症(ROP)などのアウトカムに関しては検討されていなかった。死亡率は4編の研究、1275名を対象として検討が行われ、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編の研究、106名を対象として検討され、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])。3分以内の第一呼吸の出現率は1編の研究、605名で検討され、空気蘇生群で有意に出現率が高かった(リスク比0.53, 95%信頼区間[0.35, 0.80])。その他の項目(HIE、5分のアプガースコア、生後5分の心拍数、蘇生の失敗)について有意差は認められなかった。

また、Rabiらのシステマティック・レビュー<sup>(2)</sup>では7編のRCTが採用され、2011名が対象となった。2編の研究は成熟児のみが対象(対象は各々41名、151名)で、他5編の研究では早産児が含まれ、出生体重1000g以上の児が対象となった。そのうち、1編の研究では早産児の割合は24%(対象児609名中146名)であったが、残りの4編の研究では早産児の割合は不明であった。生後1週間の死亡率は6編の研究、対象者1807名で検討され、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編の研究、対象者1807名で検討され、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])。HIEについて有意差は認められなかった。5編の研究はいずれも、CLD、ROPなどのアウトカムに関しては検討されていなかった。

一方、早産児のみを対象とした研究で、Wangら<sup>(3)</sup>は蘇生処置を要した在胎23-32週の新生児に対し、空気(空気蘇生群)、または100%酸素(酸素蘇生群)を使用し蘇生を開始し、次の1次評価、2次評価について比較検討を行った。1次評価は生後20分までの酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)、心拍数、投与酸素濃度(FiO<sub>2</sub>)、SpO<sub>2</sub>95%以上の頻度で、2次評価は死亡、脳室内出血(IVH)(Ⅲ-Ⅳ度)、日齢36での酸素投与、人工呼吸管理期間、経鼻的持続陽圧換気(NCPAP)期間、気胸についてである。酸素蘇生群は23名(平均在胎27.6週;範囲:24-31週;平均体重:1013g;範囲:495-2309g)、空気蘇生群は18名(平均在胎28週;範囲:25-31週;平均体重:1091g;範囲:555-1840g)が対象となり、空気蘇生群で蘇生クライテリアに従い生後3分にお

いて対象者全員が酸素投与を必要とし、うち6名は直接100%酸素の投与を必要とした。両群間で、最初の10分間の心拍数および2次評価に有意差を認めなかった。

## 2. 早産児における酸素使用濃度・目標酸素飽和度について

早産児において100%以外の酸素濃度を使用した蘇生についての研究で、Lundstrømら<sup>(4)</sup>は在胎33週未満の新生児に対し空気(空気群)または高濃度酸素(80%酸素群)に分け蘇生を開始し、1次評価としてSpO<sub>2</sub>値、アプガースコア1分値・5分値、臍帯血pH、体温、生後2時間の脳血流(CBF:脳血流キセノクリアランスで測定)、左室拍出量(LVO)、平均血圧、血糖値、二酸化炭素分圧(PCO<sub>2</sub>)値について比較検討を行った。さらに2次評価として日齢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、ROP、動脈管開存症(PDA)、壊死性腸炎(NEC)、頭蓋内出血(Ⅲ/Ⅳ)、生後4週間以内の新生児死亡について比較検討を行った。その結果、空気群34名、80%酸素群36名、合計70名が対象となり、空気群で、脳血流量が有意に多かった(5.9(13.6-21.9)ml/100g/min vs 12.3(10.7-13.8)ml/100g/min)。また生後2時間の左室拍出量(LVO)、平均血圧、血糖値、PCO<sub>2</sub>値に有意差を認めなかったが、空気群で有意にFiO<sub>2</sub>が低かった(中央値0.21(0.21-0.3)vs 0.3(0.21-0.38))。

Escrigら<sup>(5)</sup>は、積極的な蘇生が必要な在胎28週以下の新生児(超早産児)を対象に、低濃度酸素群(30%)または高濃度酸素群(90%)に分け蘇生を開始し、目標SpO<sub>2</sub>85%に到達するようFiO<sub>2</sub>を調節し、アプガースコア1分値・5分値、臍帯血pH、挿管、CPAP、間欠的陽圧換気法(IPPV)(Mask)、FiO<sub>2</sub>、心拍数、SpO<sub>2</sub>値について比較検討を行った。低濃度酸素群19名、高濃度酸素群23名が対象となった。低濃度酸素群で4名(21%)が、高濃度酸素群では5名(30.4%)が出生直後に挿管され人工呼吸管理となった。低濃度酸素群で9名が、高濃度酸素群では13名がMask-IPPV管理となった。低濃度酸素群で6名(31.5%)がCPAP、4名(21.0%)がMask-IPPV管理、9名(47.4%)が挿管されNICU入院となり、高濃度酸素蘇生群で5名(21.8%)がCPAP、6名(26.0%)がMask-IPPV管理、12名(52.2%)が挿管されNICU入院となり、これらの項目に有意差は認められなかった。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。しかしFiO<sub>2</sub>は生後3分まで有意に高濃度酸素群で高値であった(生後4分以降は有意差を認めなかった)。高濃度酸素群より、低濃度酸素群では出生後10分、20分に空気で人工換気される率が有意に高かった(低濃度酸素群 vs 高濃度酸素群、10分:73.7% vs 43.5%、20分:84.2% vs 61.0%)。分単位で記録されたSpO<sub>2</sub>値、生後10分、20分のSpO<sub>2</sub>値、SpO<sub>2</sub>85%への到達時間(低濃度酸素群6.5±1.1分: vs 高濃度酸素群5.5±0.7分)には、いずれも有意差を認めなかった。新生児死亡、PDA、NEC、IVH、脳室周囲白質軟化症、CLD、ROPに有意差を認めなかったが、CLD(p<0.065)、ROP(<0.069)は高濃度酸素群で多い傾向にあった。つまり、30%の比較的low酸素を用いて、超早産児に対して安全に蘇生を行え、さらにCLD・ROPは少ない傾向が示された。

Vento ら<sup>(6)</sup>は積極的な蘇生が必要な在胎 28 週以下の新生児を対象に低濃度酸素群(30%)または高濃度酸素群(90%)に分け蘇生を開始し、目標 SpO<sub>2</sub> 値を生後 5 分で 75%、生後 10 分で 85%とした。徐脈(心拍数 100bpm 未満)を認める場合、60 秒から 90 秒ごとに吸入酸素濃度を 10%ずつ増量し、SpO<sub>2</sub> が 85%に達していれば 10%ずつ減量した。心拍数を第一の指標とし 100bpm を超える場合、SpO<sub>2</sub> の値単独で判断することなく FiO<sub>2</sub> 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。このようなプロトコール下で出生直後から 30 分までの FiO<sub>2</sub>、心拍数、SpO<sub>2</sub> 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、気管支肺異形成(BPD)、ROP、PDA、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、炎症マーカーについて比較検討を行った。低濃度酸素群 37 名、高濃度酸素群 41 名が対象となった。FiO<sub>2</sub> は有意に高濃度酸素群で高値であった。心拍数は全計測期間で有意差は認められなかった。両群間で SpO<sub>2</sub> 値に有意差はなく、ともに生後 5 分で 75%、10 分で 85%の目標 SpO<sub>2</sub> 値を達成した。低濃度酸素群で、高濃度酸素群に比較し、酸素投与(6 日 vs 22 日、 $P<0.01$ )、人工換気管理日数(13 日 vs 27 日、 $P<0.01$ )、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、サーファクタント治療必要症例数、ROP、PDA、院内感染、頭蓋内出血(Ⅲ/Ⅳ)、生後 4 週以内の新生児死亡には有意差は認められなかった。また、低濃度酸素蘇生群で酸化ストレス、炎症性マーカーは有意に低値であった。つまり、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、さらに 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、蘇生後の酸素投与、BPD の罹患率を減少させることが示された。

また、Dawson ら<sup>(7)</sup>は分娩室で酸素投与、人工換気などの医学的介入を受けなかった早産児を含む新生児 468 名を対象に、右手首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、61650 ポイントの SpO<sub>2</sub> 測定値を収集し、パーセンタイルを算出した。さらに在胎週数を 37 週以上、37 週未満、32 週未満に層別化し、SpO<sub>2</sub> 値の参照範囲を算出した。平均在胎週数  $38\pm 4$  週、出生体重  $2970\pm 918$  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%であった。2 分では 34%, 46%, 73%, 91%, 95%, 5 分では 59%, 73%, 89%, 97%, 98%であった。SpO<sub>2</sub> 値が 90%を超えるのに要した時間の中央値は 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であった。

なお、Consensus2010 に基づく American Heart Association(AHA)のガイドライン<sup>(8)</sup>では SpO<sub>2</sub> の目標値は、1 分値 60-65%、2 分値 65-70%、3 分値 70-75%、4 分値 75-80%、5 分値 80-85%、10 分値 85-95%、European Resuscitation Council(ERC)のガイドライン<sup>(9)</sup>では 2 分値 60%、3 分値 70%、4 分値 80%、5 分値 85%、10 分値 90%が提示され、日本版新生児蘇生法では 1 分値 60%以下、3 分値 70%以下、5 分値 80%以下、10 分値

90%以下で酸素使用が奨められ、95%以上であれば酸素を必ず減量することが提示されている。

### 3.パルスオキシメータの装着部位について

Tothら<sup>(10)</sup>は、経膾分娩で出生し呼吸循環に問題がなくアプガースコア 1 分値 8 点以上の新生児を対象とし、右手と下肢の一方にパルスオキシメータ(Nellcor N-3000)のプローブを装着し、SpO<sub>2</sub> 値が 95%以上に到達するまで測定を継続し、動脈管前後の SpO<sub>2</sub> を比較した。対象は 50 名(35 週 1 名、37 週 3 名、38-43 週46 名)で、出生体重 2450-4290g(中央値 3436g)であった。生後 2 分での SpO<sub>2</sub> 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であった。生後 5 分の SpO<sub>2</sub> 値は、動脈管前で有意に高値で、生後 10 分以降の SpO<sub>2</sub> 値は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。SpO<sub>2</sub> 値が 95%以上に到達したのは動脈管前で 12 分 (2-55 分) 動脈管後で 14 分 (3-55 分)であり、有意差を認めた。

Marianiら<sup>(11)</sup>は 37 週以上の新生児 110 名を対象とし、臍帯クランプ後速やかに右手と下肢のいずれか一方にパルスオキシメータ(Masimo Radical)のプローブを装着し、SpO<sub>2</sub> 値を測定し動脈管前後の SpO<sub>2</sub> を比較した。SpO<sub>2</sub> 値が測定可能となった時間の中央値は生後 3 分 (四分位間.4-4.1 分) であった。生後 5 分での動脈管前の SpO<sub>2</sub> 値は中央値 90% (四分位間 84-94%)、動脈管後の SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 値が高値であった。

ここまで紹介した全ての研究で、右手首もしくは右手掌にパルスオキシメータを装着され検討が行われた。

#### 科学的根拠のまとめ

新生児の蘇生を行う際に、空気に比べ、100%酸素を使用し人工換気を行うことは第一啼泣までの時間が延長し、死亡率が増加するため、短期的予後を改善しない。しかし、在胎 32 週未満の早産児では、蘇生の際に空気または 100%酸素を使用するよりも、酸素ブレンダーを使用し、30%または 90%の酸素濃度を使用する方が、低酸素血症または高酸素血症に陥る可能性が非常に低い。さらに、在胎 32 週未満の早産児を対し、生後 10 分の SpO<sub>2</sub> 目標値を 85%とし、投与酸素濃度を 30%にすることは、90%に比べ、酸素投与日数、人工換気管理日数、CPAP 管理必要日数、退院時の BPD の罹患率が有意に減少した。ただし、30%に対し 90%以外の酸素濃度を比較した研究は認められなかった。

SpO<sub>2</sub> 値は動脈管前を反映する右手に装着した場合、動脈管後を反映する下肢に装着するよりも高値であった。また、蘇生を必要としない健常な早産児、および正期産児の右手に装着された SpO<sub>2</sub> 値の参照範囲も報告されている。

## 科学的根拠から推奨へ

在胎 32 週未満の早産児では酸素ブレンダー等を用いることにより、低酸素血症、および高酸素血症を避けることができる。さらにパルスオキシメータを指標に 30%の比較的低濃度の酸素を用いて安全に蘇生を行える上、蘇生時に出生直後より 30%酸素を使用することは、90%酸素を使用することに比べ、酸化ストレス、炎症、蘇生後の酸素投与、BPD の罹患率を有意に減少させる。実際には、目標 SpO<sub>2</sub> 値を生後 5 分に 75%、生後 10 分に 85%とし、60 秒から 90 秒ごとに、徐脈(心拍数 100bpm 未満)を認める場合、FiO<sub>2</sub> を 10%ずつ増量し、SpO<sub>2</sub> が 85%に達していれば 10%ずつ減量されるもので、このように心拍数および目標 SpO<sub>2</sub> の評価によって酸素を調整することが望ましい。

パルスオキシメータのプローブを右手首または右手掌に装着し、得られた動脈管前の SpO<sub>2</sub> 値は動脈管後の値よりも高値であることが分かっている、出生直後に蘇生を必要としない早産児でも動脈管前の SpO<sub>2</sub> 値が報告されている。

正期産児、早産児にかかわらず、出生早期に目標とすべき SpO<sub>2</sub> 値は、蘇生を必要としない健常な正期産児のパルスオキシメータによる SpO<sub>2</sub> 値の四分位間(25 パーセンタイルから 75 パーセンタイル)に収まるように心掛けることが重要である。具体的には、蘇生を必要としない健常な早産児、および正期産児の右手に装着された SpO<sub>2</sub> 値の値を踏まえ、目標 SpO<sub>2</sub> 値を生後 1 分で 60-65%、3 分で 70-75%、5 分で 80-85%、10 分で 85-95%の Sp O<sub>2</sub> 値を目標とすれば、この値をほぼ満たすことが可能となる。高酸素血症および低酸素血症を避けるため、おおむねこの値を目安とし、投与酸素濃度を調節することが望ましい。

## 文献

1. Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, Davis PG. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (2): CD002273.
2. Rabi Y, Rabi D, Yee W. Room air resuscitation of the depressed newborn: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2007; 72: 353-63.
3. Wang CL, Anderson C, Leone TA, Rich W, Govindaswami B, Finer NN. Resuscitation of preterm neonates by using room air or 100% oxygen. *Pediatrics.* 2008, 121: 1083-9.
4. Lundstrøm KE, Pryds O, Greisen G. Oxygen at birth and prolonged cerebral vasoconstriction in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 73: F81-6.
5. Escrig R, Arruza L, Izquierdo I, Villar G, Sáenz P, Gimeno A, Moro M, Vento M. Achievement of targeted saturation values in extremely low gestational age neonates resuscitated with low or high oxygen concentrations: a prospective,

- randomized trial. *Pediatrics*. 2008; 121: 875-81.
6. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, Roberts LJ 2nd, Arduini A, Escobar JJ, Sastre J, Asensi MA. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics*. 2009; 124: e439-49.
  7. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, Davis PG, Morley CJ. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010; 125: e1340-7.
  8. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, Hazinski MF, Halamek LP, Kumar P, Little G, McGowan JE, Nightengale B, Ramirez MM, Ringer S, Simon WM, Weiner GM, Wyckoff M, Zaichkin J; American Heart Association. Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatr*; 2010; 126: e1400-13.
  9. Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guideline for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation*. 2010; 81: 1389-99.
  10. Toth B, Becker A., Seelbach-Göbel B. Oxygen saturation in healthy newborn infants immediately after birth measured by pulse oximetry. *Arch Gynecol Obstet*; 2002; 266: 105-7.
  11. Mariani G, Dik PB, Ezquer A, Aguirre A, Esteban ML, Perez C, Fernandez Jonusas S, Fustiñana C. Pre-ductal and post-ductal O<sub>2</sub> saturation in healthy term neonates after birth. *J Pediatr*. 2007; 150: 418-21.

## 2.3) サーファクタント投与

### Clinical Question.6

蘇生を受ける早期産児ではサーファクタント投与の際、どの投与方法が短期予後(新生児死亡率や慢性肺疾患発症率)や長期予後(1歳半以降の精神運動発達予後、呼吸器予後)の改善に有効か？(予防的投与 VS 選択的投与、早期投与 VS 後期投与など)。

推奨

[推奨 14]

呼吸窮迫症候群の高リスク群である早産児(予防的投与)、あるいは、呼吸窮迫症候群を発症した児(選択的投与)に対して、サーファクタントの投与が奨められる。 【推奨グレード A】

[推奨 15]

サーファクタントの投与方法としては、出生後すぐに予防的投与を行うか、あるいは、できるだけ早期(30分以内)に選択的投与を行うことが奨められる。 【推奨グレード A】

投与対象は、予防的投与も含めて、各施設ごとに呼吸窮迫症候群の診断方法(患児の臨床所見、マイクロバブルテスト、X線など)や管理方法などを考慮して、検討することが推奨される。

【推奨グレード C】

背景

サーファクタントは在胎24週頃より産生され始めるが、30週前半までは分量でないことが多いため、在胎週数が若ければ、肺胞の虚脱により新生児呼吸窮迫症候群(RDS)を発症しやすい。1980年台、日本のFujiwara等の開発したサーファクタントが、新生児呼吸窮迫症候群(RDS)に劇的な効果を示して以後、世界中で、計6000人以上の児を対象として、30以上に上るランダム化比較試験(RCT)が行われ、予防的投与であっても治療的投与であっても、気胸の発症率や死亡率を有意に減少させることが示されており、RDSに対する標準的治療として確立している。サーファクタントの登場により、1990年頃を境に急激に低出生体重児の救命率が上昇し、それ以後、ポストサーファクタント時代と呼ばれるように、新生児医療が新しい時代に入ったといわれているが、その後も更なる早産児の予後改善を目指して、サーファクタントの投与対象の選別や、投与時期の検討、予防投与か治療投与か、投与量をどうするか、などといった点が、検討されてきている。

科学的根拠の詳細

#### 1. 予防的投与 対 選択的投与<sup>(1)</sup>

Sollらによるシステマティック・レビューでは、8編のRCTを採用して検討した。予防的投与群は

気胸(リスク比 0.62, 95%信頼区間 [0.42, 0.89])と間質性肺気腫(リスク比 0.54, 95%信頼区間 [0.36, 0.82])、新生児死亡(リスク比 0.61, 95%信頼区間 [0.48, 0.77])および「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.85, 95%信頼区間 [0.76, 0.95])が有意に少なかった。CLD36 は検討していない。また、IVH(リスク比 0.92, 95%信頼区間 [0.82, 1.03])、重症 IVH(グレード 3 以上)(リスク比 0.84, [95%信頼区間 [0.66, 1.06])に関しても、有意ではないが、予防的投与で少ない傾向があった。

このレビューは、選択的投与の群で、投与対象(軽症～重症 RDS)や投与時間にばらつきが多い点に注意が必要で、予防的投与が生後 10 分以内に投与しているのに比べて、選択的投与では、生後数時間～24 時間の投与となっており、その意味では、“早期投与 対 後期投与”の比較になっている点に注意が必要である。このレビューで扱われている研究の中で、Kattwinkel ら<sup>(2)</sup>によると、平均生後 1.5 時間と比較的早期の選択的投与であるが、それでも、予防的投与と比べると、中等度の RDS の発症率(7% VS 12%)、“新生児死亡あるいは CLD28” (5% vs 9%)などが有意に多い。このことは、生後 1.5 時間程度経過した後の選択的投与では、予防的投与よりも有効性が低いことを示唆している。この一方で、日本のように、マイクロバブルテストを行って、出生後 30 分以内の早期に RDS を診断して投与するというような超早期の選択的投与は検討されていないことも踏まえておくべきである。つまり、予防的投与と、30 分以内の超早期の選択的投与とでは、どちらが優れているかについての検討はいまだなされていない。

## 2. 早期投与(生後 2 時間以内)対 後期投与(生後 2 時間以降)<sup>(3)(4)</sup>

Yost らによるシステマティック・レビュー<sup>(3)</sup>では、4 編の RCT を採用して検討した。生後 2 時間以内の早期投与群で気胸(リスク比 0.70, 95%信頼区間 [0.59, 0.82])と間質性肺気腫(リスク比 0.62, 95%信頼区間 [0.43, 0.93])、新生児死亡(リスク比 0.87, 95%信頼区間 [0.77, 0.99])、CLD36(リスク比 0.70, 95%信頼区間 [0.55, 0.88])、「CLD36 あるいは死亡」(リスク比 0.84, 95%信頼区間 [0.75, 0.93])の有意な減少と、「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.94, 95%信頼区間 [0.88, 1.00])の減少傾向を認めた。

このほか、日本の多施設共同 RCT において、生後 30 分以内の投与(早期)と生後 4 時間の投与(後期)が検討されている<sup>(4)</sup>。この検討では、早期投与群で RDS 重症度の有意な改善と、CLD28(オッズ比 0.2 95%信頼区間 [0.06, 0.6])、CLD36(オッズ比 0.2 95%信頼区間 [0.04, 0.7])の有意な減少、および酸素投与日数の有意な短縮(26 日 vs 41 日,  $P=0.01$ )を認めた。新生児死亡率には有意差を認めていない(0/40 vs 2/44, 有意差なし)。一方、出血性肺浮腫が早期投与群で有意に多かった(7/40 vs 2/44,  $P=0.04$ )。

### 科学的根拠のまとめ

蘇生時のサーファクタント投与については、予防的投与は、数時間経過した後での選択的投与よりも有効性が高いが、予防的投与と、生後 30 分程度の超早期の選択的投与のどちらが優れて



いるかに関しては、明らかでない。また早期投与が後期投与よりも死亡率の改善や CLD36 の減少に有効である。ただし、日本の RCT で認められた出血性肺浮腫には注意が必要と考えられる。

#### 科学的根拠から推奨へ

呼吸窮迫症候群の高リスク群である早産児、あるいは、呼吸窮迫症候群を発症した早産児のサーファクタントの投与は生後早期(生後 30 分以内)に投与することが重要である。生後早期に投与する場合は、予防的投与と選択的投与のどちらが優れているかについては明らかでない。予防的投与では、サーファクタントを必要としない一部の児を過剰治療している可能性があり、マイクロバブルテストを用いた生後早期の選択的投与であれば、予防的投与と同等あるいはより有効性が高くなる可能性はある。マイクロバブルテストは、羊水と胃液それぞれの RDS 診断の感度が 80%と 63%、特異度が 100%と 99%と特異度が高い検査であり<sup>(5)</sup>、非 RDS の紛れ込みがほとんどなく選別に優れている点で有用である。

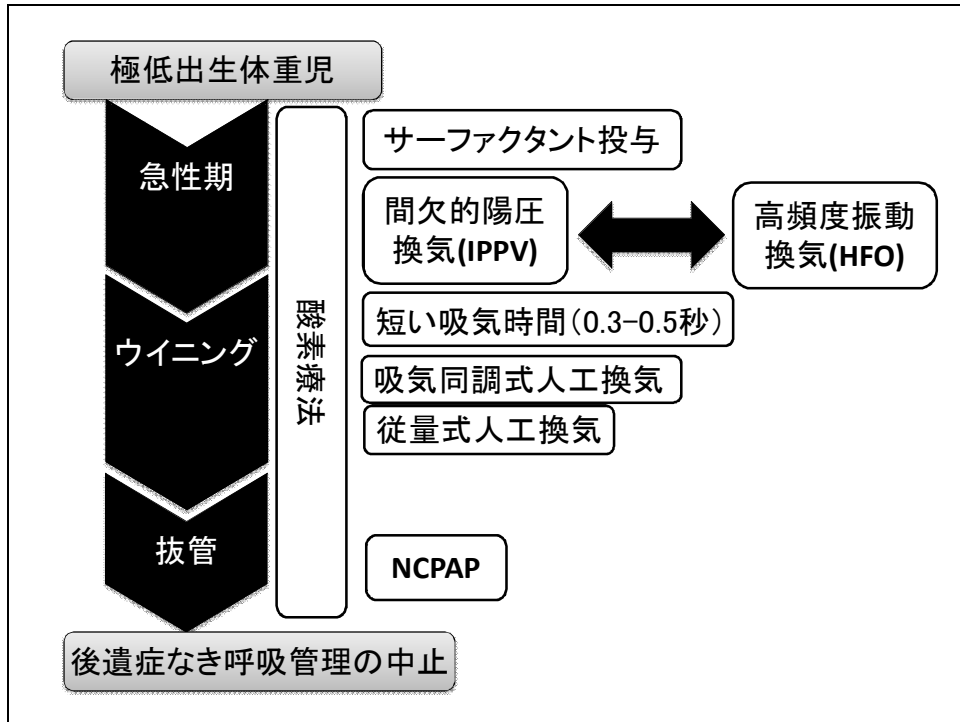
【注 釈】 生後 28 日での酸素投与を CLD28、修正 36 週での酸素投与を CLD36 とした。

#### 文献

1. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (2): CD000510.
2. Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL, Farrell E, Friss H, Jung AL, King K, Mueller D. 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. *Pediatrics.* 1993; 92: 90-8.
3. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD001456.
4. 嶋田泉司, 千田勝一, 藤原哲郎, 小西峯生, 小川雄之亮, 奥山和男, 竹内豊, 中村肇, 藤村正哲, 赤松洋, 船戸正久, 池ノ上克. 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. *日本小児科学会雑誌.* 2002; 106: 1251-60.
5. Chida S. A stable microbubble test for antenatal and early neonatal diagnosis of surfactant deficiency. In: Robertson B, Taeusch HW, editors. *Surfactant therapy for lung disease.* New York; Marcel Dekker; 1995. p. 107-20.

### 3.呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療

<早産児の呼吸管理の診療フローチャート>



### 3.1) サーファクタント投与

#### Clinical Question.7

早産児あるいは低出生体重児に対するサーファクタント投与は、投与しないことと比べて、短期予後(新生児死亡率や慢性肺疾患発症率)や長期予後(1歳半以降の精神運動発達予後、呼吸器予後)の改善に有効か？

#### Clinical Question.8

早産児あるいは低出生体重児におけるサーファクタント投与で、短期予後(新生児死亡率や慢性肺疾患発症率)や長期予後(1歳半以降の精神運動発達予後、呼吸器予後)の改善に有効な方法は何か？(投与方法としては、予防的投与と選択的投与、早期投与と後期投与、単回投与と複数回投与など)。

推奨

[推奨 16]

呼吸窮迫症候群の高リスク群である早産児(予防的投与)、あるいは、呼吸窮迫症候群を発症した児(選択的投与)に対して、サーファクタントの投与が推奨される。 【推奨グレード A】

[推奨 17]

サーファクタントの投与方法としては、出生後すぐに予防的投与をおこなうか、あるいは、できるだけ早期(30分以内)に選択的投与を行うことが推奨される。 【推奨グレード A】

投与対象は、予防的投与も含めて、施設毎に呼吸窮迫症候群の診断方法(患児の臨床所見、マイクロバブルテスト、X線など)や管理方法などを考慮して、検討することが推奨される。

【推奨グレード C】

[推奨 18]

サーファクタント投与後、呼吸状態の改善が乏しい場合には、サーファクタントを追加投与することが推奨される。 【推奨グレード A】

追加投与対象の選択基準に関しては、明らかでなく、呼吸窮迫症候群以外の鑑別診断(感染症、循環不全、空気漏出症候群など)を考慮したうえで、施設毎、症例毎に検討することが推奨される。 【推奨グレード C】

背景

サーファクタントは、肺胞の2型肺胞上皮細胞が産生するリン脂質、中性脂肪、蛋白からなる物質で、これが肺胞上皮表面に薄膜を形成することにより、肺胞表面の表面張力を減少させ、肺胞の虚脱や無気肺を防いでいる。また、それにより肺胞内への滲出液の流出も防いでいる。サーファクタントは在胎24週頃より産生され始めるが、30週前半までは産生量が不十分なことが多く、

肺泡の虚脱により新生児呼吸窮迫症候群(RDS)を発症しやすい。1980 年台、日本の Fujiwara 等の開発したサーファクタントが、RDS に劇的な効果を示して以後、世界中で、計 6000 人以上の児を対象として、30 を上回るランダム化比較試験(RCT)が行われ、予防的投与であっても治療的投与であっても、気胸の発症率や死亡率を有意に減少させることが示されており、RDS に対する標準的治療として確立している。サーファクタントの登場により、1990 年頃を境に急激に低出生体重児の救命率が上昇し、ポストサーファクタント時代と呼ばれるように新生児医療が新しい時代に入ったといわれている。その後更なる早産児の予後改善を目指して、サーファクタントの投与対象の選別、投与時期、投与量、複数回投与の検討に加え、予防投与に関する検討も行われている。

## 科学的根拠の詳細

### 1.サーファクタント 対 プラセボ

現在、日本で使用できるサーファクタントは天然サーファクタントのみであるため、ここでは、天然サーファクタントのみ検討した。

#### 1)天然サーファクタント 対 プラセボ(早産児に対する予防投与)<sup>(1)</sup>

8 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにより検討した。在胎 30 週未満の早産児に対する天然サーファクタントの予防的投与は、気胸(リスク比 0.35 [95%信頼区間 0.26, 0.49])と間質性肺気腫(リスク比 0.46 [95%信頼区間 0.35, 0.60])、新生児死亡(リスク比 0.60 [95%信頼区間 0.44, 0.83])および「生後 28 日での酸素投与(CLD28)あるいは死亡」(リスク比 0.84 [95%信頼区間 0.75, 0.93])の有意な減少を認めた。なお、修正 36 週での酸素投与(CLD36)に関しては検討されていない。

#### 2)天然サーファクタント 対 プラセボ(RDS 児に対する治療投与)<sup>(2)</sup>

13 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにより検討した。RDS を発症した早産児への天然サーファクタントの治療的投与は、プラセボ投与群と比較して、気胸(リスク比 0.42 [95%信頼区間 0.34, 0.52])、間質性肺気腫(リスク比 0.45 [95%信頼区間 0.37, 0.55])、新生児死亡(リスク比 0.68 [95%信頼区間 0.57, 0.82])、「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.83 [95%信頼区間 0.77, 0.90])に有意な減少を認めた。CLD36 に関しては検討されていない。未熟児動脈管開存症(リスク比 0.98 [95%信頼区間 0.89, 1.08])や未熟児網膜症(リスク比 0.77 [95%信頼区間 0.41, 1.44])の発症率には明らかな差を認めなかった。特に、このレビューの中で扱われている研究の中に、Fujiwara 等による日本の多施設 RCT があり、マイクロバルテストを用いてサーファクタント欠乏を診断することで対象となる RDS 児を選定している点、サーファクタントとしてはサーファクテン®を用いている点は、日本の現状を反映しており参

考になる<sup>(3)</sup>。この結果、気胸(リスク比 0.19 [95%信頼区間 0.07, 0.52])、間質性肺気腫(リスク比 0.07 [95%信頼区間 0.01, 0.53])、「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.53 [95%信頼区間 0.30, 0.93])、脳室内出血(IVH)(リスク比 0.37 [95%信頼区間 0.21, 0.68])に有意な減少を認めている。重症 IVH に関しては、減少傾向を認めたが有意差はなかった(リスク比 0.46 [95%信頼区間 0.19, 1.16])。

## 2. 投与方法

### 1) 高用量投与(120mg/kg) 対 低用量投与(60mg/kg)<sup>(4)</sup>

日本の 1 編の多施設共同 RCT において検討した。これは治療投与を行ったもので、高用量群は動脈肺胞内酸素分圧比(a/APO2)が有意に高値で持続し、また、IVH(6/23 人 vs 1/23 人、 $p=0.500$ )、慢性肺疾患(Northwayらのステージ 3 以上の胸部 X 線所見を有するもの)(6/23 人 vs 0/23 人、 $p=0.011$ )、生後 30 日の酸素 30%以上投与(10/23 人 vs 3/23 人、 $p=0.024$ )、および生後 30 日での人工呼吸管理(7/23 人 vs 1/23 人、 $P=0.024$ )が有意に少なかった。

### 2) 早期投与(生後 2 時間以内) 対 後期投与(生後 2 時間以降)<sup>(5)</sup>

4 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにより検討された。生後 2 時間以内の早期投与群で気胸(リスク比 0.70 [95%信頼区間] 0.59, 0.82)と間質性肺気腫(リスク比 0.62 [95%信頼区間 0.43, 0.93])、新生児死亡(リスク比 0.87 [95%信頼区間 0.77, 0.99])、CLD36(リスク比 0.70 [95%信頼区間 0.55, 0.88])、「CLD36 あるいは死亡」(リスク比 0.84 [95%信頼区間 0.75, 0.93])の有意な減少と、「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.94 [95%信頼区間 0.88, 1.00])の減少傾向を認めた。

このほか、日本の 1 編の多施設共同 RCT において、生後 30 分以内の投与(早期)と生後 4 時間の投与(後期)が検討されている<sup>(6)</sup>。この検討では、早期投与群で RDS 重症度の有意な改善と、CLD28(オッズ比 0.2 [95%信頼区間 0.06, 0.6])、CLD36(オッズ比 0.2 [95%信頼区間 0.04, 0.7])の有意な減少、および酸素投与日数の有意な短縮(26 日 vs 41 日、 $p=0.01$ )を認めた。新生児死亡率には有意差を認められなかった(0/40 vs 2/44, 有意差なし)。一方、出血性肺浮腫が早期投与群で有意に多かった(7/40 vs 2/44,  $p=0.04$ )。

### 3. 予防的投与 対 選択的投与<sup>(7)</sup>

8 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにより検討した。予防投与群は気胸(リスク比 0.62 [95%信頼区間 0.42, 0.89])と間質性肺気腫(リスク比 0.54 [95%信頼区間 0.36, 0.82])、新生児死亡(リスク比 0.61 [95%信頼区間 0.48, 0.77])および「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.85 [95%信頼区間 0.76, 0.95])が有意に少なかった。CLD36 は検

討していない。また、IVH(リスク比 0.92 [95%信頼区間 0.82, 1.03])、重症 IVH(グレード3以上)(リスク比 0.84 [95%信頼区間 0.66, 1.06])に関しても、有意ではないが、予防投与で少ない傾向があった。

このレビューは、選択投与の群で、投与対象(軽症～重症 RDS)や投与時間にばらつきが多い点に注意が必要で、予防投与が生後 10 分以内に投与しているのに比べて、選択的投与では、生後数時間～24 時間の投与となっており、その意味では、“早期投与 対 後期投与”の比較になっている点に注意が必要である。このレビューで扱われている研究の中で、Kattwinkel らは、平均生後 1.5 時間と比較的早期の選択的投与であるが、それでも、予防的投与と比べると、中等度の RDS の発症率(7% VS 12%)、“新生児死亡あるいは CLD28” (5% vs 9%)などが有意に多い<sup>(8)</sup>。このことは、生後 1.5 時間程度経過した後の選択的投与では、予防的投与よりも有効性が低いことを示唆している。この一方で、日本のように、マイクロバブルテストを行って、出生後 30 分以内の早期に RDS を診断して投与するというような超早期の選択的投与は検討されていないことも踏まえておくべきである。つまり、予防的投与と、30 分以内の超早期の選択的投与とは、どちらが優れているかについての検討はいまだなされていない。

#### 4.複数回投与 対 単回投与

3 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビュー<sup>(9)</sup>により検討した。複数回投与群では気胸(リスク比 0.70 [95%信頼区間 0.52, 0.94])と壊死性腸炎(リスク比 0.18 [95%信頼区間 0.07, 0.44])、新生児死亡率(リスク比 0.59 [95%信頼区間 0.44, 0.78])が有意に低かった。「CLD28 あるいは新生児死亡」に関しては減少傾向を示し(リスク比 0.83 [95%信頼区間 0.68, 1.01])、CLD28 単独では有意差を認めなかった(リスク比 1.13 [95%信頼区間 0.83, 1.54])。CLD36 は検討していない。

これとは別に、日本で行われた 1 編の多施設共同 RCT において、選択的投与を行ったものについて検討されている<sup>(10)</sup>。それによると、複数回投与群では RDS 重症度(Ventilatory Index (VI)と a/ADO<sub>2</sub> で評価)の有意な改善と CLD28 の有意な減少(33/79 vs 17/64, p=0.029)が認められた。複数回投与の投与基準は、研究により様々であるが、この日本の多施設 RCT では、生後 48 時間まで、Ventilatory Index (VI)≥0.03 の症例に約 12 時間間隔で追加投与を行っている。

注釈: Ventilatory Index(VI) = FiO<sub>2</sub> × MAP / PaO<sub>2</sub>

#### 科学的根拠のまとめ

サーファクタントの投与は、予防的投与でも治療的投与でも、非投与あるいはプラセボ投与に比べて、空気漏出症候群(気胸、間質性肺気腫)、新生児死亡、および「CLD28 あるいは死亡」の減少に有効である。呼吸器以外の合併症に関しては、IVH、PDA、ROP などの発症率には明らかな差を認めていない。

次に、投与方法の検討である。投与時期に関しては、早期投与が後期投与よりも死亡率の改善や CLD36 の減少に有効である。ただし、日本の RCT で認められた出血性肺浮腫には注意が必要と考えられる。予防的投与は、数時間経過した後での選択的投与よりも有効性が高いが、予防的投与と、生後 30 分程度の超早期の選択的投与のどちらが優れているかに関しては、明らかでない。投与回数については、複数回投与の方が、単回投与と比べて、有意に気胸や死亡率の低下を認め、「CLD28 あるいは死亡」の減少傾向も認めている。

#### 科学的根拠から推奨へ

サーファクタントの投与は、予防的投与でも治療的投与でも、新生児死亡や“CLD28 あるいは新生児死亡”の減少に有効であり、推奨される。投与方法としては、生後早期(生後 30 分以内)に投与することが重要である。生後早期に投与する場合は、予防的投与と選択的投与のどちらが優れているかに関しては、明らかでない。予防的投与では、サーファクタントを必要としない一部の児を過剰治療している可能性があり、日本で広く行われているマイクロバブルテストを用いた生後早期の選択的投与であれば、予防的投与と同等あるいはより有効性が高くなる可能性はある。マイクロバブルテストは、羊水と胃液それぞれの RDS 診断の感度が 80%と 63%、特異度が 100%と 99%と特異度が高い検査であり<sup>(11)</sup>、非 RDS の紛れ込みがほとんどなく選別に優れている点で有用である。予防的投与と、生後 30 分以内の超早期の選択的投与のどちらが優れているかに関しては、明らかでないため、各施設ごとの RDS の診断方法(臨床所見、マイクロバブルテスト、X 線など)や管理方法を考慮して、予防的投与も含めて、投与対象を選択することが重要と考えられる。サーファクタント投与後も、呼吸条件の悪化が続く場合は、気胸や死亡率の改善を目的に、サーファクタントの追加投与を行うことが望ましい。追加投与の基準に関しては、明らかでないが、呼吸窮迫症候群以外の鑑別診断(感染症、循環不全、空気漏出症候群症候群など)を考慮したうえで、前述の日本の多施設 RCT では、生後 48 時間まで、Ventilatory Index (VI)  $\geq 0.03$  の症例に対して約 12 時間間隔での追加投与という方法が採用されている。また、日本で使用されているサーファクテンの添付文書では、“追加投与は、吸入酸素濃度を 0.4 以下、あるいは平均気道内圧を 7cmH<sub>2</sub>O 以下に下げられず、かつ胸部 X 線像にて網状顆粒状陰影が認められる場合とする。”となっている。

※注釈： 生後 28 日での酸素投与を CLD28、修正 36 週での酸素投与を CLD36 とした。

#### 参考文献

1. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD000511.
2. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory

- distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(2):CD007836.
3. Fujiwara T, Konishi M, Chida S, Okuyama K, Ogawa Y, Takeuchi Y, et al. Surfactant replacement therapy with a single postventilatory 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. *Pediatrics.* 1990 Nov;86(5):753-64.
  4. Konishi M, Fujiwara T, Naito T, Takeuchi Y, Ogawa Y, Inukai K, et al. Surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome. A multi-centre, randomized clinical trial: Comparison of high- versus low-dose of surfactant TA. *European Journal of Pediatrics.* 1988;147(1):20-5.
  5. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001456.
  6. 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. 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. *日本小児科学会雑誌*|F0896A. 日本(JPN); 2002. p. 1251-60.
  7. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(2):CD000510.
  8. Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL, Farrell E, Friss H, et al. 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. *Pediatrics.* 1993 Jul;92(1):90-8.
  9. Soll R, Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD000141.
  10. 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. 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 of 検討 全国多施設共同比較臨床試験. *日本小児科学会雑誌*|F0896A. 日本(JPN); 2002. p. 1241-50.
  11. Chida S. Surfactant Therapy for Lung Disease. Robertson, B et al eds New York, Marcel Dekker. 1995:107-20.



## 3.2) 酸素投与

### Clinical Question.9

早産児あるいは低出生体重児において、高めの SpO<sub>2</sub> 目標値に比べて、低めの SpO<sub>2</sub> 目標値で酸素濃度を調節することは慢性肺疾患発症率、重症未熟児網膜症の発症率、長期予後(死亡率や1歳半以上の神経学的予後)の改善に有効か？

推奨

[推奨 19]

慢性肺疾患、未熟児網膜症のリスクのある早産児に対し酸素投与を行う場合、出生早期から修正 36 週まで(もしくは酸素投与中止時まで)、SpO<sub>2</sub> 上限値を 94%以下として酸素濃度を調節することが奨められる。 【推奨グレード B】

背景

人工換気が必要な早産児において、後遺症なき生存のために ROP や CLD の重症化予防が重要である。ROP に対しては動脈血酸素分圧を 50-80mmHg の適切な値に保ち、過剰な酸素投与を避けることが勧告されている。しかし、動脈血酸素分圧をリアルタイムに測定できないためパルスオキシメータが用いられ、SpO<sub>2</sub> 値を目安に酸素療法が行われている。SpO<sub>2</sub> 値は相対値で、たとえ 90% 台前半であっても、酸素濃度が高いと動脈血酸素分圧が 80mmHg 以上になりうる。一方、SpO<sub>2</sub> 目標値が低すぎると死亡率の増加や神経学的予後の悪化が懸念される。以上の点に配慮した SpO<sub>2</sub> 目標値が求められている。

科学的根拠の詳細

#### 1. 蘇生時の酸素療法

Vento ら<sup>(1)</sup>は在胎 28 週以下の早産児を対象としてパルスオキシメータを装着し、蘇生時に使用する酸素濃度が 30%の低濃度酸素群と 90%の高濃度酸素群に分け、短期予後のランダム化比較検討試験を行った。生後 5 分までの SpO<sub>2</sub> 目標値を 75%、生後 10 分以降は 85%として酸素ブレンダーを用い酸素濃度の調節が行われた。低濃度酸素群は段階的増量、高濃度酸素群は段階的に減量され、両群とも 55%に達し、その後 30%前後で調整された。その結果、低酸素濃度群で CLD36(15% vs 32%, p<0.01)、人工呼吸管理期間(13 日 vs 27 日, p<0.01)、酸素投与期間(6 日 vs 22 日, p<0.01)が有意に減少することが報告された。また、Vento らは 2008 年にも同様の検討を行い、有意差を認めなかったが CLD36 や ROP の発症率が減少することを報告している<sup>(2)</sup>。神経発達等の長期予後についての検討は行われていない。

## 2.急性期(生後1週間以内)からの酸素療法

Askieによるシステマティック・レビューで、1951-1969年に報告された5編のRCTあるいは準RCTでメタ分析が行われた<sup>(3)</sup>。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。この研究では現在のROPの分類とは異なるRLF(retrolental fibroplasia)分類が用いられ、酸素寛容群で全血管性RLF(24% vs 62%)、重症血管性RLF(9% vs 23%)、全癥痕性RLF(6% vs 22%)、重症癥痕性RLF(4% vs 18%)のすべてに有意な増加を認めた。ただし、古い研究のためTcPO<sub>2</sub>やSpO<sub>2</sub>の連続モニターによる酸素管理は行われておらず、CLDや成長・発達などの長期予後に関する検討は行われていない。

2010年にNICHD Neonatal Research NetworkのSUPPORT Study Groupによる大規模RCTが報告された<sup>(4)</sup>。対象は在胎24週0日から27週6日までの超早産児1316人で、NICU入院時から修正36週まで、低SpO<sub>2</sub>群(85~89%)と高SpO<sub>2</sub>群(91~95%)の2群に分け比較検討が行われた。低SpO<sub>2</sub>群でCLD36単独(37.6% vs 46.7%、リスク比0.82、95%信頼区間[0.72, 0.93])、重症ROP(8.6% vs 17.9%、リスク比0.52、95%信頼区間[0.37, 0.73]、NNT 11)では有意差を認めたが、退院時死亡率(19.9% vs 16.2%、リスク比1.27、95%信頼区間[1.01, 1.60]、NNH 27)が有意に高く、CLD36や重症ROPと退院時死亡率との複合転帰では有意差を認めなかった。NNH、NNTの値から推定すると、低いSpO<sub>2</sub>目標値で管理すると、27人の超早産児のうち2.5人が重症ROPを免れるが、1人が死亡してしまう。その他、脳室内出血、動脈管開存症、敗血症、空気漏出症候群の発症率、1歳時の死亡率には有意差を認めなかった。

## 3.慢性期(修正32週以降)の酸素療法

AskieらによるBOOST trialで、修正32週以降に酸素投与を必要とする在胎30週未満の早産児358人を対象とし、低SpO<sub>2</sub>群(91-94%)と高SpO<sub>2</sub>群(95-98%)とに分け、RCTが行われた<sup>(5)</sup>。高SpO<sub>2</sub>群と比べて、低SpO<sub>2</sub>群で有意にCLD36の減少(46% vs 64%、リスク比1.40、95%信頼区間[1.15, 1.70]、 $p<0.001$ )、酸素投与期間の短縮(18日 vs 40日、 $p<0.001$ )、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]、 $p<0.004$ )を認めた。全ROP、重症ROP、ROP手術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低SpO<sub>2</sub>群に多い傾向を認めた。修正12か月時点での身体発育や神経発達障害に関して有意差を認めなかった。

STOP-ROP研究で、少なくとも片眼が前閾値ROPと診断された早産児649人を対象とし、低SpO<sub>2</sub>群(89-94%)325人と、高SpO<sub>2</sub>群(96-99%)324人に分けて比較検討が行われた<sup>(6)(7)</sup>。研究へのエントリーが修正35.4±2.5週(修正30-48週)で、ほとんどの対象児がCLD36を有し、酸素投与が行われていた。閾値ROP(レーザー治療や冷凍凝固術の適応となるROP)への進展は高SpO<sub>2</sub>群に少ない傾向を認め(41% vs 48%、リスク比0.84、95%信頼

区間[0.70, 1.02],  $p=0.06$ )、なかでも Plus disease を認めない場合に閾値 ROP への進展が有意に少なかった(リスク比 0.70、95%信頼区間[0.54, 0.90])。一方、高 SpO<sub>2</sub> 群で“肺炎あるいはCLD増悪事象”が多い傾向を認め、さらに修正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、酸素投与率(47% vs 37%、リスク比 1.26、95%信頼区間[1.05, 1.51]、 $p=0.01$ )が有意に多かった。しかし、修正3ヶ月時の死亡率、呼吸器疾患による死亡率、体重増加、発達に有意差を認めなかった。

#### 科学的根拠のまとめ

Ventoらは、早産児に対し蘇生時にパルスオキシメータを装着し、酸素ブレンダーを用いることで低酸素血症および高酸素血症を避けられることが可能で、より低い酸素濃度で管理することでCLD36が減少することを示した<sup>(1)</sup>。

1970年以前に行われた研究のメタアナリシス<sup>(3)</sup>で、急性期に酸素制限群と酸素許容群に分け比較検討を行い死亡率の有意差を認めなかったが、酸素寛容群にROP発症率の有意な増加を認めた。2010年にSUPPORT Study Groupによる大規模RCTが報告され、出生早期から修正36週まで低いSpO<sub>2</sub>目標値(85-89%)で管理することによりCLD36や重症ROPの発症率は減少したが、死亡率が高いことが問題であった<sup>(4)</sup>。

慢性期の酸素療法において、修正32週以降、低いSpO<sub>2</sub>目標値(95%未満)で管理することでCLD36や在宅酸素療法の頻度が減少し、その他の呼吸器合併症も減少する傾向を認めた<sup>(5)</sup>。しかしながら、修正36週以降で引き続き酸素療法を行う場合、CLDを増悪させないためには低いSpO<sub>2</sub>目標値での管理が有効で、逆にROPの重症化予防には高いSpO<sub>2</sub>目標値(95%以上)での管理が有効であった<sup>(6)(7)</sup>。

いずれの研究においても1歳半以降の長期予後に関する検討は行われていない。

#### 科学的根拠から推奨へ

出生時にパルスオキシメータを装着し、酸素濃度を調節し過剰な酸素投与を避けることが推奨される<sup>(1)(8)</sup>。しかし、蘇生時に、急性期と同じくSpO<sub>2</sub>目標値を定めることは難しいと考えられた。

急性期の酸素療法で、2000年以降ROP重症化予防を目的とした観察研究がいくつか報告された。Tinら<sup>(9)</sup>はSpO<sub>2</sub>を70-90%、Chowら<sup>(10)</sup>、Deulofeutら<sup>(11)</sup>はSpO<sub>2</sub>を85-93%とする低SpO<sub>2</sub>管理で、重症ROPの発症率、ROPに対するレーザー治療率、CLD36が低下することを示した。低SpO<sub>2</sub>管理で死亡率の増加はなく、さらにDeulofeutらは修正18月時の神経発達が良好であることを示した<sup>(11)</sup>。低SpO<sub>2</sub>管理を評価するために行われたSUPPORT Study Groupによる大規模RCTで<sup>(4)</sup>、SpO<sub>2</sub>目標値を85-89%とすることでCLD36、重症ROPの発症率の有意な低下を認めたが、死亡率が高く、より低いSpO<sub>2</sub>目標値で管理することは憂慮すべきと思われた。米国以外にも英国、豪州、ニュージーランドで同様のプロトコールによるRCTが行われ<sup>(12)</sup>、多くの質の高い科学的根拠をもとに至適SpO<sub>2</sub>目標値が示されることを期待する。以上の点を踏まえ、

急性期のSpO<sub>2</sub>目標値を94%以下に設定することが有用であると考えられた。

慢性期、修正36週以降もCLDの発症予防や重症化予防のためには低SpO<sub>2</sub>管理が有効であるが、低SpO<sub>2</sub>管理ではROPが重症化する可能性がある。このため、修正36週以降で一律のSpO<sub>2</sub>目標値を推奨することは困難であり、患児の状況に応じて酸素療法を行うことが適切と思われる。

#### 略語

CLD:慢性肺疾患(chronic lung disease)

CLD28:生後 28 日での酸素投与あり

CLD36:修正 36 週での酸素投与あり

NNH: Number Needed to Harm

NNT: Number Needed to Treat

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

RCT:ランダム化比較検討試験(randomized controlled trial)

SpO<sub>2</sub>:酸素飽和度(saturation O<sub>2</sub>)

#### 参考文献

1. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, Roberts LJ 2nd, Arduini A, Escobar JJ, Sastre J, Asensi MA. Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease. *Pediatrics*. 2009 124: e439-449.
2. Escrig R, Arruza L, Izquierdo, I et al. Achievement of Targeted Saturation Values in Extremely Low Gestational Age Neonates Resuscitated With Low or High Oxygen Concentrations: A Prospective Randomized Trial. *Pediatrics* 2008; 121: 875-80.
3. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD001077.
4. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010 May 27;362(21):1959-69. Epub 2010 May 16.
5. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, et al.: Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003 Sep 4;349(10):959-67.
6. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of

- Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000 Feb;105(2):295-310.
7. 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.
  8. Sweet DG.: European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants-2010 Update. *Neonatology* 2010;97:402-417
  9. Tin W, Milligan DWA, Pennefather P, et al.: Pulse oximetry, sever retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F106-10
  10. Chow LC, Wright KW, Sola A: Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*. 2003 ;111(2):339-45.
  11. Deulofeut R, Critz A, Adams-Chapman I, Sola A: Avoiding hyperoxia in infants  $\leq 1250$ g is associated with improved short- and long-term outcomes. *J Perinatol*; 2006;26:700-705
  12. Tin W, Gupta S.: Optimum oxygen therapy in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F143-147

### 3.3) 慢性肺疾患予防を含めた後遺症なき生存を目的とした人工呼吸管理の選択

#### 3.3.1) 間欠的人工換気(IPPV)

##### 3.3.1.1) 従量式人工換気

#### Clinical Question.10

間欠的陽圧人工換気を用いる場合、従量式人工換気と従圧式人工換気を比較し、どちらが短期、長期予後の改善に有効か？

推奨

[推奨 20]

早産児および低出生体重児の間欠的陽圧人工換気において従量式人工換気と従圧式人工換気を比較した場合、従量式人工換気は短期予後の改善に有効であるが、長期予後の改善は明らかでない。従量式人工換気を用いる場合は、気道損傷が生じないように適切な挿管チューブのサイズを選択し、リーク量および1回換気量を評価しながら人工換気を行う事が奨められる。

【推奨グレード B】

背景

人工換気を要する早産児において、CLD は精神運動発達に影響を及ぼす危険因子であり、CLD の発症予防、重症化予防は後遺症なき救命の重要課題である。現在、早産児に対する換気方法として間欠的人工換気、吸気同調式人工換気、HFO、NCPAP 等が用いられているが、CLD の発症および重症化の要因である人工呼吸器関連肺損傷(ventilator-induced lung injury: VILI)を軽減させるため、それぞれの換気方法の長所や短所を踏まえ、人工呼吸管理を行う必要がある。

人工呼吸器関連肺損傷(ventilator-induced lung injury: VILI)とは、高気道内圧による圧損傷(barotrauma)、過剰な一回換気量に伴う容量損傷(volutrauma)、肺胞の虚脱と開通の繰り返しで生じる張り応力による肺実質の損傷である無気肺損傷(atelectrauma)、肺実質損傷による炎症性サイトカインの産生によって生じる炎症性肺損傷(biotrauma)などを示すが、volutrauma 予防のため、より少ない1回換気量が規定可能な従量式人工換気が、早産および低出生体重児において有効であるか検討する必要がある。

科学的根拠の詳細

McCallion ら<sup>(1)</sup>のシステマティック・レビュー1 編、2005 年以降に研究された Singh ら<sup>(2)(3)</sup>の同一対象に対する RCT 2 編を検討した。

McCallion らのシステマティック・レビュー<sup>(1)</sup>では、1997 年に報告されたポーランドとイギリスの 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 を採用し間欠的陽圧人工換気を受けている生後 28 日以内の新生児が対象であった。従圧式人工換気に比べて従量式人工換気が、死亡や CLD を減少させ、空気漏出症候群(気胸、PIE)、頭蓋内病変(IVH、PVL)、換気期間などに影響を与えるか検討された。

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])。検討された 1 編の RCT では、IVH 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、PDA の発症、PIE、PVL に関しては、2 群間で有意差を認めなかった。

1000g 未満の新生児に限定した場合、死亡、PDA、空気漏出(気胸、PIE)、IVH、CLD28 は、いずれも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)と換気量補償式(volume guarantee)、それぞれ 2 編ずつ)によるサブグループ解析で、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を認めなかった。重症 IVH に関しては量調節式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、CLD36 の複合転帰、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( $I^2 < 40\%$ )。

一方、Singh ら<sup>(2)(3)</sup>の 2 編の RCT は、呼吸窮迫症候群を発症した早産児(出生体重 600-1500g, 在胎週数 24-31 週)を対象とし、従圧式人工換気と従量式人工換気が、短期予後、長期予後にどのような影響を与えるか検討された。Singh ら<sup>(2)</sup>では短期予後が検討され、 $AaDO_2 < 100\text{mmHg}$  または  $MAP < 8\text{cmH}_2\text{O}$  に到達までの時間、死亡率、挿管期間、人工呼吸管理に伴う合併症として 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、Singh ら<sup>(3)</sup>では 16-26 カ月での長期予後が検討され、咳嗽・喘鳴などの呼吸器症状、吸入療法、入院回数、神経発達異常が検討項目である。

短期予後に関して、従圧式人工換気と比べて従量式人工換気の方が  $AaDO_2 < 100\text{mmHg}$  または  $MAP < 8\text{cmH}_2\text{O}$  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],  $p=0.15$ )、出生体重 $<1000\text{g}$  に限定すると有意

に時間が短縮した(Cox 比例ハザードモデルを用いたハザード比 1.83 ,95%信頼区間[1.04, 3.20],  $p=0.03$ )。挿管期間、死亡率、CLD36 などの合併症に 2 群間で有意差を認めなかった。

Singh<sup>(3)</sup>は 16-26 カ月での長期予後を検討している点で注目に値する研究であるが、従圧式人工換気と比べて従量式人工換気の方に吸入療法(ステロイド、気管支拡張薬)の有意な減少(オッズ比 0.32 , 95%信頼区間[0.1, 0.9],  $p=0.04$ )を認めたものの、その他のアウトカムに関しては 2 群間で有意差を認めなかった。ただし、本研究は対象患者 85 名の小さい研究であり、2 群間で神経発達異常(脳性麻痺、行動異常、難聴、盲など)3/45 対 6/40(オッズ比 0.4, 95%信頼区間[0.09, 1.7])、死亡あるいは神経発達異常 10/57 人 対 17/52 人( $p=0.067$ )に有意差を認めていないが、従圧式人工換気群で若干の改善傾向は認めており、今後症例数を増やせば有意差が出る可能性は残っている。

#### 科学的根拠のまとめ

従圧式人工換気と比較して、従量式人工換気は、有意に IPPV 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。また、神経発達予異常などの長期予後に関しては、現在のところ 2 群間で明らかな差は認めなかった。

#### 科学的根拠から推奨へ

検討したシステマティック・レビューは、対象が挿管され間欠的陽圧換気を受けている生後 28 日以内の新生児であり、早産児および低出生体重児を対象とする本研究とは異質性を認める。しかし、対象を 1000g 未満に限定し検討した場合でも明らかな有害事象の増加を認めず、本研究の対象として客観的妥当性は保たれていると思われる。

従圧式人工換気と比較して従量式人工換気は、明らかな有害事象の増加を認めることなく、気胸、重症 IVH の有意な減少を認めている。しかし、CLD の発症や神経発達異常などの長期予後に関しては、現在のところ 2 群間で明らかな差は認めない。したがって、早産児および低出生体重児に対する人工呼吸管理において間欠的陽圧人工換気を用いる場合、短期予後の改善という面では従量式人工換気が奨められる。

また、従量式人工換気を使用する場合には、カフなし気管内チューブ使用によるリーク存在下での一回換気量の精度の問題や、リーク減少を目的とした大きいサイズの気管内チューブ選択による気道損傷の可能性などに留意することが大切であると思われる。

#### 略語

AaDO<sub>2</sub>: 肺胞気・動脈血酸素分圧較差(alveolar-arterial PO<sub>2</sub> difference)

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  
IPPV:間欠的陽圧人工換気(intermittent positive pressure ventilation)  
IVH:脳室内出血(intraventricular hemorrhage)  
NNT:治療必要数(number needed to treat)  
PDA:未熟児動脈管開存症(patent ductus arteriosus)  
PIE:間質性肺気腫(pulmonary interstitial emphysema)  
PVL:脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia)  
RCT: ランダム化比較検討試験(randomized controlled trial)

#### 参考文献

1. McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. Cochrane Database Syst Rev. 2005(3):CD003666.
2. Singh J, Sinha SK, Clarke P, MB, Byrnie SM, Donn SM. Mechanical ventilation of very low birth weight infants: is volume or pressure a better target variable? J Pediatr 2006;149:308-13
3. Singh J, Sinha SK, Alsop E, Gupta S, Mishra A, Donn SM. Long term follow-up of very low birthweight infants from a neonatal volume versus pressure mechanical ventilation trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94: :F360-F362.

### 3.3.1.2) 吸気同調式呼吸管理(PTV)

#### Clinical Question.11

間欠的陽圧人工換気と吸気同調式人工換気を比較し、どちらが短期、長期予後の改善に有効か？また、吸気同調式人工換気の中で様々な換気モードを比較し、短期、長期予後の改善に有効な換気モードは何か？

推奨

[推奨 21]

早産児および低出生体重児に対する人工呼吸管理において間欠的陽圧人工換気と吸気同調式人工換気を比較した場合、どちらが有用で、吸気同調式人工換気の中の換気モードが最も有効なのかは現時点で明らかでない。 【推奨グレード B】

背景

人工換気を要する早産児において、CLD は精神運動発達に影響を及ぼす危険因子であり、CLD の発症予防、重症化予防は後遺症なき救命の重要課題である。現在、早産児に対する換気方法として間欠的人工換気、吸気同調式人工換気、HFO、NCPAP 等が用いられているが、CLD の発症および重症化の要因である人工呼吸器関連肺損傷(ventilator-induced lung injury: VILI)を軽減させるため、それぞれの換気方法の長所や短所を踏まえ、人工呼吸管理を行う必要がある。

ACV/SIMV などの吸気同調式人工換気(PTV)は、従来型人工換気(CMV)と比較し、ファイティングの減少により空気漏出症候群などの合併症を防ぎ、人工換気期間を短縮することで、人工呼吸器関連肺損傷(ventilator-induced lung injury: VILI)を最小限に抑えることが期待されている。従来、低出生体重児においては呼吸トリガーの感度の問題から PTV の検討は困難であったが、現在では、様々な人工呼吸器および換気モードの開発に伴い、様々な施設で早産児および低出生体重児に対する PTV の導入が行われている。しかし、空気漏出症候群、CLD 発症などの短期予後および長期予後について十分な検討が行われておらず、各換気モード間での予後に対する有効性の違いは分かっていない。

科学的根拠の詳細

Greenough ら<sup>(1)</sup>のシステマティック・レビュー1編を検討した。14編のRCTを採用しており、生後28日以内の人工換気を受けている新生児が対象であった。CMVと比較し、PTVが短期予後および長期予後の改善に有効か検討した。

## 1.PTV 対 CMV

### 1)HFPPV 対 CMV

3 編の RCT が採用され、同調式人工換気と同様の効果が期待できる HFPPV と CMV との比較検討が行われた。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 PIE 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])。一方、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 SIMV) 対 CMV

6 編の RCT が採用され、CMV と比べて ACV/SIMV 群で、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 の発症率に関しては CLD28、CLD36 とも有意差を認めず、CLD36 がわずかに減少している傾向を認めるのみであった。(リスク比 0.90, 95%信頼区間[0.75, 1.08])。その他、気胸、再挿管率、IVH 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])。

## 2.PTV の比較

### 1)ACV 対 SIMV、PRVC 対 SIMV

4 編の RCT が採用され、ACV と SIMV、PRVC と SIMV の比較検討が行われた。SIMV に比較して ACV 群でウィーニング期間(hr)の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\*に有意差を認めなかった。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有意差を認めなかった。

### 2)SIMV+PS 対 SIMV

アメリカの RCT 1 編のみを採用され、生後 7 日以内に人工換気を受けている出生体重 500-1000g の早産児が対象で、SIMV+PS と SIMV との比較検討が行われたが、死亡率、PIE、CLD28、CLD36、重症 IVH の発症率に有意差を認めなかった。

## 科学的根拠のまとめ

CMV と比べて、PTV の一種である 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が、一方で死亡率の増加傾向も示されている。また、PTV の中で換気法の有効性に関する質の高い科学的根拠は認められなかった。

## 科学的根拠から推奨へ

早産児および低出生体重児の呼吸管理において、CMVと比べてPTV(ACV/SIMV)は有意に人工換気期間の短縮効果を認め、CLD36を減少させる傾向が示されたが、死亡率が増加傾向であることに配慮が必要である。また、CMVに比較してHFPPVで気胸やPIEの有意な減少、死亡率の減少傾向を認めた。

近年、低出生体重児の微弱な自発呼吸をトリガーすることが可能な多様なPTVモードが開発され、その効果が十分期待できる状況となってきた。しかし、多様であるがためにPTVモード毎の詳細な検討が行われておらず、現在の所いづれの換気方法が秀でているのかを示した質の高い科学的根拠はない。

今後、PTVモードの違いによる臨床効果の影響が詳細に検討され、将来はPTVの使用が推奨される可能性は十分にあるが、現時点では、それぞれのPTVモードの特性を踏まえ、新生児の呼吸状態に合わせた換気方法を選択することが最善と思われる。

## 略語

ACV: 補助調節換気 (assisted controlled ventilation)

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管理

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

HFPPV: 高頻度陽圧換気 (high frequency positive pressure ventilation)

IVH: 脳室内出血 (intraventricular hemorrhage)

NNT: 治療必要数 (number needed to treat)

PDA: 未熟児動脈管開存症 (patent ductus arteriosus)

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

PRVC: 圧制御従量式人工換気 (pressure regulated volume controlled ventilation)

PS: 圧支持 (pressure support)

PTV: 吸気同調式人工換気 (patient triggered ventilation)

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

RCT: ランダム化比較検討試験 (randomized controlled trial)

SIMV: 同調式強制的陽圧換気 (synchronized intermittent mandatory ventilation)

## 参考文献

1. Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. Cochrane

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

### 3.3.1.3) 吸気時間

#### Clinical Question.12

間欠的陽圧人工換気を用いる場合、長い吸気時間と短い吸気時間を比較し、どちらが短期、長期予後の改善に有効か？

推奨

[推奨 22]

早産児および低出生体重児の人工呼吸管理において間欠的陽圧人工換気を用いる場合、可能な限り短い吸気時間(0.3~0.5 秒)の選択が奨められる。 【推奨グレード B】

背景

人工換気を要する早産児において、CLD は精神運動発達に影響を及ぼす危険因子であり、CLD の発症予防、重症化予防は後遺症なき救命の重要課題である。現在、早産児に対する換気方法として間欠的人工換気、吸気同調式人工換気、HFO、NCPAP 等が用いられているが、CLD の発症および重症化の要因である人工呼吸器関連肺損傷(ventilator-induced lung injury: VILI)を軽減させるため、それぞれの換気方法の長所や短所を踏まえ、人工呼吸管理を行う必要がある。

人工呼吸器関連肺損傷(ventilator-induced lung injury: VILI)を軽減するため、atelectrauma 予防の観点から肺胞を虚脱させない十分な呼気終末陽圧(positive end-expiratory pressure: PEEP)による機能的残気量(functional residual capacity: FRC)の維持が求められる。しかし、早産児および低出生体重児において、有効な FRC の維持に必要な PEEP 値や最適な吸気時間について根拠が十分でなく検討する必要がある。

科学的根拠の詳細

Kamlin ら<sup>(1)</sup>のシステマティック・レビュー1 編を検討した。1980 年、1981 年に報告されたアメリカの 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 を採用しており、間欠的陽圧換気を受けている生後 28 日以内の新生児が対象であった。人工呼吸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、空気漏出症候群、CLD などの予防に有効かどうか検討した。

本研究における長い吸気時間は、0.66-2.0 秒(多くは 1.0 秒)、短い吸気時間は 0.33-1.0 秒(1 研究のみ 1.0 秒で、他は 0.33-0.5 秒)であった。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、1編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 か月で脳性まひ、視力障害、聴力障害に関して検討が行われ、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 6 時間後の酸素化、IVH、PDA の発症、聴力障害に関して 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、吸気時間 0.5 秒以下(0.33~0.5 秒、1 編のみ 1.0 秒)に比較し、吸気時間 0.5 秒以上(0.66~2.0 秒)で、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, 95%信頼区間[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。

## 科学的根拠のまとめ

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 などに関して有意差を認めなかった。CLD36 に関する検討は行われていない。

## 科学的根拠から推奨へ

検討した研究は、採用論文は全て 1970~80 年代に行われた研究であり、母体ステロイド投与、サーファクタント投与、同調式人工換気などの導入前で、現在の新生児医療と大きく異なる点に配慮が必要である。また、対象が挿管され間欠的陽圧換気を受けている生後 28 日以内の児であり、早産児および低出生体重児を対象とする本研究とは異質性を認める。しかし、対象のほとんどが硝子膜症(hyaline membrane disease)の患児で、本研究の対象として客観的妥当性

は保たれている。結果として、長い吸気時間に比較して短い吸気時間(<0.5 秒)にすることで、空気漏出症候群、死亡率、視力障害、生後 18 ヶ月時の脳性麻痺が減少することが示されている。

したがって、間欠的陽圧換気を用いる場合、長い吸気時間に比較し、短い吸気時間が奨められる。

#### 略語

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

空気漏出症候群: 間質性肺気腫、気胸、縦隔気腫。

IVH: 脳室内出血(intraventricular hemorrhage)

NNT: 治療必要数(number needed to treat)

PDA: 未熟児動脈管開存症(patent ductus arteriosus)

RCT: ランダム化比較検討試験(randomized controlled trial)

#### 参考文献

1. Kamlin CO, Davis PG. Long versus short inspiratory times in neonates receiving mechanical ventilation. Cochrane Database Syst Rev. 2004(4):CD004503.



### 3.3.2) 高頻度振動換気(HFO)/高頻度ジェット換気(HFV)

#### Clinical Question.13

生後早期から高頻度振動換気を使用することは、従来型人工換気に比較し、短期、長期予後の改善に有効か？

推奨

[仮推奨 23]

人工換気を要する早産児に対して、慢性肺疾患重症化予防のための高容量戦略を用いた高頻度振動換気は奨められる。空気漏出症候群に注意し、脳室内出血のリスクの高い生後早期は、施設毎に症例を選んで使用する。 【推奨グレード A】

背景

人工換気を要する早産児において、CLD は精神運動発達に及ぼす危険因子であり、CLD の発症予防、重症化予防は後遺症なき救命の重要課題である。現在、早産児に対する換気方法として間欠的人工換気、HFO、NCPAP 等が用いられているが、CLD の発症、重症化要因である人工呼吸器関連肺損傷(ventilator-induced lung injury:VILI)を軽減させるため、それぞれの換気方法の長所や短所を踏まえ、人工呼吸管理を行う必要がある。

HFO は、適切な肺容量を保ち atelectrauma が少なく、死腔以下の小さな換気量で換気可能で volutrauma を防ぐため、CLD 発症予防に適した換気法と考えられている。また、肺胞の過伸展はサーファクタント機能を低下させるので、サーファクタント機能の維持の面からも、超低出生体重児の換気法として優れている。しかし、急性期の HFO 使用は、循環への悪影響や IVH のリスクが高いのではないかと懸念がある。

科学的根拠の詳細

#### 1.ルーチン HFO/HFJ 対 従来型人工換気(CMV)

##### 1)ルーチン HFO 対 CMV<sup>(1)</sup>

15 編のランダム化比較試験(RCT)を採用したシステマティック・レビュー1 編により検討された。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 が有意に減少し(リスク比 0.89, 95%信頼区間[0.81, 0.99])、「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た(リスク比 0.93, 95%信頼区間[0.86, 1.00])。合併症としては、ルーチン HFO 群においてグレード 2 以上の未熟児網膜症(ROP)に有意な減少を認め(リスク比 0.85, 95%信頼区間[0.74, 0.99])、一方で、空気漏出症候群の有意な増加を認めた(リスク比 1.19,

95%信頼区間[1.05, 1.34])。重症 IVH に関しては両群間に明らかな差はなかった(リスク比 1.11, 95%信頼区間[0.95, 1.30])が、中にはルーチン HFO 群に重症 IVH の有意な増加をきたしている研究があり、その影響のため全体としても若干の増加傾向を認めていた。

このシステマティック・レビューの問題は研究間の異質性が高いことで、その解決のために様々なサブグループ解析(HFO の高容量戦略の有無、通常通りサーファクタント使用の有無、HFO のタイプ別、肺を守る戦略(CMV)の有無などに関して)が試みられた。HFO 高容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、HFO 管理は CMV 管理と比べ、CLD36、「CLD36 あるいは死亡」、ROP を減少させていた。なお、空気漏出症候群の危険性は依然高いが、重症 IVH に関しては明らかな差を認めていなかった(重症 IVH に関して、高容量戦略群でのリスク比は、1.00, 95%信頼区間[0.83, 1.20]、サーファクタント使用群でのリスク比は、1.02, 95%信頼区間[0.83, 1.23])。また、ジェット式 HFO 群に比べ、ピストン式 HFO 群では、CLD36 と「CLD36 あるいは死亡」のさらなる減少を認めた。

さらにサブグループ解析のうち、日本の現状に合致させ、通常サーファクタント投与を行い、高容量戦略を用いた HFO 管理と、肺を守る戦略を用いた CMV 管理とで比較検討を行った。CMV と比較して、HFO 管理で CLD36 と「CLD36 あるいは死亡」は減少傾向を示し(リスク比 0.91, 95%信頼区間[0.82, 1.02]、リスク比 0.94, 95%信頼区間[0.87, 1.02])、ROP は有意な減少を示した(リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.69, 0.99])。HFO 管理で重症 IVH に有意差はなく(リスク比 0.99, 95%信頼区間[0.81, 1.22])、PVL にも有意差を認めなかった(リスク比 0.93, 95%信頼区間[0.66, 1.31])。しかし、有意ではないが、HFO 管理で空気漏出症候群が増加傾向であった(リスク比 1.32, 95%信頼区間[0.95, 1.84])。

長期神経学的予後は、年齢や評価方法が各研究で異なるため、解析はされなかったが、6 編のうち 5 編で、HFO 管理と CMV 管理との間に有意な差を認めなかった。1 編で、有意に中等度から重度の神経学的異常が HFO 管理群で多かった(The HIFI Study Group 1990: リスク比 1.28, 95%信頼区間[1.02, 1.60])。

## 2) ルーチン HFJ 対 CMV <sup>(2)</sup>

3 編の RCT を採用したシステマティック・レビュー 1 編で検討された。ルーチン HFJ は、CMV と比べて、CLD36\*(リスク比 0.59, 95%信頼区間[0.35, 0.99])と在宅酸素療法(リスク比 0.24, 95%信頼区間[0.07, 0.79])の有意な減少を認めた。その他の合併症に有意差を認めないが、若干、重症 IVH(リスク比 1.37, 95%信頼区間[0.79, 2.37])、PVL(リスク比 1.24, 95%信頼区間[0.59, 2.61])に増加傾向を認めた。重症 IVH、PVL の解析を行った 2 編のうち、1 編は、HFJ の低容量戦略を採用し(Wiswell 1996)、HFJ 群で PVL の有意な増加、重症 IVH の増加傾向を認めた。他方(Keszler 1997)は、HFJ の高容量戦略と低容量戦略が混在し、全体として CLD36\*は有意に減少し、PVL は減少傾向で、重症 IVH に関しても両群間に有意差は

認めなかった(リスク比 0.97[0.41, 2.27])。しかしながら、高容量戦略と低容量戦略で分けた post-hoc 解析では、低容量戦略で重症 IVH が多い(3/34 vs 6/27)ことが示された。

## 2.レスキューHFO/HFJ 対 CMV

### 1)レスキューHFO 対 CMV<sup>(3)</sup>

1 編の RCT を採用したシステマティック・レビュー1 編で検討され、CLD28 や CLD36 の検討はなく、新生児死亡に有意差を認めなかった(リスク比 1.11, 95%信頼区間[0.61, 2.01])。その代り、生後 30 日での IPPV (CLD28 に相当) と「生後 30 日での IPPV あるいは死亡」が検討され、有意差を認めなかった(リスク比 0.94, 95%信頼区間[0.54, 1.66])。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た(リスク比 0.73, 95%信頼区間[0.55, 0.96])。一方で、全 IVH の有意な増加を認め(リスク比 1.77, 95%信頼区間[1.06, 2.96])、重症 IVH は増加傾向であった(リスク比 3.11, 95%信頼区間[0.65, 14.97])。

### 2)レスキューHFJ 対 CMV<sup>(4)</sup>

1 編の RCT を採用したシステマティック・レビュー1 編で検討された。「CLD28 あるいは死亡」や、CLD36 の検討はなかったが、レスキューHFJ 群で CLD28 は減少傾向であった(リスク比 0.77, 95%信頼区間[0.54, 1.07])。採用された RCT は、1980 年代後半に行われ、サーファクタントを使用しておらず、対象も PIE 合併した新生児に限定した特殊なものである。

注釈:ルーチン(Elective)HFO/HFJ とレスキュー(Rescue)HFO/HFJ

ルーチン(Elective)HFO/HFJ は、呼吸障害のある児に対して初めから HFO/HFJ を用いるもので、レスキュー(Rescue)HFO/HFJ は、従来式人工換気法(CMV)で管理されていた児が、CMV で管理困難となってから HFO/HFJ に変更するもの。

### 科学的根拠のまとめ

呼吸障害のある早産児の初期管理として HFO/HFJ を用いること(ルーチン HFO/HFJ)は、従来型 CMV 管理と比較して、CLD36 の予防に有効である。しかし、合併症では、ルーチン HFO で空気漏出症候群の増加傾向があり、注意が必要である。また、一部の研究で重症 IVH の有意な増加を認めていたが、通常のサーファクタント投与や高容量戦略を行っていないことと関連している可能性が示唆された。このような配慮のもとで HFO 管理を行うことは、肺を守る CMV 管理と比較しても重症 IVH に有意な増加を認めなかった。一方、CMV 管理が困難となって初めて HFO/HFJ を用いるレスキューHFO/HFJ については CLD の予防効果は不明で、その有効性に関する質の高い科学的根拠は極めて少なかった。数多く HFO/HFJ と CMV の比較検討が行われているが、使用する HFO/HFJ のタイプ、HFO の高用量戦略の有無、通常のサーファクタントの使用、肺を守る CMV 管理の有無、HFO/HFJ を使用するタイミングなど様々な因子が絡み合い、異

質性が高いことが問題である。

#### 科学的根拠から推奨へ

早産児において、CLD 重症化予防のための高容量戦略を導入した HFO 管理は奨められる。しかし生後早期からの HFO 管理は、循環管理への影響や重症 IVH の増加に注意が必要である。日本ではサーファクタントを使用し、高容量戦略の HFO 管理が一般的であり、こうした戦略のもとでは、重症 IVH の増加を抑えられる可能性がある。しかし、明らかに IVH を減らし、長期予後を改善するとまでは言えておらず、IVH への懸念が払しょくできたわけではない。日本では、生後早期からの HFO 管理導入率が決して高くないことや不安定な生後早期の循環への影響にも配慮する必要がある、現状では、生後早期からの HFO 管理は、その管理に慣れた施設に限られるであろう。また、従来型 CMV 管理中で、CLD が重症化傾向にある場合には、レスキューHFO では予後改善が望めないため、循環などへの影響が少なくなり次第、重症化する前に HFO 管理へ移行することが奨められる。ただし、高容量を採用した HFO 管理では、空気漏出症候群に注意が必要である。

#### 略語、用語説明

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管理

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

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

HFO: 高頻度振動換気 (high frequency oscillatory ventilation)

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

IVH: 脳室内出血 (intraventricular hemorrhage)

MAP: 平均気道内圧 (mean airway pressure)

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

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

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

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

空気漏出症候群: PIE、気胸、縦隔気腫。

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。

高容量戦略 HFO 管理: 以下のいずれかを用いること

- 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 FiO<sub>2</sub> を下げる

肺を守る CMV 管理: 以下のようなことを行うこと

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

## 文献

1. Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD000104.
2. Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Elective high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD000328.
3. Bhuta T, Clark RH, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation vs conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(1):CD002974.
4. Joshi VH, Bhuta T. Rescue high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for severe pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD000437.

### 3.3.3) 経鼻式持続陽圧換気(CPAP)

#### Clinical Question.14

生後早期からの経鼻式持続陽圧換気は、挿管しての人工換気より短期、長期予後の改善に有効か？

#### Clinical Question.15

抜管後の経鼻式持続陽圧換気は、酸素投与のみより短期、長期予後の改善に有効か？

推奨

[推奨 24]

生後早期に人工換気が必要な早産児に対し、挿管して間欠的陽圧換気を行うよりも、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。

ただし、呼吸窮迫症候群の合併例ないし、合併が予想される例では早期にサーファクタント投与し呼吸状態を改善させ、速やかに間欠的陽圧換気から離脱し、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。 【推奨グレード A】

[推奨 25]

抜管後は、酸素投与のみよりも、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。【推奨グレード B】

背景

人工換気を要する早産児において、CLD は精神運動発達に及ぼす危険因子であり、CLD の発症予防、重症化予防は後遺症なき救命の重要課題である。現在、早産児に対する換気方法として間欠的人工換気、HFO、n-CPAP 等が用いられているが、CLD の発症、重症化要因である人工呼吸器関連肺損傷(ventilator-induced lung injury:VILI)を軽減させるため、それぞれの換気方法の長所や短所を踏まえ、人工呼吸管理を行う必要がある。

経鼻式持続陽圧換気(呼吸)(n-CPAP)は、自発呼吸を最大限に活かし吸気・呼気の全相に陽圧をかけ、肺保護戦略を目的に非侵襲的な補助換気法として用いられている。さらに近年、従来の方式に加え、経鼻式に陽圧換気を行う経鼻式間欠的陽圧換気法(n-IPPV)の有用性が示されている。CLD の増悪要因に気管内挿管による長期人工換気があり、人工換気から早期離脱することで慢性肺疾患の発症、増悪を防ぐことにつながる。しかし、抜管失敗による再挿管の繰り返しは、児の呼吸状態を悪化させるだけでなく、かえって人工換気が長期化する場合もある。そこで、再挿管を防ぎ、慢性肺疾患の発症を抑え、悪化を防ぐため、抜管早期からn-CPAPが使用されている。

## 科学的根拠の詳細

### 1. 蘇生時の n-CPAP 管理 対 挿管人工呼吸管理

Morley らの多施設共同 RCT<sup>(1)</sup>では、在胎 25-28 週の早産児で蘇生後も人工換気が必要な児を対象として検討された。蘇生後の n-CPAP 管理は、挿管しての人工換気と比較して、CLD28(リスク比 0.62, 95%信頼区間[0.44, 0.86])、「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.63, 95%信頼区間[0.46, 0.88])、「CLD28\*あるいは死亡」(リスク比 0.58, 95%信頼区間[0.41, 0.83])に有意な減少を認め、CLD36、「CLD36 あるいは死亡」、「CLD36\*あるいは死亡」に有意ではないが減少傾向を認めた。新生児死亡、修正 36 週までの死亡などは明らかな差を認めなかった。その他の有意な増加を認めた合併症は、n-CPAP 群で気胸(9.1% vs 3.0%,  $p=0.001$ )のみであった。n-CPAP 群でサーファクタント投与割合が有意に少なく、気胸の増加と関連している可能性がある。ただし、別の 1 編の RCT<sup>(2)</sup>では、全例挿管してサーファクタントを投与した後に、すぐに抜管して n-CPAP 管理を行う群(21 例)と CMV 管理を続ける群(21 例)とを比較し、気胸などの空気漏出症候群の発症に差を認めなかった。n-CPAP 管理を行う群で、有意に IVH と PVL が少なかったが、対象数が非常に少ないため CLD28 や CLD36 には、明らかな差を認めなかった。

また、Finer らの多施設共同 RCT<sup>(3)</sup>では、在胎 24-27 週の早産児の出生後の初期呼吸管理法として早期 CPAP 管理と、挿管してサーファクタント投与後の人工換気とを比較しており、CLD36(リスク比 0.94, 95%信頼区間 [0.82, 1.06])、修正 36 週までの死亡(リスク比 0.81, 95%信頼区間[0.63, 1.03])、「CLD36 or 死亡」(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、若干早期 CPAP 管理で少ない傾向を認めた。人工換気期間(平均差 -3.0, 95%信頼区間 [-5.6, -0.3])や CLD に対する出生後ステロイド(リスク比 0.57, 95%信頼区間 [0.41, 0.78])は、有意に早期 CPAP 管理で少なかった。その他、酸素投与期間、生後 14 日以内のエアリーク、NEC、重症 IVH(グレード 3, 4)、重症 ROP などには、有意な差を認めなかった。

上記、Morley らの研究<sup>(1)</sup>と、Finer らの研究<sup>(3)</sup>は、在胎 27-28 週未満の超早産児を対象とし、蘇生時に、早期の CPAP 管理と挿管しての人工換気と比較している点で共通であり、メタ解析を行ったところ、早期からの CPAP 管理は、挿管しての人工換気と比較して、CLD36(リスク比 0.89, 95%信頼区間 [0.80, 0.98]、NNT 20, 95%信頼区間[10, 100])と「CLD36 or 死亡」(リスク比 0.89, 95%信頼区間 [0.81, 0.98]、NNT 20, 95%信頼区間[10, 100])が有意に少なかった。死亡(36 週時点あるいは退院時)(リスク比 0.83, 95%信頼区間 [0.63, 1.09])は、有意ではないが少ない傾向であった。その他、重症 IVH、NEC などの発症率には有意差は認めなかった。

### 2. 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<sup>(4)</sup>

6 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにより検討され、RDS のリスクが高い早産児が対象とされた。早期サーファクタント投与後の短期的人工換気群(サーファクタント投与後すぐに抜管して n-CPAP 装着)は、選択的サーファクタント投与後の持続的人工換気群に比較し、有意に空気漏出症候群(リスク比 0.46, 95%信頼区間[0.23, 0.93])と CLD28 の発症率(リスク比 0.43, 95%信頼区間[0.20, 0.92])の減少を認めた。一方、早期サーファクタント投与群で有意ではないが、治療を要する PDA の発症頻度が高い傾向にあった(リスク比 0.73, 95%信頼区間[0.30, 1.78])。IVH、新生児死亡には有意な差は認めなかった。

結論として、早期にサーファクタントを投与し、早期に抜管後 n-CPAP へ移行するべきとしているが、この研究では、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 2 つの比較が混在しているため、結果の解釈には注意が必要である。

### 3.RDS 児における n-CPAP 対 n-IPPV (5)

1 編の単施設の RCT(対象 84 例)により検討された。RDS を発症した児の呼吸管理として、n-IPPV(経鼻式間欠的陽圧呼吸法)は n-CPAP に比較して、治療失敗により挿管になる頻度が有意に少なく(25%対 49%、 $p=0.04$ )、CLD36 の発症率も有意に少なかった(2% 対 17%、 $p=0.03$ )。気胸、IVH、消化管穿孔などの合併症には両群間で明らかな差を認めなかった。有意差はないが、n-IPPV 群のみ NEC の発症(2 /43 例)を認めていた。

### 4.RDS 児への治療的 CPAP 対 標準的治療(主に酸素投与)(6)

3 編の RCT(n-CPAP が 1 編、mask CPAP が 2 編)を採用した 1 編のシステマティック・レビューにて検討された。RDS を発症している児が対象とし、治療的 CPAP 群は、酸素投与を主とした標準的治療に比較して、治療の失敗(他の人工換気法の使用または死亡)に有意な減少を認め(リスク比 0.61, 95%信頼区間[0.45, 0.81])、死亡率は低い傾向であった(リスク比 0.52, 95%信頼区間[0.23, 1.16])。CLD28 単独では明らかな差を認めず、その他の合併症に関しては、CPAP 群で、有意ではないが気胸がやや多い結果であった(リスク比 2.59, 95%信頼区間[0.29, 22.88])。

### 5.予防的 n-CPAP 対 選択的 n-CPAP/IPPV (7)

2 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにて検討された。予防的 n-CPAP(呼吸状態にかかわらず生後早期に n-CPAP 装着)と、選択的 n-CPAP/IPPV(RDS を発症した児に対して選択的に CPAP、IPPV を使用)との比較で、予防的 n-CPAP 群で、有意ではないが CLD28 に増加傾向を認めた(リスク比 2.27, 95%信頼区間[0.77, 6.65])。死亡率、CLD36 には明らかな差を認めなかった。予防的 n-CPAP 群で、有意な差はなかったが、全 IVH、重症 IVH の増加傾向と NEC の減少傾向を認めた。



## 6. 出生早期の Sustained Inflation (SI) + n-CPAP 管理 対 マスクバギング + 選択的 IPPV <sup>(8)</sup>

1 編の RCT により検討された。

生後早期の早産児の呼吸管理において、Sustained Inflation (SI) を用いて肺の虚脱を防ぎ n-CPAP 管理とする方法 (SI 群) と、マスクバギングで呼吸が安定しない場合は、挿管して IPPV 管理とする方法 (従来群) に比較し、SI 群の方が、中等症から重症の CLD28 を有意に減少させた (9/104 例 vs 19/103 例,  $p=0.04$ )。

## 7. 抜管後 n-IPPV 管理 対 n-CPAP 管理 <sup>(9)</sup>

3 編の研究を採用し、159 例を対象とした。そのすべての研究で、n-IPPV としては患者同調式のもの (SNIPPV) を使用していた。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% 信頼区間 [2, 5])、再挿管の減少を認め、CLD36 につい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かった。この 3 編においては、消化管穿孔の報告はなかった。

## 8. 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 <sup>(10)</sup>

9 編の研究を採用し、726 例を対象とした。抜管後 n-CPAP を使用した群で、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、更なる人工換気の必要性) が有意に少なく (リスク比 0.62, 95% 信頼区間 [0.51, 0.76])、再挿管率も少ない傾向があった (リスク比 0.87, 95% 信頼区間 [0.69, 1.08])。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、抜管時期の長短 (生後 14 日より早いか遅いか)、出生体重 2000g 未満での解析でも同様の傾向であった。ただし、n-CPAP 圧の高低で分けて行った解析において、CPAP 圧  $<5\text{cmH}_2\text{O}$  の研究で抜管後の呼吸状態の悪化に関して両群間で有意差が消失し、CPAP 圧  $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$  の研究で、n-CPAP 群に、抜管後の呼吸状態の悪化の有意な減少を認め (リスク比 0.49, 95% 信頼区間 [0.37, 0.66])、CLD28 についても減少傾向を認めた。

### 科学的根拠のまとめ

生後早期に人工換気が必要な早産児の呼吸管理で、挿管して人工換気を行うことと比較して、より早期に n-CPAP 管理を開始する方が、CLD の発症率の減少のためには有効である。n-CPAP 管理では、気胸の増加に注意が必要であるが、RDS のリスクの高い早産児では、早期にサーファクタントを投与することで気胸を減少させることが示唆されている。

呼吸障害の有無にかかわらず早産児全例に n-CPAP を使用する予防的 n-CPAP は、RDS のある児のみに n-CPAP を行う選択的 n-CPAP と比べて、慢性肺疾患の予防に有効であるという科学的根拠は乏しく、有意差はないが IVH の増加傾向を認めている。

n-IPPV 管理は、n-CPAP 管理と比べて、CLD を減少させる可能性が高い。n-IPPV 管理で、以前から関連性が指摘されていた消化管穿孔等の合併は今回の検討では多くなかった。また、n-IPPV は n-CPAP と比べて、抜管後の呼吸状態の悪化を防ぎ、再挿管率を減少させる効果があるが、絶食を必要とするような腹部膨満をきたす傾向がある。

早産児の間欠的陽圧換気からの抜管に際しては、酸素投与のみより n-CPAP を使用したほうが、抜管後の呼吸状態の悪化を減少させ、再挿管率を減少させられる可能性が高い。さらに n-CPAP 圧は 5cmH<sub>2</sub>O 以上の高めの設定が有効かもしれない。

すべての研究において、長期神経学的予後についての比較検討はなかった。

#### 科学的根拠から推奨へ

蘇生に引き続いて行う場合でも、生後早期から SI を用いた上に行う場合でも、n-CPAP は、挿管しての人工換気と比較して、CLD を減少させる効果がある。ただし呼吸障害にかかわらず早産児全例に予防的 n-CPAP を施行することは、気胸のリスクを増加させ、IVH を増加させる傾向があり、早産児全例に n-CPAP を行うことは奨められない。また、間欠的陽圧換気からの抜管に際しては、酸素投与のみよりは、経鼻式持続陽圧換気(n-CPAP/n-IPPV)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。

n-CPAP は、CLD を減少させることに有用ではあるが、n-CPAP が無効と考えられる呼吸障害の強い児に対しては、気管挿管しての人工呼吸管理が不可欠となる。また、今回の検討では、早期 n-CPAP 装着による鼻損傷の合併症の検討はなく、超低出生体重児など、鼻損傷のリスクが高いと考えられる症例では、CPAP 装着中の鼻孔、鼻中隔などの状態を注意深く観察する必要がある。

以上から、人工換気を必要とする早産児において、可及的速やかに早期抜管を目指し、抜管後に経鼻式持続陽圧換気を使用することは、後遺症なき生存を目指す呼吸管理法として奨められる。

#### 略語、用語説明

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。

CLD28\*: 日齢 28 での酸素必要投与あるいは人工呼吸管理

CLD36\*: 修正 36 週での酸素必要投与あるいは人工呼吸管理

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

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

n-CPAP: 経鼻式持続陽圧換気(呼吸)(nasal-continuous airway pressure)

NEC: 壊死性腸炎(necrotizing enterocolitis)

n-IPPV: 経鼻式間欠的陽圧換気(nasal-intermittent positive pressure ventilation)

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)

NNT: 必要治療数(number needed to treat)

空気漏出症候群: PIE、気胸、縦隔気腫。

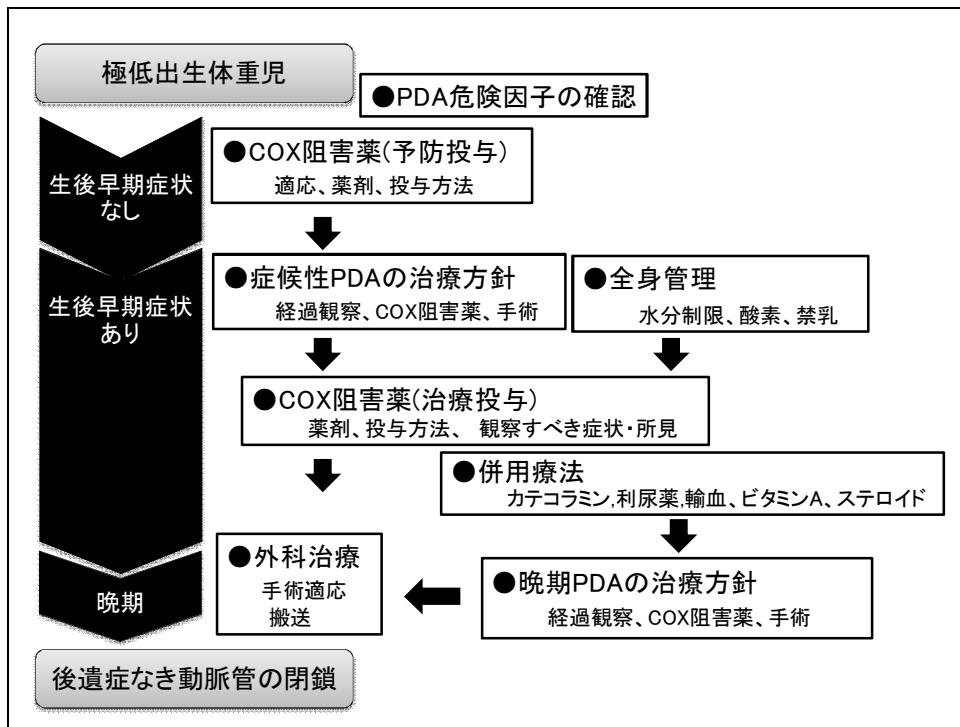
## 文献

1. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358(7):700-8.
2. Tooley J, Dyke M. Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2003 Oct;92(10):1170-4.
3. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Lupton AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010 May 27;362(21):1970-9.
4. Stevens TP, Harrington EW, Blenow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD003063.
5. Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr*. 2007 May;150(5):521-6, 6 e1.
6. Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD002271.
7. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD001243.
8. Te Pas AB, Walther FJ. A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants. *Pediatrics*. 2007 Aug;120(2):322-9.

9. Davis PG, Lemyre B, de Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(3):CD003212.
10. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):CD000143.

## 4.未熟児動脈管開存症と脳室内出血の予防

### <未熟児動脈管開存症の診療フローチャート>



## 4.1) 未熟児動脈管開存症の予防的インドメタシン投与

### 4.1.1) インドメタシンの予防投与と選択的投与の比較

#### Clinical Question.16

生後早期の予防的なインドメタシンの投与は、選択的投与に比べて効果的か？

推奨

[推奨 26]

未熟児動脈管開存症を予防するために、より未熟性が強い児に生後早期にインドメタシンを投与することは奨められる。ただし、動脈管閉鎖術の施行能力、在胎週数・出生体重毎の症候性動脈管開存症や脳室内出血の発症率などを、各施設で評価した上で、投与適応を検討することが大切である。

【推奨グレード A】

背景

未熟児動脈管開存症は、症候化すると様々な合併症を引き起こし、死亡の原因ともなりうる。シクロオキシゲナーゼ阻害薬であるインドメタシンは、プロスタグランジンの合成を抑制し、動脈管の閉鎖を促すと考えられている。一方でシクロオキシゲナーゼ阻害薬には、腎機能障害、壊死性腸炎、消化管出血などの副作用の報告があり、脳虚血障害の可能性も危惧されている。

インドメタシンの予防投与については多くの臨床試験が報告されており、本邦でも Neonatal Research Network (NRN Japan)により、神経発達予後まで追跡した研究が行われている。未熟児動脈管開存症の症候化や、重症脳室内出血に対する予防効果が示されているが、神経発達予後については不明な点も多い。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味を加えた結果、2編<sup>(1)(2)</sup>とNRN Japanの研究2編<sup>(3)(4)</sup>を検討対象とした。Fowlieらのシステマティック・レビュー<sup>(1)</sup>では早産児に対する予防的インドメタシン静脈内投与について19編の研究で、この研究以降に極低出生体重児の脳室内出血 (IVH) に対するインドメタシン予防投与について検討したKumarらのランダム化比較試験<sup>(2)</sup>が新たに報告されていることを確認した。さらに根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドラインでは、超低出生体重児におけるインドメタシンのIVH予防効果を評価したNRN Japanの研究<sup>(3)(4)</sup>と、これらのインドメタシン21編とイブプロフェン5編<sup>(5)(6)</sup>を対象として、新たにメタ分析を行った。

インドメタシンの短期的効果として、症候性未熟児動脈管開存症(症候性 PDA)(リスク比 0.44, 95%信頼区間[0.39, 0.50])、動脈管閉鎖術(リスク比 0.56, 95%信頼区間[0.42, 0.75])、肺出血(リスク比 0.76, 95%信頼区間[0.61, 0.95])、IVH (All Grade)(リスク比 0.90, 95%信頼区間[0.82, 0.98])、重症 IVH (GradeIII、IV)(リスク比 0.64, 95%信頼区間[0.52, 0.78])などで有意な減少を認めた。合併症や副作用としては、尿量減少(リスク比 1.51, 95%信頼区間[1.2, 1.8])を認めたのみで、慢性肺疾患(CLD)(リスク比 1.11, 95%信頼区間[0.95, 1.29])、壊死性腸炎 (NEC)(リスク比 1.08, 95%信頼区間[0.83, 1.42])、出血傾向(リスク比 0.74, 95%信頼区間[0.40, 1.38])などの発症率に差はなかった。

インドメタシンの長期的効果として、死亡(リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.81, 1.12])や、死亡あるいは脳性麻痺(リスク比 0.99, 95%信頼区間[0.86, 1.44])の減少は認めなかった。ただし、NRN Japan の研究<sup>(4)</sup>では、出生体重 400-599 g のサブグループにおいて、3-5 歳時の"脳性麻痺あるいは死亡" がインドメタシン投与群で減少しており、在胎 22-23 週のサブグループでも同様の傾向がみられた。精神発達予後に関しては、3 歳未満の児では Bayley Scales of Infant Development を用いた 2 編があり、メタ分析の結果、予後の改善を認めていない。3 歳以降の精神発達遅滞を扱った研究は、Vohr らの 1 編<sup>(7)</sup>のみであった。対象児は 431 人で、フォローアップ率も 85% 以上の、質の高い大規模ランダム化比較試験である。3 歳での Binet-Intelligent Scale(インドメタシン群 89.6 ± 18.92、プラセボ群 85.0 ± 20.79、p = 0.074)、4 歳半での WPPSI-R(Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised) (full scale < 70) (リスク比 0.55, 95%信頼区間[0.28, 1.11])、PPVT-R(Peabody Picture Vocabulary Test-Revised) (full scale < 70) (リスク比 0.48, 95%信頼区間[0.27, 0.86])、8 歳での WISCIII(Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd edition) (full scale < 70) (リスク比 1.16, 95%信頼区間[0.63, 2.14])など詳細な検討がなされており、一部の指標で改善傾向を認めている。

その他のアウトカムとして、視力障害(リスク比 1.26, 95%信頼区間[0.50, 3.18])や、難聴(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.45, 2.33])に関しては、インドメタシン群とプラセボ群の間で差を認めなかった。

#### 科学的根拠のまとめ

インドメタシンの予防投与は、短期的には、症候性未熟児 PDA 予防と動脈管閉鎖術の減少、重症 IVH や肺出血の発症予防に効果的である。副作用としては、尿量減少を認めるのみで、CLD、NEC、出血傾向などの発症率には有意な差を認めていない。その一方で、長期的には、死亡率や神経発達予後の改善を示すには至っていない。個々の研究レベルでは、NRN Japan による研究<sup>(4)</sup>が、在胎 24 週未満または出生体重 600g 未満のより出生体重が軽いサブグループにおけ

る脳性麻痺または死亡の減少を示している。また、Vohr らの研究<sup>7)</sup>では、長期的精神発達予後についての評価指標の一部で、改善傾向がみられている。

#### 科学的根拠から推奨へ

インドメタシン予防投与の短期的効果として、症候性 PDA、動脈管閉鎖術、重症 IVH、肺出血の予防効果が示されており、これらの改善を目的として、インドメタシンを一律に投与することは奨められる。特に、動脈管閉鎖術を行えない施設や、重症 IVH の発症が多い施設における有効性は高いと考えられる。ただし、メタ分析において、IVH など短期的な予後の改善が示されているにもかかわらず、長期的発達予後の改善が認められていない点には留意する必要がある。これは、症例によっては不必要なインドメタシンの投与により、予後が悪化している可能性が、懸念されるためである。よって、一律のインドメタシン予防投与の是非も含めて、投与対象については、更なる検討が必要である。

根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドラインでは、具体的な投与対象基準にまで推奨を示すに至らなかった。しかしながら、一例として NRN Japan の研究結果を引用すると、在胎 27 週未満または出生体重 800g 未満の群で、重症 IVH が有意に減少しており、在胎 24 週未満または出生体重 600g 未満の群では、脳性麻痺または死亡した症例が有意に減少していた<sup>(4)</sup>。症例数の限られたサブグループ解析からではあるが、より未熟な児を対象にインドメタシンを予防投与することは、妥当な選択であると考えられる。

#### 参考文献

1. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD000174.
2. Kumar Nair PA, Pai MG, Gazal HA, Da Costa DE, Al Khusaiby SM. Indomethacin prophylaxis for intraventricular hemorrhage in very low birth weight babies. *Indian Pediatr.* 2004 Jun;41(6):551-8.
3. 平野慎也, 藤村正哲, 楠田聡, 青谷裕文. 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. *日本小児臨床薬理学会雑誌.* 2007;20(1):98-102.
4. Hirano S, Fujimura M, Kusuda S, Aotani H; 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. Presented at: PAS 2008. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; 2008 May 3-6; Honolulu, HI.



5. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD004213.
6. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Poggi C, Guerrini P, Martano C, Rubaltelli FF; IntraVentricular Ibuprofen Study Group. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study. *Pediatrics.* 2005 Jun;115(6):1529-35.
7. Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, Ment LR. School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics.* 2003 Apr;111(4 Pt 1):e340-6.

#### 4.1.2) 予防的なインドメタシンの投与方法

##### Clinical Question.17

生後早期の予防的なインドメタシンの投与方法(投与量、投与方法、投与間隔)は何か？

推奨

[推奨 27]

未熟児動脈管開存症予防のために、インドメタシンで予防投与を行う場合、生後 6 時間以内に 0.1 mg/kg/dose を、6 時間の持続静注により投与することが奨められる。動脈管の閉鎖が得られない場合、24 時間毎に 3 回までの投与を考慮する。 【推奨グレード C】

背景

未熟児動脈管開存症に対してインドメタシンの予防的投与が行われ、脳室内出血の予防や重症化を防ぐ効果が検討されている。しかし、どのような投与方法がより効果的で、安全なのかは検討が十分とはいえない。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味を加えた結果、CQ に合致した質の高い臨床研究は見いだせなかった。今回検討した研究の中では、インドメタシン投与は生後 24 時間以内に 0.1-0.2 mg/kg/dose で、急速静注-20 分以上かけての静脈内投与を 12-24 時間毎に、計 3 回投与とした研究が多数であった。NRN Japan の研究<sup>(1)(2)</sup>では、0.1 mg/kg/dose を 24 時間毎に 3 回、6 時間の持続静注で投与されていた。投与方法では、NRN Japan の研究において、持続静注による方法は副作用の乏尿を有意に増やさなかった。

科学的根拠のまとめ

より効果的な投与方法について検討された研究はなく、質の高い科学的根拠は見出せなかった。

科学的根拠から推奨へ

より効果的な投与方法については質の高い科学的根拠は見出せなかった。しかし、インドメタシンによる各ランダム化比較試験では、投与量、投与間隔、投与回数に大きな差はなかった。NRN Japan の研究では、投与時間が 6 時間と、より長時間に設定してあるが、投与量、間隔、回数は、他のランダム化比較試験と同様であった。生後早期は利尿が確立しておらず、乏尿の副作用を増

やさないために持続静注は考慮してもよいと考えられることや、日本においては、他に科学的根拠のある質の高い研究はないことより、NRN Japan の研究の投与方法を現状での推奨とする。

#### 参考文献

1. 平野慎也, 藤村正哲, 楠田聡, 青谷裕文. 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. 日本小児臨床薬理学会雑誌. 2007;20(1):98-102.
2. Hirano S, Fujimura M, Kusuda S, Aotani H; 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. Presented at: PAS 2008. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; 2008 May 3-6; Honolulu, HI.

### 4.1.3) インドメタシンの予防的投与におけるモニタリング

#### Clinical Question.18

未熟児動脈管開存症において、予防的インドメタシン投与時に観察すべき臨床症状、血液検査異常は何か？

推奨

[推奨 28]

未熟児動脈管開存症に対する予防的インドメタシン投与時には、投与回数を問わず少なくとも尿量と血清クレアチニン値はモニタリングすべきである。 【推奨グレード A】

背景

未熟児動脈管開存症による脳室内出血予防目的にシクロオキシゲナーゼ阻害薬であるインドメタシンが投与されている。しかしシクロオキシゲナーゼ阻害薬には腎機能障害や出血傾向、敗血症などの副作用があるため予防的インドメタシン投与時に観察すべき臨床症状、検査異常は何であるかを検討した。

科学的根拠の詳細

<予防的インドメタシン投与とコントロールとの比較>

網羅的検索とそれに対する批判的吟味を加えた結果システマティック・レビュー2 編とランダム化比較試験 2 編を検討対象とした<sup>(1)-(4)</sup>。インドメタシン投与群は尿量減少が出現する頻度が高かった(リスク比 1.90, 95%信頼区間[1.45, 2.47])<sup>(1)</sup>。また血清クレアチニン高値を示す頻度に差は無いが(リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.47, 2.51])、血清クレアチニン値に臨床的意義の乏しい軽微な上昇を認める報告もあった<sup>(1)</sup>。壊死性腸炎、腸穿孔、気胸、肺出血、血小板減少、敗血症には有意差を認めなかった。

科学的根拠のまとめ

未熟児動脈管開存症による脳室内出血予防に対するインドメタシン投与時には尿量減少、血清クレアチニン値の上昇がみられる。

科学的根拠から推奨へ

未熟児動脈管開存症による脳室内出血予防に対するインドメタシン投与時には尿量減少や臨床的な意義は乏しいが血清クレアチニン値の上昇がみられるためそれらのモニタリングは注意深くするべきである。

#### 参考文献

1. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD000174.
2. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD003745.
3. Lai TH, Soong WJ, Hwang B. Indomethacin for the prevention of symptomatic patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1990 Jan-Feb;31(1):17-23.
4. Kumar Nair PA, Pai MG, Gazal HA, Da Costa DE, Al Khusaiby SM. Indomethacin prophylaxis for intraventricular hemorrhage in very low birth weight babies. *Indian Pediatr.* 2004 Jun;41(6):551-8.

## 4.2) 未熟児動脈管開存症の治療的インドメタシン投与

### 4.2.1) 未熟児動脈管開存症の治療法の選択

#### Clinical Question.19

症候性未熟児動脈管開存症において、手術、インドメタシン投与、経過観察(インドメタシン投与以外の内科的治療)の中で最も効果的な治療法は何か？

推奨

[推奨 29]

症候性未熟児動脈管開存症に対する初期治療として、インドメタシン投与は経過観察(インドメタシン投与以外の内科的治療)よりも奨められる。 【推奨グレード B】

背景

症候性未熟児動脈管開存症に対しての治療には、①経過観察(水分制限や利尿薬投与などの保存的管理)、②インドメタシンなどのシクロオキシゲナーゼ阻害薬投与による治療、③手術がある。インドメタシン投与のタイミングや手術を行う時期などに苦慮することも多く、いつ・どの治療法が選択されるかは施設間により異なる。これらの治療の中で症候性の未熟児動脈管開存症に対して最も効果的で望ましい治療方法は何であるかを検討した。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味を加えた結果、11 編を研究対象とした。

#### 1.インドメタシン 対 経過観察

インドメタシンの投与と経過観察を比較した9編を検討対象とした<sup>(1)-(9)</sup>。インドメタシン投与群は有意に動脈管閉鎖率が高く( $p < 0.05$ )<sup>(2)</sup> ( $p < 0.01$ )<sup>(4),(6)-(9)</sup>、手術の必要性を低下させた( $p < 0.01$ )<sup>(4)(8)</sup>。インドメタシン投与群と経過観察との間に生存率には有意差を認めなかった<sup>(5)</sup>(インドメタシン投与群 81.4% vs 経過観察群 78.5%, リスク比 1.01, 95%信頼区間[0.76, 1.33])<sup>(8)</sup>。精神運動発達には有意差を認めなかった<sup>(1)(3)</sup>。

#### 2.手術 対 経過観察

手術と経過観察とを比較した研究はランダム化比較試験 1 編<sup>(10)</sup>のみであり、人工換気期間は手術群で有意に短縮した( $p < 0.05$ )が、死亡率(リスク比 0.5, 95%信頼区間[0.06, 4.15])、

Chronic respirator lung の発症率(リスク比 0.5, 95%信頼区間[0.06, 4.15])に有意差を認めなかった。

### 3.手術 対 シクロオキシゲナーゼ(COX 阻害薬)

手術と COX 阻害薬を比較した研究はシステマティック・レビュー1 編<sup>(11)</sup>のみであった。死亡率(リスク比 0.67, 95%信頼区間[0.34, 1.31])、慢性肺疾患(リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.83, 1.98])、壊死性腸炎(リスク比 0.95, 95%信頼区間[0.29, 3.15])、脳室内出血(リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.32, 2.18])の発症率に差を認めなかった。

手術群では COX 阻害薬投与群に比べて動脈管閉鎖率が有意に高かった(リスク比 0.04, 95%信頼区間 [0.01, 0.27])が、気胸と未熟児網膜症の発症率が有意に高かった(気胸:リスク比 2.68, 95%信頼区間[1.45, 4.93]、未熟児網膜症(リスク比 3.80, 95%信頼区間 [1.12, 12.93])。)

#### 科学的根拠のまとめ

インドメタシン投与は経過観察に比べ、有意に動脈管閉鎖率を上昇させ、手術の必要性を低下させた。一方で、死亡率や精神運動発達には有意差を認めなかった。

手術は経過観察に比べ死亡率、Chronic respirator lung 発症率に有意差を認めなかった。

手術は COX 阻害薬に比べて動脈管閉鎖率が有意に高かったが、死亡率および慢性肺疾患、壊死性腸炎、脳室内出血の発症率に差を認めなかった。気胸と未熟児網膜症の発症率は有意に高かった。

#### 科学的根拠から推奨へ

生存率や長期予後を改善させるためにはどの治療法を選択すべきか、という質の高い科学的根拠は見出せなかった。インドメタシン投与は経過観察に比べて動脈管の閉鎖率が高く、手術が必要となる可能性を低下させる。また、死亡率や長期予後を悪化させる根拠も無い。まず試みられる標準的治療としてはインドメタシン投与が奨められる。

手術はもっとも確実に動脈管の閉鎖が期待できる治療法である。しかし、手術可能な施設が限定され、手術自体侵襲もあることから、現時点では初期治療として一律に手術を行うことは奨められない。

#### 参考文献

1. Peckham GJ, Miettinen OS, Ellison RC, Kraybill EN, Gersony WM, Zierler S, Nadas AS. Clinical course to 1 year of age in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a multicenter randomized trial of indomethacin. *J Pediatr*. 1984 Aug;105(2):285-91.
2. Rudd P, Montanez P, Hallidie-Smith K, Silverman M. Indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: double blind trial. *Arch Dis Child*. 1983 Apr;58(4):267-70.
3. Yeh TF, Goldberg HR, Henek T, Thalji A, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus: causes of death and one-year follow-up. *Am J Dis Child*. 1982 Sep;136(9):803-7.
4. Mullett MD, Croghan TW, Myerberg DZ, Krall JM, Neal WA. Indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in prematures. *Clin Pediatr (Phila)*. 1982 Apr;21(4):217-20.
5. Merritt TA, Harris JP, Roghmann K, Wood B, Campanella V, Alexson C, Manning J, Shapiro DL. Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial. *J Pediatr*. 1981 Aug;99(2):281-6.
6. Yanagi RM, Wilson A, Newfeld EA, Aziz KU, Hunt CE. Indomethacin treatment for symptomatic patent ductus arteriosus: a double-blind control study. *Pediatrics*. 1981 May;67(5):647-52.
7. Neu J, Ariagno RL, Johnson JD, Pitlick PT, Cohen RS, Beets CL, Sunshine P. A double blind study of the effects of oral indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus who failed medical management. *Pediatr Pharmacol (New York)*. 1981;1(3):245-9.
8. 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 Jan;98(1):137-45.
9. Nestrud RM, Hill DE, Arrington RW, Beard AG, Dungan WT, Lau PY, Norton JB, Readinger RI. Indomethacin treatment in patent ductus arteriosus. A double-blind study utilizing indomethacin plasma levels. *Dev Pharmacol Ther*. 1980;1(2-3):125-36.
10. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr*. 1978 Oct;93(4):647-51.



11. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD003951.

## 4.2.2) 治療的インドメタシンの投与方法

### Clinical Question.20

症候性未熟児動脈管開存症において、推奨されるインドメタシンの投与方法は何か？

推奨文

[推奨 30]

症候性未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与は、0.1-0.2 mg/kg/回を 12-24 時間毎に連続 3 回までの静脈内投与が奨められる。その際、急速静注は奨められない。

【推奨グレード B】

背景

本邦で未熟児動脈管開存症(未熟児 PDA)の治療薬として保険適応のあるシクロオキシゲナーゼ阻害薬(COX 阻害薬)はインドメタシンのみであるが、海外ではイブプロフェンも注目されている。本邦でのインドメタシンの投与量は 0.1 mg/kg または 0.2 mg/kg で投与時間は 1 時間未満、1 時間、6 時間または急速静脈内投与と様々であり施設間差異が大きいと言われている。どの投与方法かより効果的で安全なのか検討した。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、3 編のシステマティック・レビューと、4 編のランダム化比較試験を検討対象とした。Ohlsson らのシステマティック・レビュー<sup>(1)</sup>では COX 阻害薬の投与方法はイブプロフェンは初回 10 mg/kg、その後 24 時間、48 時間後に 5 mg/kg 静注が多く、インドメタシンは 0.2 mg/kg を 12 時間毎に計 3 回静注が多かった。詳細を表 1. に示す。

【表 1】イブプロフェンとインドメタシンの投与方法の比較

	イブプロフェン			インドメタシン		
	量( mg/kg)	間隔	経路	量( mg/kg)	間隔	経路
Adaska (2005)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	24 時間	iv
Akisu (2001)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Aly (2007)	10/5/5	24 時間	po	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Chotigeat (2003)	記載なし	24 時間	po	不明	12 時間	iv
Gimeno (2005)	10/10/10	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Lago (2002)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Pezzati (1999)	10/5/5	24 時間	15 分 div	0.2/0.1/0.1	24 時間	15 分 div

Plavka (2001)	8/8/8	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	24 時間	iv
Su (2003)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Supapannachart (2002)	10/10/10	24 時間	po	0.2/0.2/0.2	12 時間	po or iv
Van Overmeire (1997)	10/5/5	24 時間	15 分 div	0.2/0.2/0.2	12 時間	15 分 div
Van Overmeire (2000)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Aranda (2005)	10/5/5	24 時間	不明	プラセボ	24 時間	不明
Mosca (1997)	10/5/5	24 時間	slow iv	0.2/0.1/0.1	24 時間	slow iv
Patel (1995)	10 or 5	不明	15 分 div	0.1	不明	15 分 div
Patel (2000)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2 0.2/0.25/0.25	12 時間	iv

未熟児 PDA の治療薬として科学的根拠のある COX 阻害薬はインドメタシンとイブプロフェンであるが、本邦で保険適応のある薬剤はインドメタシンのみである。

以下にインドメタシンの投与方法についての科学的根拠の詳細を示す。

### 1. 投与時期

症候性 PDA に対してインドメタシンの投与時期を比較した研究は 4 編<sup>(2)-(5)</sup>あった。しかし、早期投与群の結果はさまざまであり、合併症罹患頻度が増加するものや<sup>(4)-(5)</sup>、生後 6 ヶ月までの慢性肺疾患罹患率が低下するもの<sup>(3)</sup>であった。症候性 PDA の診断基準も研究によって異なり、心エコーが臨床で使用される以前の研究も含まれるため、治療適応の基準も精度・客観性に乏しく、本邦の現状にも合致しないため、科学的根拠は十分ではない。

### 2. 投与量

投与量を比較した質の高い研究は見いだせなかった。

### 3. 投与経路

静脈内投与と胃内投与・経腸投与などの経消化管投与を比較した質の高い研究は見いだせなかった。

### 4. 投与時間

持続静注(0.4 mg/kg を 36 時間かけて持続投与)と間欠的急速静注(初回 0.2 mg/kg 以後 0.1 mg/kg を 2 回、12 時間毎に急速静注)を比較したシステマティック・レビュー<sup>(6)</sup>では PDA の治療効果・副作用に差を認めなかった。尿量・神経学的予後の検討はなく、壊死性腸炎の発症 (リスク比 0.53, 95%信頼区間[0.03, 12.2])に差を認めなかった。しかし、間欠的急速静注では、エコーにおいて腎・脳・上腸間膜動脈のドプラー動脈血流速度が一時的に低下するという報告があった。

その他の静注時間(1 時間、6 時間など)を比較検討した質の高い研究はなかった。

## 5. 投与回数

インドメタシンの 3 回以内投与(Short 群)と 4 回以上投与(Prolonged 群)を比較したシステマティック・レビュー<sup>(7)</sup>では、動脈管閉鎖率、再開存率、動脈管閉鎖術施行率に差を認めなかった。

この研究におけるインドメタシン投与量を表 2. に示す。Prolonged 群の設定には、追加投与により総投与量が多いものと、Short 群より 1 回量が少なく総投与量と同じものが含まれた。尿量減少に関しては、2 編の研究で検討されており、リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.13, 0.6]であった。血清クレアチニンの上昇に関しては、3 編の研究で検討されており、リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.33, 0.77]であった。以上より、Prolonged 群では腎障害が軽度になるといえるが、Prolonged 群が総投与量の多い研究を除いて検討されているため、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 編で検討され、総投与量に関わらず Prolonged 群で壊死性腸炎の頻度が有意に増加した(リスク比 1.87, 95%信頼区間[1.07, 3.27])。

【表 2】インドメタシンの投与方法の比較

	経路	初回日齢	Short*	Prolonged**
			dose(mg/kg)	dose(mg/kg)
Tammela (1999)	iv	3-4 日	0.2/0.1/0.1	0.1×7
Lee (2003)	iv	不明	0.2/0.2/0.2	0.1×6
Rennie (1991)	iv	不明	0.2/0.2/0.2	0.1×6
Hammerman (1990)	iv	9-10 日	0.2/0.2/0.2	Short +0.2×5
Rhodes (1988)	po	不明	0.15/0.15	Short +0.1×5

\* 投与間隔はすべて 12 時間

\*\* 投与間隔はすべて 24 時間

科学的根拠のまとめ

投与時期・投与量・投与経路・投与時間において、科学的根拠のある、より有効な投与方法は見出せなかった。投与回数については、4 回以上の連続投与でも効果・予後に差異はなく、壊死性腸炎の発症が増加した

#### 科学的根拠から推奨へ

PDA の治療薬としてはインドメタシンとイブプロフェンが奨められるが、本邦での保険適応はインドメタシンのみであることから、インドメタシンが奨められる。その他の COX 阻害薬(メフェナム酸、スリンダク)については科学的根拠が見いだせず、推奨できない。

インドメタシンの投与方法は、多くの研究で 1 回量 0.1-0.2 mg/kg を採用していることから、現時点では 0.1-0.2 mg/kg /回を 12-24 時間毎投与が奨められる。静注用インドメタシンの添付文書には生後日齢により 0.1-0.25 mg/kg/回の投与方法が記載されているが、0.25 mg/kg/回の研究は少なく、0.2 mg/kg/回以下を推奨とした。

1 回の静注時間についての質の高い科学的根拠は見出せなかった。しかし、エコー所見のみではあるが、急速静注療法では脳・上腸間膜動脈等の血流が低下する報告があり、臓器血流が大きく変化する可能性がある。したがって、インドメタシンの静注療法について、急速静注は奨められない。投与回数は、12-24 時間間隔で連続 4 回以上投与しても効果に差異はなく、壊死性腸炎の発症が増加するため、12-24 時間間隔の連続投与は 3 回までが奨められる。

#### 参考文献

1. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD003481.
2. Peckham GJ, Miettinen OS, Ellison RC, Kraybill EN, Gersony WM, Zierler S, Nadas AS. Clinical course to 1 year of age in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a multicenter randomized trial of indomethacin. *J Pediatr*. 1984 Aug;105(2):285-91.
3. Merritt TA, Harris JP, Roghmann K, Wood B, Campanella V, Alexson C, Manning J, Shapiro DL. Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial. *J Pediatr*. 1981 Aug;99(2):281-6.
4. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 2001 Feb;138(2):205-11.

5. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr.* 1983 Jun;102(6):895-906.
6. Görk AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD006071.
7. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD003480.

### 4.2.3) 治療的インドメタシン投与におけるモニタリング

#### Clinical Question.21

未熟児動脈管開存症において、インドメタシンの使用中に観察すべき臨床症状、検査異常は何か？

推奨

[推奨 31]

症候性動脈管開存症に対するインドメタシン投与時には、投与回数を問わず少なくとも尿量、血糖値、血清ナトリウム値、血清クレアチニン値はモニタリングすることを奨める。

【推奨グレード B】

[推奨 32]

未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与時には投与回数を問わず壊死性腸炎・消化管穿孔の腹部膨満・血便・胆汁様胃液吸引・腹壁色の変化などの症状や超音波検査・X線写真での腸管壁内ガス像・門脈内ガス像・腹腔内遊離ガス像などの所見を注意して観察すべきである。

【推奨グレード C】

背景

未熟児動脈管開存症にはシクロオキシゲナーゼ阻害薬であるインドメタシンが投与されている。しかしシクロオキシゲナーゼ阻害薬には腎機能障害や出血傾向、低血糖、敗血症などの副作用があるため、治療的インドメタシン投与時に観察すべき臨床症状、検査異常は何であるかを検討した。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、6編を検討の対象とした。

#### 1. 治療的インドメタシン投与 VS コントロール

5編のランダム化比較検討試験を検討対象とした<sup>(1)-(5)</sup>。インドメタシン投与群は投与後の尿量が有意に減少し<sup>(1)-(3)</sup>、投与後12-24時間での血清ナトリウムが有意に低下した<sup>(2)(3)</sup>。治療開始24時間、48時間で血糖値の低下が有意にみられ、40 mg/dl 以下になった症例もあった<sup>(3)</sup>。しかし壊死性腸炎、敗血症、頭蓋内出血には有意差を認めなかった。

#### 2. インドメタシン使用の prolonged 群 VS short 群

1 編のシステマティック・レビューを検討対象とした<sup>(6)</sup>。Prolonged 群(連続 4 回以上使用)では壊死性腸炎(リスク比 1.87, 95%信頼区間[1.07, 3.27])の頻度が有意に高く、尿量減少(リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.13, 0.6])、血清クレアチニン値の上昇(リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.33, 0.77])の頻度は有意に低かった。

#### 科学的根拠のまとめ

症候性未熟児動脈管開存症に対する治療的インドメタシン投与時には尿量減少、血清ナトリウム値の低下、血糖値の低下がみられる。

#### 科学的根拠から推奨へ

治療的投与におけるインドメタシンに関する検討では、症例数も少なくランダム化も曖昧な文献がほとんどであり質の高い科学的根拠は見出せなかった。

インドメタシン投与方法に関しては 1 回投与量が少なく、投与間隔が長いほうが腎障害を軽減できるが、重篤な副作用として壊死性腸炎の危険性が高まる。壊死性腸炎は、連続 4 回以上の投与で有意に増加するが、投与回数が少なくても発症しうる重篤な副作用と判断し、推奨に記載した。

以上より未熟児 PDA の治療的インドメタシン投与時は、尿量、血清クレアチニン、血清ナトリウム、血糖、壊死性腸炎の兆候は少なくとも注意深くモニタリングすべきである。

#### 参考文献

1. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 2001 Feb;138(2):205-11.
2. Betkerur MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS. Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 1981 Jul;68(1):99-102.
3. 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 Jan;98(1):137-45.
4. Yeh TF, Raval D, Lilien LD, Srinivasan G, Pildes RS. Decreased plasma glucose following indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Pharmacol (New York)*. 1982;2(3):171-7.



5. Rudd P, Montanez P, Hallidie-Smith K, Silverman M. Indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: double blind trial. *Arch Dis Child*. 1983 Apr;58(4):267-70.
6. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD003480.

## 4.3) 未熟児動脈管開存症の外科治療

### 4.3.1) 外科治療の基準

#### Clinical Question.22

未熟児動脈管開存症においてより効果的な外科治療の基準(臨床症状、検査所見)は何か？

推奨

[推奨 33]

未熟児動脈管開存症において、循環、呼吸、栄養状態、腎機能、胸腹部 X 線および超音波検査所見などを指標とし、①経過観察、②内科的治療(水分制限、インドメタシン投与など)の禁忌・効果・副作用、③施設毎の手術の経験・問題点を、継続的に比較し手術適応の決定を奨める。

【推奨グレード C】

[推奨 34]

未熟児動脈管開存症による心不全があり、壊死性腸炎や腎不全を合併した状況では、施設毎の手術に関わる総合的リスクを考慮した上で、迅速に手術決定することを奨める。

【推奨グレード C】

背景

未熟児動脈管開存症の治療には、シクロオキシゲナーゼ阻害薬を中心とした内科的治療と手術がある。内科的治療の不成功例または適応外となった症例に手術を行うことが一般的となっているが、手術の適応は施設間で差が大きく、臨床症状や検査所見から得られる、より効果的な手術の基準は不明である。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味を加えた結果、Clinical question(CQ)に合致した質の高い臨床研究はなかった。その上で、コホート研究についても追加検索を行い、下記の検討を加えた。

#### 1. 術前の前大脳動脈血流パターン

1 編の前向きコホート研究<sup>(1)</sup>により検討され、症候性動脈管開存症を有する症例の動脈管

閉鎖前の前大脳動脈のドプラ血流パターンから算出する Resistance index (RI:(収縮期血流速度-拡張期血流速度)/収縮期血流速度)が 0.8 未満の群と、0.8 以上の群で比較し、0.8 以上の群にのみ重症頭蓋内出血の合併がみられたが、症例数が少なく、有意差は認めなかった(0/8 人 vs 4/32 人,  $p=0.44$ )。

## 2.手術施行日齢

1 編の後ろ向きコホート研究<sup>(2)</sup>により検討された。手術施行日齢を日齢 21 未満と日齢 21 以降の群で比較検討した。手術施行日齢 21 未満の群で有意に術後 24 時間の投与酸素濃度が低く(21% vs 28%,  $p<0.05$ )、抜管日齢が早かった(日齢 10 vs 日齢 35,  $p<0.001$ )が、気管支肺異形成の合併率(7/30 人 vs 6/28 人)に有意差は認めなかった。手術施行日齢 21 未満の群で有意に経腸栄養の確立が早く(日齢 37.5 vs 日齢 57,  $p<0.001$ )、修正 36 週の時点での体重が大きかった(1800g vs 1607g)。しかし、死亡率については有意差がなく、壊死性腸炎、頭蓋内出血、神経学的長期予後については検討がされていなかった。

### 科学的根拠のまとめ

術前の前大脳動脈血流の RI が 0.8 を超えると頭蓋内出血の合併が増加するとは言えなかった。また、手術施行日齢が 21 未満であると、経腸栄養の確立が早く、体重増加が早くなるが、気管支肺異形成、死亡を少なくするとは言えず、壊死性腸炎、頭蓋内出血、神経学的長期予後についてはデータが見出せなかった。それ以外の指標または治療方針が予後に及ぼす影響について、質の高い科学的根拠は見出せなかった。

### 科学的根拠から推奨へ

現在のところ、未熟児動脈管開存症の手術基準に関して質の高い科学的根拠は見出せなかった。手術適応の決定には、当該施設の治療成績が不可欠のため、施設毎で検討することが必要であり、上記の科学的根拠と＜根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症＞の総意形成会議などを踏まえ、一般的に未熟児動脈管開存症の重症度の指標と考えられている所見を推奨に挙げ、手術基準の指標として推奨した。また手術の時機を逸するべきではないと一般に考えられている状態も推奨に挙げ、迅速に手術を検討するよう推奨した。

CQ の性質上、ランダム化比較試験から推奨を導き出すのは困難であり、今後は観察研究も含めて検討することが必要と考える。

### 参考文献

1. Jim WT, Chiu NC, Chen MR, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, Chang JH. Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Ultrasound Med Biol.* 2005 Feb;31(2):197-202.
2. Jaillard S, Larrue B, Rakza T, Magnenant E, Warembourg H, Storme L. Consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jan;81(1):231-4.

### 4.3.2) インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症の治療の選択

#### Clinical Question.23

インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症について、経過観察・インドメタシン継続・外科治療で最も効果的な治療は何か？

推奨

[推奨 35]

インドメタシン抵抗性の晩期未熟児動脈管開存症および再開存例に対し、科学的根拠のある治療方法はない。よって以下の項目について検討を行い、方針を決定することを奨める。

【推奨グレード C】

- ・ 治療介入の必要性は肺血流量の増加、体血流量の減少、心不全の重症度を評価する。
- ・ 方針は、①経過観察、②シクロオキシゲナーゼ 阻害薬の継続、③動脈管閉鎖術のいずれかを選択する。
- ・ 肺血流量増加による呼吸障害、水分制限を必要とする心不全、体血流量減少による乏尿や腎機能異常などの症状を認めない場合は慎重な経過観察を奨める。
- ・ 肺血流量増加のため呼吸管理を必要とする場合、心不全のため水分制限を必要とする場合、体血流量減少のため乏尿ならびに腎機能異常を認める場合において、シクロオキシゲナーゼ阻害薬の使用により副作用を生じる場合は速やかに動脈管閉鎖術を決定することを奨める。

背景

インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症や再開存症例に対する治療方針は施設間により異なり、①経過観察、②インドメタシンなどのシクロオキシゲナーゼ阻害薬投与による治療の継続、③手術がある。しかし、これらの治療の選択基準、介入の指標について明確な根拠はなく、また、この3群間での治療成績や予後は明らかでない。これらの中でインドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症や再開存症例に対する最良な治療方針は何かを検討した。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、Clinical Question(CQ)に合致した質の高い臨床研究はなかった。

その上で、動脈管に対する内科的治療ないし手術に関して検討された 1 編のシステマティック・レビューを抽出した。内科的治療(水分制限、利尿薬、ジゴキシン)を行っても閉鎖が得られなかった動脈管に対し、動脈管閉鎖術とインドメタシン投与での比較検討が行われていた。

## 1. 動脈管閉鎖術 VS インドメタシン投与

検討対象となる研究は 1 編のみ<sup>(1)</sup>であった。インドメタシン投与群に比べ、動脈管閉鎖術群では、死亡率:リスク比 0.67, 95%信頼区間 [0.34, 1.31] に有意差を認めなかった。慢性肺疾患(リスク比 1.28, 95%信頼区間 [0.83, 1.98])、脳室内出血 (リスク比 0.83, 95%信頼区間 [0.32, 2.18])、壊死性腸炎 (リスク比 0.95, 95%信頼区間 [0.29, 3.15]) の発症率に有意差を認めなかった。

動脈管閉鎖術群ではインドメタシン投与群に比べて動脈管閉鎖不成功率がリスク比 0.04, 95%信頼区間 [0.01, 0.27] と有意に低かったが、気胸と未熟児網膜症の発症率の頻度は高かった(気胸:リスク比 2.68, 95%信頼区間 [1.45, 4.93]、未熟児網膜症:リスク比 3.80, 95%信頼区間 [1.12, 12.93])。

## 2. 動脈管閉鎖術 VS 経過観察

検討対象研究は見いだせなかった。

## 3. インドメタシン VS 経過観察

検討対象研究は見いだせなかった。

### 科学的根拠のまとめ

科学的根拠となる研究は 1 編のみで、その研究では、内科的治療(水分制限、利尿薬、ジゴキシン)を行ったが閉鎖を得られなかった未熟児動脈管開存症に対し、動脈管閉鎖術とインドメタシンの治療方法が比較され、死亡率および慢性肺疾患、壊死性腸炎、脳室内出血の発症率に有意差を認めなかった。動脈管閉鎖率や気胸・未熟児網膜症の発症率は、動脈管閉鎖術群で有意に高かった。未熟児網膜症の発症リスクについては手術までの待機期間の可能性に言及しているが、実際の手術導入までの期間や治療方法等についての詳細な記載はなかった。手術と気胸についての詳細な記載はなかった。

経過観察群と比較検討された研究は見いだせなかった。

### 科学的根拠から推奨へ

#### 1. 治療介入の基準

インドメタシン抵抗性の晩期末熟児動脈管開存症および再開存症例に対し、インドメタシン治療の継続、動脈管閉鎖術、経過観察のうち、いずれかが他の 2 つに比べて効果的であるという科学的根拠は不十分である。ゆえに、<根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症>の総意形成会議

などを踏まえて上記の推奨とし、治療の介入基準は肺血流量増加と体血流量減少、心不全の状態を以下の項目で評価し適応を決定することを奨める。

#### <肺血流量増加に関する評価項目>

多呼吸、陥没呼吸の出現、抜管不可能な呼吸器設定、胸部単純レントゲン写真における肺野の肺血管陰影の増強、心エコーにおける肺血流量増加所見(動脈管径の拡大、動脈管血流速度の pulsatile パターン、左室拡張末期径の拡大、左房径/大動脈径比 $>1.4$ 、左肺動脈拡張期血流速度の上昇)

#### <心不全に関する評価項目>

Bounding pulse(脈圧の増大)、心雑音、心尖拍動、心胸郭比、希釈性低 Na 血症、血中 BNP 値上昇、血清乳酸値上昇

#### <体血流量減少に関する評価項目>

拡張期血圧の低下、乏尿、パルスドプラ法(前大脳動脈、中大脳動脈、腎動脈、上腸間膜動脈)での拡張期血流減少または逆流、代謝性アシドーシスの進行、血清 Cr 値の上昇

## 2. 治療方法の選択

治療の選択については以下の 6 点を理解し、決定することを奨める。

- ・無症候性の場合経過観察が可能であり、数週から数ヶ月に渡って自然閉鎖の可能性がある。
- ・経過観察による児の死亡率や罹患率は検討されていない。
- ・症候性と無症候性の診断根拠が明確でないため、治療の介入の必要性を評価する。
- ・動脈管閉鎖術の治療効果は優れており、かつ合併症の発症率が低い。
- ・晩期のインドメタシンの効果は低下し、かつ副作用として腎機能障害を有する。
- ・手術可能な施設が限られている。

## 3. まとめ

肺血流量増加、体血流量減少および心不全の重症度を、臨床症状や胸部単純レントゲン写真、エコー所見、血液検査から判定する。症状や異常所見のない場合は治療を行うよりも慎重な経過観察を行うことを奨める。症状があり、インドメタシンの効果に乏しい場合や副作用を認める場合は手術を選択する。

## 参考文献

1. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD003951.



## 5. 栄養管理

<早産児の栄養管理の診療フローチャート>



## 5.1) 母乳

### Clinical Question.24

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

推奨

[推奨 36]

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

背景

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

科学的根拠の詳細

質の高いランダム化比較試験(RCT)はなく、コホート研究から検討した。

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

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

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

母乳の摂取量と感染症の発症に明らかな相関はなかった。

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

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

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

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

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

長期的身体成長や神経発達予後について検討された研究は見いだせなかった。

#### 科学的根拠のまとめ

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

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

長期的成長・発達予後を検討した、質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

超低出生体重児のみで検討した質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

#### 科学的根拠から推奨へ

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

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

#### 参考文献

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

## 5.2) 経腸栄養

### Clinical Question.25

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

推奨

[推奨 37]

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

[推奨 38]

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

背景

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

科学的根拠の詳細

#### 1.生後早期の経腸栄養 対 絶食

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

#### 2.急速増量 対 緩徐増量 および 早期より増量 対 遷延した増量

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

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

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

科学的根拠のまとめ

### 1. 生後早期からの経腸栄養 対 絶食

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

### 2. 急速増量 対 緩徐増量 および 早期より増量 対 遷延した増量

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

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

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

科学的根拠から推奨へ

## 1. 生後早期からの経腸栄養 対 絶食

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

## 2. 急速増量 対 緩徐増量 および 早期より増量 対 遷延した増量

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

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

### 参考文献

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

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

#### Clinical Question.26

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

推奨

[推奨 39]

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

背景

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

科学的根拠の詳細

検索した研究に対する批判的吟味の結果、3編の研究を採用し検討した。

#### 1.早期の積極的栄養法 対 通常の栄養法<sup>(3)</sup>

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



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

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

長期的成長、神経発達予後についての検討はなかった。

## 2. アミノ酸早期投与 対 通常のアミノ酸投与<sup>(4)</sup>

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

長期的成長、神経発達予後についての検討はなかった。

## 3. 脂肪早期投与 対 脂肪非早期投与<sup>(5)</sup>

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

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

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

長期的成長、神経発達予後について検討した研究は含まれていなかった。

### 科学的根拠のまとめ

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

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

長期的成長、神経発達予後について検討した研究は見出せなかった。

### 科学的根拠から推奨へ

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

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

#### 参考文献

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

## 5.4) 消化管穿孔・壊死性腸炎のリスク

### Clinical Question.27

消化管穿孔・壊死性腸炎の危険因子は何か？

推奨

[推奨 40]

水分過剰投与は壊死性腸炎の発症率を増加させるため注意が必要である。

【推奨グレード B】

[推奨 41]

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

【推奨グレード B】

[推奨 42]

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

【推奨グレード B】

[推奨 43]

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

— モルヒネによる鎮静・鎮痛

【推奨グレード B】

— 抗菌薬予防投与

【推奨グレード C】

— 臍動脈カテーテルの高い先端位置

【推奨グレード B】

背景

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

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

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

## 1.水分過剰投与

科学的根拠の詳細

1 編のシステマティック・レビュー<sup>(1)</sup>について検討をした。

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

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

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

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

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

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

科学的根拠のまとめ

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

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

科学的根拠から推奨へ

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

参考文献

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

## 2.ステロイド全身投与

科学的根拠の詳細

<生後早期(～生後7日)までのステロイド投与>

1 編のシステマティック・レビューを検討対象とした<sup>(1)</sup>。

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

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

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

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

<生後早期(生後 7 日)以降のステロイド(デキサメタゾン)全身投与>

2 編のシステマティック・レビューを検討対象とした<sup>(3)(4)</sup>。

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

科学的根拠のまとめ

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

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

科学的根拠から推奨へ

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

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

参考文献

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

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

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

### 3.インドメタシン投与

#### 科学的根拠の詳細

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

#### 科学的根拠のまとめ

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

#### 科学的根拠から推奨へ

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

#### 参考文献

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

### 4.モルヒネ投与

#### 科学的根拠の詳細

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

#### 科学的根拠のまとめ

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

#### 科学的根拠から推奨へ

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

#### 参考文献

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

### 5. 抗菌薬予防投与

#### 科学的根拠の詳細

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

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

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

#### 科学的根拠のまとめ



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

科学的根拠から推奨へ

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

参考文献

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

## 6. 臍動脈カテーテル位置

科学的根拠の詳細

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

科学的根拠のまとめ

臍動脈カテーテルの先端位置の高低は NEC の発症を増減しない。

科学的根拠から推奨へ

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

参考文献

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

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

## 5.5) プロバイオティクス

### Clinical Question.28

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

推奨

[推奨 44]

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

背景

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

科学的根拠の詳細

検索した研究に対する批判的吟味の結果、2編の研究を採用し検討した。

<プロバイオティクス投与 対 プラセボもしくは投薬なし>

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

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

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

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

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

#### 科学的根拠のまとめ

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

より有効な菌種・投与量・投与方法について検討した研究は見いだせなかった。

長期身体成長・神経発達予後について検討した研究は見いだせなかった。

#### 科学的根拠から推奨へ

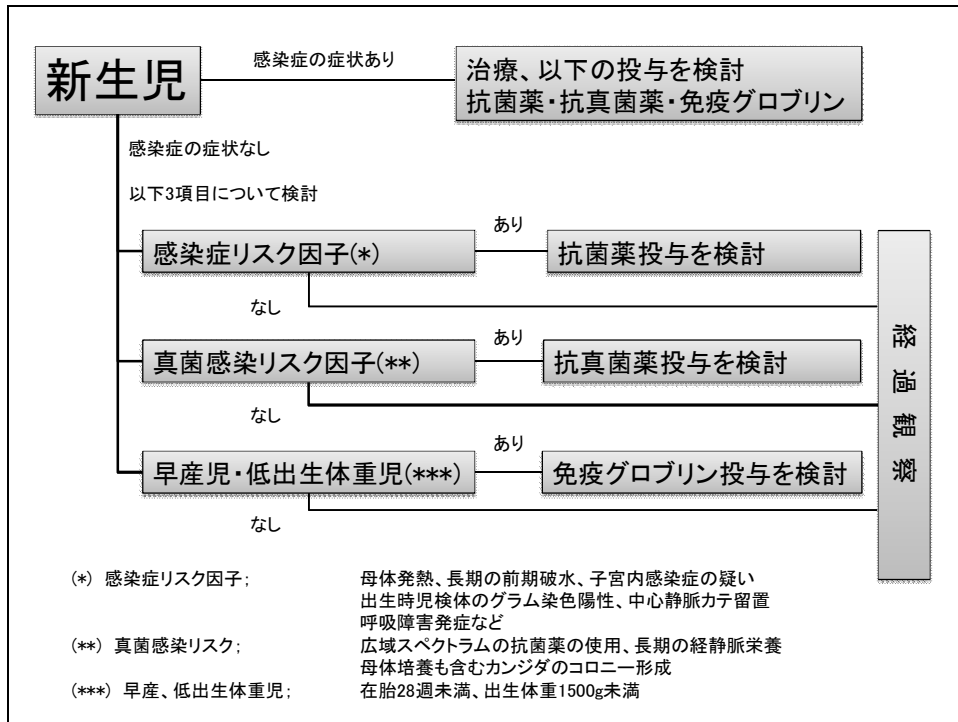
プロバイオティクス投与は、重症 NEC を減らし、総死亡率も減らすが、NEC に関連した死亡率には有意差はなく、死亡率の減少が NEC の減少によるものかどうかは明らかではない。対象とされる患者は Alfaleh らの研究<sup>(1)</sup>では在胎週数、出生体重とも大きな幅があるが、Deshpande らの研究<sup>(2)</sup>では極低出生体重児を対象としており、極低出生体重児の NEC の予防目的にプロバイオティクスは奨められると考えられた。ただし、早産児ではないが、新生児におけるプロバイオティクスの菌による菌血症の症例報告もあり、有害事象の検討は十分とは言えず、推奨の強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

#### 参考文献

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

## 6. 新生児感染症の予防と治療

<早産児の感染症の診療フローチャート>



## 6.1) 抗菌薬の使用

### Clinical Question.29

新生児への生後早期の予防的な抗菌薬投与は、短期予後（死亡率、感染症発症率など）、長期予後（1歳6ヶ月時の神経学的予後など）の改善に効果的か？より効果的な投与方法（抗菌薬の選択、投与期間）は何か？

推奨

[推奨 45]

新生児感染症予防を目的として、一律に出生時から予防的抗菌薬投与を行うことは推奨されない。

【推奨グレード B】

ただし、早産児で感染症や敗血症の高リスク群（母体発熱、長期の前期破水、子宮内感染の疑い、出生時児検体のグラム染色陽性、中心静脈カテーテル留置の児、呼吸障害発症の児など）の選別を行ったうえで、抗菌薬の予防的投与を検討することは奨められる。

【推奨グレード B】

[推奨 46]

投与する抗菌薬は、新生児期によくみられる感染症の特異的な特徴に加えて、母体情報、それぞれの施設における臨床材料からの分離菌の動向、薬剤感受性、出生時児検体のグラム染色結果などを参考に総合的に決定されるべきである。バンコマイシンを一律に投与することは推奨されない。

【推奨グレード C】

[推奨 47]

予防的抗菌薬投与を行う際には、投与前に血液培養を採取し、血液培養の結果に応じて、抗菌薬の変更もしくは中止の判断をして、48-72 時間までの短期間の投与とすることが望ましい。

【推奨グレード C】

背景

新生児の感染防御能は細胞性免疫および液性免疫ともに未発達であり、早産児ほど顕著である。NICUに入院する早産低出生体重児およびハイリスク新生児は呼吸循環機能や消化管機能などが十分に発達していないうえに、さまざまな障害が生じるので、生命を維持するために気管チューブ、中心静脈カテーテルや胃チューブなどを長期に使用しなければならない。このようにNICUは極めて感染が生じやすい環境であると考えられる。加えて、感染症が発症すると急激に進行し、重症化する可能性が極めて高い。このような状況において、抗菌薬は細菌感染症の児の治療にはかかせない薬剤ではあるが、適正に使用しなければ、耐性菌の発生、そして耐性菌による感染に関与する。

## 科学的根拠の詳細

### 1. 感染症の高危険群への予防投与の効果

Jardine らのシステマティック・レビュー<sup>(1)</sup>では、中心静脈カテーテル留置した早産児あるいは低出生体重児に対する予防的抗菌薬投与について、3 編の研究を分析している。敗血症確診症例(血液培養陽性)、臨床的敗血症症例(臨床所見、検査所見による診断)は、有意に減少したが(リスク比 0.38, 95%信頼区間[0.18,0.82]、リスク比 0.40, 95%信頼区間[0.20,0.78])、死亡率は有意差を認めなかった(リスク比 0.68, 95%信頼区間[0.31,1.51])。

また、Lodhaらのシステマティック・レビュー<sup>(2)</sup>も、中心静脈カテーテルを留置(末梢経皮的中心静脈カテーテル含む)した早産児に対する予防的抗菌薬投与に関する検討で、3 編の研究を分析しているが、このうち 2 編は前述の Jardine らの研究<sup>(1)</sup>で取り上げた研究と同じものである。この研究の特徴は、予防的に投与する抗菌薬として、バンコマイシンとアモキシリンとを分けて検討しているところで、バンコマイシンを使用した 2 編で、敗血症の発症率は有意に減少(リスク比 0.13, 95%信頼区間[0.04,0.46])したが、死亡率に関しては有意差を認めなかった。一方、アモキシリンを使用した 1 編では、敗血症の発症率、死亡率共に有意差なく、血液培養陽性率のみ有意な減少を認めた(リスク比 0.48, 95%信頼区間[0.24,0.95])。

### 2. 感染症の低危険群への予防投与の効果

Tagareらによるランダム化比較検討試験(RCT)<sup>(3)</sup>では、感染症の危険の少ない早産児(生後 12 時間以内の入院例で、破水 24 時間以上、母体発熱、胎児ジストレス、陽圧換気以上の蘇生、6 時間以上の呼吸窮迫持続、人工換気管理などを全て有さない児)を対象に予防投与(5 日間)の有効性を検討している。出生後 5 日間の抗菌薬投与を行った予防投与群(n=69)と非投与群(n=71)とで比較を行っている。死亡率と臨床的敗血症(症状と血算、CRP などの血液検査から判断)の発症率は両群間に有意な差を認めず、これは、出生体重 1500g 以下の児に限定しての検討でも同様であった。また、臨床的敗血症は 40 例で、そのうち、血液培養陽性例は 11 例で、有意に予防投与群に血液培養陽性例が多かった(1/18 例 vs 10/22 例、p=0.002)。壊死性腸炎(NEC)の発症率には、有意差を認めなかったが、やや予防投与群に多い傾向があった(9/69 例 vs 3/71 例、p=0.062)。

### 3. バンコマイシンの予防投与の効果

Craft らのシステマティック・レビュー<sup>(4)</sup>は、抗菌薬の中で特にバンコマイシンに注目して予防投与の有効性を検討したもので、5 編の研究を分析している。感染の危険性の高い早産児(出生体重 1500g 以下、あるいは、中心静脈カテーテル留置、あるいは、経静脈栄養施行中など)を対象に、バンコマイシンの予防的投与の有効性が、対照群(予防的投与なし)と比べて検討されている。

バンコマイシン投与群で、敗血症全体の発症率(リスク比 0.11, 95%信頼区間[0.05, 0.24])、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌(CNS)敗血症の発症率(リスク比 0.33, 95%信頼区間[0.19, 0.59])が有意に減少した。一方、死亡率(リスク比 0.79, 95%信頼区間[0.4, 1.58])や聴力障害(リスク比 0.33, 95%信頼区間[0.05, 2.07])に関しては両群間で有意差を認めなかった。

#### 4. 予防投与に使用した抗菌薬の種類を検討

2 編のシステマティック・レビューにて検討されていた。

Mtitimila らの研究<sup>(5)</sup>は、早発型敗血症(生後 48 時間以内の発症)に対する治療についてのもので、2 編の RCT、127 例で検討している。単剤投与群と 2 剤併用群との比較であったが、生後 28 日以内の死亡率では両群間に有意差がなかった(リスク比 0.75, 95%信頼区間[0.19, 2.9])。

Gordon らの研究<sup>(6)</sup>は、遅発型敗血症(生後 48 時間以降の発症)に対する治療についてのもので、1 編のみ分析している。24 例に対するβラクタム単剤の群とβラクタム+アミノグリコシド 2 剤併用の群での比較であり、死亡率について有意差を認めなかった(リスク比 0.17, 95%信頼区間[0.01, 3.23])。

いずれの研究も対象は早産児に限ったものではなく、在胎週数や出生体重によるサブグループ解析は有用ではなかった。

#### 5. 投与期間の検討

Auritia らの研究<sup>(7)</sup>は、1 施設の RCT であるが、感染症の危険因子を有する在胎 32 週以下の早産児を対象に、生後 3 日間の予防投与群と入院時 1 回のみ予防投与群とを比較しているが、早発型敗血症発症(リスク比 1.07, 95%信頼区間[0.57, 2.02])、遅発型敗血症発症(リスク比 0.66, 95%信頼区間[0.34, 1.28])、全感染症(リスク比 0.84, 95%信頼区間[0.58, 1.23])、感染症による死亡率(リスク比 0.94, 95%信頼区間[0.24, 3.06])のいずれも統計学的に有意な差を認めなかった。

Cotten らの研究<sup>(8)</sup>は、後方視的コホート研究ではあるが、超低出生体重児を対象としたもので、5693 例の大規模多施設研究で、初期抗菌薬予防投与期間と壊死性腸炎(NEC)発症との関連性をロジスティック回帰分析を用いて検討している。5 日以上予防的抗菌薬投与は、“NEC あるいは死亡”(調整オッズ比 1.50, 95%信頼区間[1.22, 1.83]、NNH 22)、NEC 単独(調整オッズ比 1.34, 95%信頼区間[1.04, 1.73]、NNH 54)、死亡(調整オッズ比 1.86, 95%信頼区間[1.45, 2.39]、NNH 21)の全てにおいて有意な増加を認めた。4 日以上予防的抗菌薬投与と同様に検討しても、5 日以上の場合よりオッズ比が小さくはなるが、同様の傾向を認めた。

科学的根拠のまとめ



抗菌薬の予防投与は、早産児あるいは低出生体重児で、特に中心静脈カテーテル留置の児において、感染症の発症率、血液培養陽性率の有意な低下を認めた。ただし、死亡率の改善を示すには至っておらず、長期的な神経学的予後の検討はなされていない。特に、中心静脈カテーテル留置の児で懸念される遅発型敗血症の代表的原因菌である CNS に有効性の高いバンコマイシンに絞った検討においても、死亡率の改善は認めていない。

抗菌薬の選択については、単剤投与と 2 剤投与とではどちらが有効性が高いかは明らかではない。また、特定の抗菌薬の有効性を示す質の高い科学的根拠は認めなかった。

抗菌薬の投与期間については、後方視的コホート研究ではあるが、多施設大規模研究で、ロジスティック回帰分析を用いて 4-5 日以上予防的抗菌薬投与と NEC 発症率、死亡率、“NEC あるいは死亡の率”とに有意な相関を認めている点は注目に値する。

#### 科学的根拠から推奨へ

中心静脈カテーテル留置された早産児など、感染症の高リスク群において、抗菌薬の予防投与が、感染症や敗血症の発症率を改善することは示されているが、感染症による死亡率や長期的神経学的予後を改善する効果は認められておらず、一律の予防的抗菌薬投与は奨められない。特に、予防的抗生剤投与による耐性菌の出現に関する検討は乏しく、その意味からも、広く一律の予防的抗菌薬投与は奨められない。

一方で、感染症あるいは敗血症の減少効果は認められていることから、早産児で感染症や敗血症の高リスク群(母体の感染徴候、長期の前期破水、子宮内感染の疑い、出生時児検体のグラム染色陽性、中心静脈カテーテル留置、呼吸障害発症児など)の選別を行った上で、抗菌薬の予防的投与を検討することが奨められる。

抗菌薬の選択については、特定の抗菌薬や、抗菌薬の組み合わせを支持する質の高い科学的根拠がないため、新生児期によくみられる感染症の特異的な特徴に加えて、母体情報、それぞれの施設における臨床材料からの分離菌の動向、薬剤感受性、出生時の児検体のグラム染色結果などを参考に総合的に決定されるべきであると考えられる。また、安全性、耐性菌の出現についても留意する必要があり、バンコマイシンの一律の投与は推奨しない。

投与期間についても、大規模多施設コホート研究におけるロジスティック回帰分析から、4-5 日以上の初期抗菌薬投与と NEC 発症や死亡との関係が示唆されているため、予防投与は出来る限り短期間に留めるべきと考えられる。血液培養陰性を確認するまで 48-72 時間とするのが妥当な選択であると考え、治療前の血液培養の採取を推奨することとした。

#### 参考文献

1. Jardine LA, Inglis GD, Davies MW. Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters. Cochrane

- Database of Syst Rev. 2008; (1): CD006179.
2. Lodha A, Furlan AD, Whyte H, Moore AM. Prophylactic antibiotics in the prevention of catheter-associated bloodstream bacterial infection in preterm neonates: a systematic review. *J Perinatol*. 2008; 28: 526–533.
  3. Tagare A, Kadam S, Vaidya U, Pandit A. Routine antibiotic use in preterm neonates: a randomised controlled trial. *J Hosp Infect*. 2010; 74: 332-336.
  4. Craft AP, Finer NN, Barrington KJ. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD001971.
  5. Mtitimila EI, Cooke RW. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (4): CD004495.
  6. Gordon A, Jeffery HE. Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3): CD004501.
  7. Auriti C, Ravà L, Di Ciommo V, Ronchetti MP, Orzalesi M. Short antibiotic prophylaxis for bacterial infections in a neonatal intensive care unit: a randomized controlled trial. *Journal of Hospital Infection*. 2005;59:292–298.
  8. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK Jr; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009; 123: 58-66.

## 6.2) 抗真菌薬の使用

### Clinical Question.30

新生児への生後早期の予防的な抗真菌薬投与は、短期予後(死亡率、感染症発症率など)、長期予後(1歳6ヶ月時の神経学的予後など)の改善に効果的か？より効果的な投与方法(抗真菌薬の選択、投与量、投与経路)は何か？

推奨

[推奨 48]

深在性真菌感染予防のために、予防的抗真菌薬投与は一律には奨められない。

【推奨グレード A】

ただし真菌感染のリスク因子(広域スペクトラムの抗菌薬の使用、長期の経静脈栄養、母体培養も含むカンジダのコロニー形成例)を持つ児には使用を考慮しても良い。

【推奨グレード C】

[推奨 49]

予防的抗真菌薬投与期間は、経腸栄養が確立し輸液を中止するまで、もしくは生後4週間程度とすることが奨められる。

【推奨グレード C】

[推奨 50]

予防的抗真菌薬の選択において、より奨められる抗真菌薬の根拠はない。ただし予防的抗真菌薬投与が必要な場合、使用実績の多いフルコナゾール静脈内投与を奨める。

【推奨グレード C】

[推奨 51]

深在性真菌感染予防のために、予防的フルコナゾール投与を行う場合、1回投与量 3-6mg/kg、48時間毎(生後2週間以内は72時間毎も可)の投与を奨める。ただし、3mg/kgと6mg/kgの投与量に効果の違いは見出せない。

【推奨グレード C】

背景

深在性真菌感染症は、早産児において、死亡の原因ともなりうる重篤な疾患の一つであるが、特徴的な臨床症状に乏しく、また検査でも探知しづらいため、早期診断が困難なことが多い。そのため、深在性真菌感染症を減少させる目的で、予防的抗真菌薬投与がいくつかの施設において行われている。しかし、死亡率や長期予後は改善するのか、どの薬剤がより効果的か、より効果的な投与量や投与方法は何か、などの検討は十分になされていない。

科学的根拠の詳細

検索した研究に対する批判的吟味の結果、4編を採用して検討した。

### 1. 予防的抗真菌薬全身投与(フルコナゾール予防投与群) 対 プラセボもしくは投薬なし(コントロール群)

極出生体重児を対象としてシステマティック・レビュー<sup>(1)</sup>および二重盲検ランダム化比較試験(RCT)<sup>(2)</sup>各々1編ずつで検討した。

Clerihewらの研究<sup>(1)</sup>は、深在性真菌感染を減らすNNTは11、95%信頼区間[7,33]であった(リスク比0.48, 95%信頼区間[0.31, 0.73]、リスク差-0.09, 95%信頼区間[-0.14, -0.03])。しかし、死亡率は2群間で有意差を認めなかった。また、フルコナゾール予防投与群は副作用や有害事象を認めず、真菌の耐性化も認めなかった。

Manzoniらの研究<sup>(2)</sup>は、コロニー形成は有意に減少した(6mg/kg vs 3mg/kg vs コントロールで9.8% vs 7.7% vs 29.2%で、投与有無で比較すると $p < 0.001$ )が、すでにコロニーが形成されている児での深在性真菌感染の発症は減少しなかった(6mg/kg vs 3mg/kg vs コントロールで2.7%(コントロール群との比較では $p = 0.005$ ) vs 3.8%(コントロール群との比較で $p = 0.02$ ) vs 3.2%)。

いずれの検討においても、フルコナゾール予防投与は深在性真菌感染を有意に減少させた。

長期予後に関しては、Clerihewらの研究<sup>(1)</sup>では改善を認めず、Manzoniらの研究<sup>(2)</sup>では検討されていなかった。

### 2. 予防的非吸収性抗真菌薬経口投与(ナイスタチンもしくはミコナゾール) 対 プラセボもしくは投薬なし

極低出生体重児と在胎32週未満の児を対象としたAustinらのシステマティック・レビュー<sup>(3)</sup>では、予防投与群では真菌感染は、リスク比0.19, 95%信頼区間[0.14, 0.27]、リスク差-0.19, 95%信頼区間[-0.22, -0.16]、NNT=5)で、超低出生体重児のみを対象としたサブグループ解析では、リスク比0.12, 95%信頼区間[0.06, 0.26]と有意に減少していたが、死亡率は有意に減少しなかった(リスク比0.88, 95%信頼区間[0.72, 1.06]、リスク差-0.02, 9%信頼区間[-0.06, 0.01])。

ミコナゾール単独の研究が1編のみ採用されており、ミコナゾール単独では、リスク比1.32、95%信頼区間[0.46, 3.75]であった。

注意しなくてはならないのは、本検討は異質性の高いものであったことである。副作用、有害事象、真菌の耐性化の検討はなされていなかった。長期予後に関しても検討されていなかった。

### 3. 予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与 対 予防的吸収性抗真菌薬の経口投与

ナイスタチン(非吸収性抗真菌薬)群とフルコナゾール(吸収性抗真菌薬)群との比較をおこなっ

たシステマティック・レビューが 2 編<sup>(1),(3)</sup>と、RCT<sup>(4)</sup>が 1 編あった。

Clerihew ら、Austin ら<sup>(1)(3)</sup>はともに同じ研究を対象としていた。深在性真菌感染および死亡率に有意な差は認められなかった。

Violaris らの研究<sup>(4)</sup>では、有意差をもってナイスタチン群の死亡率が高く(0/38 例 vs 6/42 例:p =0.03)、途中で試験中止となっていた。死因は、敗血症(2 例)、壊死性腸炎もしくは消化管穿孔(4 例)で、いずれも深在性真菌感染と関係がなかった。その他副作用、有害事象は認めなかった。真菌の耐性化、長期予後に関しては検討されていなかった。

#### 4.異なる予防的抗真菌薬の、全身投与での比較

検討された研究はなかった。ただし、治療目的が異なる抗真菌薬の全身投与での比較を行った Clerihew ら<sup>(5)</sup>のシステマティック・レビューによると、1 編、21 例を対象としており、アンホテリシン B とフルコナゾールの治療的全身投与した場合の死亡率の比較がなされていた。両者では死亡率に有意差はなかった(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])。

#### 5.抗真菌薬の予防投与についての異なる投与量や投与方法での検討

Clerihew らのシステマティック・レビュー<sup>(1)</sup>にて検討されていた。2 編を対象とし、それぞれ投与量、方法の組み合わせが異なり、メタ解析はされていなかった。検討されていた各々の研究は、1 編は【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【フルコナゾール 3mg/kg を週 2 回、6 週間投与】を比較しており、もう 1 編は【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【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】を比較しており、いずれの研究も深在性真菌感染・退院前死亡・耐性真菌の出現に有意差はなく、有害事象も認められず、長期予後の検討はされていなかった。

Manzoni の研究<sup>(2)</sup>において、フルコナゾールの 6mg/kg 投与と 3mg/kg 投与が比較されており、統計学的検討はなされていないが、深在性真菌感染の頻度や死亡率に差を認めなかった。

#### 6.投与期間についての検討

投与期間に関して検討された研究は見出せなかった。

ここでは、今回検討に採用した文献における投与期間と投与間隔をまとめた。

研究	投与期間および投与間隔
Manzoni2007 <sup>(1)</sup>	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。ただし、退院、もしくは真菌感染(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。
Clerihew2007 <sup>(2)</sup>	
Cabrera2002	不明
Kaufman2001	生後 6 週間もしくは点滴が抜けるまで、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
Kaufman2005	生後 6 週間もしくは点滴が抜けるまで 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)、regimen B(フルコナゾール 3mg/kg を週 2 回)
Kicklighter2001	生後 30 日(1000g 未満は 45 日)まで、2 日毎投与
Manzoni2007a,b	生後 30 日(1000g 未満は 45 日)まで、2 日毎投与
Parikh2007	4 週間まで。最初の 1 週間は 3 日毎、その後 4 週間まで毎日投与
Violaris1998	生後 5 日から経腸栄養が確立するまでもしくは深在性真菌感染と診断されるまで
Austin2009 <sup>(3)</sup>	
Ozturk2006	不明
Sims1988	生後 1 週間までに開始し、抜管まで
Violaris1998	生後 5 日から経腸栄養が確立するまでもしくは深在性真菌感染と診断されるまで
Wainer1992	不明
Violaris2010 <sup>(4)</sup>	生後 1 週間以内に開始し経腸栄養が確立するまで

#### 科学的根拠のまとめ

予防的抗真菌薬(フルコナゾール、ナイスタチン、ミコナゾール)投与では、深在性真菌感染を減少させる効果について科学的根拠を認めた。しかし、コロニー形成から深在性真菌感染への進行、死亡率、長期的な神経学的予後を改善させる科学的根拠は見いだせなかった。

吸収性抗真菌薬(フルコナゾール)と非吸収性抗真菌薬(ナイスタチン)の深在性真菌感染を防ぐ効果に差はなかったが、ナイスタチン群に深在性真菌感染と関係のない死亡が有意に多い報告があった。

吸収性抗真菌薬を異なる投与量、投与方法で比較した検討では、少ない投与量でも効果が変わらない科学的根拠を示している。

投与期間は大部分の研究で、生後 4-6 週間もしくは輸液中止時(経腸栄養確立時)までであった。48-72 時間間隔での投与が多く、特に生後 2 週間までは 72 時間投与とするものが多かった。投与期間、投与間隔は、いずれも科学的根拠は不十分であった。

#### 科学的根拠から推奨へ

予防的抗真菌薬投与は深在性真菌感染を減らすという科学的根拠が認められた。特に、フルコナゾール予防投与が深在性真菌感染を減らす NNT は 11 であり比較的高かった<sup>(1)</sup>。しかし、死亡率の改善や長期予後の改善については科学的根拠が乏しい。そのため一律に投与するには科学的根拠が乏しいが、リスク因子を持つ児には使用を検討しても良いと考えた。

より効果的な予防的抗真菌薬であるが、それに対する科学的根拠は乏しい。フルコナゾール(吸収性抗真菌薬)経口投与とナイスタチン(非吸収性抗真菌薬)経口もしくは局所投与の比較はなされていたが、その効果に統計学的有意差はなかった。また予防目的での異なる抗真菌薬全身投与を比較した研究は見いだせなかったが、治療的投与を検討している Clerihew らのシステマティック・レビュー<sup>(5)</sup>においても、アンホテリシン B とフルコナゾールの全身投与の比較では、治療効果に有意差は認められないため、予防投与として奨められる抗真菌薬を言及するのは難しい。ただしフルコナゾール静脈内投与は多くの研究で検討されており、深在性真菌感染を減らし、重篤な有害事象もない。そのため抗真菌薬予防投与が必要な場合、フルコナゾール静脈内投与が推奨できると考えた。ナイスタチンに関しては真菌感染と関係のない死亡を増やす可能性があり推奨できない。ミコナゾールに関しては Austin ら<sup>(3)</sup>のシステマティック・レビューにおいて検討され、ナイスタチンの研究とのメタアナリシスでは有意差をもって深在性真菌感染を減らしていたが、ミコナゾール単独の研究では有意差をもって減らせていなかった。そのため推奨できない。アンホテリシン B に関しては予防的投与での検討はなく、治療的投与でもフルコナゾールと同等の効果であり<sup>(5)</sup>、フルコナゾールよりも奨められる質の高い科学的根拠はないと考えた。

投与量に関しては、フルコナゾールを使用する場合、6mg/kg と 3mg/kg の効果に差はなく、少ない量の投与を検討しても良いと考えた。

効果的な投与方法についての科学的根拠を見いだせなかったが、多くの文献において採用されていた投与期間と投与間隔をまとめて推奨とした。

#### 参考文献

1. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4): CD003850.
2. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, Tridapalli E, Corona G, Giovannozzi C, Farina D, Arisio R, Merletti F, Maule M, Mosca F, Pedicino R, Stronati M, Mostert M, Gomirato G; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections; Italian Society of Neonatology. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2483-2495.
3. Austin N, Darlow BA, McGuire W. Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4): CD003478.
4. Violaris K, Carbone T, Bateman D, Olawepo O, Doraiswamy B, LaCorte M. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for prophylaxis of systemic fungal infection in very low birth weight infants. *Am J Perinatol.* 2010; 27: 73-78
5. Clerihew L, McGuire W. Systemic antifungal drugs for invasive fungal infection in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (1): CD003953.



## 6.3) 免疫グロブリンの使用

### Clinical Question.31

新生児への予防的な免疫グロブリン投与は、短期予後(死亡率、入院日数など)、長期予後(1歳6か月時の神経学的予後など)の改善に効果的か？

推奨

[推奨 52]

敗血症と重症感染症の発症率低下を目的として、在胎 28 週未満の早産児または極低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与を検討する事は奨められる。 【推奨グレード B】

[推奨 53]

感染症が疑われる新生児に対する免疫グロブリン投与は奨められる。 【推奨グレード B】

背景

新生児の感染防御能は細胞性免疫および液性免疫ともに未発達であり、早産児ほど顕著である。満期産児では母体由来の IgG が存在するが、在胎 29 週未満の早産児では母体由来の IgG が非常に少ない。新生児集中治療室に入院する早産児、低出生体重児およびハイリスク新生児は呼吸循環機能や消化管機能などが十分に発達していないために、生命を維持するために気管チューブ、中心静脈カテーテル、胃チューブなどを長期に使用しなければならない。このようなデバイスを経由して感染症が発症すると急激に進行し、重症化する可能性が極めて高い。

科学的根拠の詳細

#### 1. 予防投与の効果

Ohlsson ら<sup>(1)</sup>は、在胎 37 週未満の早産児と出生体重 2500g 未満の低出生体重児に対する予防的免疫グロブリン投与に関する 20 編の研究を対象にシステマティック・レビューを行った。介入群で敗血症と重症感染症の罹患率が有意に低下した(敗血症: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、重症感染症: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])。しかし、主要評価項目であるこの 2 つのアウトカムに関しては、I<sup>2</sup> ≥ 50%と異質性が認められた。すべての原因による死亡率、感染による死亡率、壊死性腸炎(NEC)、気管支肺異形成(BPD)、脳室内出血(IVH)、入院期間に統計学的有意差はみられ

なかった。

なお、在胎週数や出生体重によるサブグループ解析は有用ではなく、投与量による違いは検討されていなかった。

## 2. 感染症が疑われる新生児への効果

Ohlssonら<sup>(2)</sup>は、日齢 28 未満に感染症が疑われる新生児(早産児のみではない)に対しての免疫グロブリン投与に関する 10 編の研究を対象にシステマティック・レビューを行った。感染が疑われた新生児への免疫グロブリン投与は、プラセボと比較して有意に死亡率を減少させ(リスク比 0.58, 95%信頼区間[0.38, 0.89])、早産児の入院期間を短縮させた(平均差-3.77 日, 95%信頼区間[-6.6, -0.94])。また、後に感染が証明できた新生児への免疫グロブリン投与はプラセボと比較して有意に死亡率を減少させが、(リスク比 0.55, 95%信頼区間[0.31, 0.98])、早産児では入院期間を短縮させなかった(加重平均差 1.39 日, 95%信頼区間[-12.18, 14.96])。長期予後の検討として、2 歳時の精神運動発達遅延(リスク比 1.22, 95%信頼区間[0.12, 11.95])と 3rd centile 未満の身体発育(体重、身長、頭囲)(リスク比 0.92, 95%信頼区間[0.18, 4.65])に差を認めなかった。2 歳までの感染回数に関しても差がなかった(リスク比 0.41, 95%信頼区間[0.08, 2.07])。

なお、在胎週数や出生体重によるサブグループ解析は有用ではなく、投与量による違いは検討されていなかった。

### 科学的根拠のまとめ

早産児かつ/または低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与は、敗血症と重症感染症の発症率低下に効果を認めたが、いずれも異質性のある検討であるため、注意を要する。しかし、死亡率や感染に起因する合併症(NEC、BPD、IVH)の発症率低下には効果がなかった。日齢 28 未満に感染症が疑われる新生児に対する免疫グロブリン投与は、死亡率を有意に減少させ、早産児では入院期間を短縮させた。

また、後に感染が証明できた新生児への免疫グロブリン投与でも有意に死亡率を減少させた。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の頻度・身体発育不良の有無・2 歳までの感染回数には差を認めなかった。

### 科学的根拠から推奨へ

免疫グロブリン予防投与による敗血症と重症感染症の発症率の改善に関する科学的根拠は

示されたが異質性の高い検討であり、死亡率の改善や感染に起因する合併症の発症低下に関する科学的根拠は示されなかった。clinical question に述べられている短期予後、長期予後には強く言及していない。よって、早産児または低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与を強く推奨する科学的根拠は乏しい。しかし、感染症の高リスクと考えられる群において、予防投与を検討する事は推奨されると考え、より週数の若い、出生体重の小さい児を対象と考えた。推奨グレードは「B」とした。

感染症が疑われる新生児に対する免疫グロブリン投与は、死亡率を有意に減少させ、早産児では入院期間を短縮させる効果を認めた。また、後に感染が証明できた新生児への免疫グロブリン投与は有意に死亡率を減少させ、正期産児の入院期間を短縮させる効果を認めたが、早産児の入院期間短縮の効果は認めなかった。後に感染が証明できた新生児への免疫グロブリン投与に関する長期予後では、2歳時の精神運動発達遅延、2歳時の3rd centile未満の成長(体重、身長、頭囲)、2歳までの感染回数の増加のいずれに関しても効果を認めなかった。死亡率や入院期間のような短期予後に関しては科学的根拠が示されており、感染症が疑われる新生児への免疫グロブリン投与は推奨される。短期予後の改善は得られたが、長期予後の改善までには至らず、推奨はグレードBとした。

#### 参考文献

1. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth-weight-infants. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (5): CD000361.
2. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (3): CD001239.

## ガイドラインの作成方法

### 1. 全体的な流れ

総合周産期母子医療センターネットワークデータベースの解析より治療成績に影響する分野を抽出し(6分野)、その分野の中から最も予後に影響する Clinical Question(CQ)を策定した(2010年8月)。図書館員による網羅的・系統的検索で最近のエビデンス文献も確認し、CQに合致した質の高い研究を採択し、批判的吟味を行い、構造化抄録を作成した(2010年9-10月)。それらをもとに科学的根拠をまとめ、仮推奨を策定した(2010年11月)。公募した41名のパネリストにてデルフィー変法による総意形成を行い(2010年11月-2011年1月)、さらに、ホームページやメーリングリストを中心とした意見公募を行い、それらを参考にして推奨を決定し、周産期診療ガイドラインの完成に至った(2011年3月)。なお、産科管理に関する分野に関しては、総意形成会議後に産科医が加わり、産科的視点でガイドラインの修正作業を行った。

## 診療ガイドライン作成過程

クリニカル・クエスチョンの策定			2010年8月
文献検索	文献選択	批判的吟味	2010年9月
文献 検索の 追加	科学的根拠のまとめ		2010年10月
	仮推奨の策定		2010年11月
デルフィー変法による総意形成			2010年11月-2011年1月
意見公募			2011年1-2月
本推奨の決定			2011年2月後半
ガイドラインの完成			2011年7月

### 2. クリニカル・クエスチョンの策定

ガイドライン作成の対象となる分野は総合周産期母子医療センターネットワークデータベースの解析より明らかになった治療成績に影響する6つの分野(出生前母体ステロイド投与、新生児蘇生、呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療、未熟児動脈管開存症と脳室内出血の予防、栄養管理、新生児感染症の予防と治療)とした。それぞれの分野で、予後に影響し、行動変容をきたしやすく、30分程で講義できるような内容で、質の高い科学的根拠がある推奨が導き出せる

ものを念頭に Clinical Question を策定した (2010 年 8 月)。

### 3. 検索

医学系の文献データベース MEDLINE および Cochrane Library から、システマティック・レビューおよびランダム化比較試験を中心とする質の高い文献を網羅的に検索した。またこれらのデータベースに採録されていない文献も、専門家の人的ネットワークにより追加した。

### 4. 文献選択・批判的吟味・科学的根拠のまとめ・医療経済的配慮

検索された文献は分野ごとの担当チームがメーリングリストも活用しつつ各文献について個別に批判的吟味を行い、下記に示す科学的根拠のレベルを基準として採否を決定した。この推奨グレードは、根拠になる情報の確かさや強さに基づいてつけられたものであり、その推奨の重要度を示すものではない。

根拠の強さと推奨グレード			
根拠の強さ			
研究デザインと質	非常に質が高く、そのまま利用可能な研究	利用可能だが、少し注意が必要な研究	質やその他の理由で利用不能な研究
ランダム化比較試験あるいはランダム化比較試験のシステマティック・レビュー	1++	1+	1-
非ランダム化比較試験あるいはそれ以外の観察研究	2++	2+	2-
症例報告あるいは学会などからの専門家意見	3++	3+	3-

推奨グレード (根拠になる情報の確かさ・強さを示すものであり重要度を示すものではない)

根拠の強さ	推奨グレード
1++	A
1+	B
2++	C
2+	
3++	
3+	
研究の根拠の強さが「?」の場合は推奨策定の上では参考にしない。	

得られた科学的根拠は構造化抄録の形にデータを抽出した。採用した文献はそれぞれの CQ ごとに得られた研究の中でもっとも科学的根拠のレベルが強いものとした。構造化抄録に従い、

科学的根拠のまとめを策定した。(構造化抄録は付属資料 2 参照)

医療経済的な研究があれば、質も検討したが、適切な医療経済的研究がなければ、ガイドライン作成のためのワーキンググループ(作成スタッフ)や総意形成パネル(評価スタッフ)において、それぞれの専門的知見から医療経済的見地を含めて検討を行った。

以上の科学的根拠を基に、ガイドライン作成のメンバーにて、仮推奨を策定した。

## 5. デルフィー変法および意見公募による総意形成

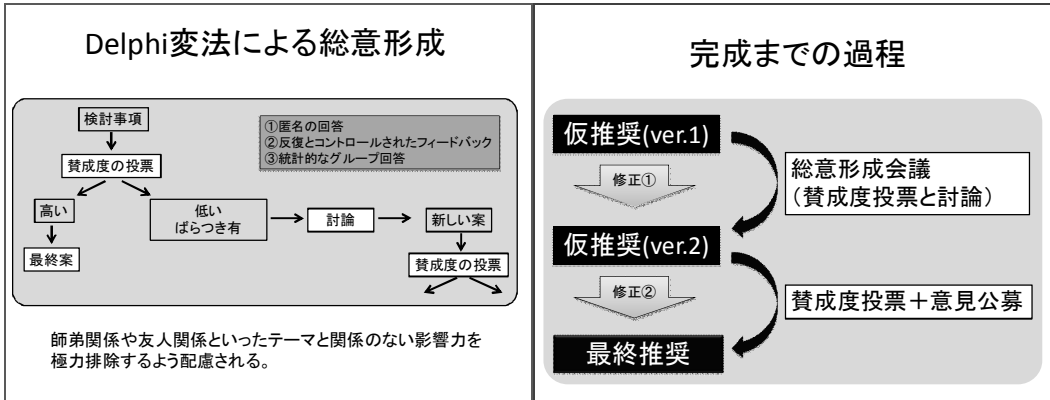
策定した仮推奨をもとに総意形成を経て、広く受け入れられる推奨を策定するために(下記)、デルフィー法に今回のガイドラインの目的に合わせて変更したデルフィー変法を使用した。



子どもを中心に考えて推奨を策定するためにできるだけ客観的・無作為に評価するメンバーを選ぶため、新生児や周産期医療関係のメーリングリストや公開したウェブサイトなどにより、下記の職種にあたる 41 名のメンバーを公募した(巻頭参照)。

このメンバーにより、それぞれの仮推奨に関して 1 から 9 までの間で賛成度を採点してもらい、総意形成会議(2010 年 11 月 28 日)を行い、賛成度 7 以下あるいは 7 以上であっても課題があると考えられた推奨においては総意形成と考えるに至るまで、賛成度の投票を電子メールにて行い、最終の推奨を策定した。デルフィー変法の方法に関しては下記のようなスライドを使用して説明した。

一般・患者代表	3
新生児科医・小児科医	24
産婦人科医	6
助産師・看護師	5
ガイドライン作成班員	3
合計	41



### 賛成度

- 賛成度は1から9まで
  - 1-3 反対
  - 4-6 中間
  - 7-9 賛成
- 科学的根拠をよく理解した上で考えてもらう
- 効果と安全面両方考え、専門家として責任を持って決断してもらう
- 推奨の変更案などコメントを積極的に書いてもらう

### 質問票【例】

仮推奨1  
水分過剰投与は未熟児動脈管開存症を増悪させるため、避けるべきである。

1 2 3 4 5 6 7 8 9  
強く反対 強く賛成

コメント欄

### 質問票【記入例】

仮推奨1  
水分過剰投与は未熟児動脈管開存症を増悪させるため、避けるべきである。

1 2 3 4 5 6 7 8 9  
強く反対 強く賛成

コメント欄  
水分過剰投与の感覚が施設によって異なるかもしれません。

### 結果提示と討論【例】

仮推奨1  
水分過剰投与は未熟児動脈管開存症を増悪させるため、避けるべきである。(CQ1)

賛成度の中央値 8

ばらつきのあったもの  
賛成度の低いもの

➡ 討論して、推奨を再検討

また同時に、仮推奨を公開し、全国より意見を公募し(2011年1月24日-2月15日および2月24日-3月10日)、公募した意見も同時に上記の話合いにおいて検討した。意見公募の掲載先を下記表に示した。なお、1回目の意見公募は新生児分野についてのもので、2回目の意見公募は産科分野である。

学会などのホームページ	日本未熟児新生児学会 日本新生児看護学会 日本周産期新生児学会 日本患者会情報センター
周産期関連のメールリ グリスト(ML)	新生児医療フォーラム 周産期循環管理研究会 日本小児科医電子メールカンファレンスシステム NICU 家族の ML 日本小児医療施設協議会の看護部長の ML 新生児集中治療認定看護師の ML 助産師会の ML MFICU の ML 日本産婦人科医会 ML
郵送	新生児医療連絡会の会員

これらの詳細な記録は総意形成のまとめと意見公募のまとめとして示した(付属資料 3 および 4)。

## 6. ガイドラインの現場への応用

本診療ガイドラインは周産期医療の質と安全性の向上のための研究に向けたガイドラインである。総合周産期母子医療センターネットワークデータベースの解析により明らかとなった自施設の弱点診療分野について、診療ガイドラインを用いて30分程度の講義を行い、自施設の改善行動計画の立案・策定の手助けとなる。

## 7. ガイドラインの改訂予定

周産期医療の質と安全性の向上のための研究に向けたガイドラインであるため、改訂の予定は現在のところない。しかし、大規模な研究が行われ、推奨が変わる可能性が高くなった場合においては改訂を検討する。

## 8. 倫理的配慮

このガイドラインはすべて公開してある二次情報を使用して行ったため、個人情報保護につい



では問題ないとみなされたが、作成方法を含めて、倫理的な側面に関しては細心の注意を払って行った。

## 付属資料 1. 利益相反に関する宣言

本ガイドライン作成委員全員(前述)において本ガイドラインの結果に影響しうる金銭的・非金銭的な利益はないと宣言した。

## 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%CI0.41-0.86)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%CI0.16-1.84)、48 時間以上経過している場合(RR0.87 , 95%CI0.18-4.22)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

超未熟児に対しての集中治療

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

甲斐 明彦

---

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、投与回数はい問わない)

#### 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、新生児死亡も減らす傾向にあった(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 $34.9 \pm 3.9$ 週、プラセボ群 $35.1 \pm 3.7$ 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, Halmesmäki 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 (grade 2 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% (OR 0.84 95% CI 0.55-1.30)、在胎 28 週以上の群ではそれぞれ 55%、62% (OR 0.73 95% CI 0.42-1.28)、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% (OR 0.57 95% CI 0.33-0.99)、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% (OR 1.80 95% CI 0.72-4.51)であった。

ベタメサゾン投与群とプラセボ群で、死亡率 (OR 2.90 95% CI 0.75-11.12)、RDS 罹患率 (OR 1.16 95% CI 0.75-1.79)、重症 IVH (OR 1.58 95% CI 0.44-5.71)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% (OR 1.40 95% CI 0.90-2.19)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 (OR 2.17 95% CI 1.22-3.83)、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(OR2.38;95%CI0.21-26.57)。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(OR1.23;95%CI0.62-2.41)。

#### 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ピング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 SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 70%、生後 5 分で SpO<sub>2</sub> 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、SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 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)

SpO<sub>2</sub> 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、PCO<sub>2</sub> 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、PCO<sub>2</sub> 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) SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 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、SpO<sub>2</sub> 値単独で判断することなく酸素濃度(FiO<sub>2</sub>)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、SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 85%までの安定した SpO<sub>2</sub> 値になるまでに、低酸素濃度蘇生群の FiO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> に有意差を認めず、生後 10 分、20 分でも SpO<sub>2</sub> 値に有意差を認めず、SpO<sub>2</sub> 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、FiO<sub>2</sub>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 SpO<sub>2</sub> 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 FiO<sub>2</sub> 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(SpO<sub>2</sub>)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 SpO<sub>2</sub> 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、SpO<sub>2</sub> 値単独で判断することなく吸入酸素濃度(FiO<sub>2</sub>)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、SpO<sub>2</sub> 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 FiO<sub>2</sub> 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 FiO<sub>2</sub> 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。SpO<sub>2</sub> 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 low 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うことがわかった。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 FiO<sub>2</sub> 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(SpO<sub>2</sub>)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 SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 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。SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> Values at 1 to 10 Minutes After Birth for Preterm and Term Births

Time After Birth	SpO <sub>2</sub> , 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 SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 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(SpO<sub>2</sub>)

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 SpO<sub>2</sub> 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、SpO<sub>2</sub>値が95%以上に到達するまで測定を継続し、動脈管前後のSpO<sub>2</sub>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SpO<sub>2</sub>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。SpO<sub>2</sub>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

健常新生児において生後5分の間、動脈管前のSpO<sub>2</sub>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 O<sub>2</sub> 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

健常正期産児の出生後の動脈管前後の酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)

#### 目的

健常正期産児において出生直後に動脈管前後のSpO<sub>2</sub>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、SpO<sub>2</sub> 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。SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 値は中央値 90%(四分位間 84-94%), 動脈管後の SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 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、FiO<sub>2</sub> >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%)。予防的投与群で、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	<b>0.70</b>	<b>0.59, 0.82</b>	**
<b>PIE</b>	<b>0.62</b>	<b>0.43, 0.93</b>	**
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	
<b>CLD36</b>	<b>0.70</b>	<b>0.55, 0.88</b>	**
新生児死亡	<b>0.87</b>	<b>0.77, 0.99</b>	**
退院前死亡	<b>0.90</b>	<b>0.79, 1.01</b>	*
<b>CLD28 or 死亡</b>	<b>0.94</b>	<b>0.88, 1.00</b>	*
<b>CLD36 or 死亡</b>	<b>0.84</b>	<b>0.75, 0.93</b>	**

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/ADO<sub>2</sub>))、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/ADO<sub>2</sub> 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 > 7cmH<sub>2</sub>O、FiO<sub>2</sub> 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 4cmH<sub>2</sub>O 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 FiO<sub>2</sub> 40%以上、MAP 7cmH<sub>2</sub>O 以上 (a/ADO<sub>2</sub><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/ADO<sub>2</sub> 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	<b>0.70</b>	<b>0.59, 0.82</b>	* *
<b>PIE</b>	<b>0.62</b>	<b>0.43, 0.93</b>	* *
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	
<b>CLD36</b>	<b>0.70</b>	<b>0.55, 0.88</b>	* *
新生児死亡	<b>0.87</b>	<b>0.77, 0.99</b>	* *
退院前死亡	<b>0.90</b>	<b>0.79, 1.01</b>	*
<b>CLD28 or 死亡</b>	<b>0.94</b>	<b>0.88, 1.00</b>	*
<b>CLD36 or 死亡</b>	<b>0.84</b>	<b>0.75, 0.93</b>	* *

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/ADO<sub>2</sub>))、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/ADO<sub>2</sub>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 に関し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 FiO<sub>2</sub>,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、FiO<sub>2</sub> > 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  $\geq 10$  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/ADO<sub>2</sub>)、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/ADO<sub>2</sub> 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、SpO<sub>2</sub> 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、SpO<sub>2</sub> の値単独で判断することなく FiO<sub>2</sub> 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、SpO<sub>2</sub> 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 FiO<sub>2</sub> 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。SpO<sub>2</sub> 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うことがわかった。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 FiO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 目標値

#### 目的

低い SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 群(SpO<sub>2</sub> 85-89%) 対 高 SpO<sub>2</sub> 群(SpO<sub>2</sub> 91-95%)

両群で SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 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

SpO<sub>2</sub> 上限値を 90% 未満とする、より低い SpO<sub>2</sub> 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、SpO<sub>2</sub> 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(SpO<sub>2</sub>)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 SpO<sub>2</sub> 管理目標値より高い SpO<sub>2</sub> 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こと。二次的な目的として、高い SpO<sub>2</sub> 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こと。

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 SpO<sub>2</sub> 管理目標値として、標準 SpO<sub>2</sub> 群(SpO<sub>2</sub> 91-94%) 対 高 SpO<sub>2</sub> 群(SpO<sub>2</sub> 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目標値に関する検討はなく、その時期のSpO2目標値に関する結論は出ない。

・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 SpO<sub>2</sub> 94%以下の児。649 人。

暴露要因(介入・危険因子)

低 SpO<sub>2</sub> 管理(SpO<sub>2</sub> 89-94%)325 人 vs 高 SpO<sub>2</sub> 管理(SpO<sub>2</sub> 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SpO<sub>2</sub>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SpO<sub>2</sub>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SpO<sub>2</sub>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SpO<sub>2</sub>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SpO<sub>2</sub>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、SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 管理は呼吸器合併症の減少に有利であり、高 SpO<sub>2</sub> 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  $AaDO_2 < 13\text{kPa}$ (100mmHg)または平均気道内圧  $< 8\text{cmH}_2\text{O}$  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  $AaDO_2 < 100\text{mmHg}$  または  $MAP < 8\text{cmH}_2\text{O}$  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  $AaDO_2 < 100\text{mmHg}$  または  $MAP < 8\text{cmH}_2\text{O}$  に到達までの時間が短い傾向を示し、BW  $< 1000\text{g}$  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/PRVCV 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/PRVCV 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 $\geq 60$ /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)、AaDO<sub>2</sub>、PF ratio (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)、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	
<b>CLD36*</b>	<b>13</b>	<b>2310</b>	<b>0.89</b>	<b>0.81, 0.99</b>	<b>**</b>
<b>CLD36* or 死亡</b>	<b>13</b>	<b>2820</b>	<b>0.93</b>	<b>0.86, 1.00</b>	<b>*</b>
空気漏出症候群	<b>11</b>	<b>2726</b>	<b>1.19</b>	<b>1.05, 1.34</b>	<b>**</b>
明らかな空気漏出症候群( <b>PIE</b> のみ除く)	<b>9</b>	<b>1804</b>	<b>1.32</b>	<b>1.00, 1.72</b>	<b>*</b>
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	
<b>ROP(grade2 以上)</b>	<b>10</b>	<b>2367</b>	<b>0.85</b>	<b>0.74, 0.99</b>	<b>**</b>

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	
<b>CLD36*</b>	<b>8</b>	<b>1844</b>	<b>0.91</b>	<b>0.82, 1.02</b>	<b>*</b>
<b>CLD36* or 死亡</b>	<b>8</b>	<b>2288</b>	<b>0.94</b>	<b>0.87, 1.02</b>	<b>*</b>
空気漏出症候群	<b>4</b>	<b>1427</b>	<b>1.14</b>	<b>0.93, 1.39</b>	<b>*</b>
明らかな空気漏出症候群( <b>PIE</b> のみ除く)	<b>5</b>	<b>1395</b>	<b>1.32</b>	<b>0.95, 1.84</b>	<b>*</b>
重症 IVH	8	2286	0.99	0.81, 1.22	
PVL	7	2240	0.93	0.66, 1.31	
<b>ROP(grade2以上)</b>	<b>7</b>	<b>1654</b>	<b>0.83</b>	<b>0.69, 0.99</b>	<b>**</b>

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	



<b>CLD36*</b>	<b>3</b>	<b>665</b>	<b>0.75</b>	<b>0.61, 0.92</b>	<b>**</b>
<b>CLD36* or 死亡</b>	<b>3</b>	<b>819</b>	<b>0.82</b>	<b>0.70, 0.95</b>	<b>**</b>
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	
<b>ROP(grade2以上)</b>	<b>2</b>	<b>466</b>	<b>0.83</b>	<b>0.67, 1.02</b>	<b>*</b>

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) 肺泡回復手法(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	
<b>CLD36*</b>	<b>2</b>	<b>170</b>	<b>0.59</b>	<b>0.35, 0.99</b>	<b>**</b>
在宅酸素	<b>1</b>	<b>107</b>	<b>0.24</b>	<b>0.07, 0.79</b>	<b>**</b>
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	<b>2</b>	<b>193</b>	<b>1.37</b>	<b>0.79, 2.37</b>	<b>*</b>
<b>PVL</b>	<b>2</b>	<b>183</b>	<b>1.24</b>	<b>0.59, 2.61</b>	<b>*</b>

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、FiO<sub>2</sub>、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( <b>PIE</b> を含む)	<b>1</b>	<b>170</b>	<b>0.73</b>	<b>0.55, 0.96</b>	<b>**</b>
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 <b>IVH</b>	<b>1</b>	<b>165</b>	<b>1.77</b>	<b>1.06, 2.96</b>	<b>**</b>
重症 <b>IVH</b>	<b>1</b>	<b>165</b>	<b>3.11</b>	<b>0.65, 14.97</b>	<b>*</b>

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 19888-99 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)	<b>0.66</b>	<b>0.45, 0.97</b>	<b>**</b>
<b>CLD28</b>	<b>0.77</b>	<b>0.54, 1.07</b>	<b>*</b>
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 FiO<sub>2</sub>、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	
<b>CLD28</b>	<b>51.0</b>	<b>62.8</b>	<b>0.62</b>	<b>0.44, 0.86</b>	<b>**</b>
<b>CLD28 or 死亡</b>	<b>53.7</b>	<b>64.7</b>	<b>0.63</b>	<b>0.46, 0.88</b>	<b>**</b>

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

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 (%)	<b>38</b>	<b>77</b>	<b>&lt;0.001</b>
メチルキサンチン投与 (%)	<b>84</b>	<b>71</b>	<b>&lt;0.001</b>
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)	<b>42</b>	<b>49</b>	<b>0.07</b>
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 (%)	<b>9.1</b>	<b>3.0</b>	<b>0.001</b>
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、8cmH<sub>2</sub>O 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 5cmH<sub>2</sub>O 開始で、最大 9cmH<sub>2</sub>O 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 16cmH<sub>2</sub>O、Peep 4cmH<sub>2</sub>O、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	<b>0.01</b>	* *
酸素投与期間	13 日	16 日	0.19	
空気漏出症候群	7 例	7 例		
<b>IVH or Cysts</b>	<b>5 例</b>	<b>12 例</b>	<b>0.04</b>	* *
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(5cmH<sub>2</sub>O)。

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: SpO<sub>2</sub> 88%以上を保つのに FiO<sub>2</sub>>0.50 が 1 時間以上続く時、PaCO<sub>2</sub>>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: PaCO<sub>2</sub> < 50mmHg、pH > 7.30、SpO<sub>2</sub> ≥ 88%、MAP ≤ 8cmH<sub>2</sub>O、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 FiO<sub>2</sub> 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 FiO<sub>2</sub> ≤ 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 FiO<sub>2</sub> > 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、FiO<sub>2</sub> > 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)(%)	<b>49</b>	<b>25</b>	<b>0.04</b>
<b>CLD36(%)</b>	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>0.03</b>
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 6-7cmH<sub>2</sub>O で、NIPPV 群は、患者同調式(つまり SNIPPV)で、換気回数 12-30/min、PIP 14-22cmH<sub>2</sub>O、PEEP 6-7cmH<sub>2</sub>O 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	<b>6</b>	<b>355</b>	<b>0.52</b>	<b>0.32, 0.87</b>	**
他の人工換気法の使用	<b>5</b>	<b>314</b>	<b>0.72</b>	<b>0.56, 0.91</b>	**
治療の失敗 (他の人工換気法の使用あるいは死亡)	<b>6</b>	<b>355</b>	<b>0.65</b>	<b>0.52, 0.81</b>	**
気胸	<b>6</b>	<b>355</b>	<b>2.64</b>	<b>1.39, 5.04</b>	**
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	<b>2</b>	<b>199</b>	<b>0.52</b>	<b>0.23, 1.16</b>	*
他の人工換気法の使用	<b>2</b>	<b>209</b>	<b>0.65</b>	<b>0.47, 0.89</b>	**

治療の失敗(他の人工換気法の使用あるいは死亡)	<b>3</b>	<b>250</b>	<b>0.61</b>	<b>0.45, 0.81</b>	<b>**</b>
新たな気胸	<b>1</b>	<b>41</b>	<b>2.59</b>	<b>0.29, 22.88</b>	
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	
<b>CLD28</b>	<b>1</b>	<b>82</b>	<b>2.27</b>	<b>0.77, 6.65</b>	*
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	
<b>全 IVH</b>	<b>1</b>	<b>82</b>	<b>2.18</b>	<b>0.84, 5.62</b>	*
<b>重症 IVH</b>	<b>1</b>	<b>230</b>	<b>3.00</b>	<b>0.32, 28.42</b>	*
PVL	1	230	0.33	0.04, 3.16	
<b>NEC</b>	<b>2</b>	<b>312</b>	<b>0.56</b>	<b>0.22 1.44</b>	*
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 20cmH<sub>2</sub>O 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 (5-6cmH<sub>2</sub>O) 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=20-25cmH<sub>2</sub>O)。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 30-40cmH<sub>2</sub>O の高い圧をかけ、それ以降は 20cmH<sub>2</sub>O 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	<b>38</b>	<b>52</b>	<b>0.02</b>
死亡	2	4	0.4
<b>CLD28</b>	<b>22</b>	<b>34</b>	<b>0.05</b>
中等度～重症 <b>CLD28</b>	<b>9</b>	<b>19</b>	<b>0.04</b>
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	<b>3</b>	<b>159</b>	<b>0.21</b>	<b>0.10, 0.45</b>	<b>**</b>
再挿管	<b>3</b>	<b>159</b>	<b>0.34</b>	<b>0.16, 0.97</b>	<b>**</b>
腹満による絶食	<b>3</b>	<b>136</b>	<b>1.76</b>	<b>0.77, 4.05</b>	<b>*</b>
<b>CLD36</b>	<b>2</b>	<b>118</b>	<b>0.73</b>	<b>0.49, 1.07</b>	<b>*</b>
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	<b>9</b>	<b>726</b>	<b>0.62</b>	<b>0.51, 0.76</b>	<b>**</b>
再挿管	<b>9</b>	<b>726</b>	<b>0.87</b>	<b>0.69, 1.08</b>	<b>*</b>
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 < 5cmH<sub>2</sub>O 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 ≥ 5cmH<sub>2</sub>O 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	<b>5</b>	<b>300</b>	<b>0.49</b>	<b>0.37, 0.66</b>	<b>**</b>
<b>CLD28</b>	<b>4</b>	<b>283</b>	<b>0.86</b>	<b>0.67, 1.10</b>	<b>*</b>

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、 $\alpha$  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( $25.3 \pm 1.2$  vs  $25.9 \pm 1.1$ ,  $p = 0.001$ )。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/ $\mu\text{L}$  未満になった症例数が報告されている。1 編(Couser)では 5 万/ $\mu\text{L}$  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/ $\mu$ 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が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。 $(P < 0.01, \text{リスク比 } 5.7, \text{リスク差 } 0.41)$

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 $(P < 0.01, \text{リスク比 } 0.32, \text{リスク差 } -0.36)$ 。

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/mm<sup>3</sup>、

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/ $\mu$ 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 名がプロトコールの対象となった。

#### 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;  $\chi^2$  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;  $\chi^2$  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ール逸脱となった

- ・ 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  $1.02 \pm 0.21$  vs プラセボ群  $1.36 \pm 0.42$ ,  $p < 0.001$ )、LVDD(治療群  $1.04 \pm 0.30$  vs プラセボ群  $1.24 \pm 0.30$ ,  $p < 0.01$ )、CVD score(治療群  $1.32 \pm 1.68$  vs プラセボ群  $4.22 \pm 1.95$ ,  $p < 0.001$ )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 /mm<sup>3</sup> 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に対しての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、FiO<sub>2</sub> = 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 FiO<sub>2</sub>(FiO<sub>2</sub> > 0.8, FiO<sub>2</sub> = 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(FIO<sub>2</sub> 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( $1.56 \pm 0.23$  vs  $1.43 \pm 0.27$ ;  $p = 0.010$ )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],  $p = 0.008$ )、
- ・ 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/mm<sup>3</sup>、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 日以上の呼吸管理、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( $15.7 \pm 8.9$  mg/dl vs  $14.5 \pm 8.1$  mg/dl)、クレアチニン( $1.09 \pm 0.45$  mg/dl vs  $0.99 \pm 0.33$  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( $32.6 \pm 22.0$  ml vs  $41.2 \pm 25.2$  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、 $612 \pm 217$  ng/ml、12 時間(2 回目投与直前) $427 \pm 196$  ng/ml、14 時間(2 回目 2 時間後) $1040 \pm 469$  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(FiO<sub>2</sub> 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( $1.56 \pm 0.23$  vs  $1.43 \pm 0.27$ ,  $p = 0.010$ )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  $29.6 \pm 0.7$  vs  $31.1 \pm 0.6$  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  $132.5 \pm 1.4$  mEq/l、偽薬群  $136.5 \pm 1.8$  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、 $\text{HCO}_3^-$ 、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( $47.9 \pm 24.8$  ml/kg/day vs  $77.6 \pm 29.0$  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 ( $134.4 \pm 2.3$  mEq/l vs  $139.9 \pm 4.5$  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 ( $6.42 \pm 2.7$  mEq/l vs  $5.59 \pm 0.21$  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( $70.8 \pm 3.9$  mgs% vs コントロール群  $94.2 \pm 3.4$  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( $70.9 \pm 5.9$  mgs% vs コントロール群  $90.4 \pm 4.1$  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  $27.7 \pm 2.6$ , 出生体重  $1063.3 \pm 277.0$ )と PDA 非合併群(n = 37; 在胎週数  $28.7 \pm 2.7$ , 出生体重  $1113.0 \pm 189.3$ )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、FiO<sub>2</sub>(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、FiO<sub>2</sub>>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( $68 \pm 14$  vs  $63 \pm 14$  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( $-5.7 \pm 2.4$  vs  $-4.4 \pm 2.4$  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( $20.5 \pm 2.6$  vs  $21.5 \pm 2.6$  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( $79 \pm 34$  vs  $95 \pm 38$  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,  $27.0 \pm 7.8$  vs  $16.7 \pm 5.2$  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  $169 \pm 20$  ml/kg/day vs low-volume 群  $122 \pm 14$  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。

実際の値の差は大きくなく、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の、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  $\mu$ 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  $\mu$ 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

斎藤朋子

---

#### 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)500µg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×FiO<sub>2</sub>)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ついての記載がなかった。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 caser

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];  $P.00001$ 】。有意な異質性は無かった( $I^2 = 0\%$ ,  $P = .86$ )。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 NEC 2 例、コントロール群 NEC 1 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、 $\chi^2$ 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、嚴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、 $\gamma$ -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しているとして定義した。

## 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(MIC<sub>90</sub>=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:MIC<sub>90</sub> 1、感染を起こした菌:MIC<sub>90</sub> 2と8)。検出されたすべての菌はアンホテリシン B(MIC<sub>90</sub> 0.125 to 1.0)とフルシトシン(MIC<sub>90</sub> 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)にわせる。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  $\gamma$ -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 (Outcome 1. 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

エント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(I<sup>2</sup>=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(I<sup>2</sup>=0%)。

##### 入院期間(主に正期産児)(Outcome 2.2)

3 編の研究(n=123) 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(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, I<sup>2</sup>=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(I<sup>2</sup>=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

## 付属資料 3. デルフィー変法による総意形成会議のまとめ

公募により職種のメンバー41名(前述)で2010年11月(第1回)、2011年1月(第2回)と計2回総意形成を行った。総意形成についてはガイドラインの作成方法の章を参照。

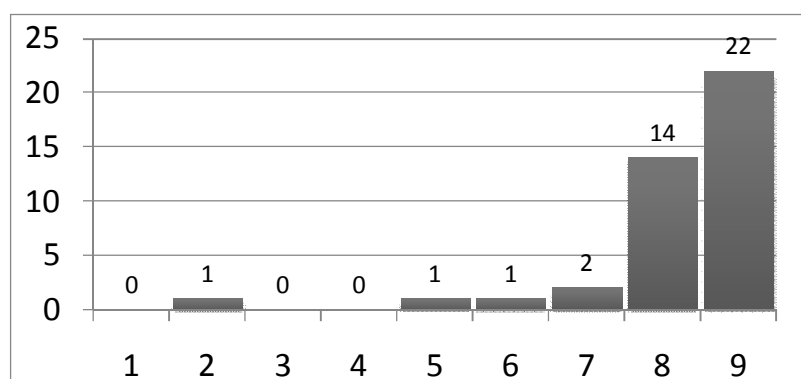
後述する推奨文の赤字表記は、総意形成会議結果を参考にして、文章を修正した部分である。

### 1. 第一回総意形成会議評価表の集計結果

#### 1. 母体ステロイド投与

##### [仮推奨 1]

**1** 週間以内に早産が予想される妊娠 **34** 週までの妊婦に対して母体ステロイド投与は奨められる。



中央値: 9

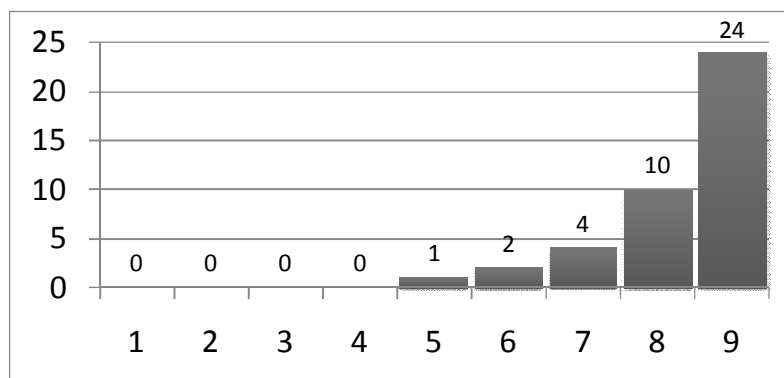
パネリスト	賛成度	コメント
斎藤慎子	9	1週間以内に早産に至った場合の胎児死亡、新生児死亡率が有意に減少していることから強く奨められると考える。
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も簡潔であるため賛成
須藤美咲	9	胎児・新生児死亡の減少を認められているものであり、出生後に発症する様々な疾患の発症リスクも減少されていることから、強く勧められると思われる。
及川朋子	9	
大槻克文	9	
南宏次郎	9	十分なエビデンスがあり疑う余地がない

廣間武彦	9	
宗像 俊	9	
神田 洋	9	
北野裕之	9	
大木康史	9	
盆野元紀	9	
羽山陽介	9	その通りと考えます。
宮田昌史	9	30-33 週台の児についても RDS による呼吸管理を減らせると思われ、この週数設定でよいと考える。
高見 剛	9	
山口解冬	9	どれくらいの間隔で投与するのか。投与期間が長過ぎるとおもう。
中田裕生	9	有効性、週数設定とも妥当であり、強く勧めるべき。
森崎菜穂	9	
釜本智之	9	スタディでも児への有効性は明らかで、実際の臨床でもステロイド投与で出生した児は呼吸状態も含め安定しやすい印象がある。
佐藤美保	9	
下風朋章	9	34 週に近づく程にその必要性に疑問は持たれるかもしれませんが、むしろ、週数が進む程に、ステロイドの副作用(長期的神経学的な)が少ないと考えられ、より効果的に侵襲の少ない管理が可能になると思います。従って「34 週まで」に賛成です。
諫山哲哉	9	
當間紀子	8	娘を出産した 19 年前には標準的な治療方法だったのでしょうか？記憶にないにですが、これで生まれてくる子どもの呼吸器名護の成熟が促されるのであれば、納得出来ると思います。以下、仮推奨 7 までについて、充分納得出来ました。
河田宏美	8	データ上には 32w までの記載なのに、34w のくくりになっているのは何故ですか？
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
石川 薫	8	ACOG 2002 の推奨「24 週以上 34 週以下」との、日本産婦人科学会ガイドライン案の「妊娠 22 週以降 34 週」との整合性は？
佐々木禎仁	8	
林 和俊	8	実際には 1 週間以内に分娩になるかどうかの見極めは難しい。
大城 誠	8	多くのプラセボのコントロール研究がなされ、長期予後まで検討されており、エビデンスレベルは高いと思います。新生児科医としては大いに賛同しますが、母体にとってのメリットはないわけですから、産科医にとってはどうなのでしょう。
高原賢守	8	現在のエビデンスの範囲内において 34 週までに出生される母体にステロイドを投与することにより母児共に合併症や有害事象が増えることを示唆するものはほとんどない。しかしまだ効果が不確定な週数もあり週数ごとにわけて議論すべきと思われる。

宇都宮剛	8	
白井憲司	8	母体ステロイド投与が早産時に与える短期・長期的に大きな問題が認められないため、基本的には奨められると考えられる。
榊山知佳	8	34週までという表記が34週を含めるのかどうか微妙である。RDS、IVH は34週以上で有意差なしなので、「34週未満の妊婦」という表記がいいと思われる。また、仮推奨2との兼ね合いもあると思うが、1, 2は別々にせずあわせて表記の方が混乱や投与ミス避けられると思われる。
垣内五月	8	より未熟でない群では不要な可能性もあるのではないかな。
渡辺達也	8	妊娠 30 週以上ではステロイド投与が不要な場合が増加するのではないかと考えます。
村澤祐一	7	可能な限りのリスク回避手段として必要ならば、その後のことを十分に理解してもらった上でとなります。
佐藤 尚	7	ステロイドは、長期的な影響が多角的に評価されるまでは慎重に使用されるべきと考えます。一番新しい文献 4 では、30 週未満で効果があったとの結果だったと思います。出生後の管理が進歩している現在、「34 週まで」の投与は妥当かどうか再検討が必要と考えます。現時点では 30 週未満は「奨められる」が、30-34 週では、「考慮される」程度ではいかがなものでしょうか
川戸 仁	6	“1 週間以内に早産が予想される“という表現は抽象的なような気がする。(現場では、早産の際にもっと短いスパンで見る人が多いと思う)
木原裕貴	5	34週までという記載では34週が入るのかどうか分かりにくい。未満、又は以下という記載が良い。32週以下に推奨するか、34週以下に推奨するかは意見が分かれると思う。
荒堀仁美	2	1 週間以内に早産が予想されるので、「高次医療施設での」投与を奨めるという表現が好ましいと考える。次に推奨文2が続くなら、「26 週から 34 週」としたほうがわかりやすい。「母体感染が疑われるときには投与しない」という文は必要だと考える。

## 【仮推奨 2】

妊娠 **26 週未満**の切迫早産であっても母体母体ステロイド投与は奨められる。



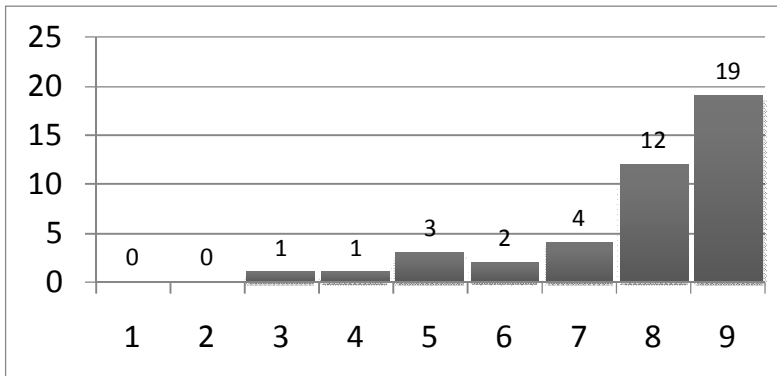
中央値: 9

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	推奨グレードはその他の適応項目よりも低いですが、適応対象として挙げる事には賛成である。
須藤美咲	9	23週の子の死亡を減少させることや重症IVH発症、死亡危険度を減少されることが示されているから勧められるものとする。
及川朋子	9	
大槻克文	9	
南宏次郎	9	Terminationの適応は、母体適応と胎児適応に分かれる。Severe preeclampsiaでの母体適応や、FGRのgrowth arrestによる胎児適応など。これらは、『切迫早産』の定義にはあてはまらないのではないかと。『切迫早産』に限定せず、『26週未満の早産が予想される場合』としてはどうか。
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	より未熟性の強い22～25週に投与を控える根拠はないと思われる。
神田 洋	9	
大木康史	9	
木原裕貴	9	大規模なシステマティックレビューがないが、ステロイド投与による悪影響の可能性は少なく効果も期待できる。
宮田昌史	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	本邦のコホートからも26週未満でも有効の結果が出ており、より合併症の多いこの週数の予後の改善が期待される。
川戸 仁	9	
中田裕生	9	勧めるべきであるが、RCTによる根拠がないことは付記したほうが良いのだろうか？
森崎菜穂	9	特に30週未満では出生前ステロイドは児の呼吸状態より循環動態の安定に大きく働きかけ、IVHや死亡率の現象に役立っているように思います。参考文献や他の文献(1病院での後方的検討)でも22-23週においては特に有用性が示されたとのことですが、26週未満においては母体側リスクの上昇がある場合(PIHの悪化、感染の悪化)でも投与を強く進めたほうが良いと思います。
白井憲司	9	より早産児であり肺成熟を促すことは必要と考えられ、大きな合併症もないことも考慮すると奨められる。
釜本智之	9	母体への有害事象がとくに認められないのであれば、26週未満であっても児への効果を期待すべきである。
佐藤美保	9	
垣内五月	9	RDS減少・IVH減少の恩恵に浴するのはより未熟な群であると考えられる。
下風朋章	9	コホート研究では、死亡率を下げる結果が得られている。超早産では、死亡と重篤な合併症は密接に関連しているので、「後遺症なき生存」につながると考えられます。
諫山哲哉	9	

渡辺達也	9	デメリットがない以上ステロイド投与は必要と考えます。
當間紀子	8	
斎藤慎子	8	「在胎 24 週未満の児に対しての母体ステロイド投与は RCT による質の高い研究が見出せなかった」 「22 週～25 週では死亡や後遺症を減らす」というものもあり結果が三様であるが、多くの研究では合併症を減らすとあるので、概ね賛成です。
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
佐々木禎仁	8	
廣間武彦	8	
北野裕之	8	妊娠 22 週の取り扱いについてはいかがでしょうか？
盆野元紀	8	
宇都宮剛	8	
村澤祐一	7	高次医療施設での周産期管理が可能な状況で勝つ1週間以内の出生が予想出来る場合
大城 誠	7	複数回の投与は推奨されないならば、1回しか投与できない。仮推奨1の「1週間以内に早産が予想される」という条件の付記が必要と思うのですが。
羽山陽介	7	仮推奨1の文体と合わせる目的で「妊娠 26 週未満の」→「妊娠 25 週までの」としても良いのではないのでしょうか。
高原賢守	7	22 週や 23 週の児では元々の死亡率が低いため、母体ステロイド投与によって有意差をもって死亡率に差があったとしても、必ずしも有効と断定できない可能性がある。22・23 週に関してはまだ推奨できるともできないとも言えないという表現が適当なのではないかと思われる。
荒堀仁美	6	22 週台の蘇生については、蘇生対象とすべきか議論される場合もあり、「児の予後を改善する目的で」などの表現をいれたほうがよい。
榊山知佳	6	22-23 週は、その予後と母体への侵襲、保険適用外であることを考えると微妙なところである。産科ガイドラインが24週以上34週未満としているところも考え、討論が必要か。また、前述の通り仮推奨1とあわせ、34週未満とまとめるといいと思う。
石川 薫	5	上記 ACOG 2002 の推奨との整合性、及び 26 週未満の切迫早産の原因にはCAMが多く、母体合併症への配慮の余地あり。

### 【仮推奨 3】

**24 時間以内に出産が予想される状況であったとしても、切迫早産の母体への母体ステロイド投与は奨められる。**



中央値:8

パネリスト	賛成度	コメント
斎藤慎子	9	呼吸障害や IVH のリスクは仕方がないと考えると、24 時間以内に死亡率の減少が認められるという研究は奨められると考える。
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も簡潔であるため賛成
須藤美咲	9	ステロイド投与することによって、胎児・新生児死亡の減少を認められているのであれば、賛成。投与後 7 日以上たって出生すると有意な減少が認められないのであれば、出生が予想される場合にはステロイドの効果を期待できるように推奨していったら良いと思う。
及川朋子	9	
大槻克文	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
神田 洋	9	
荒堀仁美	9	新生児死亡のリスクをさげる根拠があるので奨められる。
北野裕之	9	実際の正確な分娩時期の予想は困難であり、ステロイド投与後少しでも時間があれば児にとって有益な可能性があると考えます。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	母体ステロイド投与は出生直前でほとんど児には到達しないという状況になっていたとしても母児共にデメリットが少ないため投与すべきと思われる。
高見 剛	9	
山口解冬	9	24 時間以内でも有効性が示されている。
中田裕生	9	分娩直前投与では意味はないかもしれないが、24 時間以内の出産の可能性が高くても、そうでない可能性があるなら投与したほうがよい
釜本智之	9	出産の時間は正確には予想されないので、投与する時間的余裕があれば投与すべきである。
佐藤美保	9	
諫山哲哉	9	

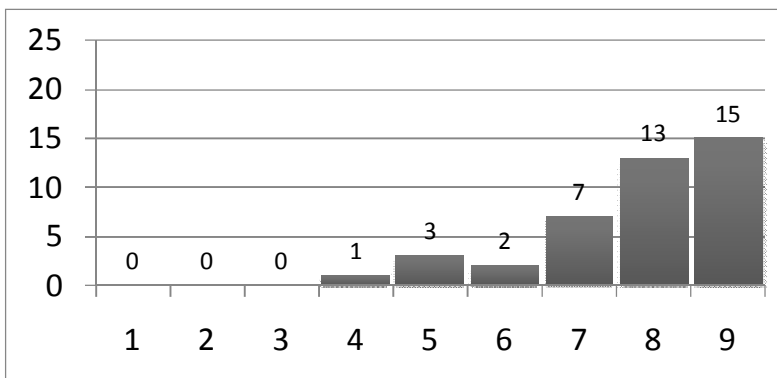


渡辺達也	9	デメリットがない以上ステロイド投与は必要と考えます。
當間紀子	8	
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
石川 薫	8	効果発現する 24 時間を得るための Tocolysis の加療が疎かにならないか？
佐々木禎仁	8	
廣間武彦	8	
宗像 俊	8	数時間で娩出してしまわなければ推奨されると思われる。
大城 誠	8	24 時間以内に分娩となるかどうかは正確な予測ができないので、仮推奨1を順守するならば投与せざるをえない。新生児科医としては大いに賛同しますが、母体にとってのメリットはないわけですから、産科医にとってはどうなのでしょう。
大木康史	8	
羽山陽介	8	母体ステロイド投与の効果が最も期待される 48 時間前後経過まで妊娠期間が延長できない可能性があっても、母体ステロイド投与を行えば、出生してくるベビーにメリットがあることを強くアピールしてもよいかもしれません。
垣内五月	8	科学的根拠もあり、またステロイド投与後 24 時間以上妊娠を延長できるケースもあると考えられる。
下風朋章	8	分娩方式によらず、出生までの正確な時間の推定(帝王切開の決定、自然分娩なら一層)は困難なので、可能な限りに投与されることが望まれると思います。ただし、推奨として、「数時間以降で 24 時間以内に出生が予想される」の方が具体的と思います。
村澤祐一	7	「死亡リスク」の現象に対しての投与は奨められる。
盆野元紀	7	
木原裕貴	7	大まかには問題ないが、妊娠週数についての記載がない。良いのでしょうか？
宇都宮剛	7	
久保隆彦	6	
樺山知佳	6	死亡率を下げたというところでは投与の価値はあるかと考えられるが、RDS、IVH の発症に優位差はなく、死亡率低下のはっきりとした原因が不明である。48時間以内であればより奨められるかもしれないが、そもそも分娩が24時間以上になるかという判定は難しいところがあり、産科ガイドラインのように1週間以内に分娩の可能性があるとくっておくのが妥当かと考えられる。
川戸 仁	5	この推奨文だとかなり対象が広い気がする。もう少し分かりやすい方がよい。
森崎菜穂	5	参考文献(Roberts)のように、“ここ2-3日での出産が予想され、結果的に24時間以内に出生する”と“24時間以内に出生する(またはさせる必要がある)”というのは異なると思います。後者の意味であれば、仮推奨には賛成できません。また“24時間以内に出生する”と考えられる状況には、頸管無力症・切迫・重症感染・母体適応がありますが、これらは分けて扱った方がよいのではと思います。仮推奨5で述べるように重症 PIH でステロイドによる母体の血圧変動が懸念される状態、また母親の重症感染症を認められておりステロイドによる感染の悪化が懸念される状態では(実際母親が結核を発症してお

		リステロイドで悪化したケースあり)推奨できないことも多いと思います。しかし26週未満、とくに24週未満の児においては、24時間以内でも出生前ステロイドで循環動態の安定化は図れると臨床的に感じるのなるべく推奨したいです。
白井憲司	5	仮推奨 1 との区別がよくわかりませんでした。「24 時間以内」だけ別の仮推奨にする必要はないのでは？仮推奨 1 と併せて「24 時間以内も含め 1 週間以内に早産が予想される妊娠 34 週までの妊婦に対して母体ステロイド投与は奨められる。」ではどうでしょうか。
南宏次郎	4	推奨2と同様、『切迫早産』という文言はいらないのでは。また、前期破水、陣痛発来、子宮口全開大の状態での母体搬送や、早剥の母体搬送など、数時間(場合によっては 1 時間以内)で児娩出が予想される場合も多々ある。そのような場合でもステロイドを打つべきか？ステロイド投与後 24 時間以内の出産でも効果があるであろうが、もう少しやわらかな言い回しにすべきでは。

#### 【仮推奨 4】

破水があっても切迫早産の母体への母体ステロイド投与は奨められる(妊娠 32 週まで)。



中央値:8

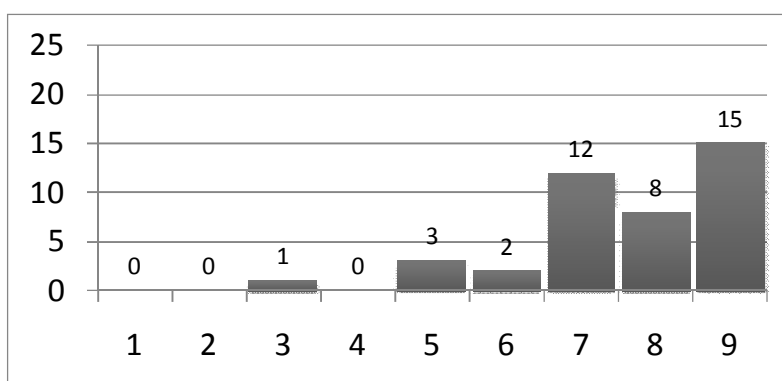
パネリスト	賛成度	コメント
須藤美咲	9	胎児・新生児死亡の減少や早産児の出生後の合併症のリスクを減少させるのであれば賛成。ただちに分娩の進行が予想される場合にもステロイドの効果はあると考えられているのであれば、勧められると思う。
及川朋子	9	
大槻克文	9	
林 和俊	9	

佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	
北野裕之	9	基本的に賛成ですが、妊娠 32 週までが適当かはわかりません。
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	胎児・新生児への有効性があり、母体への悪影響には有意差がない。
中田裕生	9	仮推奨 1 が 34 週までだったら、仮推奨 4 が 32 週までとする根拠は必要でしょうか？
森崎菜穂	9	
佐藤美保	9	
諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	デメリットがない以上ステロイド投与は必要と考えます。
當間紀子	8	
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
石川 薫	8	32 週未満では？
佐々木禎仁	8	
廣間武彦	8	
大城 誠	8	新生児科医としては大いに賛同しますが、母体にとってのメリットはないわけですから、産科医にとってはどうなのでしょう。
神田 洋	8	妊娠 32 週までを妊娠 34 週までにしてはダメなのか？
盆野元紀	8	
宇都宮剛	8	
垣内五月	8	
下風朋章	8	破水例では、＜破水すればストレスがあり必要ない＞という考えと＜感染症が心配＞ということで、躊躇されることがしばしばと思います。今回の推奨は貴重と思われませんが、明らかな感染があれば、投与できないことを考慮しました。
村澤祐一	7	「胎児・新生児への治療」として。
斎藤慎子	7	Roberts (2006) の研究では、破水症例に対するステロイド投与によって、胎児・新生児死亡、RDS、IVH、CLD、NEC の有意な減少を認めており、この文献で言えば、母体ステロイド投与は奨められると考える。しかし、記述の内容については「破水があっても」というよりも、上記のようなメリットのため奨められるとしたほうがわかりやすいと考える。
南宏次郎	7	32 週までとした根拠がわからなかった。34 週でもよいのではないか。
大木康史	7	破水があっても分娩に至らず比較的長期経過する例も散見されます。この点で、32 週までを付ける必要があるかに疑問を感じます。

木原裕貴	7	32週までという記載は紛らわしいので未満、または以下という記載が良いと思う。
羽山陽介	7	賛成できます。母体感染症への不安感をなくすコメントもあればよいかもしれません。「(妊娠 32 週まで)」という表現より、「妊娠 32 週以下であれば、」と限定し明確にすることは危険でしょうか。
川戸 仁	7	“妊娠 32 週まで”という記載がどこからなのか不明瞭
宮田昌史	6	週数を 32 週までに絞ったほうがよいのかどうかに迷いました。
樺山知佳	6	なぜ32週までなのか根拠がわからない。重ねて、「まで」という表記が未満か以下なのかあいまいである。子宮内感染があれば投与せず termination だし、表現が足りない部分がある。
小澤未緒	5	科学的根拠があり、推奨自体には賛成であるが、対象基準を()とするのは推奨文として不適當ではないか。
白井憲司	5	破水があってもステロイド投与が効果的で大きな副作用がないことは理解できます。しかし、破水からの時間や流出羊水でのマイクロバブルの評価などについても言及する必要があるのでは。不必要な投与を招く恐れはないでしょうか？
釜本智之	5	母体の発熱や CRP 上昇例など明らかな感染がある例に対するステロイド投与は避けるべきではないか？
荒堀仁美	4	「母体感染を疑うときにはステロイド投与は奨められない」といれたほうがよい。「妊娠 32 週まで」は文頭にあるほうがわかりやすい。
齋藤 滋	8*	ステロイドを使用しても感染のリスクは変わらないとの報告があるので使用する。

## 【仮推奨 5】

妊娠高血圧症候群があっても切迫早産の母体への母体ステロイド投与は奨められる。



中央値: 8

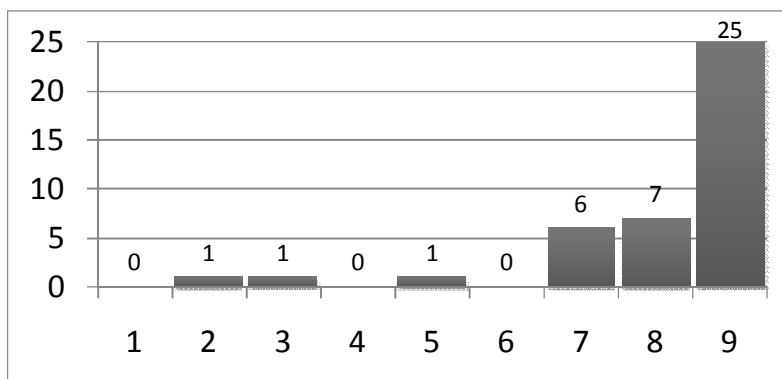
パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も簡潔であるため賛成
須藤美咲	9	胎児・新生児死亡の減少や早産児の出生後の合併症のリスクを減少させるのであれば賛成

及川朋子	9	
石川 薫	9	
林 和俊	9	
宗像 俊	9	母体への影響が許容される状況であれば推奨される。
神田 洋	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	新生児死亡を改善させ、母体への悪影響に有意差がない。
樺山知佳	9	リンデロンが PIH に悪影響を及ぼすというエビデンスはなく、新生児死亡率を優位に下げることと考えると、1週間以内に分娩になると考えられる PIH の症例には、投与は奨められると考えられる。
佐藤美保	9	
諫山哲哉	9	
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
佐藤 尚	8	リンデロンの添付文書には、高血圧時には禁忌との記載があります。ほとんどは問題ないようですが、コントロール不良の重症 PIH に対してはいかがでしょうか。「母体に対する安全性も考慮のうえで」というような内容の一文を入れたほうがよいのではないのでしょうか。
北野裕之	8	母体に対する慎重な経過観察がなされればステロイド投与は有効と考えます。
大木康史	8	
宇都宮剛	8	
中田裕生	8	
下風朋章	8	母体の血圧コントロールが難渋している場合には、新生児へのベネフィットと母体へのリスクを十分に検討必要があると考えました。
村澤祐一	7	「胎児・新生児への治療」として。
斎藤慎子	7	Roberts (2006) の研究では、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 を有意に減少させるという研究結果から、母体ステロイド投与が奨められるという文章であれば適当と考える。しかし、記述の内容については「妊娠高血圧症候群があっても」というよりも、上記のようなメリットのため奨められるとしたほうがわかりやすいと考える。
南宏次郎	7	PIH の termination 適応は母体適応の場合もある。『切迫早産』とせず、『PIH があり早産が予想される母体への』としてはどうか。
廣間武彦	7	母体への副反応が心配なので、母体の状況がゆるせば、のコメントがあると良いか
大城 誠	7	新生児科医としては大いに賛同しますが、母体にとってのメリットはないわけですし、血圧への影響も危惧されます。産科医にとってはどうなのでしょう。

荒堀仁美	7	重症のPIH、多胎妊娠母体など、母体肺水腫のハイリスク対象者に対して注意が必要と考えられる。
益野元紀	7	
羽山陽介	7	母体の有害事象への不安感をなくすコメントがあっても良いのではないのでしょうか。
森崎菜穂	7	該当論文を探しだせませんでした。高血圧症候群の種類(腎症メインか血圧上昇がメインか)とその重症度で変化すると思います。腎症がメインである場合、血圧が高すぎずあと数日での急激な悪化が懸念されなければ賛成です。
白井憲司	7	基本的には賛成ですが、母体への影響などは考慮する必要はないのでしょうか？(専門外なのでみません)
垣内五月	7	母体の高血圧への影響への懸念を持つ。
渡辺達也	7	妊娠高血圧症候群の場合は、分娩がさけない場合を強調したほうがよいと考えます
大槻克文	6	
川戸 仁	6	妊娠高血圧症候群の切迫早産へのステロイド投与となると現在以上にステロイド投与する例が増えると思われる。基準があいまいになりそう。もう少し(妊娠週数など)制限など入れてもよいのではないかと
河田宏美	5	母体の血圧上昇には影響はないですか？なければ、⑧です
佐々木禎仁	5	妊娠高血圧症候群症例へのステロイド投与の報告は少ないのではないだろうか、症例によって使用の有無を決めるべきでしょうか
釜本智之	5	血圧上昇の副作用が懸念される。
久保隆彦	3	

### 【仮推奨 6】

出生前ステロイドはベタメタゾンを使用し、**12 mg**を**24時間毎**に計**2回**、筋肉内注射することが奨められる。



中央値:9

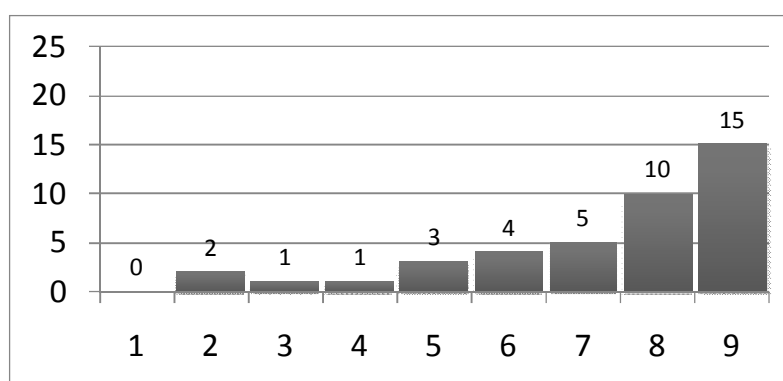
パネリスト	賛成度	コメント
及川朋子	9	

久保隆彦	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	デキサメサゾンでも同等の効果であろうが、ベタメタゾンが保険適応になっているので、こちらがベターと思われる。
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	
神田 洋	9	
荒堀仁美	9	科学的根拠があり、保険適応もあり、日本で広く行われている方法であるため、強く推奨される。
北野裕之	9	
大木康史	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
羽山陽介	9	出生後の早産児の管理において、慢性肺疾患へのデカドロン投与にて、中枢神経系後遺症が疑われていることを合わせて考慮しても、当然上記にてよいと思います。なお、筋肉内注射でないといけない理由はあるのでしょうか。(ルートがあれば静脈内注射の選択肢は?)
宮田昌史	9	広く受け入れられている方法と考えられ異論はない。
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
中田裕生	9	はっきりとベタメタゾンがよいとする根拠が弱いですが、保険適応がある。
森崎菜穂	9	
樺山知佳	9	母体への侵襲を考え、4回投与のデキサメタゾンよりもベタメタゾン投与が推奨されると考えられる。
釜本智之	9	
下風朋章	9	保険適用の面からもベタメタゾンが現実的です。また、安全な量と期間が明らかになるまでは、2回投与が妥当と思われます。
諫山哲哉	9	
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
佐々木禎 仁	8	
大城 誠	8	ほかの有益な方法が検証されないかぎり、研究で用いられたこの方法を踏襲すべきだと思います。多胎へも同様な効果が期待されるのでしょうか？
白井憲司	8	ステロイド投与量・投与間隔に関してはエビデンスがないのであれば、現在広く行われており大きな合

		併症も見られていない量を一つの指標として示すことは妥当と考えます。
垣内五月	8	
渡辺達也	8	ちなみにベタメタゾンに対するアレルギーがある場合には、何を代用で用いるのでしょうか？
村澤祐一	7	わかりません、お任せします。
河田宏美	7	
廣間武彦	7	ステロイドの種類を限定しなくてもよいか？
盆野元紀	7	
宇都宮剛	7	
佐藤美保	7	
須藤美咲	5	勉強不足で、賛成も反対も判断ができませんでしたので、中間にさせていただきました。
小澤未緒	3	出生前とはいつの時点なのかが不明瞭。分娩何日前などの目安があった方がよい。また、1クール(12mgを24時間毎に計2回)という記載の方が正確だと思います。
斎藤慎子	2	ベタメタゾンかデキサメサゾンのエビデンスのある比較研究はなく投与量、投与方法、投与回数についても積極的に推奨するエビデンスが見当たらない。むしろベタメタゾンは、児の成長や長期予後(脳性まひの多さ)への影響など懸念されるデメリットもあり、現時点でメリットが判断できない中、推奨は難しいと考える。

## 【仮推奨 7】

出生前ステロイドの反復投与は奨められない。



中央値: 8

パネリスト	賛成度	コメント
及川朋子	9	
南宏次郎	9	
林 和俊	9	



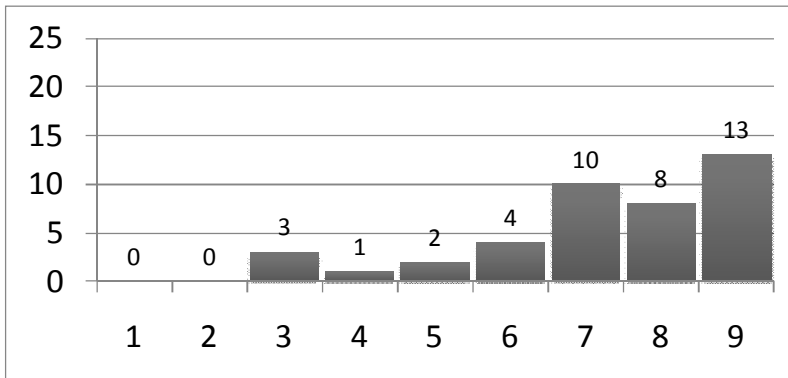
佐藤 尚	9	
大城 誠	9	科学的根拠となる研究の中で、母体への有害事象があったような記憶があります。しかも、児への有益性が証明されないかぎり、回避すべきもので、注意喚起が必要と思います。
高見 剛	9	
山口解冬	9	短期予後改善の可能性はあるが、長期予後、安全面の問題が危惧される。
川戸 仁	9	
中田裕生	9	反復投与に関する安全性が確立するまでは勧められない。
白井憲司	9	特にコメントはありません。
樺山知佳	9	
釜本智之	9	現段階で反復投与の効果が認められないのであれば、必要以上のステロイド投与はすべきではない。
下風朋章	9	保険適用の面からもベタメタゾンが現実的です。また、安全面な量と期間が明らかになるまでは、2回投与が妥当と思われます。
諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	メリットがない以上投与の必要はないと考えます。
當間紀子	8	
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
佐々木禎仁	8	
廣間武彦	8	
神田 洋	8	
荒堀仁美	8	毎週投与する方法では出生体重が小さくなり、注意力の問題がでてくるという科学的な根拠があるので奨められない。追加投与回数を限定した場合のデータは少ないので、「出生まで毎週反復して投与することはすすめられない」のほうがよいかもしれない。
高原賢守	8	
佐藤美保	8	
垣内五月	8	
村澤祐一	7	患者家族としての、後の後遺症は大きな懸念材料でもありますので、
宗像 俊	7	胎児の成長、その後の八発に影響する可能性がある。
大木康史	7	複数回投与を否定するほどの根拠は得られていないと思われます。「奨められない」というより、「奨める根拠は無い」程度で良いのではないのでしょうか？
木原裕貴	7	投与後7日以後は効果が少ないので、反復投与を考えることは多いと思われる。“長期予後に悪影響を及ぼす可能性”を言及するべきだと思う。
宇都宮剛	7	神経学的な予後とRDSをくらべるとすすめられない。
斎藤慎子	6	出生前ステロイドの反復投与による短期的効果としてRDSや重症肺疾患の頻度は低下させるとある。反面、胎児・新生児死亡やほかの合併症の発症、後遺症なき生存には有意差は認められていない。

		なおかつ長期的予後や児の成長への影響が懸念されていることなどを考えると反復投与は強く奨められないが、短期的効果も否めないため中間とした。
久保隆彦	6	
大槻克文	6	
北野裕之	6	出生体重や頭囲の減少による長期予後への影響と、RDS や IVH、PDA の合併による長期予後への影響のどちらが児にとって大きいのか不明であり、中間とさせていただきます。
須藤美咲	5	勉強不足で判断ができなかったため中間にしました。複数投与は、短期予後を改善させる効果があるが、児の成長や長期予後に与える影響が懸念されているため、児の安全性から考慮すると強く勧められるものではないのかもしれない。(24 時間毎の2回まで)
羽山陽介	5	「反復投与」という表現と「(仮推奨6の)2回投与」の表現と区別がつきづらいのではないのでしょうか。 kuid ですが「母体ステロイド投与後1週間以上経過した切迫早産の妊婦に対して、分娩前のステロイド追加投与は奨められない」としてはどうでしょう。また、1回目の使用からかなり時間が経過した場合(例えば22週で1回目を使用し、25週で生まれそうになった場合)には、2回目を使用したほうが良い場合もあるかもしれないと考えます。
宮田昌史	5	文書がステロイドの複数回投与はいけないという意味にとられないか。通常の2回投与以上の投与は進められない、などとしたらどうか。
益野元紀	4	
小澤未緒	3	反復投与ではなく、複数クールの方が正確だと思います。
石川 薫	2	「奨められない」といえる程の根拠がない
森崎菜穂	2	参考文献として上がっている Bevilacqua のレビューでは”出産前の単回のブースター投与は複数回投与に含めない”となっています。毎週という形の連投は薦められないとしてよいと思いますが、短期予後の改善は多施設ランダム研究で有意差も出ますし(Am J Perinatol. 2010 Jan;27(1):61-6) 推奨したいです。

## 2. 新生児蘇生

### 【仮推奨 8】

在胎 **28** 週未満で出生した新生児は、出生直後にポリエチレンのラップか袋で完全に首から下を包み、ラジアントウォーマ下で治療、蘇生を施行することが奨められる。



中央値:8

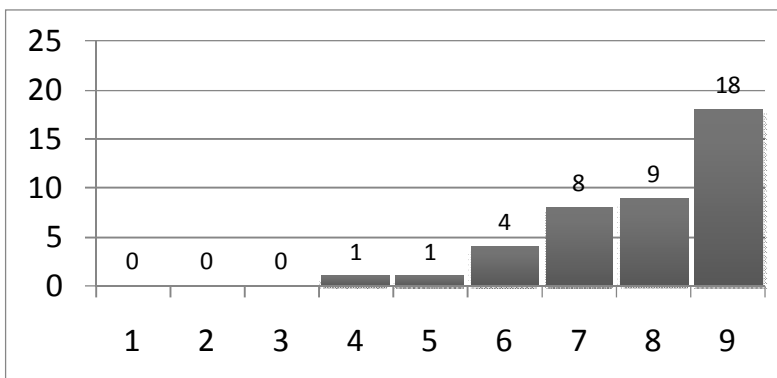
パネリスト	賛成度	コメント
及川朋子	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	
大城 誠	9	死亡率や罹患率が減少する確証はないものの、至適体温を維持する不利益が証明されない以上、至適体温を維持する努力は必要と思います。よって賛同します。
北野裕之	9	蘇生時の保温は重要であり強く賛成します。
大木康史	9	
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
森崎菜穂	9	
當間紀子	8	
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
神田 洋	8	頭部に関してはどうなのか？ラップが皮膚に密着することで、皮膚のトラブルはどうなのか？
盆野元紀	8	
宇都宮剛	8	入院後の処置でも体温が下がるのですすめられる。
諫山哲哉	8	
渡辺達也	8	ポリ塩化ビニル(サランラップ)を使用しています。
村澤祐一	7	すでに、多くが実施して且つ法整備のようなものがある場合なので、推奨でとどめるより、決定力のある言葉の方が患者家族側には説得力があると思います。

須藤美咲	7	週数が若ければ若いほど、出生時の低体温は避けたいものだと思います。ですが、在胎週数だけ表記することで良いのか少し疑問に思いました。体重や出生前の診断など・・・28 週未満と限定してよいのか文章を読んで疑問に思いました。
大槻克文	7	
佐々木禎仁	7	袋に包んでも、体幹、四肢に分けてラッピングでもどちらでもよいかと思えます。
羽山陽介	7	予後の改善に関して科学的根拠に乏しいものの、低体温のリスクを下げる目的では、上記推奨に意義があると思われる。なお蒸散による低体温対策を強調するのであれば、「出生直後の蘇生の際に、ラジアントウォーマー下でポリエチレンのラップか袋で完全に首から下を包むことが奨められる」と、文面を前後逆にした方がよいのではないかと。また、ラップは体から浮きやすく、ポリエチレンの袋は赤ちゃんをスムーズに入れにくいいため、臨床上に活かす場合に煩雑である可能性はないでしょうか。上記はラジアントウォーマー下という前提ですが、根本的には閉鎖式保育器にすぐに収容して処置をする方が、加湿がかかるという点でも良いように思えます。
中田裕生	7	
榊山知佳	7	「完全に」という表記はいらぬのではないかと。また、袋で包むとはどのような状態？また、保温・加湿をしたクベース内での蘇生を行う施設もあり、ラジアントウォーマー下と限局するのはどうかと思われる。(クベース内蘇生が特異なのであれば許容範囲内か…)
釜本智之	7	ラップか袋で包むことは児にとって有効で必要と思うが、ラップか袋があることで心肺蘇生の遅れや、蘇生やルートキープの邪魔になったりしないか懸念される。
佐藤美保	7	マスク&バッグや気管挿管など人工呼吸が必要な症例では、呼吸確立後にラップで包めばよいのか？(包むタイミングは？)
垣内五月	7	保育器内で蘇生する方法、周囲をヒーターパネルで囲う方法など、その他の方法が検討されていない。
斎藤慎子	6	ポリエチレンラップの体温低下予防の効果、ラジアントウォーマー下で治療・蘇生をすることとともに、分娩室の環境温との関連(この在胎週数では 26~28℃において平均体温が高いというエビデンス)があるため、その点について明記するとさらに実践で行動しやすいと考える。
荒堀仁美	6	体温を高く保つことができるが、長期予後に対するコメントがない。ポリエチレンラップか袋で首から下をつつむことで、蘇生処置のやりにくさが生じる可能性もある。包みやすい方法などの具体的な提示、製品などあればなおよいと考える。「水分をふき取る前に」などの言葉も必要かもしれない。
白井憲司	6	早産児全般のことを答える必要があると思うので、「早産児はラジアント・・・蘇生を施行し、特に在胎 28 週未満で・・・首から下を包むことが奨められる。」のほうが CQ の答になっているのではないのでしょうか？エビデンスはないかもしれませんが、頭部からの熱放散は無視できないと思います。頭部のラッピングなどのコメントは入れてみてはどうでしょうか？
下風朋章	6	NICU 入院時に適切に体温管理がされていれば、追加するべき必須行為ではないと思います。ただし、安価に実施可能な行為なので、体温管理に難渋している場合は積極的に導入するべきだと思います。
久保隆彦	5	

石川 薫	5	長期予後に関する研究がなく、根拠が少ないと思われる。また、医療物品でないポリエチレンラップを推奨してよいだろうか？
南宏次郎	4	クベース内の蘇生はいけないのか。日本では超未の蘇生をクベース内で行っている施設も多いのではないか。
小澤未緒	3	市販されているラップや袋は、必ずしもポリエチレン製ではないと思います。ポリエチレン製に限定していることに違和感を感じました。また、出生直後に体の水分をふき取ることは保温上重要だと思いますが、その作業に関する記述がありません。
廣間武彦	3	日本ではラップをまく手技が広く浸透しております。「完全に首から下を包み」は通常のラップでは不可能と思われます。プラスチックバッグを日本で浸透させるのか、従来のラップをまく手技にするのか検討が必要と思われます。
木原裕貴	3	28 週以下の児での検討であるが、22週と27週の蘇生では大きく体温管理が異なる。施設の規模や出生時間によって超早産児の蘇生にかけられる人数も異なるので体温管理を中心にできる人員配置できる施設であれば26週以上では必ずしも必要ないと思われる。

### 【仮推奨 9】

在胎 **28 週未満**の新生児では、分娩室の室温は最低でも **26℃**にすることが奨められる。



中央値:8

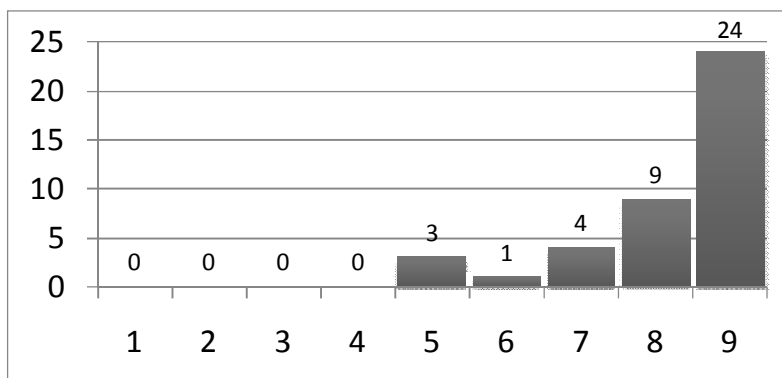
パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	推奨グレードはそれほど高くはありませんが、項目として挙げておくことには賛成
及川朋子	9	
久保隆彦	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	

荒堀仁美	9	長期予後に対する結論はないが、日本で広く行われていることと思われ、導入も容易であるゆえ、強く奨められる。
宮田昌史	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
中田裕生	9	蘇生環境に対する基準を明確にすることは重要
森崎菜穂	9	
白井憲司	9	環境温を保つことは重要と考えます。
釜本智之	9	
佐藤美保	9	
垣内五月	9	保温は重要と思う。
下風朋章	9	何の害もなく実施できることなので、賛成します。
渡辺達也	9	
當間紀子	8	
河田宏美	8	26°Cが最低温度として有効なのか。それ以上の室温が必要なのではないか？
岡崎弘美	8	分娩室は、手術室が含まれていないと思われるため、「分娩室および手術室」にしてはどうかと考える。
大槻克文	8	
佐々木禎仁	8	
神田 洋	8	
北野裕之	8	
宇都宮剛	8	
諫山哲哉	8	
村澤祐一	7	すでに、多くが実施して且つ法整備のようなものがある場合なので、推奨でとどめるより、決定力のある言葉の方が患者家族側には説得力があると思います。
須藤美咲	7	最低でも 26°C、に加えて、「十分に温められたラジアントウォーマー」の下で治療、蘇生を施行できるように表記したら、良いと思います。
廣間武彦	7	できるだけ暖かくするのが望ましい、では駄目ですか？
大城 誠	7	具体的に26度以上のどれくらいがよいのかは不明なのでしょうか。室温が与える母体への影響はあるのでしょうか(とくに帝王切開の場合)。しかし、早産児にとっては推奨されることと判断します。
大木康史	7	
盆野元紀	7	手術室での分娩の場合、室内気の換気回数が多いため、場所によっては空気の流れが多く、同じ室内音でも対流による体温低下が起こりやすいと思われます。手術室での蘇生の場合の室温はどう考えたら良いでしょうか
木原裕貴	7	分娩室、手術室の室温は26度以上で良いと思うが、湿度に対する提言がないのはいかがでしょう

		か？
羽山陽介	7	最低でも26℃以上にすることが奨められる とした方がよいのではないのでしょうか。
斎藤慎子	6	分娩室の室温には賛成だが、Critical Question を見ると、この推奨は「どんな方法が至適温度を保つ方法・・・とあるため、推奨8の内容も合わせると、室温を 26-28℃に保つこと単独と比べ、あわせて、ポリエチレンのラップか袋で包むことにより有意に体温を高く保つことができているため、分娩室の環境のみでの記述よりも仮推奨 8 とあわせることで、活用しやすくなるのではないかと考える。また、仮推奨 8 にも 9 にも、1 歳半時の長期予後についての記載がない。
高原賢守	6	分娩室や手術室の温度管理は産科医や助産師などが行っていることも多く、新生児科医への推奨だけでなく産科医や助産師への提言も行っていないとすぐには達成できないと思われるため現実的ではない。
川戸 仁	6	緊急度や施設ごとにより分娩室や手術場の室温をすぐに調整できない可能性もあり“最低でも26℃”というより“できる限り 26℃以上を保つ”等の表現にとどめた方がよいと思います
榊山知佳	6	1時間後の体温には優位差はなく、死亡率などにも関与しているというエビデンスはない。保温はもちろん必要だが、室温を推奨として決めることがはたして必要か更なる検討が必要か。また、26 という数字もこの文献だけでは弱いかな？
石川 薫	5	長期予後に関する研究がなく、根拠が少ないと思われる
南宏次郎	4	推奨 8 と同様。CQ3 の『1 歳半時の予後』という文言が気になる。科学的根拠からは NICU 入院時の体温と長期予後の関連が見当たらない。CQ の文章だと、推奨 8.9 を励行することによって、1 歳半時の予後が改善するかのように読み取られる。改善するのは NICU 入院時の低体温予防効果であって、他のいずれでもない。

### [仮推奨 10]

在胎 32 週未満で出生した新生児は、ブレンダー等を用い酸素と空気の混合ガスを使用し、パルスオキシメトリ値(**SpO2 値**)を指標とすることが奨められる。



中央値:9

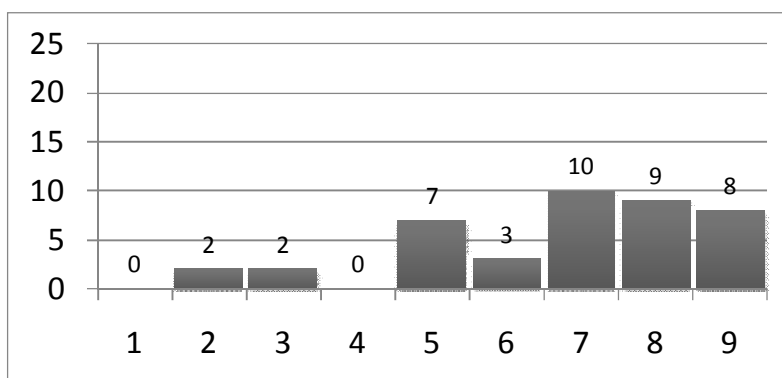
パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	最新版の NCPR にも記述されたことがあり、賛成
及川朋子	9	
久保隆彦	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
廣間武彦	9	
宗像 俊	9	SpO2 の値と共に心拍数も指標とはならないか。
大城 誠	9	すべての在胎 32 週未満の新生児が、これらの設備や器材が準備されている病院で出生していない現状はあると思うが、逆に準備を促す推奨文になると思われる。
神田 洋	9	
北野裕之	9	
大木康史	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
宮田昌史	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	高酸素血症を避けることができる。
川戸 仁	9	
中田裕生	9	32 週未満の早産児の出生を扱う施設として、ブレンダーの配備は必要。
森崎菜穂	9	
白井憲司	9	酸素濃度を調節したり、モニタリングを行うことで酸素の過剰投与を予防することは必要と考えます。
釜本智之	9	CONSENSUS2010 および NCPR でほぼ決定しているのであれば、早産児であってもそれに従うべきでコメントはできない。(CONSENSUS2010 および NCPR の内容を検証すべき?)
佐藤美保	9	
下風朋章	9	過剰な酸素投与を防ぐために必要と思います。
當間紀子	8	
須藤美咲	8	酸素ブレンダーを使用することで、低酸素血症や高酸素血症に陥る可能性が低いのであれば、賛成。ただ、強く賛成できるほどの判断が難しいため8。酸素による影響を考えるなら、一概に 100%の酸素使用はしないほうが良いと考える。
河田宏美	8	
大槻克文	8	
佐々木禎仁	8	
益野元紀	8	



宇都宮剛	8	
垣内五月	8	パルスオキシメーター装着による皮膚熱傷を無視できない未熟な群もある
諫山哲哉	8	
村澤祐一	7	推奨文により異論貼りませんが、本項目と事項(11)は一緒にしてはいけないのでしょうか？素人目には同じことを言っている気がするのですが。
斎藤慎子	7	「酸素ブレンダーを使用し、生後 10 分の SPO2 目標値を 85%と、投与酸素濃度を 30%にすることが奨められる」という具体的な記述であれば、活用しやすいと考える。
羽山陽介	7	ブレンダーが普及していないという意味で、推奨しづらい面があるかもしれません(当院の手術室にもありません)。100%酸素使用によるリスクも内容に盛り込めないでしょうか。もしくは、「…混合ガスを使用することが奨められる」のみに焦点を集めた方がよいのではないのでしょうか。
渡辺達也	7	一つの事象の後に等と続くのは日本語として正しいですか？(自信なし)ブレンダーが全国の分娩室や手術室にあるとは考えにくいので、別の表現とすることはできませんか？
樺山知佳	6	32週という数字が文献3(Wangら)を元としているのであれば、Nも小さく少し弱いのではないか？32という区切りがよくわからない。それ以降の文章は納得の範囲内である。
岡崎弘美	5	いつから混合ガスを使用するのか明記があるとわかりやすい。例えば「出生時直後」など。
荒堀仁美	5	「32 週未満」とした根拠がわからなかった。
高原賢守	5	すべての分娩取り扱い施設に対してブレンダーの購入補助金などを出さないことには、ブレンダーがないとできない蘇生法は広まっていかないと思われる。

### 【仮推奨 11】

在胎 **32 週未満**で出生した新生児では吸入酸素濃度は **30%**より開始し、心拍数、および目標 **SpO2** 値を指標に **60 秒から 90 秒毎に 10%**ずつ増量し、また酸素投与下で **SpO2** 値が **95%**以上であれば酸素を必ず減量することが奨められる。



中央値:7

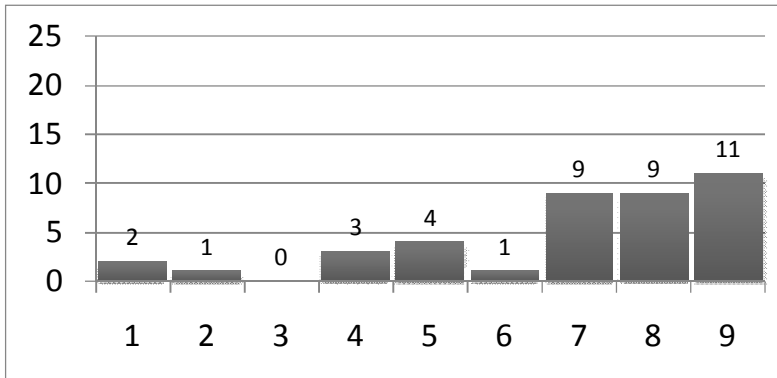
パネリスト	賛成度	コメント
-------	-----	------

及川朋子	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
北野裕之	9	
宮田昌史	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
釜本智之	9	CONSENSUS2010 および NCPR でほぼ決定しているのであれば、早産児であってもそれに従うべきでコメントできない。(CONSENSUS2010 および NCPR の内容を検証すべき?)
當間紀子	8	
久保隆彦	8	
大槻克文	8	
南宏次郎	8	
佐々木禎仁	8	目標 SaO <sub>2</sub> や FiO <sub>2</sub> 0.3 スタートなど基本的に賛成ですが、60-90 秒、10%ごと増量の仕方など詳細すぎる印象を受けます。
宗像 俊	8	SpO <sub>2</sub> のプローブの装着部位についての記載はいれなくてもよいか。
宇都宮剛	8	
川戸 仁	8	酸素を”必ず”減量より”できる限り”の方が受け入れやすい気がします
中田裕生	8	酸素増量の目安を 60 秒ごととしたほうが実際の蘇生場で考えやすいのでは？
村澤祐一	7	推奨文により異論貼りませんが、本項目と事項(11)は一緒にしてはいけないのでしょうか？素人目には同じことを言っている気がするのですが。
大城 誠	7	科学的根拠となる研究が行われた施設とは異なり、必要最低限の少数のスタッフでしか対応できない施設において、このような細かい対応が可能なのでしょうか？徐脈が続く場合でも同様な対応なのでしょうか？例外はあるかもしれませんが、推奨としてはおおむね賛同します。
神田 洋	7	臨床現場において、このような細かい管理が可能なのか？
大木康史	7	蘇生のアルゴリズム上の評価タイミングが 30 秒毎なので、酸素濃度調節も 30 秒毎に行うことが多いと思われる。60~90 秒毎、10%ずつという変更方法がこれとうまくあうのでしょうか？
盆野元紀	7	
森崎菜穂	7	30-40%から開始すること、SpO <sub>2</sub> 値が 95%以上であれば酸素を必ず減量することには強く賛成です。しかし Vento の推奨のように 60-90 秒ごとの酸素の増量がきちんとできればいいのですが、不慣れな施設の場合(吸引など他の処置をして)酸素アップが遅れてしまうのではと感じます。(NCPR みたいに 30 秒毎評価ではダメでしょうか?)また、筋緊張低下、徐脈が認められた場合はこのルーチンから除外されるように参考文献の研究でもなっているのでそれも記載した方がいいと思います。
佐藤美保	7	低酸素群では CLD、ROP が少ない傾向にはあるが有意差はなく、また長期予後についての調査はなされていない。

垣内五月	7	管理が煩雑で実行できそうでない。ケースバイケースな部分もあり、「必ず」を抜いてもよいように思う。
下風朋章	7	SpO2 値が 95%を超えるような酸素投与は避けるべきで蘇生中の酸素濃度の調節は必要と思います。ただし、開始酸素濃度に関しては、30%が最適かどうか、はっきりせず、具体的な開始濃度の提示は難しく思います。
渡辺達也	7	仮推奨と同じように設備に関する部分なので、個人的には若干抵抗があります。
斎藤慎子	6	目標 SpO2 が American Heart Association(AHA)のガイドラインや、European Resuscitation Council(ERC)、日本版新生児蘇生法でも、SpO2 の目標値が、全て「1 分値」「2分値」「3 分値」となっており、推奨文では SpO2 を指標に「60 秒～90 秒」という記述になっており、実践で活用できるよう少なくとも 1・3・5分値で統一するとよいと考える。後半の 95%以上で酸素減量の部分は賛成。
羽山陽介	6	例えば、肺低形成や MAS など重症な呼吸障害がある場合に、60-90 秒毎に 10%ずつ酸素濃度を上げるという方法は、判断に時間がかかりすぎるように思います。減量の際には、「30 秒で 10%を超えない速度で」と明確にしても良いかと考えます。
樺山知佳	6	やはり 32 という設定がよくわからない。私の文献理解力が足りないのか？
小澤未緒	5	蘇生時の酸素投与調整に関する推奨文であるということがわかるような推奨文の方が良い。「酸素濃度 30%では呼吸状態が保てない場合は、心拍数・および目標～ずつ増量し、また～」などの記述の方がわかりやすい
須藤美咲	5	推奨されているのであれば、新生児の予後に影響する問題のため賛成だが、判断できなかったため 5。
河田宏美	5	出生時の VS 値によるのでは？
岡崎弘美	5	いつから吸入酸素濃度を 30%にするかの明記があるとわかりやすい。例えば「出生直後」など。
廣間武彦	5	吸入開始酸素濃度が 30%、目標 SpO2 値を指標に 60 秒から 90 秒毎に 10%ずつ増量し、の二つは推奨文に入れるには根拠が低いように思われます。酸素投与下で SpO2 値が 95%以上であれば酸素を必ず減量することが奨められる。に関しては 10 です
木原裕貴	5	95%以上ではなく、仮推奨 12 の目標 SpO2 以上であれば酸素を減量にしたほうがよいと思う。
諫山哲哉	5	吸入酸素濃度の調整は 30%開始し、目標 SpO2 値を指標に、適宜調整し、酸素投与下で SpO2 95%以上であれば、酸素を減量する事を奨める位にした方がよい気がします。
高原賢守	3	すべての施設ですぐに可能ではないという点と、時間毎の酸素の増量に注意するあまり蘇生そのものがおろそかになりかねないため、あくまで目標だけで細かい数値基準の達成を主眼にしない記述が望ましい。
白井憲司	3	吸入酸素濃度を低めから開始することは必要だが、除脈の出現や目標 SpO2 に達しない時に 10%ずつ 60-90 秒毎に行うのは少し遅いのではないのでしょうか？心拍数・SpO2 を見ながら酸素濃度を調節し、目標値を超えるようなら速やかに漸減するなどの表現のほうが妥当と考えます。
石川 薫	2	推奨文の内容は一見問題なさそうだが、何を根拠にしているのか不明である。
荒堀仁美	2	仮推奨 12 と異なる SpO2 値の目標を 95%でよいという根拠がない。NCPR では 30 秒ごとの評価であるが、60-90 秒ごとでよいか。

**【仮推奨 12】**

**SpO2 値は 1 分 60-65%、3 分 70-75%、5 分 80-85%、10 分 85-95% を目標とすることが奨められる。**



中央値:7.5

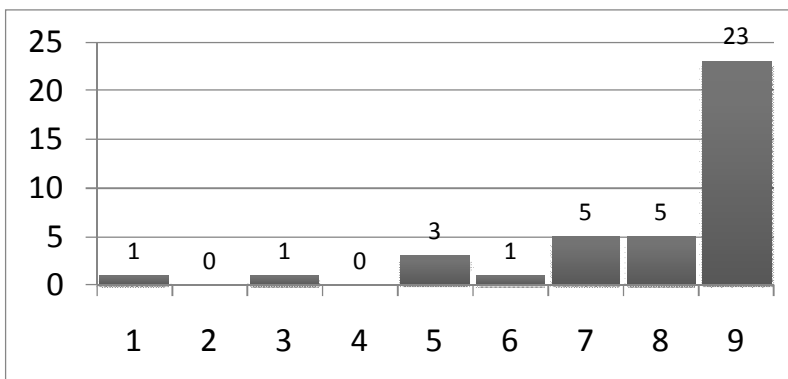
パネリスト	賛成度	コメント
及川朋子	9	
南宏次郎	9	上記の数値であっても、酸素投与を行っている施設は多いのではないのでしょうか。啓蒙的な意味からも強く推奨します。
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
北野裕之	9	
宮田昌史	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
中田裕生	9	
釜本智之	9	CONSENSUS2010 および NCPR でほぼ決定しているのであれば、早産児であってもそれに従うべきでコメントできない。(CONSENSUS2010 および NCPR の内容を検証すべき?)
下風朋章	9	過剰な酸素投与を避けるために、具体的な目標があると実行し易いと思います。
當間紀子	8	
佐々木禎仁	8	
宗像 俊	8	SpO2 のプローブの装着部位についての記載はいれなくてもよいか。
益野元紀	8	
高見 剛	8	生後1分の時点では、体を拭いたり、口腔内吸引をしており、元気な児では体動が激しく、SpO2 値がとれにくいのではないかと思います。値がとれた時の目標値としては良いと思います。
宇都宮剛	8	

榊山知佳	8	これに従えば、1分値65%以上だったり3分値75%以上であれば FiO2 を10ずつ下げるといことなのか？(上の11とあわせて考えて)それは果たして妥当なのか？
佐藤美保	8	
渡辺達也	8	周産期の低酸素、呼吸窮迫症状がある場合など PPHN のリスクが高いと考えられる場合も同じでよいでしょうか？
村澤祐一	7	「10」「11」と関連していますが、「正期出産、早産児に関わらず」という加筆をいれたらいかがでしょうか？
河田宏美	7	
久保隆彦	7	
大槻克文	7	
廣間武彦	7	目標参考としての記載にとどめたらどうか？
神田 洋	7	臨床現場において、このような細かい管理が可能なのか？
木原裕貴	7	徐脈を伴う場合はこの限りではないことを書くべきでしょうか？
白井憲司	7	心疾患など SpO2 に影響を及ぼす基礎疾患の存在がない児ではという前提は言外に含んでいると考えられますが、この推奨だけが独り歩きすることのないように「基礎疾患のない児では…」などの文言が入るとよりいいかと思ます。
垣内五月	7	煩雑なブレンダ―操作を要求され、実行できそうにない。また何ら酸素投与をしなくてももっと上がってしまう場合どうしたらよいかわからない。
森崎菜穂	6	成熟児に対するガイドラインを未熟児にも当てはめて良いのか、エビデンスもないので推奨できません。未熟児に関しては Vento に合わせて 5 分まで 75% 10 分で 85%でも良い気がします。
須藤美咲	5	推奨されているのであれば、新生児の予後に影響する問題のため賛成だが、判断できなかったため 5。
岡崎弘美	5	SpO2 値の測定部位を明記してあるとわかりやすい。例えば「右手」など。
羽山陽介	5	正期産児、早産児にかかわらず、というコメントを最初に組み込んではどうでしょうか。煩雑だと感じます。1分60%、3分70%、というように、範囲を指定せず、SpO2 の目安の数字を明確にした方がよいのではないのでしょうか(「四分位間に収まるように心がける」とする根拠に乏しいと感じます)。あまり細かい SpO2 の目標の設定があると、そればかりにとらわれてしまう危険があるように思います。5分、10分の SpO2 の目安でもよいかと思われます。
諫山哲哉	5	SpO2 値は、下限値として、1分60%以上、3分70%以上、5分80%以上、10分85%以上を目標とし、上限として95%以下を目標とする方がいいかと追います。(分単位での上限値の設定は難しい気がします)。
大城 誠	4	蘇生を必要としない健常児の目標と考えられます。早産児や帝王切開児は、分娩に至る過程自体が病的で、目標値を健常児と同じとする根拠が不明です。また、SpO2 を生直後から実際に測定できないことは多々あります。基準値として知るべき知識ですが、目標値とする意義はどうなのでしょう。
荒堀仁美	4	対象が不明である。

大木康史	4	目標値と書くと各々の時間帯で目標値を越えた場合に酸素を減量するような印象があります。それとも、これを下回った場合には酸素投与をするというのでしょうか
石川 薫	2	推奨文の内容は一見問題なさそうだが、何を根拠にしているのか不明である。
小澤未緒	1	
高原賢守	1	日本は小規模な NICU が数多くあり、NICU のない病院も多数あり、小児科医のいない分娩現場も数多い。生後 1 分以内に SpO2 モニターをうまく装着することに執着する助産師などが出てきて蘇生そのものがおろそかになる弊害が懸念されるため現場の現実とかけ離れており推奨すべきでないと思われる。
斎藤慎子	7*	コンセンサスの中でも American Heart Association(AHA)のガイドラインの目標値がほかのガイドラインと比べ、ある程度の幅があり、現場で活用しやすいと考えたため、①AHA を活用すること、②現場で活用しやすいよう1・3・5分の目標値が記載されていることは問題ないと思いますが、在胎週数がどのぐらいの早産児を対象とした推奨文が分かりませんでした。

### 【仮推奨 13】

パルスオキシメータのプローブは右手首または右手掌に装着することが奨められる。



中央値:9

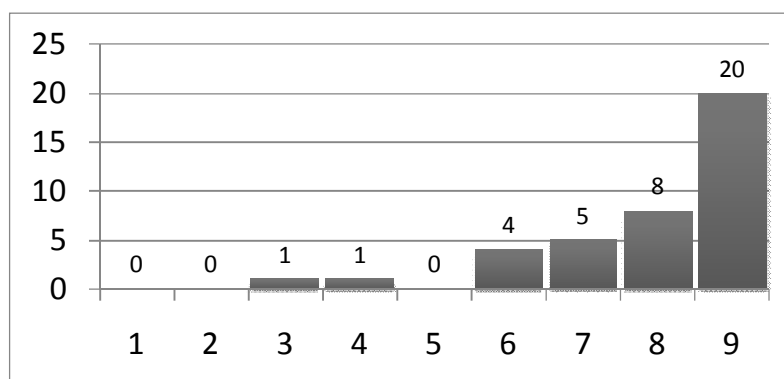
パネリスト	賛成度	コメント
須藤美咲	9	装着する部位が統一されることで評価がしやすいのかと思う
久保隆彦	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
廣間武彦	9	
宗像 俊	9	
大城 誠	9	右上肢が低くなる疾患は TGA くらいでしょうか。科学的根拠となる研究の測定方法と同様とすることに異論はありません。

神田 洋	9	
荒堀仁美	9	動脈管前後で差が有り、参照値が明確である右手で判断することが望ましい。
大木康史	9	
盆野元紀	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
中田裕生	9	酸素過剰投与にならないように、最も酸素飽和度の高い場所でモニタリングすることは重要。
白井憲司	9	必要なモニタリングと考えます。
樺山知佳	9	
釜本智之	9	CONSENSUS2010 および NCPR でほぼ決定しているのであれば、早産児であってもそれに従うべきでコメントできない。(CONSENSUS2010 および NCPR の内容を検証すべき?)
下風朋章	9	仮推奨 12 の目標値に設定と関連して測定部位の統一は必要と思います。
諫山哲哉	9	
當間紀子	8	
宇都宮剛	8	
佐藤美保	8	
垣内五月	8	病態生理を理解したうえでならどこでもよいと思う。装着しやすさ・管理のしやすさも異なる。
渡辺達也	8	
村澤祐一	7	これは条件設定で変化がでてくることもあるかと思います、前項「10~12の数値の調整において」ということを加筆したらいかがでしょうか。
大槻克文	7	
佐々木禎仁	7	
北野裕之	7	
森崎菜穂	7	分娩室での蘇生時は上記を強く推奨しますし、ほとんどの論文では右手での SpO2 を計測しています。しかし、PH の評価が行えないため preductal SpO2 のみでは PPHN 発症の見逃しとなる可能性があることより、成熟児をルーチンケアに振り分ける判断の際や、また入院児の急性期評価としては、右手のみでの評価には賛成しかねます。
南宏次郎	6	科学的根拠となった論文すべてが右手・右手掌での検討であり、これらの論文を論拠とする以上、右側で測定すべきと思うが、pre-post のかい離は予想できるので、あまり強く推奨するのはどうか。
河田宏美	5	上下肢の差の幅が明らかに多くないならば、どこでもいいのではないかと？評価基準にする値が、良い>悪い・良い<悪いのどちらがいいのかわからない。

岡崎弘美	5	右手に装着できない場合もあるため、「可能な限り」を加えたらよいと考える。
羽山陽介	5	右上肢に装着する理由は、新生児肺の酸素化能を反映していると考えられるためでしょうか。右上肢の SpO2 の採用がどのように児の予後を改善させるのか、根拠が不明瞭だと感じます。例えば SpO2 の上下肢差が大きく PPHN が疑われる場合に、診断が遅れるというリスクは無いでしょうか？上下肢につけるのも大変なので、蘇生～PPHN が無いとわかるまでは下肢につけても良いかと思います。
石川 薫	3	左上肢・両下肢がダメであるという根拠となる研究がない。
小澤未緒	1	この推奨文は、動脈管が閉鎖していない状態での SpO2 値計測を前提にしていることから、「新生児蘇生時には、動脈管が完全に閉鎖していないことから、パルスオキシメータのプロープは～」などの理由を追加する必要がある。
及川朋子		
斎藤慎子	9*	根拠に基づき強く賛成します。仮推奨 10～13 の推奨文に関してのみ言えば、賛成であるが、Critical Question を見ると、1 歳半時の長期予後についての記載がなかった。

### 【仮推奨 14】

呼吸窮迫症候群の高リスク群である早産児（予防的投与）、あるいは、呼吸窮迫症候群を発症した児（選択的投与）に対して、サーファクタントの投与が奨められる。



中央値:9

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も簡潔であることから賛成
須藤美咲	9	予防的投与の方が、選択的投与よりも有効であるとされていることから賛成。新生児の症状が重篤化することをいかに予防することが大切であるか考える必要があると思うため。
久保隆彦	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
林 和俊	9	

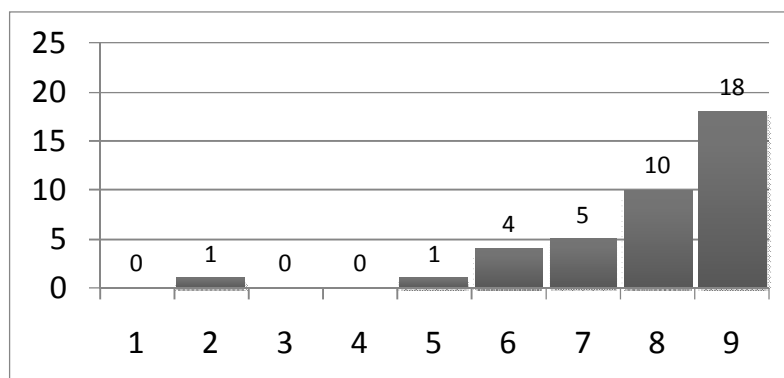


宗像 俊	9	
神田 洋	9	
大木康史	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	施設毎に分娩室や手術室と NICU までの距離も異なるので予防投与および選択的投与の基準も異なっているため表現としては適切だと思います
森崎菜穂	9	
白井憲司	9	特にコメントはありません
垣内五月	9	高リスク群の定義付けをしたほうが良いと思う。
下風朋章	9	効果の高い治療であるので、賛成です。
諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	細かいようですが、記載するうえで一般名での記載がよいのか、日本なのでサーファクテンがよいのか、肺サーファクタント(牛肺から抽出)がよいのか個人的には結論が出ません。おそらく根拠としている論文はサーファクテンと製剤が違いますね。そういう意味ではサーファクタントがよいかもしれません。
當間紀子	8	予防的投与は、慎重に行ってください。マイクロバブルテスト後の投与をぜひ標準化させてください。以下、推奨 17 まで動揺です。
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
佐々木禎仁	8	
廣間武彦	8	
大城 誠	8	長期予後は不明ですが、CLD 対策としては賛同します。
宇都宮剛	8	
榊山知佳	8	RDS 高リスク群の早産児の定義とは？施設による？？また、この文章では予防的投与=at birth での投与ということがわかりにくい。また、選択的投与はどのぐらいのスパンまで含めるのかがわかりにくい。
村澤祐一	7	星南でも実証されてると思います。
北野裕之	7	RDS に対するサーファクタント投与に異論はありません。RDS は短時間で診断可能なので、予防的投与・選択的投与という分類の必要があるかが疑問です。
宮田昌史	7	高リスク群をどのように規定するか。
中田裕生	7	呼吸窮迫症候群の高リスク群となる早産となる目安の在胎週数を示したほうがいいのでは。
釜本智之	7	予防投与を行う対象の具体的な週数や体重はどう決定するのか？高リスク群を明確にする必要がある。

佐藤 尚	6	レビューにもコメントされていますが、早産児でもサーファクタントを必要としない児がいます。今の日本では、ほとんどの施設で早期の選択的投与が可能と思われます。限られた状況下であれば予防的投与が必要なこともあると思いますが、わざわざ予防的投与についての推奨を入れる必要があるのでしょうか。
羽山陽介	6	予防的投与は必要ないと思います。呼吸窮迫症症状を呈している時に、サーファクタントを使用するので十分かと思います。
高原賢守	6	日本の NICU 施設の一部では、急速な酸素化の改善が全身各臓器の酸素毒性を高める可能性があるとの考えのもとに、RDS に対して STA 投与を見合わせている現状もある。そういった治療は必ずしもエビデンスを伴っておらず、今後検証されていくべきものだが、上の文章ではそういった治療を完全に否定することにもなりかねない。RDS に STA が有効であることは証明されているためあえて推奨文にしなくてもよいのではないか。
佐藤美保	6	早産児であっても、低い換気圧で換気できる等、RDS が否定的な児に対しては予防投与不要と考えられる。
荒堀仁美	4	日本ではマイクロバブルテストで早期に診断をつけることができる施設も多く、予防的投与を行っている施設は少ないと考えるので、選択的投与の記載を先に記載し、「出生後早期に診断ができない場合は予防的投与を行う」のほうがよいと考える。
益野元紀	3	マイクロバブルを行うべき。
及川朋子		
斎藤慎子	5*	その場の状況に応じて「予防的投与あるいは、選択的投与」のどちらかを選択できる許容があるような推奨が必要とも考えるが、上記の記載により、予防的投与による過剰治療となる可能性がある。しかし、過剰治療でどのようなデメリットがあるのか判断できないため、中間とした。

### 【仮推奨 15】

サーファクタントの投与方法としては、出生後すぐに予防的投与を行うか、あるいは、できるだけ早期(30分以内)に選択的投与を行うことが奨められる。



中央値:8

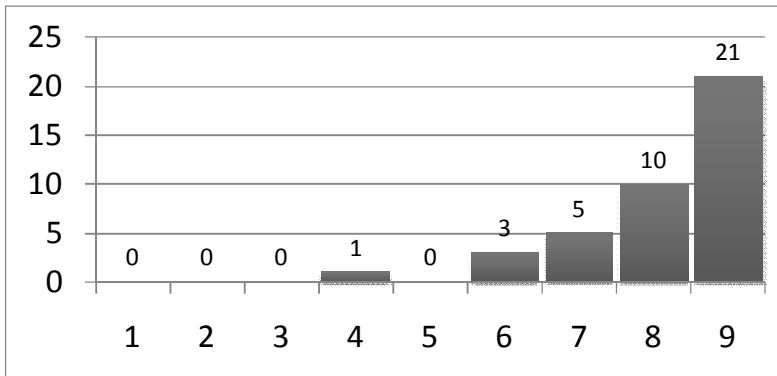
パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も簡潔であることから賛成
須藤美咲	9	
大槻克文	9	
南宏次郎	9	
林 和俊	9	
宗像 俊	9	
神田 洋	9	
大木康史	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
宮田昌史	9	
高見 剛	9	
川戸 仁	9	
中田裕生	9	
森崎菜穂	9	
榊山知佳	9	出血性肺浮腫への懸念はあるが、やはり必要で投与すべき症例にはできるだけ早めの投与が奨められるか。
下風朋章	9	出血性肺浮腫には留意が必要であるが、非早期投与で完全な予防が困難であることと、早期投与で得られる有益性を考慮すると早期投与が望まれます。
諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	
當間紀子	8	予防的投与は、慎重に行ってください。マイクロバブルテスト後の投与をぜひ標準化させてください。以下、推奨 17 まで動揺です。
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
佐々木禎仁	8	
廣間武彦	8	不均等分布のリスクについての注釈が必要？
高原賢守	8	
山口解冬	8	選択的投与の説明でマイクロバブルテストによる適応の記載が欲しい。
白井憲司	8	30 分以内というコメントは不要ではと考えます。
垣内五月	8	一律の予防投与は不要な場合があるし、予防的投与により悪化するケースも経験する。
村澤祐一	7	これ自体は奨めても良いと思いますが、「予防的」と「超早期的」のデータを早急に蓄積して、これらの文言も今後加筆を検討されると良いのではないかと思います。

大城 誠	7	重症の絨毛膜羊膜炎を合併していたり、長期羊水過少状態から出生した児で、PPHN を合併することがあります。サーファクタントを投与する作業で、不安定に陥ることを経験します。仮推奨15は、仮推奨14よりもサーファクタントの拡大使用が推奨されることになり、少し気になります。
北野裕之	7	上記と同様、予防的投与と選択的投与の分類が疑問点です。RDSを短時間できちんと診断し、早期にサーファクタントを投与することが重要と考えます。
羽山陽介	7	出生後すぐに呼吸窮迫症状があればサーファクタントを選択的に使用し、症状が無い場合には予防的投与は必要ないと思います。
釜本智之	7	予防的投与については14と同じ。選択的投与については TTN であってもサーファクタント投与で呼吸状態が安定することが多いので、出生後呼吸状態が悪ければレントゲンやマイクロバブルの検査を待たずとも積極的にサーファクタントを投与しても良いと思う。
石川 薫	6	「30分以内」という注釈部分がひっかかる。1時間ではだめなのだろうかという疑問が残る。
佐藤 尚	6	「出生後すぐに」という点は賛成しますが、仮推奨14でコメントしたように、予防的投与についての推奨が必要なかどうかは疑問があります。早期投与を目指すのがゆえに病態を把握しないままでの投与が容認されるような風潮になることを危惧します。やはり病態を評価したうえでの投与が必要なのではないかと考えます。
荒堀仁美	6	選択的投与を先に記載するほうがよい。
佐藤美保	6	予防投与の場合、「RDSが疑われる児に対しては」を入れるべき。
宇都宮剛	5	予防投与をすべてのケースにおこなうことは賛成できない。
盆野元紀	2	蘇生時の一律投与には反対(不均等投与の可能性あり)。現実的にも蘇生時に必要性を感じる症例はほとんどない。院外出生で投与されているものでは入院時CO2が有意に低い。
及川朋子		
斎藤慎子	5*	「予防的投与と選択的投与のどちらが優れているかについては明らかではない」ことに加え、「予防的投与ではサーファクタントを必要としない一部の児を過剰治療している可能性がある」ため、推奨できない。両親に早期の選択的投与、予防的投与の十分な説明を行ない、慎重に決定していく必要があると考える。*Critical Questionを見ると、仮推奨の内容には、「短期予後や長期予後の改善に有効かどうか」といわれるとその記載がないため、この記載内容でよいのか、疑問に感じた。

### 3. 呼吸管理

#### [仮推奨 16]

呼吸窮迫症候群の高リスク群である早産児（予防的投与）、あるいは、呼吸窮迫症候群を発症した児（選択的投与）に対して、サーファクタントの投与が推奨される。



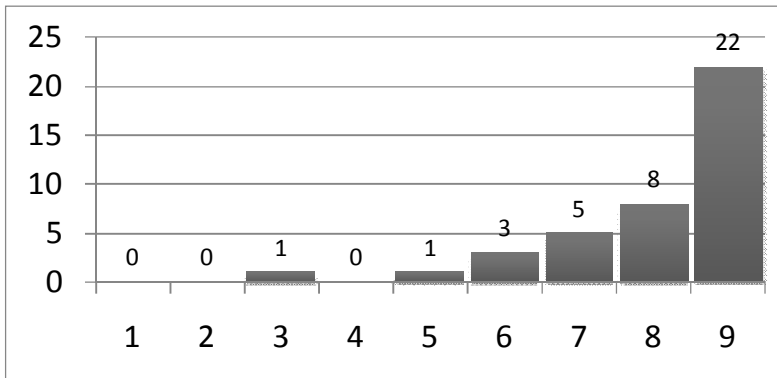
中央値:9

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も簡潔であることから賛成
須藤美咲	9	
及川朋子	9	
久保隆彦	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	仮推奨 14と同じ内容？
南宏次郎	9	疑う余地がない。
林 和俊	9	
宗像 俊	8	RDS の高リスク群である早産児の認識には、主治医間で異なる可能性があり、予防的投与の正しい目安を記載する必要はないか。
神田 洋	9	
大木康史	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	施設毎に分娩室や手術室と NICU までの距離も異なるので予防投与および選択的投与の基準も異なっているため表現としては適切だと思います
森崎菜穂	9	
白井憲司	9	特にコメントはありません
釜本智之	9	14と同じ
垣内五月	9	高リスク群の定義付けは必要ではないか。
下風朋章	9	
諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	

當間紀子	8	予防的投与は、慎重に行ってください。マイクロバブルテスト後の投与をぜひ標準化させてください。以下、推奨 17 まで動揺です。
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
佐々木禎仁	8	
廣間武彦	8	
大城 誠	8	仮推奨 14 と同じ
盆野元紀	8	
宇都宮剛	8	
樺山知佳	8	出血性肺浮腫への懸念はあるが、やはり必要で投与すべき症例にはできるだけ早めの投与が奨められるか。
村澤祐一	7	「14」と重複していませんか？
北野裕之	7	
羽山陽介	7	予防的投与は必要ないように思います。呼吸窮迫症症状を呈している時に、サーファクタントを使用するので十分かと思います。
宮田昌史	7	高リスク群をどう規定するか。
中田裕生	7	呼吸窮迫症候群の高リスク群となる早産となる目安の在胎週数を示したほうがいいのでは。
佐藤 尚	6	上記のように、予防投与の必要性については疑問があります。原則的には呼吸窮迫症候群と診断された児に対して投与されるべきと考えます。
高原賢守	6	
佐藤美保	6	早産児でも RDS が否定的な場合はサーファクタント投与不要と考えられる。
荒堀仁美	4	日本ではマイクロバブルテストで早期に診断をつけることができる施設も多く、予防的投与を行っている施設は少ないと考えるので、選択的投与の記載を先に記載し、「出生後早期に診断ができない場合は予防的投与を行う」のほうがよいと考える。
斎藤慎子	5*	仮推奨 14 の通り

### 【仮推奨 17】

サーファクタントの投与方法としては、出生後すぐに予防的投与をおこなうか、あるいは、できるだけ早期(30分以内)に選択的投与を行うことが推奨される。



中央値:9

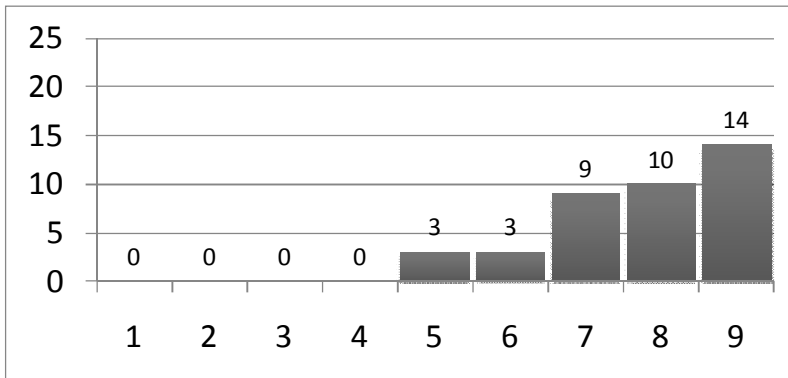
パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も簡潔であることから賛成
須藤美咲	9	
及川朋子	9	
大槻克文	9	
南宏次郎	9	
林 和俊	9	
廣間武彦	9	
宗像 俊	9	
神田 洋	9	
大木康史	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
羽山陽介	9	当然(仮推奨 15 とほぼ同内容ですが)
宮田昌史	9	
高見 剛	9	
川戸 仁	9	
中田裕生	9	
森崎菜穂	9	
榊山知佳	9	出血性肺浮腫への懸念はあるが、やはり必要で投与すべき症例にはできるだけ早めの投与が奨められるか。
釜本智之	9	15と同じ
下風朋章	9	
諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	仮推奨 15 とかぶりますが、項目違いということでよいと思います。
當間紀子	8	予防的投与は、慎重に行ってください。マイクロバブルテスト後の投与をぜひ標準化させてください。以

		下、推奨 17 まで動揺です。
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
佐々木禎仁	8	
高原賢守	8	
山口解冬	8	選択的投与の説明でマイクロバブルテストによる適応の記載が欲しい。
白井憲司	8	30 分以内というコメントは不要と思います。
垣内五月	8	一律の予防投与には不要な場合が含まれるし、予防的投与により悪化するケースを時に経験する。
村澤祐一	7	「17」と重複していませんか？
久保隆彦	7	
大城 誠	7	仮推奨 15 と同じ
北野裕之	7	
佐藤美保	7	30 分以内の投与はのぞましいが予防投与は不要と考えられる。
石川 薫	6	仮推奨 15 と同じ内容？
佐藤 尚	6	上記のように、予防投与の必要性については疑問があります。
荒堀仁美	6	選択的投与を先に記載するほうがよい。
宇都宮剛	5	
盆野元紀	3	
齋藤慎子	5*	「予防的投与と選択的投与のどちらが優れているかについては明らかではない」ことに加え、「予防的投与ではサーファクタントを必要としない一部の児を過剰治療している可能性がある」ため、推奨できない。両親に早期の選択的投与、予防的投与の十分な説明を行ない、慎重に決定していく必要があると考える。

### 【仮推奨 18】

サーファクタント投与後、呼吸状態の改善が乏しい場合には、サーファクタントを追加投与することが推奨される。





中央値:8

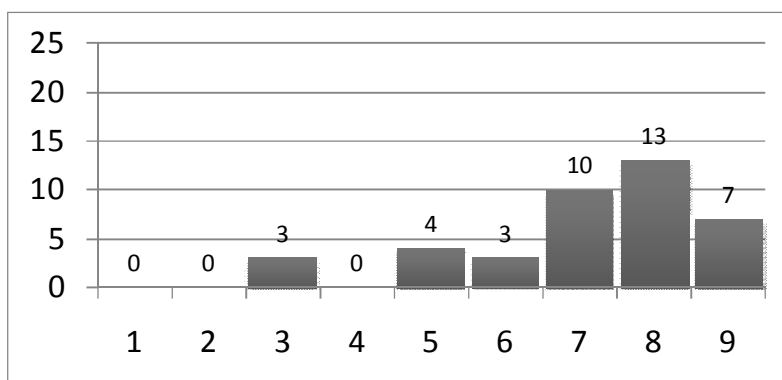
パネリスト	賛成度	コメント
須藤美咲	9	複数回投与の方が、有意に気胸や死亡率の低下が認められているのであれば、賛成。
河田宏美	9	
及川朋子	9	
石川 薫	9	
林 和俊	9	
神田 洋	9	
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
川戸 仁	9	
森崎菜穂	9	
釜本智之	9	初回のサーファクタントが不均一にひろがっている場合もあり、レントゲンや呼吸状態で評価をして、再投与しても良いと思う。
佐藤美保	9	
諫山哲哉	9	
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
南宏次郎	8	追加投与の基準がやや不明瞭だが効果が大きい。
北野裕之	8	改善が乏しい場合、先天性肺炎の可能性などを鑑別の上、追加投与する。
大木康史	8	「呼吸状態の改善が乏しい」という表現が具体性を欠きます。サーファクテンの添付文書のようにより具体的な基準を示せた方がわかりやすいのですが...
宇都宮剛	8	
山口解冬	8	呼吸状態の悪化の説明として、PPHN、エアリークなどの除外の記載が欲しい

榊山知佳	8	呼吸状態の改善が乏しい場合という範囲は広く、その全例に投与するのは過剰投与をうんでしまわないか？レントゲンの確認、気管内吸引液の蛋白や潜血の確認(leaky lung の rule out)、その他の疾患の除外などは必要ないか？そこまで盛り込むと推奨文としては volume over かもしれないが…。
下風朋章	8	有益性が示されており、STA 投与は臨床上特殊な行為でもないので、賛成です。
渡辺達也	8	呼吸状態の改善が何を示すかで異なりますが、サーファクタント不足が考えられる、とか入れたほうが異なりますが、サーファクタント不足が考えられる、とか入れたほうが(文章の上でうるさいですが)良いように思います。酸素化という面では循環の評価も必要なので。
村澤祐一	7	CQ8(pp.3 L33)の推奨で結構です。
久保隆彦	7	
大槻克文	7	
廣間武彦	7	鑑別が必要ですが…
宗像 俊	7	サーファクタント欠乏以外の原因による呼吸障害を否定されている状況下でなら推奨されると思われる。
大城 誠	7	呼吸状態が改善しない「ほかの要因が否定された場合に」という条件をつけたほうがよいのでは？
盆野元紀	7	RDS かどうか？
白井憲司	7	換気状態の悪さがサーファクタント欠乏によるものかどうかの評価を行う必要があると考えますので、「サーファクタント欠乏に伴う症状と考えられた場合は」などの文言を入れるとよりよいかと思えます。
垣内五月	7	サーファクタント追加投与が適切でない病態も含まれていると思われる、追加投与だけでなく臨床判断の上での追加投与が必要とおもいます。
佐藤 尚	6	上記の状況は、必ずしもサーファクタントの効果不足だけが原因ではないと思われます。病態を評価したうえで、必要と判断された場合に追加投与を行うのは問題ないと思いますが、改善が乏しい原因を判断した上で、それに対する対応を行うべきですので、「考慮する」程度がよいのではないのでしょうか。
荒堀仁美	6	「呼吸状態の改善が乏しい」とい表現がややわかりにくい。鑑別診断をせずにサーファクタント投与を繰り返すのは疑問である。
羽山陽介	6	感染症、循環など他疾患を鑑別する必要があると思います。それについて明記することはできないでしょうか。また「呼吸状態の改善が乏しい」というのが抽象的でわかりにくいように思います。
小澤未緒	5	推奨自体には賛成であるが、再投与のタイミングが不明瞭
木原裕貴	5	原因が別にある場合があるので、心エコー、レントゲン等で評価をし、呼吸障害の原因がサーファクタント欠乏と思われたときのみサーファクタントを再投与すべきと思われる。
中田裕生	5	呼吸状態が乏しいとする判断基準があいまい
佐々木禎仁		必要時の追加投与については賛成です。
斎藤慎子	9*	投与回数については、複数回投与の方が、単回投与に比べ、有意に気胸や死亡率の低下が認められているため、複数回投与することが推奨されると考える。使用しなければ亡くなってしまうから。* Critical Question を見ると、仮推奨の内容には、「投与方法」については記載されているが、「短期予

後や長期予後の改善に有効かどうか」といわれるとその記載がないため、この記載内容でよいのか、疑問に感じた。

### 【仮推奨 19】

出生早期から修正 **36** 週まで(もしくは酸素投与中止時まで)、**SpO<sub>2</sub>** 上限値を **90%**以上 **95%**未満、下限値を **85%**以上とし、酸素濃度を調節することが奨められる。



中央値: 7.5

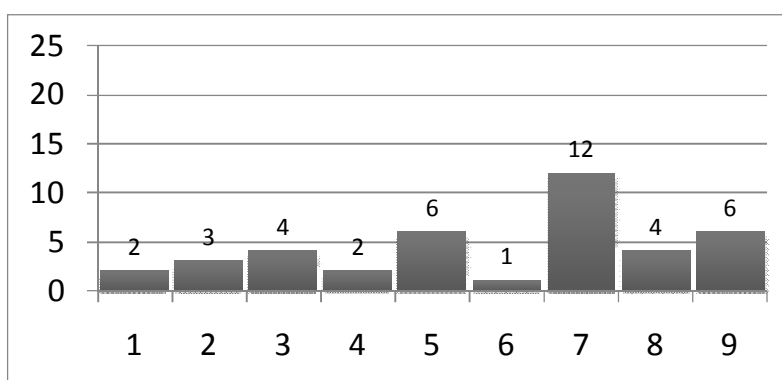
パネリスト	賛成度	コメント
及川 朋子	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
神田 洋	9	
宮田 昌史	9	
山口 解冬	9	
川戸 仁	9	
當間 紀子	8	
岡崎 弘美	8	
大槻 克文	8	
石川 薫	8	
南宏 次郎	8	
佐々木 禎仁	8	
宗像 俊	8	

大木康史	8	
高見 剛	8	34-35 週前後で出生した late preterm の児で、TTN により多呼吸や陥没呼吸を認めていても、努力性の呼吸により SpO <sub>2</sub> が 95%以上を keep できることがあります。このような児には、酸素を使ってあげた方が早く呼吸症状が改善すると思われませんが...
宇都宮剛	8	
中田裕生	8	上限値は幅があるものでなく、1点たとえば 95%未満としたほうがいい。管理目標の酸素飽和度が 90~94 としたほうがいいのでは？
榊山知佳	8	CLD の発症は上がってしまう可能性があるが、ROP 増悪は回避でき得る可能性があるし、何より Support 2010 の死亡率の優位差に重きをおくと妥当かもしれないが…死亡の原因は呼吸器系によるものなのか？それ以外の管理はどうだったのか？（当施設では、85-91%の管理で、evidence はないがそのような死亡が多いというような印象はない。あくまで印象だが…）CLD や長期予後を考えると微妙なところか。
渡辺達也	8	
村澤祐一	7	網膜症のリスクが気になります。
久保隆彦	7	
荒堀仁美	7	36 週以降はどうするかについて記載したほうがよい。
盆野元紀	7	
羽山陽介	7	上限値に、90-94%という幅は必要なのでしょうか？「上限値を 94%」として良いかと考えます。
白井憲司	7	SpO <sub>2</sub> による酸素制限は必要かと思います。しかし、文献のアウトカムに肺高血圧に対する評価がないのが気になります。肺高血圧などの危険などにも言及し、評価などを行いながら管理する必要があると考えます。
釜本智之	7	無呼吸発作の予防に少量酸素を SpO <sub>2</sub> に関係なく投与することがある。SpO <sub>2</sub> が不安定な児では、上記の SpO <sub>2</sub> の設定を守るには 1 日に何回も FiO <sub>2</sub> を変更しなければならない。
垣内五月	7	上下限の幅が狭いと実際の呼吸管理では苦勞し、より不安定となるケースを特に未熟性の強い群で経験する。PH を伴う CLD では管理不能な場合もあり、病態によりけりである。
下風朋章	7	SUPPORT Study Group では、低 SpO <sub>2</sub> 群で死亡が多く、SpO <sub>2</sub> の下限値については、推奨が難しく思われます。SpO <sub>2</sub> の上限値については 90-95%が有益性から妥当な値と思われず。
諫山哲哉	7	“出生早期から”よりも、“出生早期(生後 10 分以降)から”の表現の方が、蘇生の酸素目標値(1分 60%、3 分 70%などと矛盾しないために)と矛盾しないので、良いかと思います。
須藤美咲	6	出生早期の低い SpO <sub>2</sub> 目標値では死亡率が高く…とあり、強く賛成するとはいえまいのかと思う。
大城 誠	6	CLD や ROP に対する管理としては推奨されるかもしれないが、長期予後については検証されていないので、推奨としては早急なのかも。Room air でも SpO <sub>2</sub> >95%の状態となることもある。「酸素吸入を行う場合は」や「慢性肺疾患の管理として」などの条件をいれるべきでは？
高原賢守	6	すべての施設ですぐには不可能であるため。
河田宏美	5	Sp85~89%で死亡率が増加したのに、なぜ下限値が 85%になるのか分らないです

廣間武彦	5	価の設定まできめるのに根拠はまだ不十分かも
北野裕之	5	未熟児網膜症に対しては修正 32 週以降、SpO2>95%が良い可能性はないでしょうか？
佐藤美保	5	低 SpO2 群 (85~89%) では退院時死亡率が有意に高いが、目標 SpO2 を 90~95%としなくても良いか？
小澤未緒	3	この推奨文は、酸素投与時の目標 SpO2 値を示すものなので、文頭に、「酸素投与を必要とする場合は、蘇生時から在胎 36 週相当時まで～」というように明確にした方がよいと思います。また、修正 36 週という言葉は、日本では汎用されていますが、辞書には解説がなく、不適切な表現の用語だと思います。
木原裕貴	3	急性期と慢性期とでは SpO2目標値が違う可能性があり、一緒に推奨すべきでないと思われる。特に慢性期の ROP 進展は酸素や成長因子、栄養等が絡んでいる可能性があり、今後の研究が待たれる分野だと思われる。
森崎菜穂	3	SUPPORT で死亡率が上がったように、急性期から一律 SpO2 の下限を 85 とすることは推奨できません。死亡率が上がった理由としては PPHN など循環動態の不安定さが関与していると予想しているため、資料でも書かれているように超急性期・急性期・慢性期に分けて考えた方がいいのではと思います。感覚的には超急性期 (SpO2 88-95 位?) 急性期 (SpO2 85-90)・慢性期 (CLD や中等度以上の ROP がある場合 SpO2 95-99)位です。また SUPPORT では目標 SPO2 と実測 SPO2 が解離していた点も考慮すべきかと思います。(低酸素群でも実測 SpO2 は割と高かった、しかしそれでも死亡率は上昇していたこと)
斎藤慎子	9*	根拠が明確であり仮推奨に賛成である。

## 【仮推奨 20】

早産児および低出生体重児の人工呼吸管理において間欠的陽圧人工換気を用いる場合、従量式人工換気が奨められる。



中央値: 7

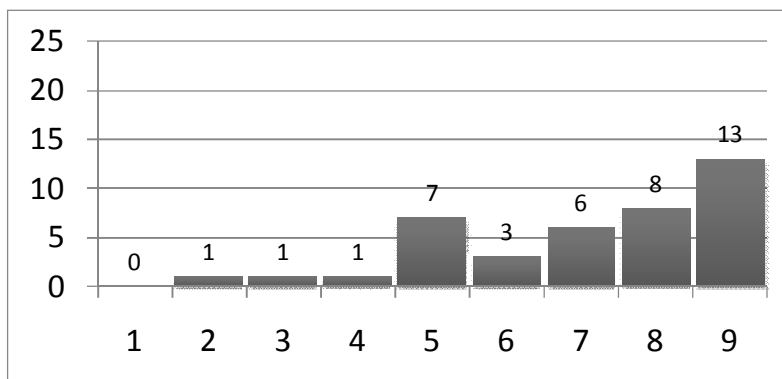
パネリスト	賛成度	コメント
-------	-----	------

及川朋子	9	
林 和俊	9	
宮田昌史	9	
高見 剛	9	
中田裕生	9	
佐藤美保	9	
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
佐藤 尚	8	
大木康史	8	
村澤祐一	7	CQ10(pp11 L27)により異論はないです。
河田宏美	7	
大槻克文	7	
石川 薫	7	
宗像 俊	7	
神田 洋	7	声帯でのリークを認めることが多く、管理困難では？
北野裕之	7	従量式人工換気が理想的であるが、現時点で、この機能を有する人工呼吸器の機種が限られてしまう。
山口解冬	7	実際の臨床現場では従圧式が多くグラフィックモニターで判断していることが多い。
森崎菜穂	7	エビデンスを見る範囲では賛成ですが、量調節式従量式換気モード(colume control)は使用したことがないので実践に則しているのかは判断できません。
榊山知佳	7	Evidence としての妥当性は理解可能だが、従量式管理の経験が乏しく、施設間のばらつきやその浸透が懸念されるか。
諫山哲哉	7	施設によってはできないかもしれませんね。
渡辺達也	7	実際重圧式の IPPV が主流であったところで、重量式の IPPV を推奨するのは若干難しいのではと思いました。
垣内五月	6	従量式の呼吸器が現場に普及しているとは言い難い。
小澤未緒	5	従圧式人工換気と比較して、従量式人工換気が良いということが不明確
須藤美咲	5	従量式人工換気が早産児に勧められている理由は理解できるが、短期、長期予後改善に有効かとなった場合、神経発達予後などの長期予後に関する有意差が出ていないとなると、強く賛成と言ってよいのか疑問。人工呼吸管理が必要な新生児にとって優しい換気が一番だと思うから、合併症が少ないのであればと思うが。
木原裕貴	5	チューブサイズ、リークの具合等従量式が使用しうる場合には従量式が望ましいとすべき。実際にはリークのためうまくできないことも多い。
羽山陽介	5	資料にも述べられていますが、リーク存在下での 1 回換気量の問題、リークを減らす為に口径の大き

		い気管 tube を選択することによる気道損傷の問題などについても、コメントが必要なのではないのでしょうか。
宇都宮剛	5	リークの問題があり、正しい換気量がしめされているかどうか気になるところ。
川戸 仁	5	従量式人工換気に精通していない施設も多く、現状ではここまで推奨するのは難しいと思います
南宏次郎	4	根拠の論文では、従量式で気胸、AaDO <sub>2</sub> ・MAP の早期低下、IVH の低下傾向？(systematic review では有意差なし？)、吸入ステロイドの減少などであり、肝心の CLD に差がない(他の長期予後も)。Singh らによれば、症例数は少ないながらもむしろ従圧式の方がよい傾向もみられる。超未に至ってはどちらも差がない。短期予後改善にはつながっても、長期予後については明らかではない。
下風朋章	4	従量式の人工呼吸はモードの選択肢として有用であると思いますが、呼吸が苦手分野とする施設への導入としては、より難しい呼吸管理が強いられることになると思います。また、必ずしも重量式の呼吸器を持ち合わせていない可能性が高く、現実的に導入するのが困難に思います。
佐々木禎仁	3	従量式は低出生体重児での経験がないため、標準的かどうかは賛成しかねます。経験の多い施設等のご意見をお伺いしたいです。(従量式とは、volume limited という通常の意味での従量式ですか、それとも MVなどを規定することのできる設定という意味でしょうか)
廣間武彦	3	欧米とは挿管チューブサイズの違いが異なり、日本での検討が必要。また、従量式呼吸器推奨では現場での呼吸器配備の現状から混乱をきたす
大城 誠	3	科学的根拠となる研究には同意できるが、研究で使用された呼吸器と日本で流通している呼吸器との相違、また、従圧式人工換気が主流の日本の現状を鑑みると、日本での科学的根拠が必要であると思います。
盆野元紀	3	
久保隆彦	2	
荒堀仁美	2	リークなど人工呼吸器の精度の問題や、日本では早産・低出生体重児に対する従量式人工呼吸器使用経験の少ない現状を考慮すると、いきなり従量式をすすめるのは抵抗がある。従量式人工呼吸管理を行うのに適している人工呼吸器の台数も限られるかもしれない。
白井憲司	2	エビデンスがあり従量式が望ましいという事は文献から理解できましたが、現状の日本での医療を鑑みた場合、一律に従量式を奨めるというのは困難ではないでしょうか。「従圧式を用いるときは一回換気量・リーク量などを評価しながら行う事が望ましい」などの文言を追加したらいかがでしょうか？
高原賢守	1	
釜本智之	1	現在使用している人工呼吸機はすべて従圧式で、従量式は使用経験がほとんどない。リークや自発呼吸が不安定な児において換気量の設定は難しいのではないかと。
斎藤慎子	7*	現在の最新の(2006)(2009)の2編の RCT は、出生体重 1000g未満の児の呼吸状態改善までの期間が短いとあり、文献は少ないがおおよそ賛成である。しかし、具体的に「チューブ選択による気道損傷の可能性に考慮し、従量式人工換気が奨められる」と記載することがよいと考える。* Critical Question を見ると、仮推奨の内容には、「方法」については記載されているが、「短期予後や長期予後の改善に有効かどうか」といわれるとその記載がないため、この記載内容でよいのか、疑問に感じた。

### 【仮推奨 21】

早産児および低出生体重児に対する人工呼吸管理において間欠的陽圧人工換気と吸気同調式人工換気を比較した場合、一律の吸気同調式人工換気の使用は奨められない。また、有効性が高い吸気同調式人工換気の換気モードは、現時点で分かっていない。



中央値:8

パネリスト	賛成度	コメント
及川朋子	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
佐藤 尚	9	
荒堀仁美	9	このままの表現でよい。
大木康史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
樺山知佳	9	
佐藤美保	9	
垣内五月	9	
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
大槻克文	8	

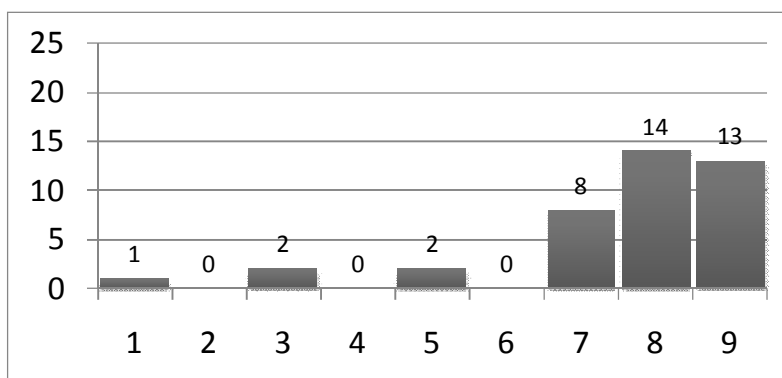


廣間武彦	8	
森崎菜穂	8	挿管中の管理について限定した推奨であること(NIPPV, NCPAP ではない)という文言は必要ないでしょうか？
下風朋章	8	より高度な設定が予後に直結しないという推奨であり、呼吸が苦手分野とする施設への導入としては、有益な情報と思います。
渡辺達也	8	
村澤祐一	7	CQ11(pp14 L11)により異論ないです。
河田宏美	7	
宗像 俊	7	一律な使用は進められないので用途に応じた使用が必要と思われる。
神田 洋	7	
中田裕生	7	
諫山哲哉	7	吸気同調式人工換気法はあくまで一つのオプションとして考えるという意味で賛成です。一律にやるものではないということで。
佐々木禎仁	6	一律の吸気同調式人工換気とは、A/CやPSVのことを指すのか？それともどのような患者にも一律に吸気同調式人工換気を用いることを示すのかわかりにくいですが、同調モードを使用しなくてもよい場合もあるという理解で判定させていただきました。
北野裕之	6	「一律の吸気同調式人工換気の使用は奨められない」という一文が PTV を強く否定するような印象を受ける。適切な症例に、適切な使用をおこなえば児にとって有益であると考えます。
宮田昌史	6	一律の使用は奨められないだと、否定の意味が強くないか？吸気同調式人工換気の有用性は明らかではない、などではどうか。
須藤美咲	5	判断ができませんでした
林 和俊	5	
盆野元紀	5	
木原裕貴	5	間欠的陽圧人工換気や吸気同調式人工呼吸換気があるが、有効な換気モードは現時点で分かっていない。という言い方にしたらどうでしょうか。ACV/SIMV と CMV とで ACV/SIMV がやや死亡率が高いが有意差があるわけではない。
羽山陽介	5	わざわざこの内容で仮推奨を出す必要があるのでしょうか？後半部分～有効性が高い吸気同調式人工換気の換気モードは、現時点では分かっていない～だけでも良いのではないのでしょうか。
宇都宮剛	5	自発呼吸の有無に応じて使い分けるべきである。
釜本智之	5	経験上、とくに1000g未満の児において、生後1-2日に自発呼吸が弱い時期はCMV、自発呼吸が強くなればファイティングしてしまうためSIMVに変更している。
白井憲司	4	「特定の PTV がよい」とは言えなくても「児の呼吸状態に併せて PTV を選択する」などの文言としたらどうでしょうか？
大城 誠	3	吸気同調式人工換気で、人工換気日数や CLD36 が減少しているわけですから、「奨められない」との文言は疑問を感じる。死亡率の上昇が危惧されているが、日本では死亡率が減っていることは確か

		で、吸気同調式人工換気の普及が死亡率を上昇させているとは実態はないものと思います。
小澤未緒	2	この推奨文では、何が良いのかがわからない。一律の吸気同調式人工換気とは何か。適応基準(週数・鎮静の有無)は明確にしなくてよいのか。
斎藤慎子	7*	「CMV と比べて PTV は人工換気期間の短縮、慢性肺疾患の減少を認めているが、反面、死亡率が増加傾向であることを踏まえ、一律に PTV の使用が奨められない」ことには賛成である。しかし、HPPV のことが記載されていないように思う。(CMV と比べ気胸や PIE の有意な減少、死亡率の減少を認めており、現時点ではこの管理が奨められている)。* Critical Question を見ると、仮推奨の内容には、「方法」については記載されているが、「短期予後や長期予後の改善に有効かどうか」といわれるとその記載がないため、この記載内容でよいのか、疑問に感じた。

### 【仮推奨 22】

早産児および低出生体重児の人工呼吸管理において間欠的陽圧人工換気を用いる場合、短い吸気時間が奨められる。(短い吸気時間: **0.5** 秒以下)



中央値: 8

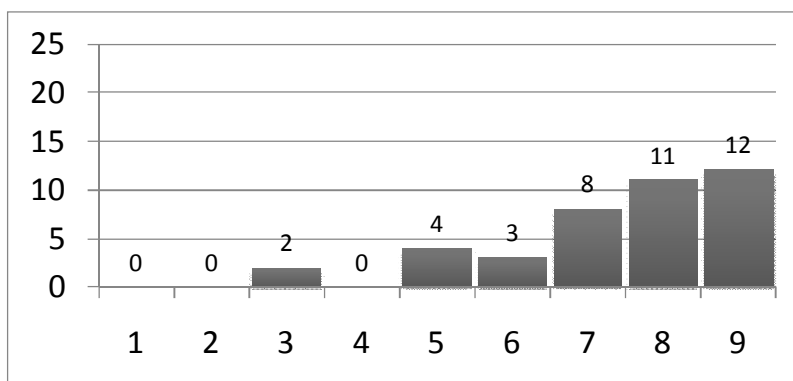
パネリスト	賛成度	コメント
及川朋子	9	
石川 薫	9	
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	
神田 洋	9	
北野裕之	9	
大木康史	9	
木原裕貴	9	0.3 秒か 0.5 秒かという問題は残るが、0.5 秒以下は問題ないと思われる。
羽山陽介	9	その通りだと思います。

高見 剛	9	
山口解冬	9	
森崎菜穂	9	
榊山知佳	9	
當間紀子	8	
須藤美咲	8	短い吸気時間によって、空気漏出症候群、死亡率、聴力障害、生後 18 ヶ月の脳性麻痺が減少することが示されているのであれば、新生児の呼吸管理では必要な内容ではないと思われる。
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
大槻克文	8	
荒堀仁美	8	短ければ短いほどよいわけではないので、科学的根拠はないかもしれないが、0.3 秒から 0.5 秒など、下限をつけるか、「0.5 秒以下で可能な限り短い吸気時間」という表現にしたほうがよいと思う。
宇都宮剛	8	
川戸 仁	8	
中田裕生	8	短い吸気時間の目安は 0.5 秒でいいのか？
白井憲司	8	急性期で RDS 後の児などでは一概に短い吸気時間が良いとは言えないのではと思いますが。そのあたりを評価した文献はないのでしょうか？
佐藤美保	8	出生前ステロイド、サーファクタントなどの治療も含めた検討がなされれば、なお良い。
垣内五月	8	長めの吸気時間をとることが、肺の状態によりやむをえない場合がある。
下風朋章	8	理論上、長い吸気時間の抵抗増加が知られているので、賛成です。
渡辺達也	8	個人的には賛成です。ただし、サーファクテンの添付文書との整合性が取れないところのみ問題を感じます。
村澤祐一	7	CQ12(pp.17 L7)の推奨により異論ないです。
南宏次郎	7	サーファクタンが導入される前の RCT であり、現状と大きく異なる点が気になるが、いずれにしても吸気時間を 0.5 秒以上にすることはないと思う。気持ち的には強く賛成。
佐々木禎仁	7	
廣間武彦	7	
大城 誠	7	古い研究のため、現在治療されているより重症な患者でも通用するかは不明ですが、賛同します。
盆野元紀	7	
宮田昌史	7	0.5 秒でという時間は現在の状況では長すぎないか。急性期以外はもっと短い吸気時間になるのではないか。
諫山哲哉	7	対象がサーファクタント投与しない RDS 児で、肺の時定数が短い児が対象の場合に言えることかもしれませんが、その意味では、“RDS を発症した早産児の出生後早期では、”という風に対象者に条件を加えてもいいかもしれません。
小澤未緒	5	吸気時間についての目安は、文末の () ではなく、文中に含めたほうがよい

久保隆彦	5	
高原賢守	3	短い吸気時間を推奨することには賛成だが、吸気時間 0.5 秒以下と記載することに強い違和感を感じる。通常は呼吸数と I:E 比を決定してその結果吸気時間が決定するものであり、吸気時間だけ数値を明示するのでは妙な呼吸器設定になってしまう施設が出てこないとも限らないため危険と思われる。また採用論文が古いものばかりであり現在の現状にそぐわないため追加試験の検討を待つまで推奨すべきではないと思われる。
釜本智之	3	肺コンプライアンスが悪い状態で吸気時間を短くすると有効な換気圧まで上昇しないことがあるため、生後すぐは 0.6 秒くらいでもいいのではないかと。肺コンプライアンスが良くなれば速やかに短くすべきである。
林 和俊	1	研究データが古すぎる
斎藤慎子	9*	異論なし。

### 【仮推奨 23】

慢性肺疾患の重症化が予想される早産児に対して、生後早期からの高容量戦略を用いた高頻度振動換気使用が奨められる。ただし高頻度振動換気使用の際は、空気漏出症候群の出現に注意が必要である。



中央値:8

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章もわかり易いため賛成
須藤美咲	9	
河田宏美	9	
及川朋子	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
林 和俊	9	

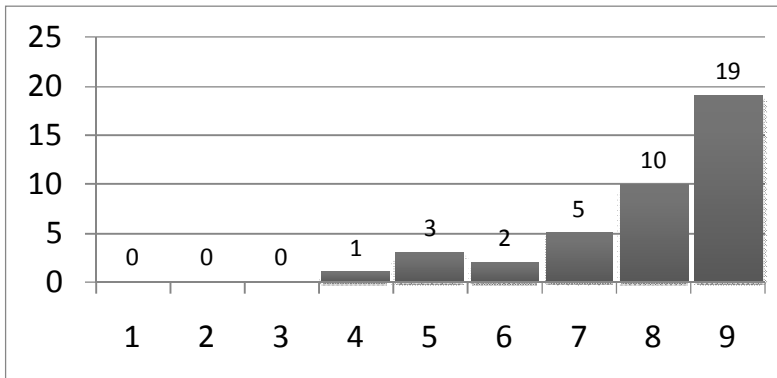
佐藤 尚	9	
神田 洋	9	
白井憲司	9	特にコメントはありません
榊山知佳	9	
佐藤美保	9	
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
佐々木禎仁	8	基本的には賛成です。重症化の評価をしっかりと行って、重度の症例のみ生後早期に HFO というのが現状ではないでしょうか。
宗像 俊	8	頭蓋内出血にも注意が必要との記載の追加はなくてもよいか。
北野裕之	8	空気漏出症候群だけでなく、循環管理についても注意喚起が必要。
益野元紀	8	
宇都宮剛	8	
山口解冬	8	IVHに関する記載も欲しい。
川戸 仁	8	
諫山哲哉	8	
渡辺達也	8	機材に関する部分なので-1としました。全国津々浦々に HFO はないのではないかと思います。(推奨の意味づけを考えると良いと思いますが、誤解を招く可能性もあるのではないかと思います)
村澤祐一	7	CQ13(pp20 L9)により異論はないです。
久保隆彦	7	
南宏次郎	7	HFO か SIMV かは、臨床現場ではかなり大きな違いであると思われる(HFO 管理に慣れているかどうか)。ルーチン HFO の CLD36 減少がかなりよい成績だが、日本での成績はどの程度なのでしょう。勝手なイメージですが、大雑把な欧米人の CMV 管理と、きめ細やかな日本人の管理とでは違うような気がします。
羽山陽介	7	その通りと考えますが、「生後早期」という部分が漠然としているように思います。
高見 剛	7	仮推奨 20 で人工呼吸管理では従圧式より従量式が薦められると言っています。HFO/HFJ と CMV とを比較した論文では、従圧式との比較になっているものと思います。従量式との比較がない時点で、HFO/HFJ を強く勧めるのは難しいのではないかと感じました。
中田裕生	7	
森崎菜穂	7	“早期”の定義が必要だと思います。26 週未満の超急性期では、(ルーチン HFO では IVH 増加が見られていることもあり)血圧変動・IVH や PVL 増加のリスクがあるため薦められないと思います。
垣内五月	7	臨床的には、しばしば HFO にのらない。
荒堀仁美	6	HFO の使用が奨められるが、対象の早産児に見合う HFO をすべての施設が持っているとは言えないため、「可能な限り」などの表現をいれてほしい。
大木康史	6	「慢性肺疾患の重症化が予想される早産児」とは何を指すのかが具体性を欠くため、推奨 20 や推奨

		24 との関連が問題となりやすいのでは？と感ずます。「重篤な呼吸障害を認める極低出生児」等ではいけないでしょうか？
宮田昌史	6	重症化が予想される場合がどのようなときか、少し迷う。肺を守る戦略での CMV との比較については述べる必要はない？
大城 誠	5	CLD 対策としては有効なのかもしれないが、IVH や air leak の問題を無視してよいのでしょうか？チューブが 2mm の場合、PPHN 合併例など臨床的に HFO で不安定となる症例もあります。
木原裕貴	5	IVH を予防するために SVR を参考にする施設が増えていると思われるが、その場合でも HFO による IVH 増加がないのかどうか、気になる。
高原賢守	5	ルチーン HFO が CLD や ROP に対して有効なのは理解しているが、重症 IVH が増えるかもしれないことに対して懸念する。HFO 時には循環管理が難しくなり特に脳循環が保たれているかどうかの検討が十分になされていないためルチーン HFO を推奨して日本で IVH が増加していかないかを強く危惧する。
下風朋章	5	CLD36 や ROP はリスク比で 10% 程度の改善で、IVH やエアリークなどの不利益が懸念されます。呼吸が苦手分野とする施設への推奨としては、その主な原因が HFO の不使用であれば、むしろ、全く管理方法の異なる、HFO の導入は困難に思います。
廣間武彦	3	適切に使用しないと HFO は副作用の点で危険です。HFO 呼吸器の日本での配備状況はどうなんでしょうか？
釜本智之	3	対象となる CLD の重症化が予想される児の定義が不明。生後早期から CLD の重症化は予想できるのか？レントゲンもしくは IgM で判断？
斎藤慎子	8*	出生後早期に HFO 管理を行なうことで、CLD、ROP、CLD あるいは死亡の有意な減少を認めていることから、空気漏出症候群の出現に注意しながら HFO の早期管理は奨められると考える。ただ、推奨文の中に critical question13 に関する「従来の換気方法との比較」や「短期・長期予後」についての記述がない。

### 【仮推奨 24】

蘇生後、人工呼吸管理が必要な早産児に対し、挿管して間欠的陽圧換気を行うよりも、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。

ただし、呼吸窮迫症候群の合併ないし、合併が予想される早産児では、挿管の上、早期にサーファクタントを投与して間欠的陽圧換気を行う。その後、呼吸障害が強くなければ、できるだけ早期に抜管して、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。



中央値:8

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章もわかり易いため賛成
須藤美咲	9	長期人工呼吸器管理によって、児の成長・発達に影響がある場合があり、新生児の成長・発達を援助する上で、可能な限り制限のない生活を送れるようにしてあげたいと考えるため
及川朋子	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
神田 洋	9	
荒堀仁美	9	経鼻式持続陽圧換気に関しては、N-DPAP がなくても、バブル C-PAP など利用ができるので、広く導入しやすく、奨められる。
北野裕之	9	
大木康史	9	
宮田昌史	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
中田裕生	9	
森崎菜穂	9	
白井憲司	9	特にコメントはありません。
樺山知佳	9	
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
佐々木禎仁	8	

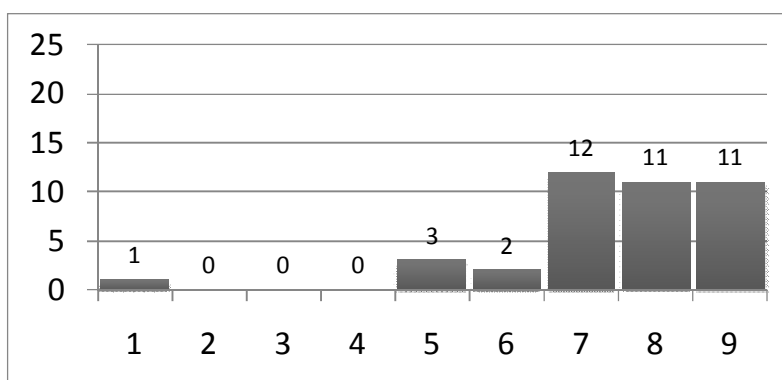
宗像 俊	8	早期の抜管とは、どのくらいの時期か主治医毎に解釈が異なる可能性がある。
盆野元紀	8	
羽山陽介	8	その通りだと考えます。
高原賢守	8	基本的には賛成だが、日本の多くの NICU では無理に早期抜管して経鼻式持続陽圧換気を行うことに対して、やや管理面で難しくなる可能性がある。NICU 医師や看護師の技量が不十分な施設では予後が悪くなる可能性は否定できないため。
宇都宮剛	8	
諫山哲哉	8	
渡辺達也	8	場合により誤解を生む可能性があります。ここに研究内でいう施設内での指導者が必要なのではないかと思います。
村澤祐一	7	抜管を失敗しないように、お医者さんの経験値や能力を設定した上でというのは難しいでしょうか？
南宏次郎	7	『その後、呼吸障害が強くなければ・・・抜管し CPAP』とあるが、サーファクタント追加投与を要するような呼吸障害も考えられる。推奨 18 との整合性に問題があるように思う。
大城 誠	7	おおよそは賛成する。しかし、在胎 22-24 週のようなきわめて未熟な児、SGA 児で胎便性イレウスのおそれがある児、仮死児、PPHN 合併児でも、同様な推奨をしてよいのか不安である。
垣内五月	7	CPAP で粘った場合気胸が増えてしまう可能性について言及が必要である
下風朋章	7	「早期のサーファクタント投与」の推奨と「可能な限りの nCPAP 施行」の推奨は相反する面があり、臨床への導入として難しく思われます。前半部分の推奨文として、< RDS の合併がない場合には、間欠的陽圧換気よりも、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。> の方が理解しやすいと思います。
久保隆彦	6	
廣間武彦	6	
河田宏美	5	週数の設定が必要では？
木原裕貴	5	強度の IUGR で MRI 発症が危惧され、腹部膨満を避けたい症例、鎮静をかける症例など一律には奨められないと思う。
釜本智之	5	上記文では気管内挿管が必要な呼吸障害が強い児に対しても挿管すべきではないように解釈されるのではないかと。また{できるだけ早期に抜管して}とあるが、サーファクタント投与後すぐ抜管なのか、適切にウィーニングした上での抜管なのか、わかりにくい。
佐藤美保	4	超低出生体重児では適切なサイズのプロングがない。また、鼻中隔損傷の可能性について言及するべきである。
斎藤慎子	5*	抜管早期からの経鼻式持続陽圧換気の有効性は多くの文献で根拠に基づくものであり賛成である。予防的 n-CPAP は選択的 n-CPAP/IPPV と比較し、CLD の増加を認めており、「呼吸窮迫症候群の合併ないし、合併が予想される早産児では」についても賛成できる。気になるのが、「ただし」、の後ですが、「早期からの CPAP 管理は挿管しての人工呼吸管理と比較して、「CLD」「CLDor 死亡」が有意に少ないにも関わらず、「呼吸窮迫症候群の合併ないし、合併が予想される早産児」に対し、挿管管理を行い、悪化が見られてから CPAP に移行する意図が分かりませんでした。「呼吸窮迫症候群の合併ない



し、合併が予想される早産児では、挿管の上、早期にサーファクタントを投与し、その後、気胸に留意しながら n-CPAP 管理を行なう」というのはどうでしょうか。

### [仮推奨 25]

抜管後は、酸素投与のみよりも、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。



中央値:8

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章もわかり易いため賛成
及川朋子	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
北野裕之	9	
大木康史	9	
宮田昌史	9	
山口解冬	9	
中田裕生	9	
白井憲司	9	特にコメントはありません
樺山知佳	9	
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
大槻克文	8	
神田 洋	8	
荒堀仁美	8	「5cmH2O 以上」といれるほうが良い。

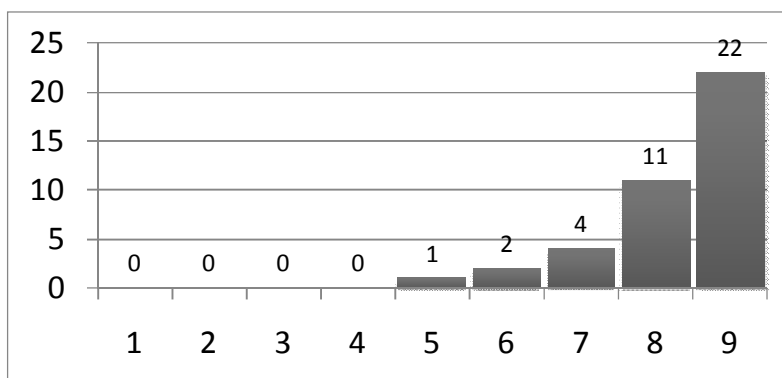
盆野元紀	8	
高見 剛	8	軽度の呼吸症状を呈する児では、体動などにより経鼻式持続陽圧換気での管理が難しい時があります。児のストレス等を考慮すると、少量の酸素での管理の方が良ときもあるのではないかと感じました。
宇都宮剛	8	
下風朋章	8	早期抜管を成功させるためには、nCPAP が必要ですので賛成です。仮推奨 24 の後半部分<呼吸障害が強くなければ、できるだけ早期に抜管して>を付け加えたほうが理解しやすく思います。抜管が遅延すれば、酸素すら必要なくなる可能性があります。
渡辺達也	8	週数の進んだ中に必要のない患者さんもいるので-1にしました
村澤祐一	7	CQ15(pp25 L30)により、「早産児全例ではない」ことを加筆してはいかがでしょうか。
須藤美咲	7	経鼻式持続用圧換気のほうが、CLD を減少させることができるとされているが、N-CPAP、N-DPAP の管理では、皮膚損傷や鼻の変形などのリスクが高く、現場でも悩みの種である。児が苦痛に感じることもあるということを医師にも知っていて欲しいと感じることがある。
南宏次郎	7	
佐々木禎仁	7	体重、在胎週数、人工換気期間などにもよりますが、基本的には賛成です。
廣間武彦	7	
宗像 俊	7	鼻の損傷の問題がなければ奨められる。
大城 誠	7	早産児を対象としているのでしょうか。成熟児、仮死児、無呼吸児での抜管後も推奨されるのでしょうか。
木原裕貴	7	5cm 以上の PEEP との記載はいりませんか？
羽山陽介	7	抜管後、多くの場合が多呼吸や陥没呼吸があるため CPAP を必要とすると思いますが、あくまで、「抜管時の症状を見て判断し、(呼吸障害があれば)積極的に CPAP を使用することが奨められる」と方が良いのではないのでしょうか。デバイスの数などに限りある施設もあると思います。
高原賢守	7	
垣内五月	7	不要な場合がある。鼻粘膜の損傷を無視できない。一律 CPAP とすべきでないと感じる。
諫山哲哉	7	
川戸 仁	6	鼻損傷の合併等も考慮すると、安定していれば酸素投与のみの方が望ましいと思います
森崎菜穂	6	病態が RDS 治療後であり、かつ early extubation のような治療を行っている、もしくは抜管後にアプニアが予想されるのであれば賛成です。(児の病態、また抜管時期によると思います)全例に施行すると、「予防的CPAP」となり予後の悪化に繋がるのではと思います。
河田宏美	5	週数や呼吸状態によるのでは？
石川 薫	5	対象患者により異なると思われる
佐藤美保	5	CPAP 圧について言及しなくても良いか？「酸素投与のみで呼吸状態が悪化した例のみ CPAP を開始する」としてはどうか？
釜本智之	1	n-DPAP による鼻の炎症や鼻(顔)の変形を経験しているので、n-DPAP といえど、必要ないなら避け

		るべきであると考え。
斎藤慎子	9*	根拠にもとづくものであり、強く賛成です。

#### 4. 未熟児動脈管開存症と脳室内出血の予防

##### 【仮推奨 26】

未熟児動脈管開存症を予防するために、生後早期にインドメタシンを投与することは奨められる。ただし、動脈管閉鎖術の施行能力、在胎週数・出生体重毎の症候性動脈管開存症や脳室内出血の発症率などを、各施設で評価した上で、投与適応を検討することが大切である。



中央値:9

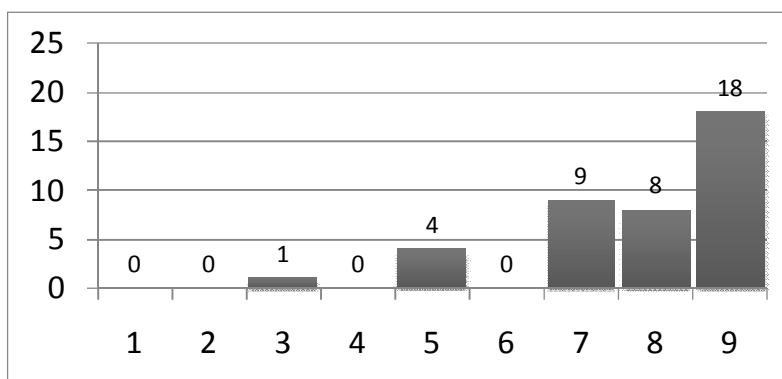
パネリスト	賛成度	コメント
須藤美咲	9	
河田宏美	9	
及川朋子	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
林 和俊	9	
廣間武彦	9	
宗像 俊	9	
荒堀仁美	9	長期的予後については改善が認められておらず、一律には奨められないため、各施設での検討は妥当と考える。
北野裕之	9	

大木康史	9	
羽山陽介	9	その通りだと考えます。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
森崎菜穂	9	
樺山知佳	9	
下風朋章	9	予防投与は一部の治療不要な児を投与することになるので、一律の予防投与は避けられるべきと思います。一方で、症候性動脈管の頻度は施設毎に異なり、頻度の多い施設では、入院した児の全体の有益性を考慮して、予防投与も正当な判断と思います。
諫山哲哉	9	
當間紀子	8	
小澤未緒	8	科学的根拠があり、文章もわかり易いため賛成
岡崎弘美	8	
佐々木禎仁	8	
大城 誠	8	「ただし～」の文言は大切と思います。ほかにも PPHN 合併例の頻度、母体への陣痛抑制剤の種類と量、絨毛膜羊膜炎の頻度、など、動脈管開存症へ影響する因子は施設で様々です。もちろん、科学的根拠となる研究は、これらを無視しても有効であったわけですから、賛同はします。
神田 洋	8	
盆野元紀	8	
中田裕生	8	
白井憲司	8	どのような状態で投与すべきでないかへの言及があったほうがよいと思いますが、おおむね賛成です。
垣内五月	8	投与適応の設定によっては不要な群に投与する可能性がある。
渡辺達也	8	
村澤祐一	7	推奨部分の「27週 600～死亡した症例が有為に減少していた。ことを考慮し、」と加筆してはいかがでしょうか。
久保隆彦	7	
木原裕貴	7	投与基準週数、体重についての記載があったほうが良いと思われるが、この書き方でもよい。
宇都宮剛	7	
佐藤 尚	6	「未熟児」とひとくくりに表示するのは問題があるのではないのでしょうか。中でも比較的週数の進んだ児では、インドメタシンが不必要な場合も少なくないと思われます。具体的な週数、体重に言及できないのであれば、「より未熟性が強いと思われる児」などの表現を入れてはどうでしょうか。

佐藤美保	6	実際にはインドメタシン投与により乏尿、腎不全をきたす例をしばしばみるので、安易な予防投与は避けるべきでは？
釜本智之	5	各施設で検討するのであれば、「標準的治療」とは言えないのではないか？
斎藤慎子	9*	生後早期にインドメタシンを予防的に投与することは奨められる。出生体重が小さい児ほどメリットが大きく、賛成である。

### 【仮推奨 27】

未熟児動脈管開存症予防のために、インドメタシンで予防投与を行う場合、生後 **6** 時間以内に **0.1 mg/kg/dose** を、**6** 時間の持続静注により投与することが奨められる。動脈管の閉鎖が得られない場合、**24** 時間毎に **3** 回までの投与を考慮する。



中央値:8

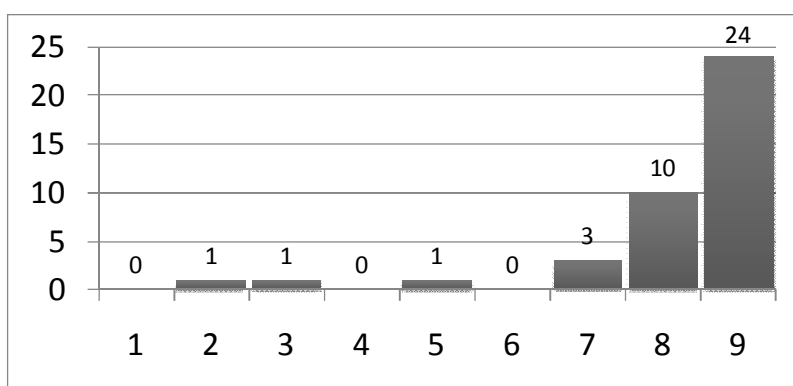
パネリスト	賛成度	コメント
河田宏美	9	
及川朋子	9	
大槻克文	9	
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	
神田 洋	9	
荒堀仁美	9	NRN Japan の研究の推奨でよい。
北野裕之	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	

山口解冬	9	
川戸 仁	9	
森崎菜穂	9	
釜本智之	9	当院でも 27 週 800g 未満の児に予防投与をおこなっているが、24 週から 27 週において動脈管の閉鎖と循環の安定が得られている。ただし 22 週、23 週においては効果が乏しい。
下風朋章	9	現時点では、検証された実績のある治療方法であり賛成します。
諫山哲哉	9	
當間紀子	8	ぜひ持続静注で、時間をかけての投与をお願いします。
岡崎弘美	8	
石川 薫	8	
佐々木禎仁	8	
益野元紀	8	
中田裕生	8	
垣内五月	8	予防投与中に、症候性 PDA となり、治療的投与に切り替えなくてはならないケースを経験する。
渡辺達也	8	予防+治療で計 4 回投与となると、添付文書と異なる点のみ気になりました。
村澤祐一	7	推奨自体には異論がないのですが、当該 CQ に対することに対してかどうかが少し疑問に思います。
久保隆彦	7	
南宏次郎	7	投与時間の限定にやや疑問を感じる。少し幅をもうけてもいいような気もするが、現時点でのエビデンスとしては納得。
廣間武彦	7	
大城 誠	7	ほかに根拠となる方法がないのであれば賛同します。予防投与である以上、なるべく副作用の少ない方法を選択すべきと考えます。したがって、より少量で、時間注入が望ましいと思います。
大木康史	7	投与時間まで推奨を付けるのは難しいと思われます(推奨 30 との関連を含めて)。
羽山陽介	7	1 回目のインドメタシン使用後に PDA がある場合、日齢 1、2 に追加投与する 2 回のインドメタシンの投与量や投与速度については言及しないのでしょうか。0.2mg/kg を使用しても良いのではないかと考えますが、いかがでしょうか。
白井憲司	7	特にコメントはありません
樺山知佳	7	生後6時間以内は早すぎないか？また、6時間持続静注は世界的にみても standard ののか？
小澤未緒	5	推奨自体には賛成であるが、投与方法についての記載が誤解を生じる可能性がある。生後 6 時間以内に～を、6 時間の持続静注を終了することは不可能であるため、生後 6 時間以内に～を、6 時間の持続静注を開始するとした方がよいのでは。
須藤美咲	5	判断できませんでした
林 和俊	5	根拠となるデータが少なすぎるのではないか
宇都宮剛	5	二十四時間ごとに三回まで持続投与をつづけるべきかどうかわからない。
佐藤美保	3	質の高い臨床研究を蓄積した上で推奨を作成すべきである。

斎藤慎子	5*	未熟児動脈管開存症予防のために、インドメタシンで予防投与を行なうことは有効であるが、その方法については根拠がなく、(NRNJapan の研究の質がよくわからないが、)現時点では乏尿などデメリットにつながる投与方法ではないため、当面の対策として、研究背景を家族に十分に説明し、NRNJapan の方法を使っていくことが最善と考える。
------	----	---

### [仮推奨 28]

未熟児動脈管開存症に対する予防的インドメタシン投与時には、投与回数を問わず少なくとも尿量と血清クレアチニン値はモニタリングすべきである。



中央値:9

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も簡潔であるため賛成
須藤美咲	9	使用する薬剤の管理として、作用副作用を把握し、モニタリングしていく必要は十分にあると思うため
河田宏美	9	
及川朋子	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	
荒堀仁美	9	必要なことであり、推奨される。
北野裕之	9	
大木康史	9	
盆野元紀	9	
羽山陽介	9	その通りだと考えます。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	

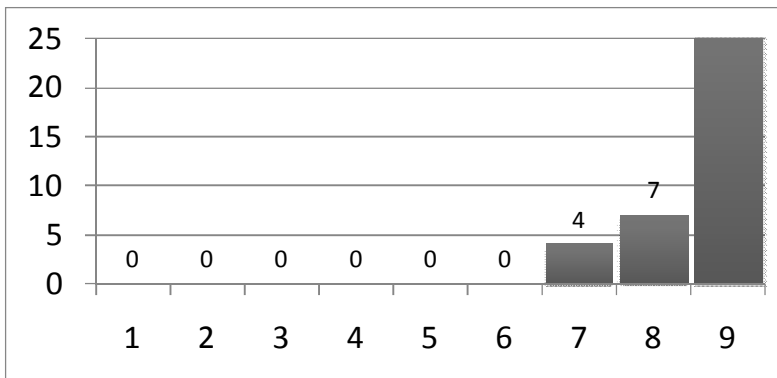
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
中田裕生	9	
森崎菜穂	9	
釜本智之	9	必要であるが、新生児(低出生体重児)の Cr 値の正常範囲の理解や、投与終始する尿量や Cr 値の設定はどうするのか？
佐藤美保	9	
垣内五月	9	
下風朋章	9	副作用の観察として必要な項目と思います。
諫山哲哉	9	
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
廣間武彦	8	
神田 洋	8	
高見 剛	8	超早産児では、採血量の問題もあるため、クレアチニン値に関しては、必ずしも必要ないのではないかと感じました。
宇都宮剛	8	
白井憲司	8	尿量・クレアチニン値は確認する必要があると思います。その他有意差は認めないものの消化器症状・出血傾向などの所見も確認する必要はないのでしょうか？
樺山知佳	8	「少なくとも」は最低条件を表すが、Cre 値まで最低条件とするのはいきすぎているか？「少なくとも尿量、可能な限り Cre 値を」といったところか。
渡辺達也	8	すべきである、という文章と採血量が気になりました
村澤祐一	7	特に異論ありません。
南宏次郎	7	血ガスの機械で Cr が測れないものもある。採血量を減らす意味でも、『すくなくとも尿量のモニタリングを行い、尿量減少を認める場合にはクレアチニン値のモニタリングもすべきである』としてはどうか。
佐々木禎仁	7	賛成ですが、血清クレアチニンは頻回にはみていません。
林 和俊	5	仮推奨 31 の治療的投与時と推奨されるモニタリング項目が異なる
大城 誠	3	インドメタシン投与にかかわらず、生後数日でクレアチニン値が上昇することはある。クレアチニン値測定をルチーンとすると採血量への影響が危惧される。クレアチニン値が治療指針とならないならば、「モニタリングすべき」ではなく、「留意する」に表現をとどめておいたほうが現実的では？
木原裕貴	2	臨床的意義に乏しいのであれば投与中のクレアチニンのモニタリングは必ずしも必要ないのではないですか。採血量も増えますし。
斎藤慎子	5*	インドメタシン投与時には、尿量減少と血清クレアチニン値の上昇が見られるため、モニタリングすべきである。しかし、仮推奨 31 を見ると、尿量の減少、血糖値、血清ナトリウムの低下、加えて壊死性腸



	炎の兆候は少なくともモニタリングすべきと考える。仮推奨の内容としては、全て記載すべきと考えます。
--	--

**【仮推奨 29】**

症候性未熟児動脈管開存症に対する初期治療として、インドメタシン投与は経過観察(インドメタシン投与以外の内科的治療)よりも奨められる。



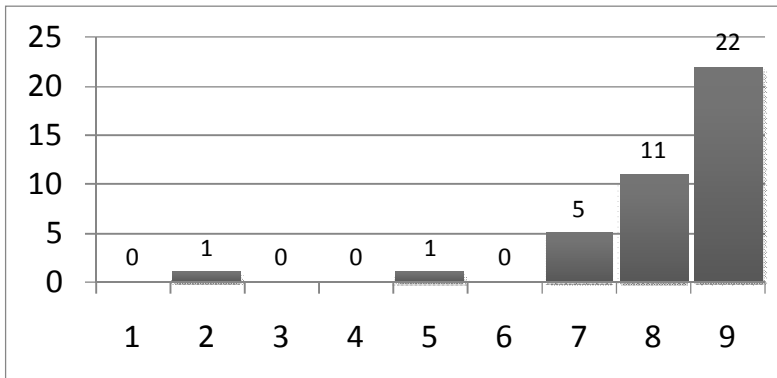
中央値:9

パネリスト	賛成度	コメント
須藤美咲	9	
及川朋子	9	
久保隆彦	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	手術可能な施設の問題、手術に伴う親の精神的な負担、医療費の問題を考えれば、すべての施設で行えるインドメタシン投与を行うべきと考える。
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
廣間武彦	9	
宗像 俊	9	
神田 洋	9	
荒堀仁美	9	強く推奨される。
北野裕之	9	
大木康史	9	
盆野元紀	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。

宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
中田裕生	9	
森崎菜穂	9	
樺山知佳	9	
釜本智之	9	実際は症候化する前に、心エコーで評価して投与すべきではないか。
佐藤美保	9	「水分制限」を前提として入れるべき。
下風朋章	9	現時点でもっとも普及した治療で異存はないと思います。
諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	
當間紀子	8	
河田宏美	8	全身状態によるのでは？
岡崎弘美	8	
佐々木禎仁	8	
宇都宮剛	8	
白井憲司	8	インドメタシン投与は他の内科的治療も併用して行うというニュアンスがあってもよいかと思いますが、おおむね賛成です。
垣内五月	8	治療による副作用への留意が必要である。
村澤祐一	7	CQ19(pp9 L13)により異論はありません。
小澤未緒	7	文中の()は必要ないのでは。
大城 誠	7	添付書に禁忌例が記載されているので、「禁忌例を除いて」などの条件はいると思うのですが。
羽山陽介	7	インドメタシンを使用できない場合(NEC のリスクが高いとき、既に連続 3 回使用している場合など)は、手術を選択する、というオプションもあると思いますが、推奨文に組み込む必要はないでしょうか。
斎藤慎子	9*	手術の必要性を低下させる意味でも強く奨める。

### [仮推奨 30]

症候性未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与は、**0.1-0.2 mg/kg/回**を**12.24 時間毎に連続 3 回**までの静脈内投与が奨められる。



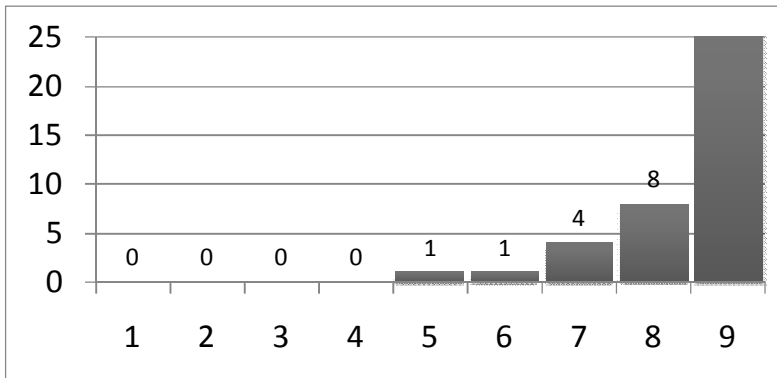
中央値:9

パネリスト	賛成度	コメント
及川朋子	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	
北野裕之	9	
盆野元紀	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
中田裕生	9	
森崎菜穂	9	
樺山知佳	9	
釜本智之	9	当院では投与時間は1から2時間で投与している。
佐藤美保	9	
下風朋章	9	科学的根拠、日本の保険適用を含めて最も推奨される治療と思います。
諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	
當間紀子	8	ぜひ3回までで止めてください。
河田宏美	8	

岡崎弘美	8	
佐々木禎仁	8	
廣間武彦	8	
大城 誠	8	4 回以上で壊死性腸炎が増加する科学的根拠があるので、3 回までとするのは妥当である。ただ、この文言であると、閉鎖しても一律 3 回投与すべきと解釈されます。
荒堀仁美	8	「急速静注法をさけたほうがよい」はあったほうがよいと思われる。
大木康史	8	急速静注を避けることについては文に含まなくてよいのでしょうか？ 推奨 27 で投与時間まで言及されている点と解離が大きいので現場が迷わないでしょうか。
宇都宮剛	8	
白井憲司	8	投与時間に関して、「急速静注は奨められない」とのコメントを入れたほうがよいのではないのでしょうか？
垣内五月	8	もう少し高容量や回数を増やさざるを得ない場合を経験します
村澤祐一	7	「科学的根拠のまとめ」分から解釈すると、他の病気の発症を考慮するための文言が必要ではないでしょうか？
須藤美咲	7	判断できませんでした
久保隆彦	7	
神田 洋	7	施設により ligation に速やかに移行できるかによる。3 回までと制限する必要があるのか？
羽山陽介	7	3 回投与後、次のケル開始するまでの経過観察時間はどれくらいでしょうか？ インダシンを 24 時間ごとに 3 回投与後、次回ケルとして、また 24 時間後にインダシン開始した場合、4 回連続投与とカウントされると思いますが、また、最も投与量を多くする「0.2mg/kg/回を 12 時間毎に 3 回使用する」という方法は、投与量が多い印象があり、NEC のリスクが高まらないか危惧されます。
林 和俊	5	
小澤未緒	2	静脈内投与に関する記述が不十分。何時間かけて投与すべきなのか記載が必要。
斎藤慎子	7*	時期、量、経路、時間については、根拠のある研究がない。つまり、回数についてみれば、4 回以上の場合に NEC の発症の増加があるという報告もあり、ゆえに「3 回」となっているのは、現状としては最善の方法というしかない。

### 【仮推奨 31】

症候性動脈管開存症に対するインドメタシン投与時には、投与回数を問わず少なくとも尿量、血糖値、血清ナトリウム値はモニタリングすべきである。



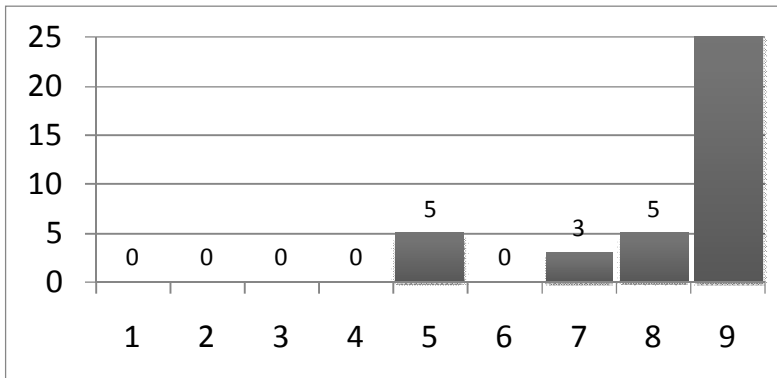
中央値:9

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	文章がわかりやすく、賛成
及川朋子	9	
久保隆彦	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
佐藤 尚	9	
神田 洋	9	
荒堀仁美	9	強く推奨される。
北野裕之	9	
大木康史	9	
盆野元紀	9	
木原裕貴	9	クレアチニン以外のこれらの項目はモニタリングすべきと思われる。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
中田裕生	9	血清クレアチニン値もモニタリングしたほうがいいのではないかと。
森崎菜穂	9	
釜本智之	9	
佐藤美保	9	
垣内五月	9	
下風朋章	9	予測される副作用なので賛成です。

諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	すべきであるという表現のみ気になりました
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
廣間武彦	8	
宗像 俊	8	仮推奨 28 にもあるが、数日単位で経過をみることもあり、Cr の加えたらどうか。
大城 誠	8	クレアチニン値と異なり、極少量の採血量でこれらの情報を得ることができる。低血糖やナトリウム異常は神経学的予後に影響しうるので、モニタリングすべきと判断します。
宇都宮剛	8	
白井憲司	8	クレアチニン値も加えたほうがよいと思います。また、血糖値・ナトリウム値に関しては「投与後 1-2 日はモニタリングすることが望ましい」旨のコメントがあってもよいのではないのでしょうか。
樺山知佳	8	
村澤祐一	7	推奨には異論がないのですが、GQ21 内の仮推奨の本項目と次項 32 は症例の違い以外に何か別にする意図はあるのでしょうか？なければまとめてもいいかと思います。
須藤美咲	7	「投与回数を問わず」、とすると、「投与した場合、少なくとも」という意味でしょうか。文章が捉えられませんでした。
河田宏美	7	
佐々木禎仁	7	賛成ですが、血清クレアチニンは頻回にはみていません。
羽山陽介	6	仮推奨 28 と分ける必要性はあるのでしょうか？
林 和俊	5	予防的投与のモニタリング項目と異なるのか
斎藤慎子	5*	仮推奨 28 にも記載したが、「少なくとも」という記載ではなく、インドメタシン投与時には、尿量減少と血清クレアチニン値の上昇が見られ、尿量の減少、血糖値、血清ナトリウムの低下、加えて壊死性腸炎の兆候は少なくともモニタリングすべきと考える。仮推奨の内容としては、全て記載すべきと考えます。

### 【仮推奨 32】

未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与時には投与回数を問わず壊死性腸炎・消化管穿孔の腹部膨満・血便・胆汁様胃液吸引・腹壁色の変化などの症状や超音波検査・X 線写真での腸管壁内ガス像・門脈内ガス像・腹腔内遊離ガス像などの所見を一両日中は注意して観察すべきである。



中央値:9

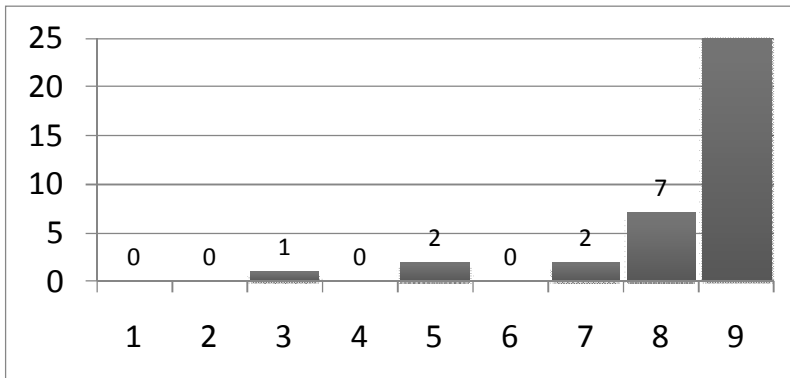
パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	推奨グレードは低いですが、推奨文としてこの項目を挙げる事に賛成
及川朋子	9	
久保隆彦	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	
大城 誠	9	インドメタシン投与にかかわらない注意事項であるので、当然賛成する。
神田 洋	9	
荒堀仁美	9	強く推奨される。
北野裕之	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
中田裕生	9	一両日中と期間を強調したほうがいいのか？
森崎菜穂	9	
白井憲司	9	特にコメントはありません
樺山知佳	9	
釜本智之	9	賛否両論であるが、当院ではインドメタシン投与後 48 時間までは経腸管栄養は中断している。

佐藤美保	9	
諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	
當間紀子	8	
佐々木禎仁	8	
宇都宮剛	8	
垣内五月	8	消化管副作用への留意は必要であるが、腹部 X 線・超音波が連日必要とは言えない。一両日中とあるが、遅れて NEC と診断される場合もある。
下風朋章	8	「一両日中」を超えての観察が必要と思われるが、少なくとも「一両日中は」必要と思いました。
村澤祐一	7	推奨には異論がないのですが、CQ21 内の仮推奨の本項目と次項 32 は症例の違い以外に何か別にする意図はあるのでしょうか？なければまとめても良いかと思えます。
大木康史	7	壊死性腸炎・消化管穿孔の所見に注意が必要であると記載するのみでも良いかと思えますが
羽山陽介	7	「一両日中」で十分かどうか、不安が残ります。
須藤美咲	5	判断できませんでした。リスクがある場合には、投与時に限らず注意深く観察をします。投与時は、と主張するならば、投与時は・・・一両日中は特に注意して観察するべきとした方がより注意して観察する必要があると感じ取れるように思います。
河田宏美	5	インダシンの副作用が、一両日中でおさまるものなのか？児への侵襲が少ない観察は続ける必要があるのでは？検査は必要時のみではいけないのか？
岡崎弘美	5	一両日という表現が適当であるか疑問に感じるが、他に適当な表現が見当たらない。
廣間武彦	5	超音波・レントゲンのコメントはいらぬか？
盆野元紀	5	
斎藤慎子	5*	下線の部分「消化管穿孔の腹部膨満・血便・胆汁様胃液吸引・腹壁色の変化などの症状や超音波検査・X 線写真での腸管壁内ガス像・門脈内ガス像・腹腔内遊離ガス像などの所見を一両日中は注意して観察する」という根拠が見当たらないため、判断できず、推奨できない。

### 【仮推奨 33】

未熟児動脈管開存症において、循環、呼吸、栄養状態、腎機能、胸腹部 X 線および超音波検査所見などを指標とし、①経過観察、②内科的治療(水分制限、インドメタシン投与など)の禁忌・効果・副作用、③施設毎の手術の経験・問題点を、継続的に天秤にかけての手術適応の決定を奨める。





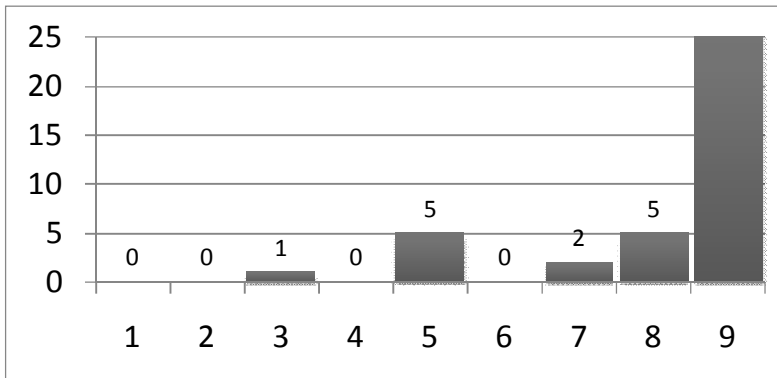
中央値:9

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	推奨グレードは低いですが、推奨文としてこの項目を挙げる事に賛成
及川朋子	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	
大城 誠	9	一律的な表現ではないので、とくに反対する理由はない。将来的に手術適応が標準化できるとよいですね。
神田 洋	9	
北野裕之	9	
大木康史	9	
盆野元紀	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
羽山陽介	9	その通りだと思います。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	具体的に記載されわかりやすい
中田裕生	9	
森崎菜穂	9	
白井憲司	9	手術時期の決定はとても困難なため、ガイドラインで一律に設定することは難しいと思います。慎重な判断を求めるための推奨文であり問題ないと思います。

榊山知佳	9	
佐藤美保	9	
垣内五月	9	根拠はないがそうするしかない。
下風朋章	9	手術可能な施設かによって、適応も大きく異なると思います。均一な医学的な適応の推奨は難しく思われ、妥当な推奨と思います。
諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	すぐには直せませんが、もう少しこなれた文章にならないかなと思いました。
當間紀子	8	
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
佐々木禎仁	8	
廣間武彦	8	
荒堀仁美	8	「天秤にかける」というのは二つのもの、対立するものを比較するときになるので、継続的に「比較し」でよいと思う。
宇都宮剛	8	
村澤祐一	7	異論ありません。どの病気でも誰でも同じだと思うのですが、「天秤」の他に適当な文言に変えた方が良いとは思いますが。
久保隆彦	7	
林 和俊	5	推奨グレード C
釜本智之	5	各施設で検討するのであれば、「標準的治療」とは言えないのではないか？
須藤美咲	3	施設毎の手術の経験・問題点を、継続的に天秤にかけて・・・となると、なんだかガイドラインの文章として疑問を感じます。ガイドラインなのに、各施設にゆだねられているということのように受け取りました。
斎藤慎子	9*	手術適応の決定には、症状の観察はもちろん、当該施設の治療成績が不可欠であり、施設ごとの検討は必要と考える。

### 【仮推奨 34】

未熟児動脈管開存症による心不全があり、壊死性腸炎や腎不全を合併した状況では、施設毎の手術に関わる総合的リスクを考慮した上で、迅速に手術決定することを奨める。



中央値:9

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	推奨グレードは低いですが、推奨文としてこの項目を挙げる事に賛成
及川朋子	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
佐藤 尚	9	
廣間武彦	9	
宗像 俊	9	
大城 誠	9	仮推奨 33 と同じ
神田 洋	9	
荒堀仁美	9	強く推奨される。
北野裕之	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
羽山陽介	9	その通りだと思います。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
中田裕生	9	
森崎菜穂	9	
白井憲司	9	腎不全・心不全を合併した状態では内科的治療を行うことが困難な場合もあり、素早い判断が必要と思われる。
樺山知佳	9	
佐藤美保	9	

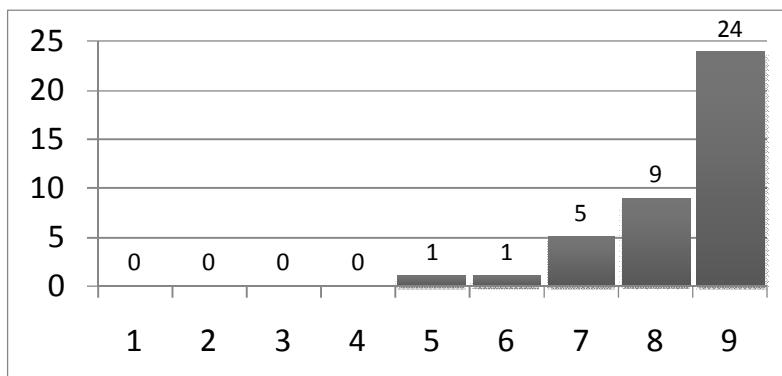
垣内五月	9	根拠はないがそうするしかない。
下風朋章	9	仮推奨 33 と密接な関連がありますが、とりわけ、手術が出来ない施設で、無理な内科的治療を延長することは好ましくなく、搬送を含めた手術適応の判断は重要と思われるので、賛成です。
諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	消化管穿孔のみの場合や腎不全の定義が若干気になりました。
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
佐々木禎仁	8	
宇都宮剛	8	
村澤祐一	7	CQ22(pp19 L13)記述の通りだと思いますので、異論ありません。
盆野元紀	7	Inoperative ならば内科的治療(利尿剤)を優先
河田宏美	5	予後がいいなら手術決定も考慮すべきだが、ターミナルへ移行する段階であるならば手術をする必要性があるのか疑問
大槻克文	5	
林 和俊	5	推奨グレード C
大木康史	5	手術適応に付いては仮推奨 33 の文章で臨床上十分なように思われるのですが、...
釜本智之	5	各施設で検討するのであれば、「標準的治療」とは言えないのではないか？
須藤美咲	3	33と同様です。施設ごとのリスクを考慮したうえで決定となると、ガイドラインとしてふさわしいのかと疑問に思ってしまったため3にしました
斎藤慎子	9*	異論なし

### 【仮推奨 35】

インドメタシン抵抗性の晩期未熟児動脈管開存症および再開存例に対し、科学的根拠のある治療方法はない。よって以下の項目について検討を行い、方針を決定することを奨める。

- ・ 治療介入の必要性は肺血流量の増加、体血流量の減少、心不全の重症度を評価する。
- ・ 方針は、①経過観察、②シクロオキシゲナーゼ 阻害薬の継続、③動脈管閉鎖術のいずれかを選択する。
- ・ 肺血流量増加による呼吸障害、水分制限を必要とする心不全、体血流量減少による乏尿や腎機能異常などの症状を認めない場合は慎重な経過観察を奨める。
- ・ 肺血流量増加のため呼吸管理を必要とする場合、心不全のため水分制限を必要とする場合、体血流量減少のため乏尿ならびに腎機能異常を認める場合にお

いて、シクロオキシゲナーゼ阻害薬の使用により副作用を生じる場合は速やかに動脈管閉鎖術を決定することを奨める。



中央値:9

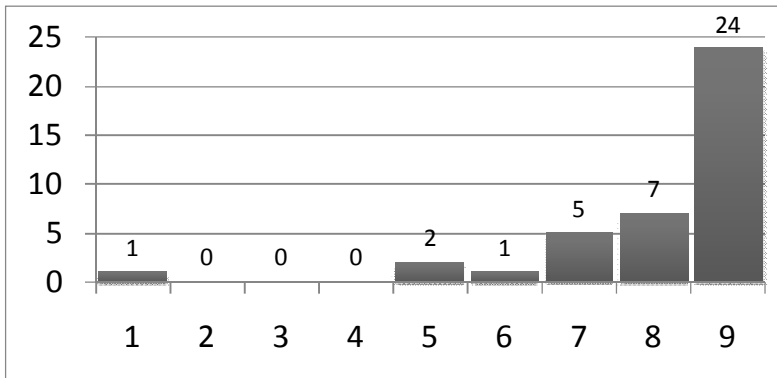
パネリスト	賛成度	コメント
及川朋子	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
林 和俊	9	推奨グレードC
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	
大城 誠	9	仮推奨 33と同じ
神田 洋	9	
荒堀仁美	9	強く推奨される。
北野裕之	9	
羽山陽介	9	その通りだと思います。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	具体的に記載されわかりやすい
中田裕生	9	
森崎菜穂	9	
白井憲司	9	児の状態を十分把握し管理する必要がある、推奨文は適当と考えられます。
樺山知佳	9	
釜本智之	9	上記については賛成であるが、晩期の PDA だけではなく、初期の PDA についても同じことが言えるの

		ではないか？
佐藤美保	9	
下風朋章	9	動脈管の程度は様々であるので、基本方針の提示として適切と思います。
渡辺達也	9	以前よりもう少しこなれた日本語にならないかなと思っていました、、、
當間紀子	8	
小澤未緒	8	推奨グレードは低いが、推奨文としてこの項目を挙げる事に賛成
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
佐々木禎仁	8	
盆野元紀	8	
宇都宮剛	8	
諫山哲哉	8	
村澤祐一	7	CQ22(pp22 L8~L20)までのとおり異論ありません。
廣間武彦	7	
大木康史	7	「水分制限」とする基準が各施設の目標水分量の設定等により異なる可能性が高く、どこからを水分制限とするかが曖昧な様に思います。
木原裕貴	7	体血流減少の症状としては腸管血流不良に伴う経管栄養不良もあると思いますが、いかがでしょうか。
垣内五月	7	体重増加が進まない場合も治療・手術適応に加えるべきではないでしょうか
大槻克文	6	
須藤美咲	5	判断できませんでした。
斎藤慎子	9*	現状、根拠のある文献のない中で、現場が倫理的にも最善の方法を検討していきやすいのではないかと感じた。

## 5. 栄養管理

### 【仮推奨 36】

極低出生体重児を母乳で育てることは奨められる。



中央値:9

パネリスト	賛成度	コメント
及川朋子	9	
大槻克文	9	
南宏次郎	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	施設ごとにもらい母乳を行うか、母子分離による母乳の入手困難など差が大きい可能性がある。
大城 誠	9	人工乳が奨められる利点が証明されないかぎり、根拠の有無に左右されずに母乳で育てることに異論はない。しかも、極低出生体重児に限定したこともないですね。
神田 洋	9	
北野裕之	9	
大木康史	9	この推奨文は栄養としての母乳を与える事に付いての記載なので、「母乳で育てる」でなく「母乳で栄養する」あるいは「母乳を与える」はどうでしょうか
盆野元紀	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
中田裕生	9	
白井憲司	9	母乳分泌が悪い場合にもらい乳が奨められるのでしょうか？その点に関するコメントがあればなおいいと思います。
釜本智之	9	母児愛着形成の面でも、母が児に母乳をあげられる充実感や達成感が得られる一方で、母乳が出ない母にとっては苦痛を感じると思われる。母乳を推進していくためには新生児科、産科もふくめ施

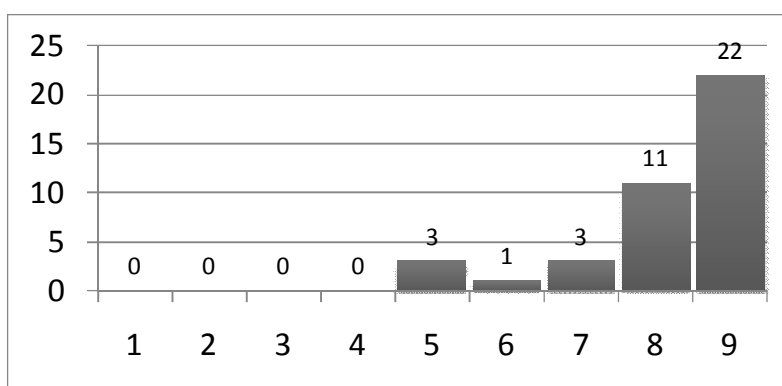
		設全体でのフォローが必要である。
佐藤美保	9	
下風朋章	9	母乳が十分に得られるかなどの問題はあるが、そのような背景を除いて、＜母乳で育てることは奨められる＞は適切な推奨と思います。
諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	
岡崎弘美	8	
佐々木禎仁	8	
廣間武彦	8	
羽山陽介	8	「極低出生体重児の経腸栄養は、人工乳に比べて母乳(もしくは混合)を優先することが奨められる」でも。
宇都宮剛	8	
樺山知佳	8	育てる→栄養するが better か
垣内五月	8	母乳育児の効果は認めるべきであるが、授乳が禁忌である場合にも配慮が必要である。
村澤祐一	7	当該項目については科学根拠がなくても、人間本来のものであると思いますが、強調すぎると母乳が出ない母親には精神的負担がでてくるので、それを考慮して頂けるとよいです。
久保隆彦	7	
石川 薫	7	
荒堀仁美	7	母乳で育てることが奨められるのは言うまでもないが、もらい乳をしている施設、していない施設でも差があり、「可能な限り」といれるほうがよい。また、早期から搾乳して母乳分泌を促す方法も明記すべきと考える。
森崎菜穂	7	文体からは”母乳のみで育てたほうが良い”(ミルクは禁止)ととらえることができるがこれには反対です。推奨文のように、”より長くより多く母乳を使用する方がよい”の意味であれば強く賛成です。
當間紀子	6	強く奨めたいのはやまやまですが、なかなか科学的根拠が得られにくい上に、母乳の出がよくない母親にとってはかなりの心理的負担になります。今では、NICU の子どもはみんな「もらい乳」をし合った仲間だと、母親同士で笑いあっていますが、当時はそれを知らずに、かなりのプレッシャーでした。精神的な配慮については充分ご承知とは思いますが、こうしたこともご配慮いただくと有り難いです。
須藤美咲	5	長期的成長・発達予後改善を母乳栄養の利点とする科学的根拠は不十分とされているが、母乳栄養による利点も多く報告されている。母子間の関係を築くためにも極低出生体重児以外にも勧めていきたいもので、この文章に対して賛成も反対もできませんでした。
河田宏美	5	早期母乳栄養の開始、持続は必要と思う。しかし、育てるという言葉のイメージが母乳のみの栄養を行うという意味にも取れるため表現が分りにく感じた。
小澤未緒	1	推奨には賛成ですが、極低出生体重時に限定しているのはなぜですか。



斎藤慎子	9*	母乳で育てることのメリットは賛成だが、日本では、現在、母乳育児を取り入れている病院(赤ちゃんに優しい病院)が少ないため、しっかりとメリットを医療者に伝えるために「栄養学的、免疫学的、社会的な利点、母体への利点を踏まえ、母乳で育てることは奨められる」という記載がよいと考える。
------	----	---

### 【仮推奨 37】

全身状態や消化管運動の評価に基づき、生後早期からの経腸栄養を開始することは奨められる。



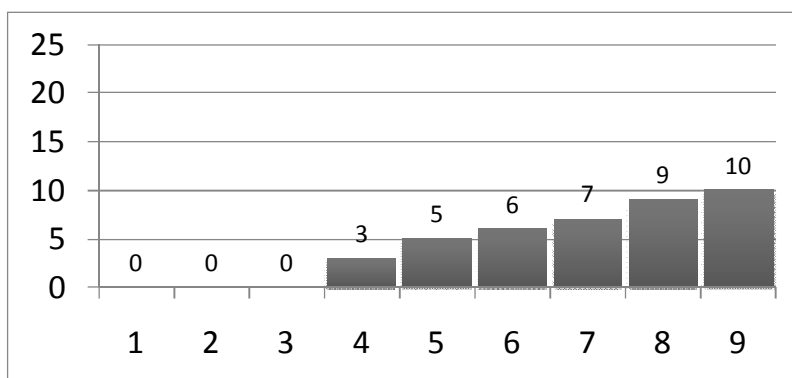
中央値:9

パネリスト	賛成度	コメント
河田宏美	9	
及川朋子	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	
神田 洋	9	
北野裕之	9	
大木康史	9	
盆野元紀	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
中田裕生	9	

森崎菜穂	9	
白井憲司	9	特にコメントはありません。
禪山知佳	9	
釜本智之	9	当院では日齢 1 から経腸管栄養を行っているが、NEC やイレウスなどの大きな合併症は認めていない。
佐藤美保	9	
諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	
當間紀子	8	
小澤未緒	8	
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
大槻克文	8	
佐々木禎仁	8	
廣間武彦	8	
羽山陽介	8	4 日以内、と銘打っても良いかと考えます。
宮田昌史	8	“母乳での”などの言葉があったほうがよいのではないか。
宇都宮剛	8	
下風朋章	8	早期栄養の不利益が明らかではないので賛成です。NEC が最も懸念される点であり、消化管運動というよりも、消化管の状態が適切と思います。推奨文として、<消化機能に注意しながら、生後早期に・・・>を提案します。
村澤祐一	7	CQ25(pp6 L1)により異論ありません。
大城 誠	7	母親の状態が不良で、母乳を早期に入手できない場合はどうなのでしょう。例外を除けば推奨できると思います。
垣内五月	7	現時点で根拠がないので許容されるという表現にとどめるべきではないでしょうか
川戸 仁	6	消化管運動の評価という記載がわかりにくい
須藤美咲	5	全身状態が不安定な状態ではもちろん経腸管栄養を開始するのは難しいと思う。早期に開始することによって良い点もあると考えられるが、施設間によって消化管運動の評価の視点が異なっていたら早期とはいつの時点なのかが分からない。文章の内容が抽象的に感じました。
林 和俊	5	
荒堀仁美	5	対象児がわからない。開始する場合は、「可能な限り自身の母の母乳で開始する」といれたほうがよい。
斎藤慎子	4*	生後早期からの経腸管栄養について、一部の文献では、体重増加や敗血症の頻度に有意差があるとのことであるが、ほとんどの文献では、「遷延群」との有意差がなく(メリットが少ないように思え)積極的には奨められない。

**[仮推奨 38]**

全身状態や消化管運動の評価に基づき、経腸栄養の早期確立の目的で、従来より速いスピード(**30-35ml/kg/day**)で経腸栄養を増量することや、生後早期から経腸栄養を増量していくことは奨められる。



中央値:7

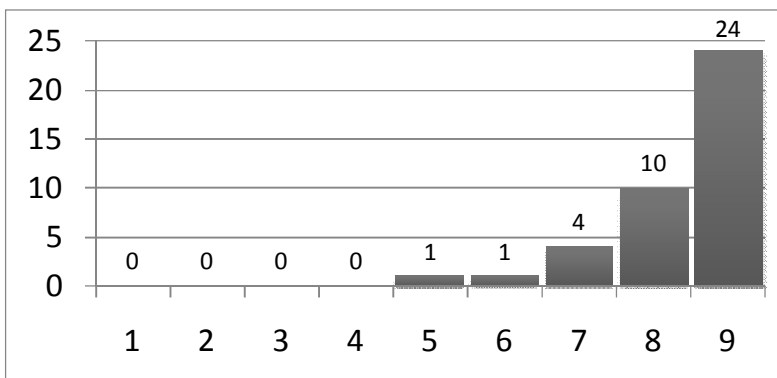
パネリスト	賛成度	コメント
及川朋子	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	長期予後は不明だが、推奨文が『経腸栄養の早期確立の目的』となっているので、その意味では納得できる。
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
高原賢守	9	
森崎菜穂	9	
白井憲司	9	NECの発症率の増加もなく、胆汁様胃残などの消化器症状に留意すればよいと思います。
樺山知佳	9	
釜本智之	9	だいたい 10-20ml/kg/d のスピードでしか増量したことがないので、速いスピードでの増量が安全なのであれば試みたい。
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
大槻克文	8	
神田 洋	8	
北野裕之	8	

宮田昌史	8	文章としては問題ないが、経腸栄養の増量スピードが速いことが晩期循環不全の発症に関係するのではとの意見が聞かれるので、少し心配ではある。
高見 剛	8	在胎 23,24 週位の児でも、30-35/ml/kg/day の増加で大丈夫なのか、ちょっと気になりました。
山口解冬	8	実際は全身状態・消化管運動の評価で 30-35ml/kg/d のスピードで増やすことは難しいことが多いので「可能なら」の記載が欲しい
渡辺達也	8	今回の研究とは一線を画しますが、当直医のいない地域周産期センターでは危険かもしれません。24 時間観察と評価できることが必要と考えます。
村澤祐一	7	CQ25(pp6 L12)により異論はありませんが、同(L16)「施設の現状」もいれたらいかがでしょうか。
小澤未緒	7	推奨には賛成ですが、「従来よりも早いスピード」とは何を基準にそのような表現となっているのか、施設によって違うのではないのでしょうか。
久保隆彦	7	
佐々木禎仁	7	基本的には賛成です、ただ超未熟児で生後早期から 20ml/kg/day 以上増量できた経験が少ないのですが、他施設での状況をお聞きしたいです。
盆野元紀	7	
宇都宮剛	7	腹部膨満などの副作用に注意すべきである。
諫山哲哉	7	元となった McGuire のレビューで、早いスピードでの経腸栄養増量速度で NEC が増加しないのは、採用 3 論文の内、Rayyis 1999 の論文の結果に影響されているようであるが、Rayyis 1999 は、人工乳だけを扱った研究で、NEC 発症率も高い(10%以上)ことに注意が必要。
廣間武彦	6	推奨するにはまだ根拠が低い？
宗像 俊	6	あまりにも速く経腸栄養を増量することは、呼吸、循環といった全身状態への影響も懸念されないか。患児にもよると思うが、もう少し基準を細かく決めてもよいと思われる。
大城 誠	6	おおむね賛同できるが、根拠となる研究の中で、在胎 22-24 週の児はどれくらい含まれているのでしょうか？研究で対象となった児の在胎期間や出生体重に限定すべきではないのでしょうか？
羽山陽介	6	根拠論文からは「生後早期(96 時間以内)」と銘打っても良いかと考えます。急速増量に対する不安がぬぐえない印象があるため、どのような場合に急速増量を差し控える必要があるか(胃残が多い、胆汁の返りがある、腹部の色、レントゲン所見など)、言及することはできないのでしょうか。
川戸 仁	6	消化管運動の評価という記載がわかりにくく、“奨められる”より“奨めても差し支えない”等の表現の方がわかりやすいです
佐藤美保	6	McGuire の論文では母数が少なく、SGA 症例も含まれており、科学的根拠としては弱い。しかし、早期輸液離脱はのぞましく、長期的な予後も含めた研究の蓄積は肝要である。
須藤美咲	5	判断できませんでした。
河田宏美	5	誤嚥リスクが高まるのでは？
木原裕貴	5	出生体重復帰や full feeding に達する日齢では効果があると思いますが、呼吸、循環に及ぼす影響は必ずしも良いことばかりではないと思いますが、どうでしょうか。
垣内五月	5	現時点で根拠がないので許容されるという表現にとどめるべきではないでしょうか

下風朋章	5	経腸栄養増量の速度を上げることによる NEC の増加はありませんが、強い有益性も示されていません。従って、30-35ml/kg/day までの範囲で増量するのが、推奨としては適切に思われます。推奨分として、＜消化機能に注意しながら、30-35ml/kg/day までの範囲で経腸栄養を増加させることが奨められる＞を提案します。
荒堀仁美	4	従来より早いスピードで増量すると、自身の母の母乳だけでは不足し、混合栄養となる確率が高くなる。混合栄養となると、母の母乳不足感から母乳分泌量が減る可能性もある。「可能な限り母乳栄養で開始・増量し、そのスピードは 30-35ml/kg/day までが奨められる。」のほうが望ましい。
大木康史	4	増量速度が現在の日本の現状と解離しており、この速度を具体的に記載するべきなのでしょうか
中田裕生	4	30-35ml/kg/day の投与量は多いのではないか。
斎藤慎子	4*	早期からの経腸栄養や、生後早期から経腸栄養を増量していくことで、NEC にはつながらないという文献が多いため、経腸栄養を早期に始めることに対する制限を加えるものでない、ということであるが、経腸栄養を早期に始めることの優位性に関する根拠がないことを明記すべき(つまり、制限は加えられないが、メリットが少ない現状を明記するとよい)と考える。

### 【仮推奨 39】

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



中央値:9

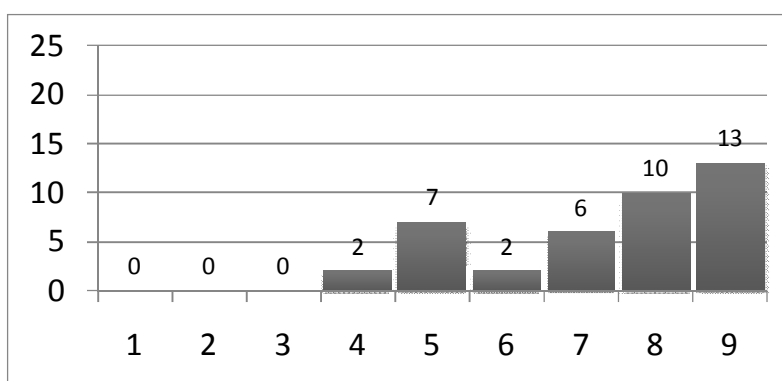
パネリスト	賛成度	コメント
須藤美咲	9	
及川朋子	9	
南宏次郎	9	
林 和俊	9	

佐藤 尚	9	
廣間武彦	9	
宗像 俊	9	
神田 洋	9	
北野裕之	9	
大木康史	9	
益野元紀	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
羽山陽介	9	推奨文の後半部分がは当然とも思われ、推奨文に組み込むべきかどうかは良く分かりません。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
森崎菜穂	9	
榊山知佳	9	
釜本智之	9	
佐藤美保	9	
諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	
當間紀子	8	
河田宏美	8	
久保隆彦	8	
大槻克文	8	
佐々木禎仁	8	
大城 誠	8	積極的な栄養法の有害性が検証されないかぎり、推奨してもよいと思います。ただし、十分なカロリー一投与には同時に水分投与や Na 投与が必要となるので、CLD や ROP 対策としての水分 Na 制限の推奨との関係はどうなるのでしょうか？
宇都宮剛	8	
中田裕生	8	
垣内五月	8	血糖・アンモニア値などから困難な場合もあります
下風朋章	8	EUGR の予防のために適切な推奨と思います。
村澤祐一	7	CQ26(pp9 L1)により異論ありません。
小澤未緒	7	推奨には賛成であるが、生後早期の定義が示されていない
石川 薫	7	経静脈栄養の副作用についてのデータが少ないと思われる。

白井憲司	7	EUGR を減らす効果はありますが、長期予後の検討がなくその点は今後の検討が必要と考えます。また SGA 児などにも画一的に高栄養を与える場合、その長期予後に及ぼす影響に対しては懸念があります。
荒堀仁美	6	「生後早期」について具体的に何日以内などの表現をいれたほうがよい。インスリンをいれて血糖コントロールすることについては抵抗がある。投与量増量の基準として、「児の状態をみながら調整が必要である」などいれたほうがよい。
岡崎弘美	5	積極的な静脈栄養がどの程度を指しているのか明記してあるとよいと思う。
斎藤慎子	9*	根拠に基づくものであり、異論なし。

### 【仮推奨 40】

早期産児の診療において、水分過剰投与は壊死性腸炎の発症率を増加させるため、避けるべきである。



中央値:8

パネリスト	賛成度	コメント
河田宏美	9	
及川朋子	9	
南宏次郎	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
神田 洋	9	
荒堀仁美	9	水分制限群の水分量が日本の NICU の現状に近い形であるため、過剰投与を避けるという表現に賛成する。
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
高原賢守	9	
山口解冬	9	

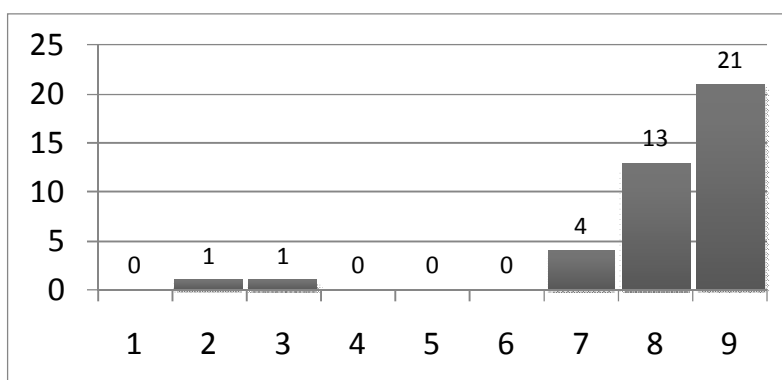
川戸 仁	9	
白井憲司	9	過剰な水分投与による PDA 発症のリスクが増多した影響と考えられるので直接的ではないかもしれませんが、強く賛成します。
佐藤美保	9	
當間紀子	8	
須藤美咲	8	水分の過剰投与はあらゆる面で避けたほうが良いと思うので。
大槻克文	8	
佐々木禎仁	8	
大木康史	8	
宮田昌史	8	
高見 剛	8	具体的に一日水分量としてどれ位の水分量が過剰投与なのかが知りたいとおもいました。
榊山知佳	8	過剰の度合いが不明である。数値を設定しにくいのはわかるが、これだけでは施設によって過剰の取り方は違ってくるのではないかと。
下風朋章	8	過剰な水分投与を避けるのは、導入の簡単な行為で有益と思います。
渡辺達也	8	
村澤祐一	7	CQ27(pp12 L7)のより異論はありませんが、「水分」というのは薬などにも含まれている水分等全てと考えてよいのでしょうか？
石川 薫	7	投与水分量が多くなる症例はそれなりの理由があって多くなるはず。この推奨文では、誤解が生じやすい可能性がある。
羽山陽介	7	PDA→NEC のリスクが高まる、のでしょうか。因果関係が明確でないことが原因で、この推奨が受け入れられづらくなる可能性を危惧します。
宇都宮剛	7	750グラム未満になればより水分投与が必要になると思う。どこまで許容するか問題。
森崎菜穂	7	水分投与量は施設差があるため、「水分過剰投与」という単語は避けたほうがよいと思います。
垣内五月	7	適正水分量の感覚には個人差がありそうです。
中田裕生	6	過剰投与がどの程度をさすのかわかりにくい
諫山哲哉	6	水分過剰投与は壊死性腸炎だけでなく、その他さまざまな合併症と関連しているので、避けるべきであるので、壊死性腸炎だけに注目するのはおかしい気がします。
岡崎弘美	5	水分過剰投与がどの程度を指しているのか明記してあるとよいと思う。
久保隆彦	5	
廣間武彦	5	
宗像 俊	5	水分過剰投与の度合いは施設によって異なると思われる。呼吸、循環との影響も考えられ、一概に水分過剰投与の制限は推奨できるだろうか。
大城 誠	5	根拠となる研究では 750-1500g の児を対象としている。それよりも小さい児は不感蒸泄量も多く、水分制限も危険である。また、実数が示されないかぎり、水分過剰の実態に施設間格差が生じる恐れがある。



北野裕之	5	本文だけでは、なぜ水分過剰投与が壊死性腸炎につながるのかがはっきりしない。
釜本智之	5	水分過剰で CLD や ROP の増悪は経験しているが、NEC はなく、本当に水分過剰で NEC が起こるのかやや疑問がのこる。
小澤未緒	4	水分過剰投与とは、具体的にはどの程度なのか。施設や人により解釈が異なるのではないか。
盆野元紀	4	
斎藤慎子	7*	「水分量を下げると悪くなるという表記を、水分過剰投与により NEC 発症率を上げると捉えなおしたということ」だが、水分過剰投与の現時点での基準を具体的に明記するほうがわかりやすいのではないかと考える。

### 【仮推奨 41】

慢性肺疾患予防を目的とした生後 1 週間以内の早期産児への出生後の全身ステロイド投与は、消化管穿孔の発症率を増加させ、使用に関しては慎重な検討が奨められる。インドメタシンとの併用は特に注意が必要である。



中央値:9

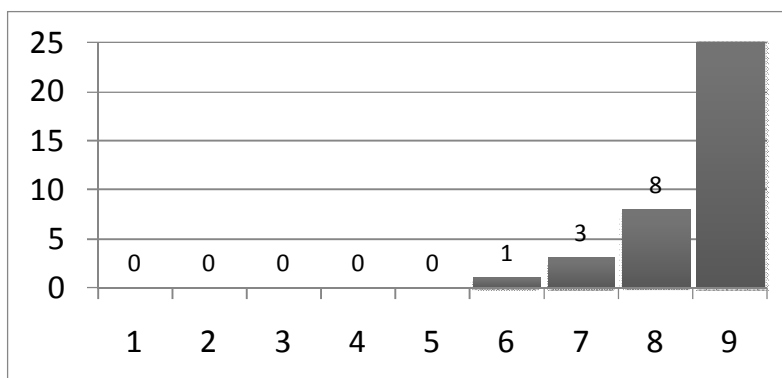
パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章もわかりやすいことから賛成
須藤美咲	9	
及川朋子	9	
大槻克文	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	現時点では賛成なのですが、過去の study はいずれも、投与量が多く、投与期間が長いものが多いと思われ、解釈には注意が必要と思われれます。投与方法をさらに検討することにより、効果的な治療法となりうる可能性は十分にあると思います。
大城 誠	9	有害な事象は積極的に注意喚起すべきと思われれます。
神田 洋	9	

荒堀仁美	9	強く推奨する。
北野裕之	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
宮田昌史	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
森崎菜穂	9	
白井憲司	9	特にコメントはありません。
樺山知佳	9	
釜本智之	9	
佐藤美保	9	
下風朋章	9	慎重な検討は適切と思います。
渡辺達也	9	
當間紀子	8	ゆっくりと様子を見ながら進めてください。どちらも必要な治療だと思いますが、相性が悪いようですね。
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
石川 薫	8	
佐々木禎仁	8	
宗像 俊	8	
大木康史	8	生後 1 週以内のステロイドの使用についての慎重さを求めるのであれば、「慢性肺疾患の予防を目的とした」という文を抜いても良いのではとも感じます。
益野元紀	8	
高原賢守	8	
宇都宮剛	8	
中田裕生	8	
垣内五月	8	未熟性の強い群ではステロイドが循環状態安定化のため必要な場合を経験する。
諫山哲哉	8	
村澤祐一	7	CQ27(pp13 L15)により異論はないのですが、CQ1 等の出産前のケースと関連づけて考える必要性はあるのでしょうか？
久保隆彦	7	
羽山陽介	7	慢性肺疾患予防を目的とした～という限定は必要でしょうか？「使用に関しては慎重な検討が奨められる。」より、むしろ「奨められない。」で良いのではないのでしょうか。相対的服腎不全に対してステロイド投与を行うことは多いにありえるため、「ステロイド投与」→「ステロイド連日投与」が良いかと考えます。

川戸 仁	7	極低出生体重児において慢性肺疾患に限らず、生後 1 週以内にステロイド投与する現状は施設によってあると思います
南宏次郎	3	根拠の詳細には、消化管出血や穿孔の増加が示されており、推奨文の如く慎重な検討が奨められることに異議はないが、そもそも CLD 予防に対して生後 1 週間以内のステロイド投与が効果あったのかがよくわからなかった。細かいことだが、『生後 1 週間以内の早期産児への出生後の・・・』とあるが、『出生後の』は、必要ないのでは。
廣間武彦	2	CLD 予防目的での全身ステロイド投与は精神発達の点から禁忌に近いのでは？ステロイド補充に関しては不明
斎藤慎子	9*	根拠に基づくものであり、異論なし。

### 【仮推奨 42】

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



中央値:9

パネリスト	賛成度	コメント
須藤美咲	9	
河田宏美	9	
及川朋子	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	

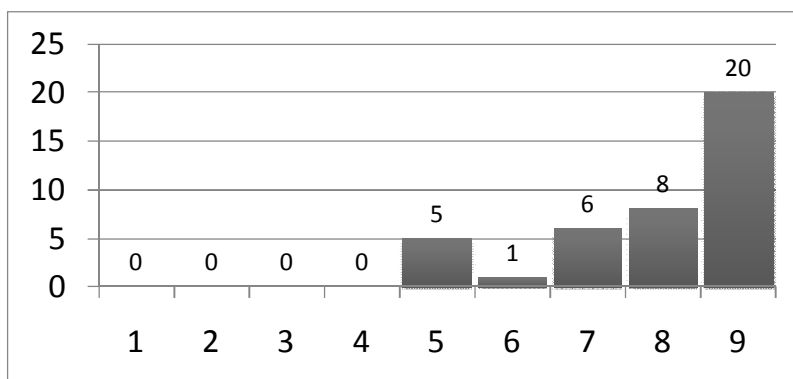
大城 誠	9	仮推奨 30 と類似 注意換気の文言なのでよいと思います。
神田 洋	9	
北野裕之	9	
大木康史	9	
益野元紀	9	
羽山陽介	9	その通りだと考えます。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
森崎菜穂	9	
白井憲司	9	特にコメントはありません。
樺山知佳	9	
釜本智之	9	賛否両論であるが、当院ではインドメタシン投与後 48 時間までは経腸管栄養は中断している。仮推奨 30 でインドメタシン投与は 3 回までとしているのであれば、「4 回以上～」はいらぬのではないのか？
佐藤美保	9	
垣内五月	9	
下風朋章	9	インドメタシンの投与回数 3 回までの推奨と矛盾せず、合わせて適切な推奨と思います。
渡辺達也	9	
當間紀子	8	
小澤未緒	8	
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
佐々木禎仁	8	
廣間武彦	8	
荒堀仁美	8	「総投与量にかかわらず」という記載をいれたほうがよいと思う。
諫山哲哉	8	
村澤祐一	7	CQ27(pp14 L16) および「仮推奨34」との関連づけで、異論ありません。
木原裕貴	7	4 回以上の連続投与は奨められないの方がいいのではないのでしょうか。
宇都宮剛	7	日本で四回連続で使うことはあるでしょうか？
中田裕生	6	連続 4 回投与は勧められないとするのはどうか？

斎藤慎子	1*	動脈管開存症に対するインドメタシンの投与時期, 投与量, 投与経路, 投与時間において, 科学的根拠のあるより有効な投与方法は見出せなかった(仮推奨30の根拠の部分P13)とあり, なおかつ, 「4回投与における壊死性腸炎の発症率の増加」は記載されているが, 消化管穿孔についての根拠に見当たらなかった. したがって, インドメタシンが消化管穿孔の発症率を上げることや投与回数についての推奨はできない.
------	----	---

### [仮推奨 43]

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

- モルヒネによる鎮静・鎮痛
- 抗菌薬予防投与
- 臍動脈カテーテルの高い先端位置



中央値: 8.5

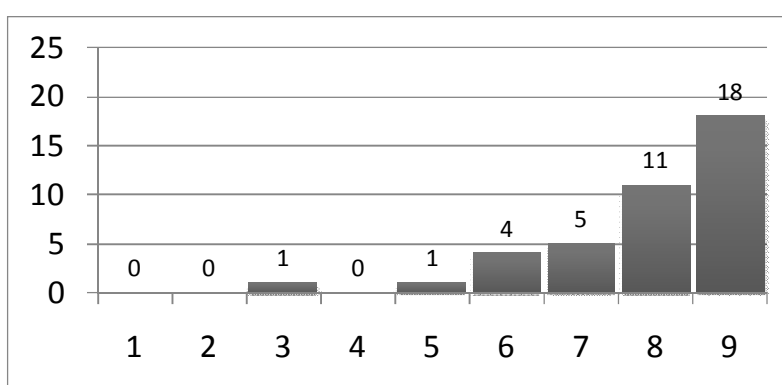
パネリスト	賛成度	コメント
及川朋子	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
神田 洋	9	
荒堀仁美	9	現段階で根拠がないため、個々の病態にあわせることに賛成する。
北野裕之	9	
盆野元紀	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
羽山陽介	9	その通りだと考えます。

宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
白井憲司	9	特にコメントはありません。
樺山知佳	9	
佐藤美保	9	
垣内五月	9	
下風朋章	9	賛成です。
當間紀子	8	
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
佐々木禎仁	8	
大木康史	8	
宇都宮剛	8	
森崎菜穂	8	
渡辺達也	8	
村澤祐一	7	CQ27(pp15 L6,pp16 L1, pp16 L18)により異論ありません。
佐藤 尚	7	仮推奨 47 で、予防的抗菌薬は短期間の投与とすることが望ましいとの記載があります。注釈などをつけて、整合性を取ったほうがよいと思います。
宗像 俊	7	
大城 誠	7	科学的根拠がなくても、関連性が疑われた報告があるならば、注意喚起として推奨することは賛成する。
中田裕生	7	
諫山哲哉	7	危険因子でないことの証明は難しいことと、各治療の有用性の検討がなされていない状態での上記はあえて推奨しなくてもいいように思います。
小澤未緒	6	単独ではない場合は、どのように解釈すればよいのか不明確
須藤美咲	5	質の高い科学的根拠が見出せていないとなっているので。
久保隆彦	5	
林 和俊	5	
廣間武彦	5	
釜本智之	5	結局、何を奨めているのかがよく分からない。上記による治療を行うときは NEC のことは考えなくてよいということか？

斎藤慎子	9*	推奨内容については、強い科学的根拠が認められず、それぞれの疾患の病態に応じて施行することについて賛成である。「壊死性腸炎と消化管穿孔の要因」のうち複数因子の中から、上記3つが選択されている意図がわかりかった。3つの内容を1つの推奨に合わせて盛り込むことで回答しにくいと感じた。
------	----	--

### 【仮推奨 44】

極低出生体重児の壊死性腸炎予防のために、プロバイオティクスの投与は奨められる。



中央値:8

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も簡潔である賛成
須藤美咲	9	
及川朋子	9	
大槻克文	9	
南宏次郎	9	
林 和俊	9	
北野裕之	9	
大木康史	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
森崎菜穂	9	

白井憲司	9	特にコメントはありません。
樺山知佳	9	
下風朋章	9	医療行為として導入も困難ではなく、有効性が高いので、賛成です。
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
廣間武彦	8	
宗像 俊	8	
神田 洋	8	プロバイオティクスとして何を使用するのか？
羽山陽介	8	その通りだと考えますが、早産児用に製品化されているプロバイオティクスはあるのでしょうか？普及に困難が伴う可能性を危惧します。具体的な品名などがあれば、推奨文に組み込むことが望ましいのではないのでしょうか。
宇都宮剛	8	
中田裕生	8	有害事象の十分な検討が必要
垣内五月	8	ピフィズ菌による菌血症の報告もある。
諫山哲哉	8	プロバイオティクスの供給体制の整備が必要かもしれませんね。
渡辺達也	8	
久保隆彦	7	
石川 薫	7	プロバイオティクスとして何をを使うのか、が不明である
佐藤 尚	7	probiotics に起因すると考えられる敗血症の報告はあります。ほとんどは問題ないと思われませんが、有害事象の検討が進められることを望みます。
大城 誠	7	科学的根拠に基づき推奨します。ただ、現時点では医薬品でも健康食品でもなく、認可された製剤ではないので、奨めることはできるのでしょうか？
盆野元紀	7	
村澤祐一	6	「有害事象の検討がなされていないことを説明の上」を条件にしてという事を加筆したらいかがでしょうか。
河田宏美	6	長期身体成長・神経発達予後について不明確だから
佐々木禎仁	6	プロバイオティクスの超、極低出生体重児への壊死性腸炎への予防効果については賛否両論なのではないでしょうか。
荒堀仁美	6	種類や投与量、投与方法についてはさまざまなので、「種類・投与量・投与方法については施設ごとにあつた方法を選択する」といれたほうがよい。
釜本智之	5	外科治療後の児にプロバイオティクスを投与後に、敗血症を発症した報告がされてから、プロバイオティクスの使用が難しくなった。当院では超低出生体重児のみ投与を行っている。
佐藤美保	3	質の高いシステマティックレビューではなく、また有害事象についての検討も不足している。
斎藤慎子	9*	壊死性腸炎を予防し、総死亡率を減少させることから、強く賛成する。

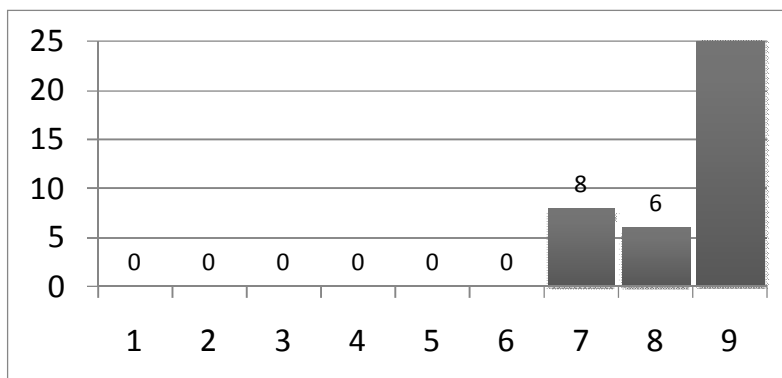


## 6. 感染管理

### 【仮推奨 45】

新生児感染症予防を目的として、一律に出生時から予防的抗生剤投与を行うことは推奨されない。

ただし、早産児で感染症や敗血症の高リスク群（母体発熱、長期の前期破水、子宮内感染の疑い、出生時児検体のグラム染色陽性、中心静脈カテーテル留置の児、呼吸障害発症の児など）の選別を行ったうえで、抗生剤の予防的投与を検討することは奨められる。



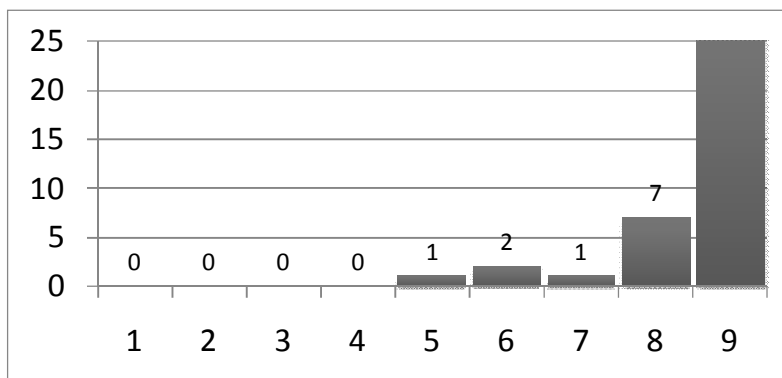
中央値:9

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も簡潔である賛成
須藤美咲	9	
及川朋子	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
神田 洋	9	
荒堀仁美	9	強い科学的根拠がないため、この推奨内容でよいと考える。
北野裕之	9	
大木康史	9	
盆野元紀	9	
羽山陽介	9	その通りだと考えます。

宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
中田裕生	9	
森崎菜穂	9	
白井憲司	9	在胎週数でのサブクラス解析のデータがあればより良いのですが…。
樺山知佳	9	
佐藤美保	9	
垣内五月	9	
渡辺達也	9	
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
佐々木禎仁	8	
宇都宮剛	8	
下風朋章	8	超早産児の感染は進行が早く、早期治療が必要です。予防投与と早期治療の境界は厳密な区別は困難ですが、とりわけ早期治療を念頭にした推奨になっており賛成です。
諫山哲哉	8	
村澤祐一	7	CQ29(pp4 L11)により異論ありません。
河田宏美	7	
久保隆彦	7	
廣間武彦	7	
宗像 俊	7	
大城 誠	7	呼吸障害のある児は、予防的投与ではなく、肺炎が否定できないための経験的投与となるのでは。欧米と環境が異なる日本の研究がないことは、気になります。
木原裕貴	7	呼吸障害発症では軽度多呼吸がある児も含まれ、ほとんどの早産児が当てはまると思われるので、人工呼吸管理を要する児という言い方はどうでしょうか。
釜本智之	7	中心静脈カテーテル留置の児は高リスク群にはならないのではない？カテーテル留置の際の清潔操作や閉鎖回路の導入で感染は防げるのでは？
斎藤慎子	9*	長期的メリットは認められていないが、中心静脈カテーテル留置など、感染症や敗血症の発症率を改善することが示されているため強く賛成する

## [仮推奨 46]

投与する抗生剤は、新生児期によくみられる感染症の特異的な特徴に加えて、母体情報、それぞれの施設における臨床材料からの分離菌の動向、薬剤感受性、出生時児検体のグラム染色結果などを参考に総合的に決定されるべきである。バンコマイシンを一律に投与することは推奨されない。



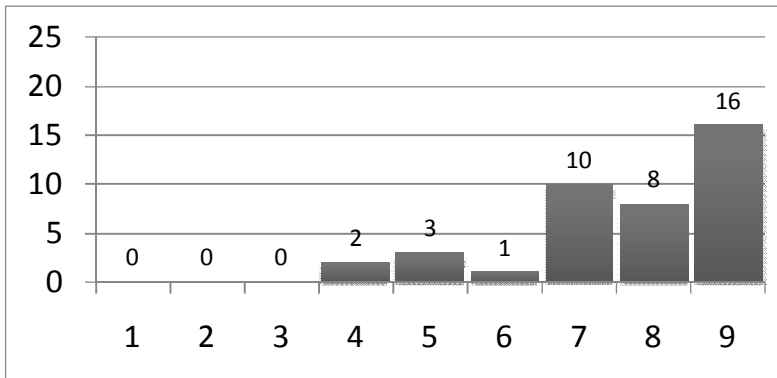
中央値:9

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も簡潔である賛成
河田宏美	9	
及川朋子	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	
神田 洋	9	
荒堀仁美	9	現在の NICU でも広く行われていることと一致しており、推奨される。
北野裕之	9	
大木康史	9	「抗生剤」という用語は現在は「抗菌薬」が正式な用語とされています。
盆野元紀	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
羽山陽介	9	その通りだと考えます。エビデンス、というよりは感覚的に賛成できます。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	

山口解冬	9	
中田裕生	9	
森崎菜穂	9	
白井憲司	9	施設ごとに検討して抗菌薬を検討する必要があり、強く賛成します。
樺山知佳	9	
釜本智之	9	
佐藤美保	9	
垣内五月	9	
下風朋章	9	immunocompromisedとして オーバートリートメントになることを防ぐ推奨であり賛成です。また、Febrile neutropeniaとも状況が異なり、特定の薬剤の推奨は困難と思います。施設の定着菌によりVCMの必要性も必ずしもないので、一律VCMか否かも推奨にならず、この推奨に賛成です。
渡辺達也	9	バンコマイシンの前に、カテーテル感染予防のためのが入ると良いように思います
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
佐々木禎仁	8	
宇都宮剛	8	
川戸 仁	8	バンコマイシンだけが突然でできた経緯がはっきりしない
諫山哲哉	8	
村澤祐一	7	CQ29(pp4 L21)により異論ありません。
廣間武彦	6	グラム染色24時間対応は少ないのでは？
大城 誠	6	科学的根拠からはVCMは敗血症やCNS感染を減らすなどの有効性が認められている。しかし、推奨されないと判定されるのは、VCM使用機会の多い欧米と、VCM使用を控える日本との薬剤使用背景が根本的に違うからなのではないでしょうか。
須藤美咲	5	判断できませんでした
斎藤慎子	9*	バンコマイシンは敗血症の発症率は有意に減少しており、その効果は大きいですが、抗生剤の選択については、特定の抗生剤や抗生剤の組み合わせを支持する質の高い科学的根拠がないため、新生児期によくみられる感染症の特徴、母体情報、薬剤の安全性など、総合的に決定されるべきであると考えます。

### 【仮推奨 47】

予防的抗生剤投与を行う際には、投与前に血液培養を採取し、血液培養の結果に応じて、抗生剤の変更もしくは中止の判断をして、**48-72** 時間までの短期間の投与とすることが望ましい。



中央値:8

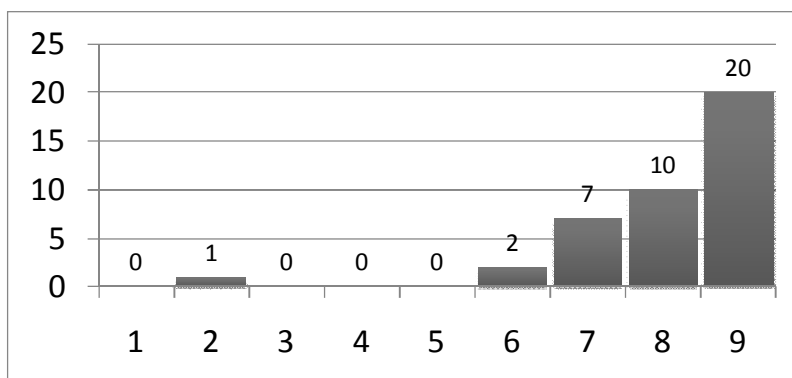
パネリスト	賛成度	コメント
及川朋子	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
北野裕之	9	
盆野元紀	9	
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
森崎菜穂	9	
白井憲司	9	不用意に長期間使用することは避けるべきであり、強く賛成します。
釜本智之	9	
垣内五月	9	
渡辺達也	9	
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
荒堀仁美	8	治療対象は敗血症だけではないので、血液培養だけではなく、咽頭・鼻腔、便などの培養も採取しておき、その結果も参考にするほうが現状にあっていると考える。
大木康史	8	抗菌薬の変更や中心判断基準が血液培養結果のみのように思われるので、「細菌学的検査の結果に応じて」等の方が良い様に思います。
羽山陽介	8	血液培養に限らず、出生時児検体の培養も問題にならないでしょうか。羊水培養で菌が検出されているなどの非常にハイリスクな新生児では、抗炎症目的の除菌をするなら、72 時間では短いのでは

		ないかと感じますが、どうなのでしょう。
中田裕生	8	
樺山知佳	8	この血液培養とは、本人血のものか？それとも臍帯血でも可なのか？evidence がないため、難しいところではあるが、推奨文として表記するのははたして妥当か？
諫山哲哉	8	
村澤祐一	7	CQ29(pp4 L27)により異論ありません。
河田宏美	7	
久保隆彦	7	
南宏次郎	7	予防的投与に対して、全例血培をとるのは煩雑に感じる。推奨文の語尾が『望ましい』とやわらかい表現となっているので賛成とした。
佐々木禎仁	7	治療投与の際には、血液培養を行います。予防投与の前に血液まで採取するかどうかは疑問です。予防投与の意味が、仮推奨 45 のハイリスク児のためのものであれば、臍帯血もしくは児血を採取し培養することになると思います。
宗像 俊	7	血液培養以外にも胃内羊水、鼻咽頭、気管内吸引液、便なども考慮してもよいと思われる。
大城 誠	7	抗生剤による菌交代や将来的なアレルギー素因への影響を危惧すると、抗生剤の使用を短くすることに賛同します。ただ、5 日以上の使用は NEC や死亡に関連するコホート調査はありますが、48-72 時間とされた根拠はあるのでしょうか(培養結果が報告される時間?)。
神田 洋	7	
高見 剛	7	超早産児の場合は、予防的投与を行います。採血量を考慮するとルチンで行うことにはちょっと抵抗があります。
宇都宮剛	7	血液培養をどれくらい採取するか。
廣間武彦	6	
須藤美咲	5	判断できませんでした。
木原裕貴	5	採血量の問題があり、すべての予防投与を要する児に血液培養を採取するのはどうでしょうか。CRP 陽性、白血球分類の左方移動等臨床的に敗血症が疑われる児に採取するのが現実的だと思います。
佐藤美保	5	起因菌についてはおよその見当がつけられるため、全例で血液培養を採取する必要性はない(業務量を増やすに値するメリットはないため)。鼻腔の監視培養結果が参考となる。
小澤未緒	4	投与前に血液培養の結果を見るということは、夜間入院において迅速に対応できるのかどうかは疑問
下風朋章	4	予防の基本方針は賛成です。ただし、血液培養だけで感染症の有無は判断できないと思います。また、「変更」は感染症がある場合に必要な検討なので、予防ではなくなりますので削除するべきだと思います。<血液培養の結果やその他の検査、臨床所見に応じて中止を判断する。予防投与の期間は4日以内が奨められる。>を提案します。

斎藤慎子	6*	根拠に基づく仮推奨47(根拠 p4))内容であり, 強く賛成する. *しかし, Critical question には短期・長期的予後の改善に効果的か?とあるが, 仮推奨 45~47 までの内容には, 「抗生剤の長期的予後の改善に効果的かどうか」についての記述がない.
------	----	---

### [仮推奨 48]

深在性真菌感染予防のために、予防的抗真菌薬投与は一律には奨められない。ただし真菌感染のリスク因子(広域スペクトラムの抗菌薬の使用、長期の経静脈栄養、母体培養も含むカンジダのコロニー形成例)を持つ児には使用を考慮しても良い。



中央値:8.5

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も明確であるため賛成
須藤美咲	9	
及川朋子	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
林 和俊	9	
荒堀仁美	9	日本の NICU の現状と合っており、この推奨文でよいと考える。
北野裕之	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	

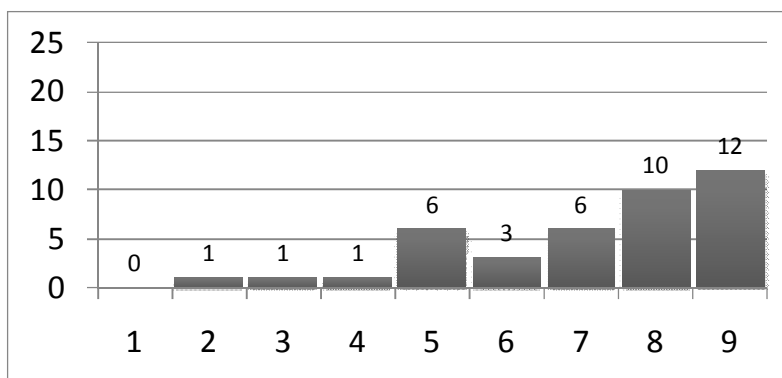
川戸 仁	9	
樺山知佳	9	
釜本智之	9	
佐藤美保	9	
垣内五月	9	
下風朋章	9	死亡率が問題なので賛成です。
當間紀子	8	
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
宗像 俊	8	
神田 洋	8	
宇都宮剛	8	
中田裕生	8	リスクの判断が難しい
白井憲司	8	在胎週数による評価はないのでしょうか？在胎週数の小さいより早産である児などへの配慮はできないのでしょうか？
渡辺達也	8	
村澤祐一	7	CQ30(pp9 L21)により、異論ありません。
佐藤 尚	7	一律の使用には反対ですが、リスクのある児に対しては積極的に使用すべきとの意見も多いように思われます。「経膈分娩で出生した超早産児」に対する予防投与を勧める論文も多いと思われ、これも例示した方がよいのではないのでしょうか。
大城 誠	7	対照群の真菌感染症発症率が高い地域や施設での研究が根拠となっています。発症率が低い施設や児では、奨めることはできないことは納得できます。日本での発症率が、根拠となる研究での発症率より低いのであれば、推奨する必要はないと考えます。
大木康史	7	リスク因子に超早期産児あるいは超低出生体重児は入れた方がよいのではないのでしょうか
盆野元紀	7	
羽山陽介	7	「使用を考慮しても良い」というより、使用が奨められると思います。
諫山哲哉	7	科学的根拠として、深在性真菌感染の予防効果は有意に認めているので、その意味では奨めていい介入だと思えます。ただ、臨床的に重要な死亡率などのアウトカムの改善を認めていないということで、より高リスクの対象に絞って投与することが望ましいかと思えます。その意味で、推奨としては、“深在性真菌感染予防のために、予防的抗真菌薬投与は、真菌感染のリスク因子(児の未熟性、広域スペクトラムの抗菌薬の使用、長期の経静脈栄養、母体培養も含むカンジダのコロニー形成例)を検討した上で投与することが奨められる”、とした方がよいと思えます。(意味としてはほとんど同じですが)。
佐々木禎仁	6	26 週未満の超低出生体重児に対しては、一律に使用しています。これはリスク因子として含めてよ



		いものでしょうか。
森崎菜穂	6	超低出生体重児に予防的抗真菌薬投与を推奨すべきかについては施設のカンジダ保菌率にも因ると記しているので、真菌感染のリスク因子に施設のカンジダ保菌率も含めた方が良いと思います。細菌性感染と比べ診断に苦慮することが多い深在性真菌症を防ぐのに NNT11 は高くないのではと感じました。
廣間武彦	2	超早産児では予防投与の効果も高いかも？施設の真菌感染症の発症率(週数別)にもよるのでは？
斎藤慎子	1*	「深在性真菌感染症」は早産児において死亡の原因ともなりうる重篤な疾患の1つであり、「深在性真菌感染症」予防を目的とする「予防的抗真菌薬投与」はメリットが大きいと考える。死亡につながる「深在性真菌感染症」を予防することの方が先決と考え、強く反対とした。

### 【仮推奨 49】

予防的抗真菌薬投与期間は生後 **1 週間**以内に始めて、生後 **4-6 週間**もしくは輸液中止時に終了することが奨められる。



中央値:8

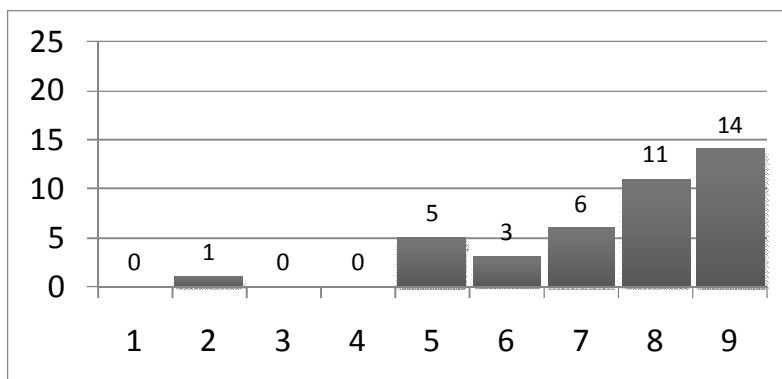
パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠はそれほど高くはないが、不必要な与薬を防ぐ意味からも推奨として挙げることに賛成
及川朋子	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
北野裕之	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	

川戸 仁	9	
森崎菜穂	9	
禪山知佳	9	
垣内五月	9	
當間紀子	8	
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
佐々木禎仁	8	
神田 洋	8	
大木康史	8	
宮田昌史	8	
白井憲司	8	投与期間・投与方法などの質の高いものがないため、難しいと思いますが、4-6 週間と輸液中止時の開きが大きいように感じます。
下風朋章	8	明確な根拠はなく、広く行われている期間の推奨で現実的だと思います。
渡辺達也	8	
村澤祐一	7	CQ(pp9 L17)により異論ありません。
廣間武彦	7	
宗像 俊	7	中止時期に関しては、真菌感染のリスク因子を考慮して決定してもよいかもしれない。
大城 誠	7	それ以外の方法が検証されていないので、賛同します。
中田裕生	7	
諫山哲哉	7	
南宏次郎	6	科学的根拠が乏しいのであれば、推奨文の表現をやわらかくしてはどうか。
佐藤 尚	6	「生後 1 週間」を勧める根拠は不十分ではないでしょうか。(経膣)分娩時に付着する機会が多いといわれていることを考慮すると、そのような症例ではより早期から投与を開始すべきと思われます(それを支持する根拠に乏しいことは理解していますが)。むしろ開始時期には触れなくともよいような気がします(根拠がないので)。
荒堀仁美	6	投与経路についての説明を追加するほうがよい。
須藤美咲	5	判断できませんでした。
久保隆彦	5	
林 和俊	5	
宇都宮剛	5	どれくらいの間隔で投与するのか。投与期間が長過ぎるとおもう。
釜本智之	5	予防投与をしたことがない。1ヶ月も抗真菌剤を投与するのは抵抗がある。
佐藤美保	5	効果的な投与方法についての科学的根拠がない。

羽山陽介	4	投与期間が長すぎると感じます。採用されている海外論文の方法が長期であり、短期投与(1-2 週間)に比較して、長期投与(4-6 週間)の方が深在性真菌感染を減らすことができる、とするエビデンスに乏しい印象があります。実際に耐性真菌が増えないとすれば、ガイドラインで抗真菌剤の予防的長期投与を「推奨する」と言って良いのか疑問を感じます。少なくとも、予防的に使用する場合は、生後 4 週未満に終了しても良い場合もあると思われます。「輸液中止時」よりは「経腸栄養確立時」ではないでしょうか。
盆野元紀	3	早期に終了
木原裕貴	2	投与開始に至ったリスク因子の変化によるのではないのでしょうか。
斎藤慎子	4*	根拠のある質の高い研究がないこと、研究結果が三様であることから、賛成は難しい。「生後 1 週間以内の開始」「終了時期」など経験的に決められているものなのか判断できなかった。でも、現在も治療を受けている児には、当面、この方法が最善であることを説明して治療を行なうしかないと考えた。

### 【仮推奨 50】

予防的抗真菌薬の選択において、より奨められる抗真菌薬の根拠はない。ただし予防的抗真菌薬投与が必要な場合、フルコナゾールを奨める。



中央値:8

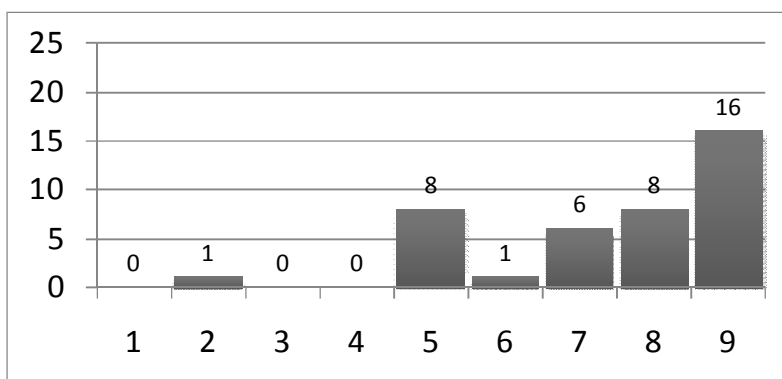
パネリスト	賛成度	コメント
及川朋子	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	
宮田昌史	9	
高原賢守	9	

高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
森崎菜穂	9	
樺山知佳	9	
垣内五月	9	
下風朋章	9	明確な根拠はなく、広く行われているフルコナゾールという点で賛成です。
當間紀子	8	
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
南宏次郎	8	安全性の面からも妥当と思われる。
佐々木禎仁	8	
大木康史	8	
宇都宮剛	8	
中田裕生	8	
白井憲司	8	十分な根拠がない状態なので難しいのですが、推奨文の中に「深在性真菌感染症を減らし、重篤な有害事象も報告されていないフルコナゾールを奨める」などの根拠を明示してもよいのではないのでしょうか？
佐藤美保	8	
渡辺達也	8	
村澤祐一	7	CQ30(pp9 L33～pp10 L9)により異論ありません。
廣間武彦	7	
大城 誠	7	ほかの根拠がなければ、現時点ではフルコナゾールとなります。
盆野元紀	7	
木原裕貴	7	有害事象が少ないことからフルコナゾールが使いやすいが、耐性菌の出現等今後変化する可能性があることを明記すべきでしょうか。
諫山哲哉	7	この推奨であれば、“予防的抗真菌薬投与が必要な場合、フルコナゾールを奨める。”(グレード C)とシンプルにした方がよいと思います。ただ、抗真菌薬の種類に関しては、科学的根拠がないことから、推奨を出さない方がよい気がしますね。
荒堀仁美	6	フルコナゾールを推奨する理由を記載したほうがよい。
北野裕之	6	予防的抗真菌剤の投与に異論はないが、根拠のないところでフルコナゾールに限定するのはどうでしょうか？
羽山陽介	6	その通りではありますが、やや根拠に欠ける印象を抱かせます。
須藤美咲	5	判断できませんでした。
久保隆彦	5	

林 和俊	5	
神田 洋	5	データはないでしょうが、ミカファンギンでは？
釜本智之	5	予防投与をしたことがなく必要性を感じられない。予防的投与の対象となる基準は？
小澤未緒	2	文章として整合性がとれていない。推奨文として、不十分なのではないか。
斎藤慎子	9*	フルコナゾールは、多くの研究で検討されており、「深在性真菌感染症」を減らすメリットがあげられており、重篤な有害事象もないことから、現時点ではこれしかないと考えた。

### 【仮推奨 51】

深在性真菌感染予防のために、予防的フルコナゾール投与を行う場合、**1**回の投与量は**6mg/kg**よりも**3mg/kg**を奨める。



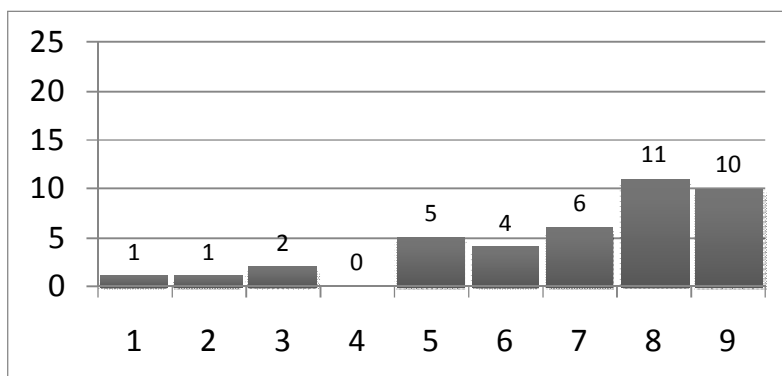
中央値:8

パネリスト	賛成度	コメント
及川朋子	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	
佐藤 尚	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
宮田昌史	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
川戸 仁	9	
中田裕生	9	
白井憲司	9	特にコメントはありません

榊山知佳	9	
佐藤美保	9	
垣内五月	9	
下風朋章	9	利益・不利益の観点から適切な推奨と思います。
當間紀子	8	
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
宗像 俊	8	
大木康史	8	
宇都宮剛	8	
森崎菜穂	8	量は賛成です。1回量を推奨するのであれば、投与間隔も推奨した方がよいと思います。
渡辺達也	8	
村澤祐一	7	CQ30(pp9 L10)により異論ありません。
大城 誠	7	6mg/kg の有効性が証明されなければ、より少量の 3mg/kg を推奨します。
北野裕之	7	
盆野元紀	7	
高原賢守	7	
諫山哲哉	7	この推奨もいらぬ気もしますが、、、あと、もう少し幅があってもいいかもしれませんが、、、
羽山陽介	6	「1回の投与量は6mg/kgよりも3mg/kgを奨める」よりは「3mg/kg/doseを週2回投与する方法を奨める」など具体的に投与間隔まで言及した方がよいのではないのでしょうか。
小澤未緒	5	なぜ6mg/kgよりも3mg/kgを薦めるのが明確でない
須藤美咲	5	判断できませんでした。
久保隆彦	5	
佐々木禎仁	5	予防的投与として5mg/kg/dayで使用しておりました。
林 和俊	5	
廣間武彦	5	根拠はまだ不十分か？
神田 洋	5	
釜本智之	5	予防投与をしたことがなく必要性を感じられない。
荒堀仁美	2	フルコナゾールの投与量にかんするデータが少なく、3mg/kgをすすめてよいか疑問に思う。
斎藤慎子	5*	Manzoni(2007)の研究において、なぜ6mg/kgと3mg/kgの比較したのか経緯がわからないが、下限量の3mg/kgの根拠がないため判断できない。*2mg/kg, 1mg/kg・・・等の効果が知りたいと感じた。

## 【仮推奨 52】

敗血症と重症感染症の発症率低下を目的とした早産児または低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与は奨められる。



中央値:8

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も明確であるため賛成
須藤美咲	9	
及川朋子	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
林 和俊	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
樺山知佳	9	
佐藤美保	9	
當間紀子	8	急速静注ではなく持続静注で、時間をかけて投与してください。アレルギー反応が怖いです。
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
佐々木禎仁	8	
神田 洋	8	
宮田昌史	8	適応となる児の範囲が広い気がする。週数などで絞った方がよい？
宇都宮剛	8	
垣内五月	8	血液製剤としての合併症も考えられ、予防投与を推奨するには週数や体重での規定が必要ではありませんか
諫山哲哉	8	

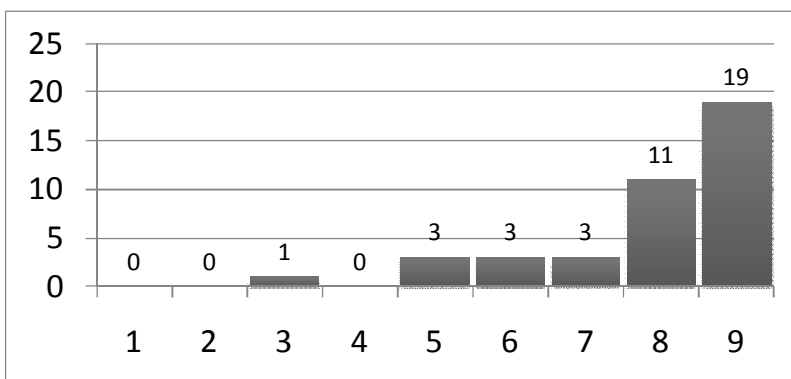
渡辺達也	8	
村澤祐一	7	CQ31(pp12 L27)により異論ありません。
北野裕之	7	投与の対象となる早産児、低出生体重児をもう少し明確にした方がよいのではないのでしょうか？（例えば、28 週未満、体重 1000g 未満など）
大木康史	7	「早産児または低出生体重児」は範囲が広く、Cochrane で検討されている論文も 1500g 未満が多い様ですので、週数については適切な時期は何とも言えませんが、体重については「極低出生体重児」で良い様に思うのですが。
羽山陽介	7	ウイルス感染やアレルギー反応の可能性もゼロではない製剤であり、研究を解析し、よりハイリスクの児に限定する推奨文とする必要はないでしょうか。在胎週数や受けている治療内容（人工呼吸器管理下か、中心静脈ルート使用中か、など）を考慮して、一律には投与しないことを前提に、上記内容に賛成です。またグロブリンの投与量などを明記しても良いと考えます。
山口解冬	7	施設毎の敗血症・重症感染症の発症率も考慮される記載が欲しい。仮推奨 45 との合理性がないように思う。
中田裕生	7	予防投与の対象は 29 週未満など胎週数を区切ったらどうか
佐藤 尚	6	「早産児または低出生体重児」の記載は適当でしょうか。実際的にはある程度週数の進んだ児に対してはガンマグロブリン投与の必要性を感じません。もう少し週数、体重を絞れないものでしょうか。
宗像 俊	6	一律な免疫グロブリンの投与は推奨できないのではないかと。感染のリスクが高い、炎症反応の動きから重症感染が疑われるなどの例に限ってもよいかもしれない。
大城 誠	6	効果を示した科学的根拠は認めます。しかし、血液製剤である点で、全面的に推奨してよいものかは疑問を感じます。感染症の可能性が低い、比較的大きい児に一律に投与する必要があるのでしょうか。
川戸 仁	6	全例予防投与が必要のような表現にも捉えられ、予防投与行っていない施設ではどういう基準および量で予防投与を行っているのか伝わらないと思います
南宏次郎	5	早産児または低出生体重児が対象となると、ほぼ全例に投与することになる。推奨 45 で、早産児に対する抗生剤投与であっても全例予防投与は奨められていない。抗生剤投与は行わず、免疫グロブリンのみ投与すべきなのか。科学的根拠があるのはわかるが、感覚的に納得しがたいのでは。
荒堀仁美	5	血液製剤であり、予防的投与の対象は、敗血症と重症感染症のハイリスクである児、超早産児などが対象であることを明記するほうがよい。
森崎菜穂	5	レビューに重症感染症のリスクを下げる(NNT25-33)が死亡率の低下には繋がらず、使用の決定は費用や臨床的な結果に対する価値に依存すると記してあるので、賛成・反対いずれでもない判断しました。推奨するのであれば患者の層別化や投与時期や量の検討も必要かと思えます。
白井憲司	5	特定生物由来製品であり、薬剤による感染症へのリスクも考慮すると早産・低出生体重児というくくりだけでは投与対象が広がりますと思います。もう少し週数・体重などを考慮したり、IgG 測定などをして投与症例を限ったほうがよいのではないのでしょうか？
下風朋章	5	予防的抗生剤の推奨と同じように、＜敗血症や重症感染症のリスクが高い場合（施設として感染が多い、児のリスクが高い）＞には、という前提があっても良いと思います。特に、科学的根拠として死



		亡率を下げないという点と特定生物由来という点から抗生剤よりも投与の推奨にはなりにくいと思います。
廣間武彦	3	低出生体重児では？
盆野元紀	3	
木原裕貴	2	感染症のリスクを検討するべきであり、一律の早産児への予防投与は奨められない。血液由来製剤であることも考慮すべきだと思う。
釜本智之	1	血液製剤のため避けれるなら投与すべきではない。
斎藤慎子	9*	敗血症と重症感染症の発症率低下という短期予後の改善のための投与は強く賛成する。長期予後に関する科学的根拠がないため、「短期予後のために、投与を奨める」と記述されるとよいと考える。

### 【仮推奨 53】

感染症が疑われる新生児に対する免疫グロブリン投与は奨められる。



中央値:8

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も明確であるため賛成
須藤美咲	9	
及川朋子	9	
久保隆彦	9	
大槻克文	9	
石川 薫	9	
南宏次郎	9	死亡率の減少はインパクトがある。感染疑いの判断基準が知りたい。
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
北野裕之	9	

木原裕貴	9	問題ないと思われる。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	
中田裕生	9	
森崎菜穂	9	死亡率を有意に下げるので、強く賛成としました。死亡率低下は長期予後改善に含めてはいけな いのでしょうか？
樺山知佳	9	
佐藤美保	9	
當間紀子	8	
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
佐々木禎仁	8	CRP,WBC,Plt の数値などで判断することが多いのですが、他施設での使用基準を聞かせていただき たいです。
神田 洋	8	
大木康史	8	
宇都宮剛	8	
垣内五月	8	血液製剤としての合併症も考えられ、感染症の重症度などを加味した推奨が必要ではありませんか
下風朋章	8	死亡率を下げる治療は有益ですので賛成です。
諫山哲哉	8	
渡辺達也	8	
村澤祐一	7	CQ31(pp13 L4~L5)により異論ありません。
宗像 俊	7	抗生剤とともに感染症の治療として有効と考えられる。
大城 誠	7	効果を示した科学的根拠は認めます。しかし、血液製剤である点で、全面的に推奨してよいものかは 疑問を感じます。重症感染症に限定してもよいのではないのでしょうか。
羽山陽介	6	上記、仮推奨文 52 と同様の印象です。また、感染症の重症度によると思われる、一律に投与を奨める 推奨文とすることには疑問があります。
川戸 仁	6	この表現だと感染症時のグロブリンを使用する機会が増えると思われるし乱用されないためにもある 程度の基準を盛り込んだ方がより明確と思います
白井憲司	6	感染症を疑う新生児に対して一律に奨めるべきかどうかは検討する必要があるのではないでしょ うか？
廣間武彦	5	一律投与はどうか？
荒堀仁美	5	「重篤な」感染症といれるほうがよい。早産児や低出生体重児だけでなく、正期産児も含まれているこ とがわかりにくいように思う。

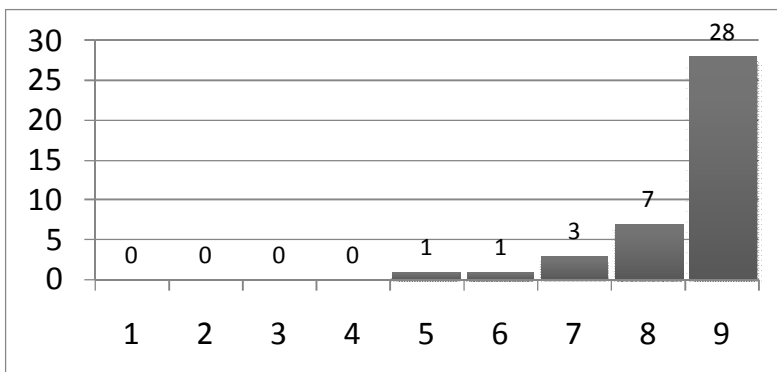
釜本智之	5	仮推奨 52 と同じで、抗生剤を投与しても重症化する症例に限定したほうが良いと思われる。
益野元紀	3	
斎藤慎子	8*	仮推奨 52 のように、敗血症と重症感染症の発症率低下という短期予後の改善のための投与は強く賛成する。「長期予後に関する科学的根拠がないため「短期予後のために、投与を奨める」と記述されるとよいと考える。

## 2. 第二回総意形成会議の評価表集計結果

第一回総意形成会議の評価表及び討論を踏まえ、賛成度の中央値 7 点以下あるいは 7 点以上であっても課題があると考えられた仮推奨においては、再度検討し、2011 年 1 月 21 日-28 日に再評価を行った。下記の仮推奨の下線部は仮推奨の修正を示す。

### 【仮推奨 8】

在胎 **28** 週未満で出生した新生児は、出生直後にプラスチックのラップか袋で身体を包み、ラジアントウォーマ下で蘇生することが奨められる。



中央値: 9

パネリスト	前回 賛成度	2 回目 賛成度	コメント
當間紀子	8	9	まずは新生児の体温維持のために、ぜひ。
小澤未緒	3	9	
河田宏美	8	9	低体温予防に効果があるから
岡崎弘美	8	9	
大槻克文	7	9	
石川 薫	5	9	
南宏次郎	4	9	
林 和俊	9	9	異議なし
佐藤 尚	9	9	
廣間武彦	3	9	
大城 誠	9	9	1 回目と同じ意見です。死亡率や罹患率が減少する確証はないですが、至適体温を維持する努力は必要と思います。よって賛同します。
神田 洋	8	9	

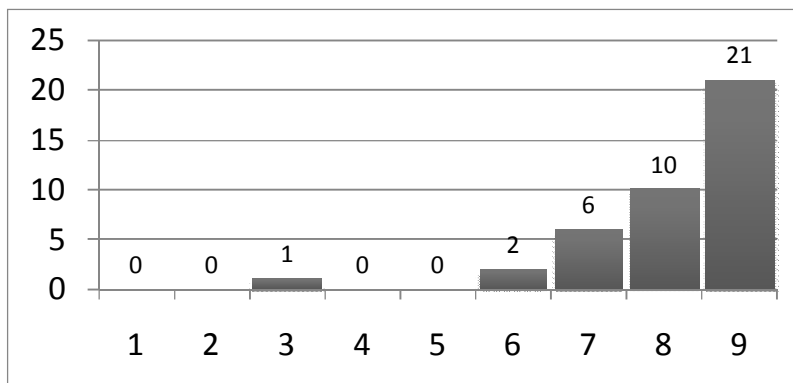
荒堀仁美	6	9	死亡率・罹患率が減少する確証はないが、体温を安定させることができるので、強く推奨される。
北野裕之	9	9	異論ありません。
大木康史	9	9	
盆野元紀	8	9	
木原裕貴	3	9	問題ないと思われます。
宮田昌史	9	9	特に異論はありません。
高原賢守	9	9	日本ではアメリカでの推奨と同じ製品を使用できない。身近にあるもので代用して保温に努めるしかない。
高見 剛	9	9	
宇都宮剛	8	9	
山口解冬	9	9	
川戸 仁	9	9	
中田裕生	7	9	保温のためには勧めるべきである。
森崎菜穂	9	9	
白井憲司	6	9	特にコメントはありません
佐藤美保	7	9	
下風朋章	6	9	
村澤祐一	7	8	
須藤美咲	7	8	家族の皆様が目を通す可能性もあると伺い、倫理的視点から考えてみました。前回よりも良いのではないかと思います。医療者であれば、何を目的に行うことが理解は出来ると思いますが、熱喪失を防ぐために、といった表現があると、さらに誰が読んでも理解ができるのではないかと思います。
及川朋子	9	8	出生直後の体温管理はNICU入室後の体温などに強く影響しています。蘇生時に低体温になると、その後安定するまでに時間がかかるので、初期より体温管理をするために、すばやくできる方法で保温するほうがよりよいと思います。
久保隆彦	5	8	
羽山陽介	7	8	予後の改善に関して科学的根拠に乏しいものの、低体温のリスクを下げる目的では、上記推奨に意義があると思われます。上記はラジアントウォーマー下という前提ですが、根本的には閉鎖式保育器にすぐに収容して処置をする方が、加湿がかかるという点でも良いように思います。
諫山哲哉	8	8	早産児の低体温を防ぐうえで、科学的根拠から妥当と考えられる。
渡辺達也	8	8	ほおんのためにはすすめるべきである。保育器で蘇生するところもあります。
佐々木禎仁	7	7	

宗像 俊	9	7	この書き方だと混乱を招く可能性があると思うことで、出生直後に密閉するかしないかというところから論点がずれてしまうかもしれませんが、羊水を拭き取るかどうか文章から伝わらない印象を受けてしまいます。誰にでもわかるように、一言追加してはどうか。
垣内五月	7	7	蘇生室の温度を十分保ち処置が短ければラップや袋がなくてもよいと思う。保育機内で蘇生する方法も可能。各施設でなれた方法がよいと思う。
斎藤慎子	6	6	至適温度を保つための方法としては根拠に基づくものと思うが、1歳半以降の長期予後についての文献がなく、仮推奨の中にも記載されていないため。
樺山知佳	7	5	保温・加湿をしたクベース内での蘇生を行う施設もあり、ラジアントウォーマ下と限局するのはどうかと思われる。

### 【仮推奨 11】

在胎 **32** 週未満で出生した新生児では吸入酸素濃度は出生直後から **30%** で開始する。

酸素濃度の調節は定期的に評価を行い心拍数、および目標 **SpO2** 値を指標に行うことが奨められる。また酸素投与下で **SpO2** 値が **95%** 以上であれば酸素を必ず減量することが奨められる。



中央値: 9

パネリスト	前回賛成度	2回目賛成度	コメント
小澤未緒	5	9	
河田宏美	5	9	在胎 32 週未満の早産児では、蘇生の際に空気または 100%酸素を使用するよりも、酸素ブレンダーを使用し、30%または 90%の酸素濃度を使用する方が、低酸素血症または高酸素血症に陥る可能性が非常に低いとされているから。
岡崎弘美	5	9	
久保隆彦	8	9	

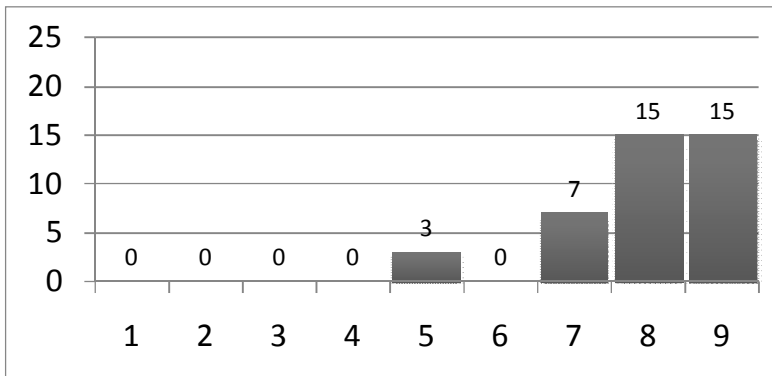
大槻克文	8	9	
林 和俊	9	9	異議なし
宗像 俊	8	9	
北野裕之	9	9	異論ありません。
大木康史	7	9	
木原裕貴	5	9	問題ないと思われます。
羽山陽介	6	9	細かい設定が無くなって良くなったと思います。
高見 剛	9	9	
山口解冬	9	9	
川戸 仁	8	9	酸素の減量の目安が表記されていることに意義があると思います。
中田裕生	8	9	
森崎菜穂	7	9	
禪山知佳	6	9	
佐藤美保	7	9	
垣内五月	7	9	
下風朋章	7	9	
渡辺達也	7	9	
村澤祐一	7	8	
當間紀子	8	8	適切な酸素投与に寄る予後改善のために、酸素濃度の調節への定期的評価を行うことは、とても大事。
須藤美咲	5	8	簡潔に表現されていて、現場で実際に指標とするのは難しいのではないかと考えていた前回の文章よりも分かりやすいと思います。ですが、推奨文そのものの賛成度、と問われると、「定期的」とはそれぞれの感覚になってしまう可能性があるのではないかと思いました。また、「必ず」という言葉に違和感を感じます。「必ず」と「奨められる」は、同じ文章に入っても良いものでしょうか。疑問に思いました。この2点から賛成度を8としました。
石川 薫	2	8	
大城 誠	7	8	細かいことですが、推奨文の中の「心拍数、および目標 SpO2 を指標に」とありますが、徐脈であれば SpO2にかかわらず吸入酸素濃度を上げるのでしょうか？過剰酸素を回避する細かい管理には、賛同します。
神田 洋	7	8	
荒堀仁美	2	8	酸素投与開始濃度「30%」が最適である根拠ははっきりしないが、90%よりは安全に使用でき、現時点ではこの表現でよいと考える。

盆野元紀	7	8	ただし現場では厳密に調整困難
宇都宮剛	8	8	おおむね賛成だが、ブレンダーがある施設という条件が必要であると思う。ブレンダーのない施設ではリザーバーなしのバッグバルブマスクに酸素をつないで蘇生をはじめるということをつけ加えた方がよいと思う。
諫山哲哉	5	8	100%酸素を投与することの有害性が示された今、初期酸素濃度を 30%とすることは妥当と考えられる。
南宏次郎	8	7	
佐々木禎仁	8	7	
佐藤 尚	9	7	高濃度酸素を慎むという点では賛成できますが、30%と言い切る根拠はないのでは？
宮田昌史	9	7	蘇生時にはブレンダーの使用が前提なのだと思いますので、“ブレンダーを使用することが望ましく、その場合は・・・”などの言葉がはじめにあってもいいと思いました。
高原賢守	3	7	全ての施設ですぐに実施可能ではない点でやや現実的ではない部分もあるが将来的に全ての施設でこの推奨通りの蘇生を行えばよいという考えに変わりはない。現実的なノルマではなく、近い将来の目標としての推奨という意味で賛成(助産院など病院以外ではとてもすぐには無理と思われる)。
白井憲司	3	7	特にコメントはありません
斎藤慎子	6	6	「『Clinical question と推奨文および根拠』(P9,L17)の科学的根拠のまとめ」にあるように、現在のエビデンスでは「生後 10 分の SpO2 目標値を 85%とし、投与酸素濃度を 30%にすることが、短期的予後改善につながる」ことがわかりましたが、Clinical question4・5 にある「1 歳半以降の精神運動発達予後」についてのエビデンスが見当たらず、「長期予後を改善する酸素投与方法」の仮推奨としては判断できませんでした。
及川朋子	9	6	「32週未満」で出生した全ての新生児が30%の酸素投与になるのかがどうか不明でした。除外条件がないのであれば「32週未満で出生したすべての新生児は」をいれるか、条件を足していただくほうがわかりやすいと思います。また酸素濃度を調整できるブレンダーが施設によってはないと思いました。
廣間武彦	5	3	NCPR では開始条件は 30~40%で位を推奨しており、同じにしないと混乱が生じる。重度の徐脈を伴う場合は高濃度酸素投与開始ですか？

### [仮推奨 12]

徐脈を認めない状況では、目標 SpO2 値は概ね 1 分 60-65%、3 分 70-75%、5 分 80-85%、10 分 85-95%を目安とし、酸素濃度を調整することが奨められる。





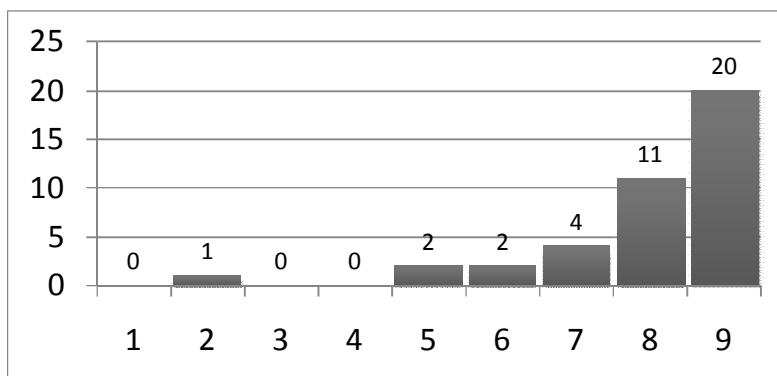
中央値: 8

パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
河田宏美	7	9	高酸素血症、および低酸素血症を避けるため、上記値を目安とすることが望ましいとされているから。
岡崎弘美	5	9	
大槻克文	7	9	
林 和俊	9	9	
佐藤 尚	9	9	
廣間武彦	7	9	
大城 誠	4	9	仮推奨 11 のコメントと関連しますが、徐脈の場合はどうすればよいのでしょうか。これは各施設の判断ということでしょうね。「徐脈を認めない状況では」という接頭語が付加されましたので、前は4判定でしたが、今回は9としました。
北野裕之	9	9	異論ありません。
木原裕貴	7	9	問題ないと思われます。
高見 剛	8	9	
川戸 仁	9	9	
樺山知佳	8	9	
佐藤美保	8	9	
垣内五月	7	9	
下風朋章	9	9	
村澤祐一	7	8	
當間紀子	8	8	対象とすべき状況が説明されている。
小澤未緒	1	8	
須藤美咲	5	8	酸素投与の目安として挙げられているので分かりやすく良いと思います。ただ、この文面からすると、除脈を認めた場合には目安とする SpO2 値は指標とせずに酸素濃度を調整す

			ることになるのでしょうか。その点が気になったので、少し迷いましたが酸素濃度を調整する目安があるだけでも新生児にとって良い状態に近づけるのかと思います。
久保隆彦	7	8	
石川 薫	2	8	
南宏次郎	9	8	
荒堀仁美	4	8	目標の SpO <sub>2</sub> は、AHA、ERC とともに 1,2,3,4,5,10 分と細かく煩雑であり、1,3,5 分でわかりやすく、徐脈を認めないということも加わり、わかりやすくなった。
益野元紀	8	8	ただし現場では厳密に調整困難
羽山陽介	5	8	依然煩雑だとは感じますが、表現を柔らかくしたことで受け入れやすくなったと感じます。
宮田昌史	9	8	特に異論ありません。
宇都宮剛	8	8	これもブレンダーがあるという条件付きなのでブレンダーのない志施設では酸素飽和度により酸素を開始したり中止したりすることが奨められるというのを付け加えた方がよいのではないだろうか。
中田裕生	9	8	仮推奨 11 と連動して 32 週未満についての記載と考えるとよろしいでしょうか？
諫山哲哉	5	8	高濃度酸素の有害性を考慮して、正常正期産児の通常の SpO <sub>2</sub> 値の推移を目標にすることは妥当と考えられる。
渡辺達也	8	8	PPHN のリスクがあるときは目標 SpO は高めがよいと思います
及川朋子	9	7	酸素濃度を調整する目安が(何%ずつ下げるかなど)あると実施しやすいと思います。
佐々木禎仁	8	7	
大木康史	4	7	
高原賢守	1	7	すべての施設ですぐに実施可能ではないという点を除けば医学的には大いに賛成。やはり病院以外の助産院などでは実施は難しいと思われる。
山口解冬	9	7	コメント 仮推奨 11, 19 などの整合性を考え、85-94% がいいとおもいます。
森崎菜穂	6	7	未熟児においても 1 分、5 分、10 分の目標値をこのように設定して良いのか、というのは疑問が残ります
白井憲司	7	7	特にコメントはありません
斎藤慎子	7*	5	早産児における酸素使用濃度、目標酸素飽和度について、AHA のガイドラインにそって記述され、評価しやすいと思います。ただ、Clinical question 4・5 に対して、「1 歳半以降の精神運動発達予後」についてのエビデンスが見当たらず「長期予後を改善する酸素投与方法」の仮推奨としては判断できませんでした。
宗像 俊	8	5	蘇生中に思い浮かべるの細かい数字が困難さを増すのであって、早産児の具体的な目標 SpO <sub>2</sub> のエビデンスがないのは分かるが、NCPR と同じ 1 分 60%、3 分 70%、5 分 80%、10 分 90% と統一してしまったほうが周知しやすいと思う。
神田 洋	7	5	基準が細かすぎて、管理が難しいのでは。

[仮推奨 19]

慢性肺疾患、未熟児網膜症のリスクのある早産児に対し酸素投与を行う場合、出生早期から修正 36 週まで(もしくは酸素投与中止時まで)、SpO<sub>2</sub> 目標値を 94%以下として酸素濃度を調節することが奨められる。



中央値: 8.5

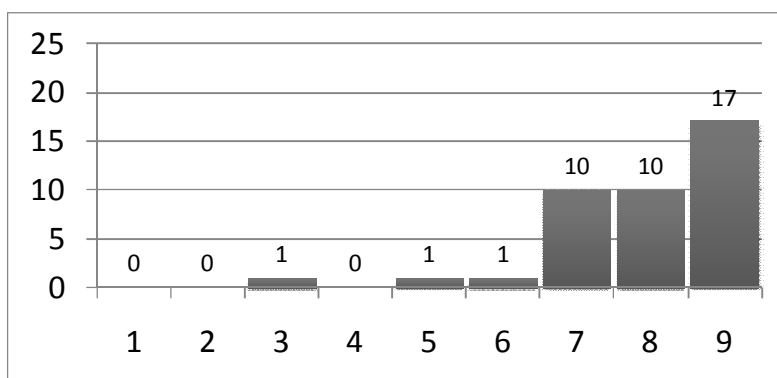
パネリスト	前回 賛成度	2 回目 賛成度	コメント
小澤未緒	9	9	
須藤美咲	9	9	
河田宏美	8	9	CLD や在宅酸素療法の頻度の減少し、その他の呼吸器合併症が減少する傾向を認めた結果があるため
岡崎弘美	8	9	
大槻克文	9	9	
南宏次郎	9	9	
佐藤 尚	7	9	
大城 誠	8	9	「酸素投与を行う場合」という接頭語が付加されたり、SpO <sub>2</sub> の目標値の記載が実践しやすいものになりました。前は 6 点でしたが、9 点としました。
荒堀仁美	2	9	CLD、ROP のリスクをさげることができるが、下限値についてはこれから検討すべき課題であり、この推奨文でよい。
羽山陽介	9	9	シンプルになって分かりやすくなりました。
高原賢守	8	9	すでに多くの施設で実施されていることであり医学的な裏付けも十分に賛成。
高見 剛	9	9	
宇都宮剛	8	9	
山口解冬	9	9	

川戸 仁	6	9	
中田裕生	9	9	
森崎菜穂	9	9	
佐藤美保	9	9	
下風朋章	9	9	
渡辺達也	8	9	
村澤祐一	7	8	
當間紀子	8	8	対象が明確。
久保隆彦	8	8	
石川 薫	8	8	
林 和俊	8	8	
宗像 俊	9	8	
神田 洋	9	8	
大木康史	9	8	「目標値 94%以下」とするとこの前後に許容範囲がある印象を持たれます。本来の意味からすると「目標値の上限」でよいのではないのでしょうか？文言がかなり変わっているので、議論の結果の文章なのかと思いますが、少し気になりました。
盆野元紀	9	8	
白井憲司	8	8	特にコメントはありません
諫山哲哉	9	8	低 SpO2 管理 (91-94%) で慢性肺疾患の減少が示されているため妥当と考えられる。
佐々木禎 仁	8	7	
廣間武彦	9	7	
北野裕之	9	7	修正 36 週までが適当か不明。(32 週あたりまで?)
垣内五月	8	7	無呼吸発作治療として酸素を使用する場合もあるので
及川朋子	9	6	CLD や ROP のリスクは早産児全員にあるのではないかと思うので、除外条件などがあるときは(合併症がないなどの)記載があるとわかりやすいと思いました。
宮田昌史	9	6	SpO2 の下限値の設定は難しいでしょうか。
齋藤慎子	9	5	(第 1 回目は9にしていました。評価・コメントが異なりすみません)「『Clinical question と推奨文および根拠』の科学的根拠のまとめ」を見ると1)急性期(生後 1 週間以内)では、出生早期から低 SpO2 目標値(85~89%)で管理することにより、CLD や重症 ROP の発症率は減少するが退院時死亡率が高い。」とある。2)慢性期(修正 32 週以降)では低 SpO2(95%未満)で管理することで CLD 等、呼吸器合併症が減少する傾向がある。①「Clinical question9」では CLD だけでなく「長期予後(死亡率や 1 歳半以上の神経学的予後)の改善」にも着目しているため、双方に有効かどうかを考えると「1 歳半以上の神経学的予後改善」の判断がつかせませんでした。②上記、急性期と慢性期の酸素投与法を、慢性期の管理方法に合わせ、一

			律「SpO <sub>2</sub> 目標値を 94%以下」としたほうがよいのか(一律のほうが臨床現場で活用しやすいのか…)判断ができませんでした。*CLD の減少については、先行研究で認められているため、この評価としました。
木原裕貴	5	5	慢性期は 32 週以降なのか、36 週以降なのかあいまいで議論が必要だと思います。
樺山知佳	8	2	この文章だと、70%でもいいのか?ということになってしまう。下限はいらない??

## 【仮推奨 20】

早産児および低出生体重児の間欠的陽圧人工換気において従量式人工換気と従圧式人工換気を比較した場合、従量式人工換気は短期予後の改善に有効であるが、長期予後の改善は明らかでない。従量式人工換気を用いる場合は、気道損傷が生じないように適切な挿管チューブのサイズを選択し、リーク量および 1 回換気量を評価しながら人工換気を行う事が奨められる。



中央値:8

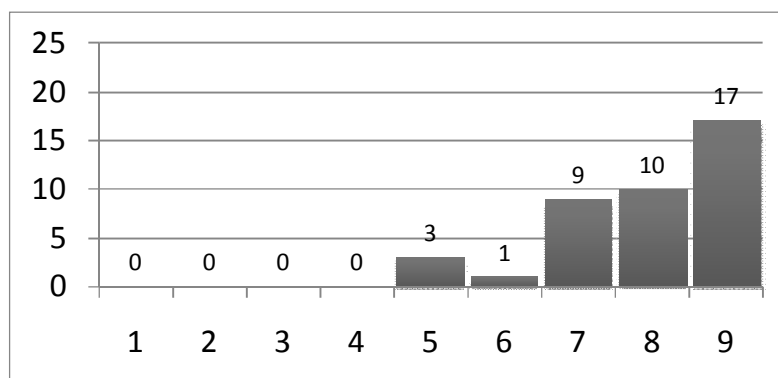
パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
河田宏美	8	9	CLD36 の減少傾向、気胸、重症 IVH は従量式人工換気で有意な減少を認めたから。カフなしチューブ使用によるリーク存在下での一回換気量の精度の問題や、リーク減少を目的とした大きいサイズのチューブ選択による気道損傷の可能性があるので注意が必要だから。
岡崎弘美	8	9	
大槻克文	9	9	
石川 薫	5	9	
林 和俊	9	9	
神田 洋	9	9	
荒堀仁美	6	9	正しく評価しながら使用すれば、従量式人工換気は安全に使えると考える。
木原裕貴	9	9	問題ないと思われます。

宮田昌史	9	9	異論ありません。
高原賢守	7	9	従量式換気の利点は十分理解しているがやはり小児や新生児では全例で実施するのはチューブ閉塞やリークなどで過剰な圧まで上昇してしまうこともあり危険も伴う。現段階ではこの程度の推奨に留めるのが妥当と思われる。
宇都宮剛	8	9	
山口解冬	9	9	
白井憲司	9	9	後半の部分の「従量式人工換気を用いる…」は「従圧式人工換気を…」のことでしょうか？ そうであれば賛成度は9です。そうでなければ賛成度は3です。
樺山知佳	6	9	
佐藤美保	9	9	
垣内五月	9	9	
下風朋章	9	9	選択肢とその注意点が提示されており良い推奨と思います。
村澤祐一	7	8	
當間紀子	8	8	従量式人工換気の有効さについて明記。用い方の留意点についても述べられている。
南宏次郎	9	8	
宗像 俊	9	8	
北野裕之	8	8	推奨文に対しては異論ありません。国内における従量式人工呼吸器の普及という面では問題あり。
大木康史	9	8	
高見 剛	9	8	
川戸 仁	9	8	
森崎菜穂	9	8	
渡辺達也	9	8	
斎藤慎子	8	7	McCallionらの研究では、生後28日以内でかつ1000g未満の新生児においては、短期的予後の改善に有効であり、1000g以上の新生児については、従量式人工換気の短期・長期予後の効果が明らかではない。Singhらの研究では、出生体重<1000gに限定して短期予後の効果がみられているが、長期予後に関しては小規模な研究であり、吸入療法以外のアウトカムに関しては明らかでない。したがって、【1】仮推奨後半部分の従量式人工換気方法については賛成です。（※先行研究が見当たりませんが「科学的根拠から推奨へ」の部分を見て判断しました。）【2】先行研究では「生後28日以内でかつ1000g未満の新生児に関する従量式人工換気は短期予後の改善に有効」であり、1000g以上の児の短期・長期予後は明らかでないため、仮推奨の対象を「早産児および低出生体重児」と広く記述してもよいかどうか気になりました。
小澤未緒	9	7	従圧式の場合の注意点がないので7点とした。
須藤美咲	9	7	長期予後の改善が明らかになっていないことでも、推奨文としてあげて良いのでしょうか。

			ですが、従量式人工換気を使用する施設にとっては、従量式人工換気を用いる場合の注意点などが含まれているので良いのかと思いました。
久保隆彦	8	7	
佐々木禎仁	8	7	
佐藤 尚	9	7	特に異存はありませんが、わざわざ推奨するような内容でもないと思います。
大城 誠	7	7	前回コメントしましたが、従圧式と従量式の相違よりも、欧米の研究で使用された呼吸器と各施設の呼吸器の差異が大きい可能性があります。本邦でも短期予後の改善が得られるかどうかは不明ですが、理論は納得しますので、推奨文の表現が変更されましたので、7点としました。
羽山陽介	7	7	分かりやすいですが、文章が長くなることだけが気になります。「…において従量式人工換気と従圧式人工換気を比較した場合、従量式人工換気は」→「…において、従圧式人工換気と比較して従量式人工換気は」ぐらいでしょうか。
中田裕生	9	7	推奨文として理解できても、実際にどうすればいいかが難しく感じます。
諫山哲哉	9	7	日本で従量式換気法による管理が普及していない現状では、科学的根拠があっても、従量式換気法を推奨することは難しい事は理解できる。
及川朋子	9	6	使用した際、同じ施設内でも医療者によって管理が難しく統一してできなかったように思うので。またチューブを入れ替える頻度が増え、患児に負担ではないかと思いました。
盆野元紀	8	5	評価不能(新生児での使用経験がない)
廣間武彦	8	3	気管チューブサイズの違いが欧米と日本で異なり、日本のエビデンスが出ない限り従量式をすすめることはできないと思います。

### 【仮推奨 21】

早産児および低出生体重児に対する人工呼吸管理において間欠的陽圧人工換気と吸気同調式人工換気を比較した場合、吸気同調式人工換気の有用性は明らかでない。また、有効性が高い吸気同調式人工換気の換気モードは、現時点で分かっていない。



中央値:8

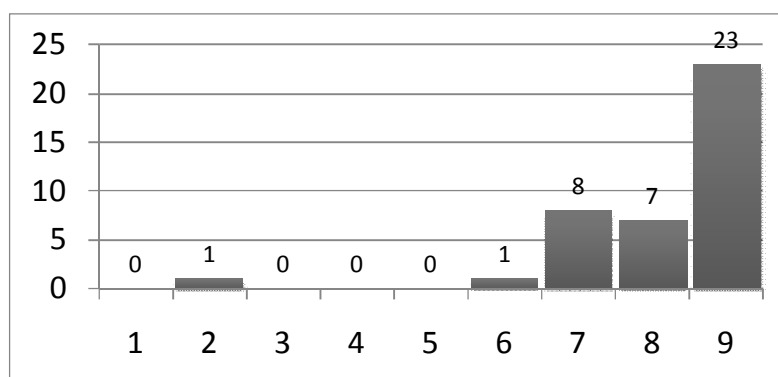
パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
當間紀子	8	9	
須藤美咲	9	9	
河田宏美	8	9	文章通りであるから
岡崎弘美	8	9	
大槻克文	9	9	
林 和俊	9	9	
大城 誠	8	9	推奨文の表現が変更されましたので、賛同しました。
荒堀仁美	9	9	まだ、明らかでないことを表現しており、この推奨文は必要である。
北野裕之	9	9	文章の内容には異論ありませんが、この推奨文の意図が伝わりません。
大木康史	8	9	
木原裕貴	7	9	文章自体は賛成。ただこの推奨文は必要でしょうか？
高原賢守	9	9	
山口解冬	9	9	
禪山知佳	6	9	
佐藤美保	9	9	
垣内五月	8	9	
下風朋章	8	9	
村澤祐一	7	8	
斎藤慎子	9	8	【1】先行研究が「生後 28 日以内の人工換気を受けている新生児」が対象であり、仮推奨の対象を「早産児および低出生体重児」と広く記述してもよいかどうか気になりました。【2】前回の「CMV と比べて PTV は人工換気期間の短縮、慢性肺疾患の減少を認めているが、反面、死亡率が増加傾向であることを踏まえると一律に PTV の使用が奨められない」という内容に賛成であり、「有用性は明らかでない」と記述が変更されても問題を感じません。
久保隆彦	6	8	
神田 洋	9	8	
宮田昌史	9	8	なんとなく否定的な文書に思えてしまいますが、このような表現もいたしかたないとも思いません。
高見 剛	9	8	
川戸 仁	5	8	
中田裕生	9	8	
白井憲司	5	8	特にコメントはありません



渡辺達也	9	8	
小澤未緒	9	7	最終的に何を選択すればよいのかわかりづらいので7点。施設の現状に合わせればよいということであれば、その旨記載した方がよいのでは。
及川朋子	9	7	
石川 薫	8	7	
南宏次郎	4	7	
佐々木禎仁	8	7	
佐藤 尚	9	7	これも、特に異存はありませんが、わざわざ推奨文にするような内容なのかどうかと感じます。
宗像 俊	8	7	しかしCMVを推奨するわけではないし、SIMVを否定するわけではない。症例によって選択されるべきである、ということを説明しなければわからないかもしれないと思いました。
森崎菜穂	5	7	
諫山哲哉	9	7	慢性肺疾患の減少という観点からは、有効性は示されていないのはその通り。
廣間武彦	8	6	
盆野元紀	7	5	吸気同調式のほうが肺に優しそう
羽山陽介	8	5	「明らかでない」「分かっていない」という内容の推奨文に意味があるのかどうか不明です。二文目は省略し、一文目のみでどうでしょう。
宇都宮剛	7	5	この推奨をいれる必要があるのかどうかわからなくなってきました。

## 【仮推奨 22】

早産児および低出生体重児の人工呼吸管理において間欠的陽圧人工換気を用いる場合、可能な限り短い吸気時間が奨められる。短い吸気時間とは、およそ **0.5** 秒以下が推奨される。



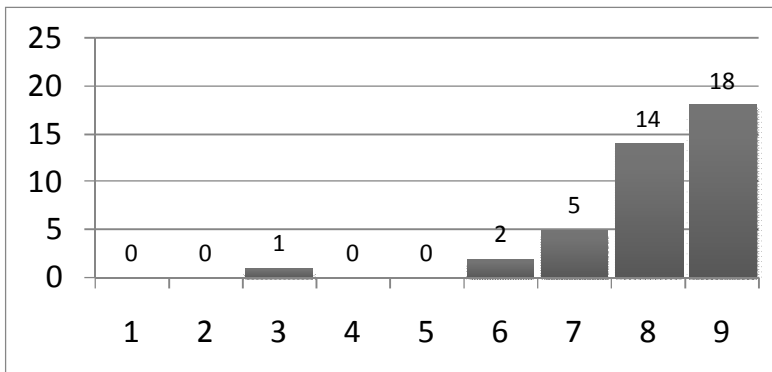
中央値: 9

パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
當間紀子	8	9	ぜひ短い吸気時間で。
小澤未緒	5	9	
須藤美咲	9	9	「短い」という表現方法では、それぞれの感覚になってしまいますが、言葉の定義が明確になっていて分かりやすいと思いました。
河田宏美	8	9	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たため。研究結果から0.5秒以下が推奨されるから。
岡崎弘美	8	9	
大槻克文	9	9	
林 和俊	9	9	
佐藤 尚	9	9	
宗像 俊	9	9	
神田 洋	8	9	
荒堀仁美	4	9	わかりやすい表現であり、児にとっても安全な管理ができると考える。
北野裕之	9	9	異論ありません。
木原裕貴	7	9	問題ないと思われます。
羽山陽介	7	9	その通りだと思います。
高見 剛	9	9	
山口解冬	9	9	
川戸 仁	7	9	
中田裕生	9	9	実際には0.5秒よりもっと短い時間で使用されていることのほうが多いとは思いますが、0.5秒以上にしないという点で賛成です。
佐藤美保	9	9	
垣内五月	8	9	
下風朋章	8	9	
諫山哲哉	9	9	気胸のリスクを減少させるため重要と考えられる。
渡辺達也	9	9	
村澤祐一	7	8	
斎藤慎子	7	8	「科学的根拠から推奨へ」の文にもありますが、対象が「挿管され、間欠的葉圧換気を受けている生後28日以内の児」であり、先行研究も1970～80年代のものであるため、8としましたが、客観的妥当性があると書かれていたため、その前提において判断しました。「長い吸気時間は、短い吸気時間(<0.5秒)と比較して、空気漏出症候群の発症、退院前死亡の増加、長期予後の悪化傾向については根拠に基づくものであり、仮推奨に賛成します。

石川 薫	8	8	
南宏次郎	7	8	
大城 誠	8	8	根拠が古い研究であること点は気になりますが、前回と同様に賛同します。
盆野元紀	8	8	
白井憲司	5	8	特にコメントはありません
及川朋子	9	7	
久保隆彦	8	7	
佐々木禎仁	8	7	
廣間武彦	8	7	
大木康史	7	7	「可能な限り短い時間」という言葉は、「短い吸気時間を可能な限り選ぶ」、「吸気時間を数値としてできるだけ短くする」のどちらなのでしょう。吸気時間を数値としてできるだけ短くすることを明記するほどの根拠がないため、「短い吸気時間を可能な限り選ぶ」と理解したのですが、どちらでしょうか。現場で混乱を招かないでしょうか。
高原賢守	9	7	換気回数及び I:E 比からすれば 40 回/分の換気で I:E=1:2 の場合で 0.5 秒でありそれ以下の吸気時間での換気になることは妥当と思われる。しかしあくまで吸気時間は換気回数と I:E 比を定めた結果設定されるものであるというスタンダードを理解した上での推奨への賛成。
宇都宮剛	8	7	可能な限り短い吸気時間といいながら吸気時間の上限しか示されていないのはわかりにくいのではないかと。下限をしめすか、文章をあらためたほうがよいと思う。
森崎菜穂	9	7	
宮田昌史	6	6	短い吸気時間とした場合はもう少し短い、0.4 秒程度とと思っているのでこの点数にしました。
樺山知佳	6	2	可能な限りとすると、0.3 秒より 0.1 秒、0.1 秒より 0.01 秒がいいのかと思ってしまう。0.01 秒で有効な換気ができるか？

### 【仮推奨 23】

人工換気を要する早産児に対して、脳室内出血のリスクの高い生後早期以降で、慢性肺疾患重症化予防のための高容量戦略を用いた高頻度振動換気は奨められる。ただし、空気漏出症候群に注意が必要である。



中央値: 8

パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
小澤未緒	9	9	
須藤美咲	9	9	
河田宏美	5	9	呼吸障害のある早産児の初期管理として CLD36 の予防に有効であるから。循環変動をきたしにくい時期以降であればいいと思うから。
岡崎弘美	8	9	
久保隆彦	3	9	
大槻克文	6	9	
林 和俊	9	9	
神田 洋	9	9	
盆野元紀	7	9	
木原裕貴	9	9	問題ないと思われます。
羽山陽介	7	9	改善したと感じます。
宮田昌史	9	9	異論ありません。
宇都宮剛	8	9	
山口解冬	9	9	
川戸 仁	6	9	
白井憲司	7	9	特にコメントはありません
佐藤美保	9	9	
下風朋章	8	9	
村澤祐一	7	8	
當間紀子	8	8	どうい場合に、どういアウトカムを求めるために高容量戦略を用いた高頻度振動換気が必要なのか。選択肢のひとつとして検討してみる価値があると読める。
石川 薫	9	8	

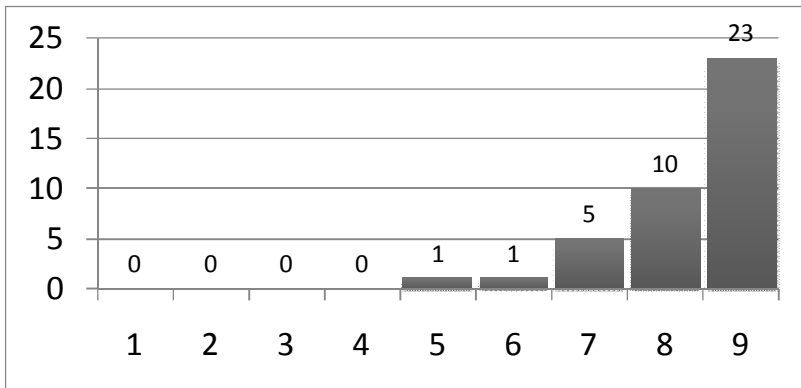
南宏次郎	7	8	
廣間武彦	7	8	
宗像 俊	9	8	
大城 誠	7	8	IVH に対する危惧をうまく表現されており、CLD 対策としての HFO は賛同します。したがって、前回5点でしたが8点としました。
荒堀仁美	7	8	高容量戦略で、かつ、IVH のリスクの高い時期を避けて行うため、より安全な管理が可能と考える。
北野裕之	8	8	循環管理への言及があればなお良いと思います。
高見 剛	9	8	
中田裕生	8	8	HFO を積極的にしない施設もあるのでガイドラインとして奨めることにやや躊躇する。
森崎菜穂	7	8	HFO で air leak が増えるというのは、実体験での印象と異なりますが、論文の結果を読むと、そのような結果が出ているので、そのまま推奨としました
諫山哲哉	9	8	科学的根拠からは、高容量戦略を用いた場合は、脳室内出血のリスクとの関連は明らかではないが、日本の現状として、そのリスクを考慮した管理が普及している現状からは、推奨文は妥当な線であると考えられる。
渡辺達也	7	8	高容量戦略の妥当性を検討したり効果判定することが難しいように思います。
斎藤慎子	7	7	論点) 生後早期からの HFO 使用が短期・長期予後の改善に有効か. ①「生後早期」の定義を「脳室内出血のリスクの高い生後早期以降で、人工換気を要する早産児」と変更したのは理解できました. ②論文では、ルチーン HFO 管理を行なうことで CLD、ROP の有意な減少を認めていることから、空気漏出症候群に注意しながら行なうことには問題を感じません. ③レスキュー HFO では IVH の増加が認められており「ルチーン HFO」と「レスキュー HFO」をあわせて「高頻度振動換気」と表現していいのかについては判断できませんでした. ④CQ13にある「長期予後」についての論文が見当たりませんでした.
及川朋子	9	7	
佐々木禎仁	5	7	
大木康史	8	7	
樺山知佳	9	7	文献的には理解可能だが、長期予後は不明であり、実施にあまり現実味がもてない。当院では施行しないと思う。
佐藤 尚	8	6	CLD 予防のための HFO については賛成です。しかしこの表現だと「出生早期」では「頭蓋内出血のリスクが高い」ために HFO は奨められないとされているようにもとれます。「CLD 予防には HFO が奨められるが、生後早期では IVH に注意が必要である」というような表現がよいのではないのでしょうか。
高原賢守	9	6	慢性肺疾患の予防には有効との意見には強く産生だが、HFO や成人での APRV など高い胸腔内圧を維持するタイプの換気方法では脳血流の低下が合併症として指摘されており、あたかも HFO が第一選択であるような印象も受けかねない記載はやや誤解を生むのでは。

垣内五月	7	3	エビデンスが不足している。HFO を使い慣れない施設も多いと思われる。
------	---	---	-------------------------------------

**【仮推奨 24】**

生後早期に人工換気が必要な早産児に対し、挿管して間欠的陽圧換気を行うよりも、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。

ただし、呼吸窮迫症候群の合併例ないし、合併が予想される例では早期にサーファクタント投与を行い、重度の呼吸障害がなければ速やかに間欠的陽圧換気から離脱し、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。



中央値: 9

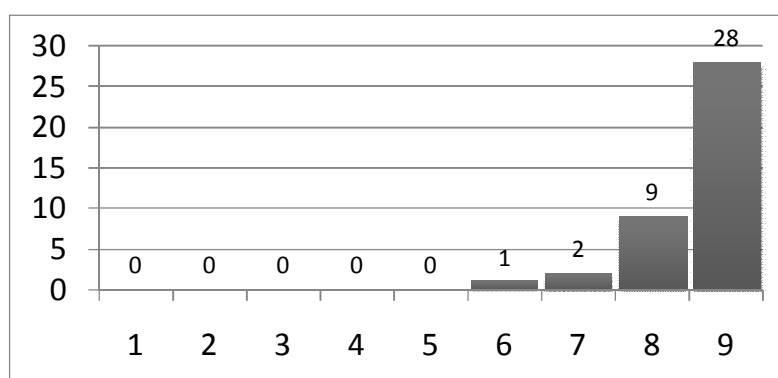
パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
當間紀子	8	9	
須藤美咲	5	9	簡潔になっていて良いと思いました。
岡崎弘美	8	9	
大槻克文	9	9	
南宏次郎	9	9	
林 和俊	9	9	
佐藤 尚	9	9	
神田 洋	9	9	
荒堀仁美	9	9	必要なときのみ人工換気を短期間行うことが理解でき、強く推奨される。
大木康史	9	9	
盆野元紀	7	9	
羽山陽介	9	9	その通りだと考えます。
高原賢守	9	9	

高見 剛	9	9	
宇都宮剛	7	9	
山口解冬	9	9	
川戸 仁	9	9	
中田裕生	9	9	
森崎菜穂	9	9	
樺山知佳	9	9	
垣内五月	8	9	
下風朋章	9	9	
渡辺達也	8	9	
村澤祐一	7	8	
小澤未緒	3	8	
河田宏美	7	8	CLD を減少させる効果があるとされているから。しかし、循環状態が安定していることや肺の成熟度にもよると思う。
及川朋子	9	8	経鼻式持続陽圧換気の日本人に合った製品があるとよりよいと思いました。(欧米人の仕様でサイズが合わないことがよくあり、ほとんどの施設が工夫して使用していると思うので。)
久保隆彦	9	8	
石川 薫	9	8	
廣間武彦	7	8	
大城 誠	8	8	おおむねの症例は賛同できます。在胎 22—24 週の児や仮死例や PPHN 合併例でも、同様な手順を踏むべきかは疑問が残ります。
北野裕之	9	8	RDS の診断をきちんとおこなうことが重要と考えています。(胃液の採取など)
諫山哲哉	9	8	科学的根拠から、CPAP 管理による慢性肺疾患の減少が期待されることから、できる限り CPAP 管理で乗り切る戦略が有効であると考えられ、RDS 症例も考慮した、この推奨文は妥当であると考えられる。
斎藤慎子	2	7	先行研究から大部分の研究において「抜管早期からの n-CPAP の効果は高い」ことが伺えます。しかし、「科学的根拠の詳細 1 (P22)」の研究では、「気胸の増加」を、また「科学的根拠の詳細 5 (P24)」の研究では、有意ではないが「CLD28 の増加傾向」があったため、この回答としました。推奨文「ただし」から後の部分については、 の文献結果により賛成します。長期的予後に関する研究は見当たりませんでした。【先行研究まとめ】・25-28 週の早産児—蘇生後の n-CPAP 管理: CLD の減少, 気胸の増加・24-27 週の早産児—早期 CPAP 管理: CLD に対する出生後ステロイドの減少・27-28 週超早産児—早期 CPAP 管理: CLD, NNT の減少・RDS のリスクの高い早産児—早期サーファクタント投与後の短期的人工換気: 空気漏出症候群, CLD の減少 (* 研究の目的不明確)・RDS 発症の児—治療的 CPAP:

			治療失敗減少、死亡率減少・対象不明—予防的早期 CPAP 管理:CLD28 増加傾向・出生後早期の早産児—出生後早期 SI: 中等症～重症の CLD 減少・159 編—抜管後の SNIPPV: 呼吸状態悪化減少、再挿管率の減少、CLD 減少傾向・9 編 726 例—抜管後 n-CPAP:呼吸状態の悪化の減少、(2000g 未満—同様、n-CPAP 圧 $\geq$ 5cmH <sub>2</sub> O—抜管後の呼吸状態の悪化の減少)
佐々木禎仁	8	7	
宗像 俊	9	7	
白井憲司	8	7	特にコメントはありません
佐藤美保	7	7	500g 前後の超低出生体重児ではサイズの合うプロング・マスクがなく、人工換気を余議なくされることがある。また、長期神経学的予後についての検討が必要である。
宮田昌史	9	6	はじめの文では挿管管理とn-CPAP の使い分けのイメージがわからない。“n-CPAP での管理が可能と予想される症例では”などの補足があったほうがいいと思います。
木原裕貴	9	5	IVH 予防の観点から鎮静をかける施設も多く、CPAP 管理が浸透するとは思えません。根拠はあるけれども同意が得られにくい推奨だと思われます。“速やかに”が引っ掛かりますが、根拠があるだけにどのように直したらよいか難しいと思います。

### 【仮推奨 26】

未熟児動脈管開存症を予防するために、より未熟性が強い児に生後早期にインドメタシンを投与することは奨められる。ただし、動脈管閉鎖術の施行能力、在胎週数・出生体重毎の症候性動脈管開存症や脳室内出血の発症率などを、各施設で評価した上で、投与適応を検討することが大切である。



中央値: 9

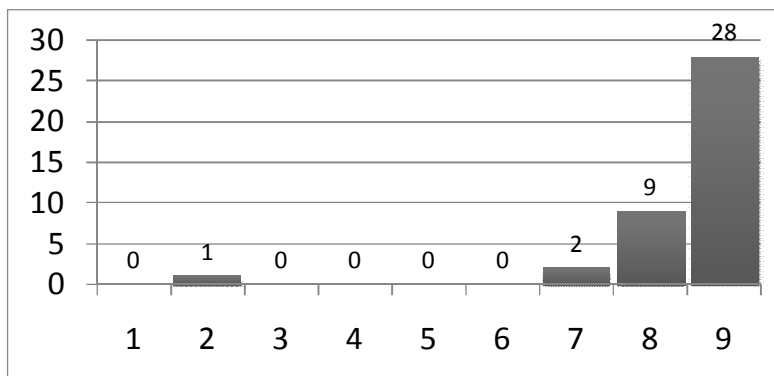


パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
斎藤慎子	6	9	生後早期にインドメタシンを予防投与することは、在胎週数が小さいほど長期予後に効果が見られており、賛成である。
小澤未緒	3	9	
須藤美咲	5	9	
河田宏美	8	9	未熟児動脈管開存症の症候化や、重症脳室内出血に対する予防効果が示されているから
岡崎弘美	8	9	
久保隆彦	6	9	
南宏次郎	9	9	
林 和俊	9	9	
廣間武彦	8	9	
宗像 俊	7	9	
大城 誠	9	9	根拠となる研究も多く、前回と同様に賛同します。
荒堀仁美	8	9	「より未熟性が強い児に」といれたことで、各施設でしっかり検討することがよりわかりやすくなった。
北野裕之	6	9	異論ありません。
大木康史	7	9	
盆野元紀	4	9	
木原裕貴	7	9	問題ないと思われます。
高原賢守	8	9	
宇都宮剛	7	9	予防投与の投与量、投与間隔を追加することはどうでしょうか？
山口解冬	9	9	
川戸 仁	9	9	
中田裕生	9	9	
森崎菜穂	2	9	
白井憲司	9	9	特にコメントはありません
樺山知佳	9	9	
佐藤美保	8	9	
垣内五月	8	9	
下風朋章	9	9	
渡辺達也	9	9	
村澤祐一	7	8	
當間紀子	8	8	
大槻克文	6	8	施設ごとの評価ではバイアスがかかってしまう

石川 薫	2	8	
佐々木禎仁	8	8	
神田 洋	8	8	
宮田昌史	5	8	未熟性について具体的な週数が決められるい分かりやすいですが、それぞれの施設で設定できるかもしれないのでこれでいいと思います。
高見 剛	9	8	
諫山哲哉	9	8	PDAに加えて脳室内出血の予防にも有用であり奨められる。
佐藤 尚	9	7	現時点では賛成ですが、予防的インダシンの功罪については今後更に検討されるべきと考えます。
羽山陽介	5	7	前回よりむしろ、あいまいな表現になっていると感じます。「より未熟性が強い」というのは、具体的に週数で表すことができるのでしょうか。
及川朋子	9	6	「より未熟性の強い」と判断する材料が不明であるように思いました。

### 【仮推奨 30】

症候性未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与は、**0.1-0.2 mg/kg/回**を **12.24 時間毎**に連続 **3 回**までの静脈内投与が奨められる。その際、急速静注は奨められない。



中央値:9

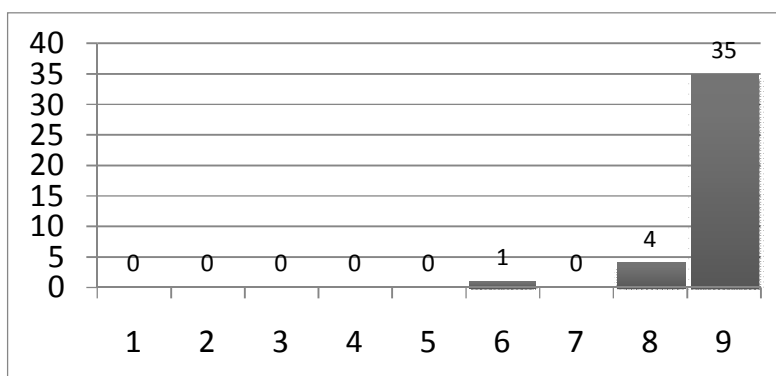
パネリスト	前回賛成度	2回目賛成度	コメント
當間紀子	8	9	
小澤未緒	3	9	
河田宏美	8	9	インドメタシン投与は生後24時間以内に0.1-0.2 mg/kg/doseで、急速静注-20分以上かけての静脈内投与を12-24時間毎に、計3回投与とした研究が多数であったから
岡崎弘美	8	9	

久保隆彦	5	9	
大槻克文	7	9	
林 和俊	9	9	
佐藤 尚	9	9	
廣間武彦	3	9	
宗像 俊	9	9	
荒堀仁美	6	9	「急速静注は奨められない」という文は必要であり、より安全に投与できると考える。
北野裕之	9	9	異論ありません。
大木康史	9	9	
盆野元紀	8	9	問題ないと思われます。
木原裕貴	3	9	
宮田昌史	9	9	特に異論はありません。
高原賢守	9	9	
高見 剛	9	9	
宇都宮剛	8	9	
山口解冬	9	9	
川戸 仁	9	9	
中田裕生	7	9	
森崎菜穂	9	9	
白井憲司	6	9	特にコメントはありません
佐藤美保	7	9	
垣内五月	7	9	
下風朋章	6	9	
渡辺達也	8	9	
村澤祐一	7	8	
斎藤慎子	6	8	投与回数については、十分な根拠とはいえないが、4 回以上の投与が軽度の腎障害をきたす可能性があり(総投与量の多い研究のためとも言えるようだが)、また NEC の増加の報告もあり、「3 回」までとするのが現状では最善と考えます。さらに、投与時期・量・経路については、根拠のある研究が見られない。推奨文の内容が臨床で用いられている方法ならば、現状では最善と考えます。投与時間については、急速静注療法のデメリットの報告があり、変更部分にも賛成です。
須藤美咲	7	8	言葉の捉え方の違いかもしれませんが、急速静注は「奨められない」という表現は正しいのでしょうか。血流の低下で新生児にとってもリスクのあることだと誰もが見て分かるような表現になっているとより安全性を高められた使用方法を奨められるのではないのでしょうか。

石川 薫	5	8	
南宏次郎	4	8	
佐々木禎仁	7	8	
大城 誠	9	8	前日もコメントしましたが、「連続 3 回までの」という表現は、「必ず 3 回」なのか「1、2 回でも可」なのか、解釈に迷います。意図する内容には賛同します。
羽山陽介	7	8	前にも書きましたが、最も頻回に使用すれば「0.2mg/kg/回を 12 時間毎に 3 回使用する」ことができそうですが、それほど投与量を増やしても有害事象が増加しないのかどうか、一抹の危惧が残ります。「0.1mg/kg/回 24 時間毎」と比べると、短期的には 4 倍の投与頻度になります。「0.1-0.2mg」「12-24 時間」など、記載の幅をもう少し狭めることはできるでしょうか。
諫山哲哉	8	8	日本で広く普及している用法として妥当である。4 階以上の連続投与、急速静注を避ける点も、科学的根拠から推奨される。
及川朋子	9	7	
神田 洋	8	7	
榊山知佳	7	2	当院では急速静注をやっているが、尿量低下は Loading やラシックスで対応可能であるし、予後不良因子になっているとも考えがたい。エビデンス的には理解可能だが、急速静注で予後が悪くなるのであればあえて書く必要はあるのか？

### 【仮推奨 32】

未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与時には投与回数を問わず壊死性腸炎・消化管穿孔の腹部膨満・血便・胆汁様胃液吸引・腹壁色の変化などの症状や超音波検査・X 線写真での腸管壁内ガス像・門脈内ガス像・腹腔内遊離ガス像などの所見を注意して観察すべきである。



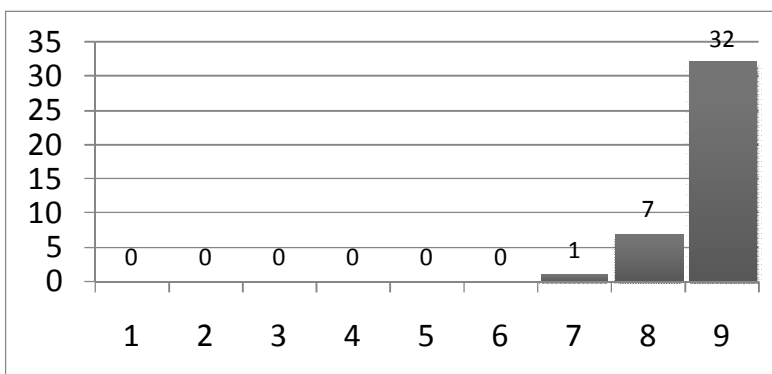
中央値: 9

パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
當間紀子	8	9	
小澤未緒	9	9	
須藤美咲	8	9	
河田宏美	8	9	予測される副作用であるから。最小限の必要な検査だけした方がいいと思うから。
岡崎弘美	5	9	
及川朋子	9	9	実施しており、重要であると考えます。
久保隆彦	9	9	
大槻克文	8	9	
石川 薫	9	9	
南宏次郎	9	9	
林 和俊	9	9	
佐藤 尚	9	9	
廣間武彦	9	9	
宗像 俊	9	9	
大城 誠	9	9	「一両日中」という文言を省いただけのようですね。注意喚起の推奨に賛成します。
神田 洋	9	9	
荒堀仁美	5	9	一両日中だけではなく、投与後しばらくの間は観察する必要があるのでは、この推奨文でよい。
北野裕之	9	9	異論ありません。
盆野元紀	8	9	
木原裕貴	9	9	文章自体は問題ありませんが、NEC に注意するのはインダシン投与時だけとは限らず、当たり前のことなので推奨文自体必要でしょうか？
羽山陽介	7	9	良くなったと感じます。
宮田昌史	9	9	特に異論はありません。
高原賢守	5	9	
高見 剛	9	9	
宇都宮剛	8	9	
山口解冬	9	9	
川戸 仁	9	9	
中田裕生	9	9	
森崎菜穂	9	9	
白井憲司	9	9	特にコメントはありません
樺山知佳	6	9	

佐藤美保	9	9	
垣内五月	8	9	
下風朋章	9	9	
渡辺達也	7	9	“像”なくてもよいのでは？
村澤祐一	7	8	
佐々木禎仁	8	8	
大木康史	9	8	
諫山哲哉	8	8	インドメタシンと壊死性腸炎の関連性が疑われている点から、あらかじめ注意することは重要であり、推奨は賛成できる。
斎藤慎子	7	6	「注意して観察すべき項目」として、壊死性腸炎のリスクを考えた上記の推奨については賛成です。以下について疑問がありました。①CQ21にもある検査異常(血清ナトリウムの低下、血糖値の低下)についての記載がない。記載方法として「科学的根拠から推奨へ(P17)」の最後の2行の文、「未熟児 PDA の治療的インドメタシン投与時は、尿量、血清クレアチニン、血清ナトリウム、血糖、壊死性腸炎の兆候は少なくとも注意深くモニタリングすべきである」そのままではどうでしょうか。

### 【仮推奨 33】

未熟児動脈管開存症において、循環、呼吸、栄養状態、腎機能、胸腹部 X 線および超音波検査所見などを指標とし、①経過観察、②内科的治療(水分制限、インドメタシン投与など)の禁忌・効果・副作用、③施設毎の手術の経験・問題点を、継続的に比較し手術適応の決定を奨める。



中央値:9

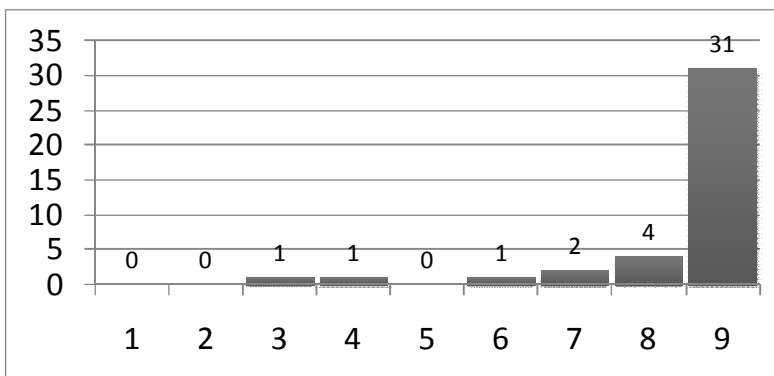
パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
當間紀子	8	9	

小澤未緒	1	9	
河田宏美	5	9	状況に合わせた方針決定が望ましいから
岡崎弘美	5	9	
久保隆彦	9	9	
石川 薫	3	9	
南宏次郎	6	9	
林 和俊	9	9	
佐藤 尚	9	9	
廣間武彦	9	9	
宗像 俊	9	9	
大城 誠	9	9	「天秤にかけての」という文言を変更したようですね。とくに反対する理由がありません。
神田 洋	9	9	
荒堀仁美	9	9	さらにわかりやすい表現になった。
北野裕之	7	9	異論ありません。
大木康史	9	9	
盆野元紀	9	9	
木原裕貴	9	9	問題ないと思われます。
羽山陽介	5	9	良くなったと感じます。
宮田昌史	9	9	特に異論はありません。
高原賢守	9	9	
高見 剛	9	9	
山口解冬	9	9	
川戸 仁	9	9	
中田裕生	9	9	
森崎菜穂	7	9	
白井憲司	9	9	特にコメントはありません
樺山知佳	9	9	
佐藤美保	8	9	
垣内五月	8	9	
下風朋章	9	9	
渡辺達也	8	9	こなれた日本語にできませんか？
村澤祐一	7	8	
斎藤慎子	9*	8	「現時点では、未熟児動脈管開存症の手術基準に関して質の高い科学的根拠が見出せなかった」という前提で、現時点での科学的根拠と一般的に未熟児動脈管開存症の重症度の指標を考えられている「上記推奨文の方法」が現在の最善と考え賛成です。

須藤美咲	9	8	表現に疑問を持ったので8にしました。内容的には賛成はしています。「比較」というのは、この①~③を「客観的に評価」ということでしょうか。
及川朋子		8	
大槻克文	7	8	
佐々木禎仁	7	8	
諫山哲哉	9	8	明らかな科学的根拠のない中で、常識的に考えられる妥当な推奨と考えられる。
宇都宮剛	8	7	いいたいことはわかりますが、手術適応を決定するための判断に1. 経過観察を入れる必要はないのではないのでしょうか？

### 【仮推奨 36】

母の選択・状況に基づき、母の母乳をできる限り与えることが奨められる。



中央値: 9

パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
斎藤慎子	5*	9	母乳栄養の利点を考え強く推奨します。母親の選択・状況に基づくことは倫理的においても大前提ですので推奨文に含めることについて問題を感じません。
小澤未緒	9	9	
河田宏美	8	9	母乳が児に与える効果は高いから。また全ての母親が母乳分泌するとは限らないためこの文章が適していると思う。
岡崎弘美	8	9	
及川朋子		9	
南宏次郎	9	9	
林 和俊	9	9	
佐藤 尚	6	9	
廣間武彦	8	9	

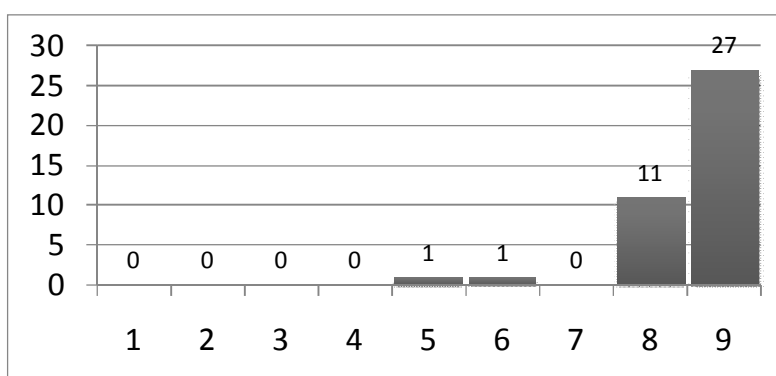


宗像 俊	9	9	
大城 誠	8	9	反対理由がありません。
神田 洋	9	9	
北野裕之	7	9	異論ありません。
大木康史	9	9	
盆野元紀	3	9	
木原裕貴	9	9	問題ないと思われます。
羽山陽介	6	9	良くなったと感じます。
宮田昌史	7	9	特に異論はありません。
高原賢守	6	9	
高見 剛	9	9	
宇都宮剛	8	9	
山口解冬	9	9	
川戸 仁	9	9	
中田裕生	7	9	
森崎菜穂	9	9	
白井憲司	9	9	特にコメントはありません
榊山知佳	8	9	
垣内五月	9	9	
下風朋章	9	9	
諫山哲哉	9	9	児の身体的利益に加えて、母子関係の観点からも重要である。
渡辺達也	9	9	文章から対象がはっきりしません(<1200g?)
當間紀子	8	8	「できる限り」という表現よりも「可能な限り」としたほうが、母親を追いつめる可能性が低く伝わるように思われる。
石川 薫	9	8	
佐々木禎仁	8	8	
荒堀仁美	4	8	日本の現状では、この推奨文がよいと考える。
久保隆彦	9	7	
大槻克文	9	7	最近成熟児についての論文(Lancet?)があった気がします。母乳 vs formula
須藤美咲	9	6	「母」は「母親」になりますか？また、「母の選択」というのは、母親に選択させるということでしょうか。前回の会議でもあったように、ご家族も目を通す可能性があるということからこのような表現は誤解をうんでしまうのではないかと思います。
村澤祐一	7	4	奨めるということは、患者家族主観では半ば義務感を伴うため。「搾乳状況を観察した結果により～」を加筆して下さい。

佐藤美保	6	3	「母の選択」との記載について、特に早産児にとって母乳が最良であることは明白であり、強い言葉で言えば「選択」の余地はないと思う。ただ、母乳が出ず悩む母親がいるのは確かで、その場合に母乳分泌を促して追い立てるのではなく、精神面でも適切なサポートができるよう努めるべきと考える。
------	---	---	--

### 【仮推奨 38】

全身状態や消化管運動の評価に基づき、経腸栄養の早期確立の目的で生後早期から経腸栄養を増量していくことは奨められる。



中央値: 9

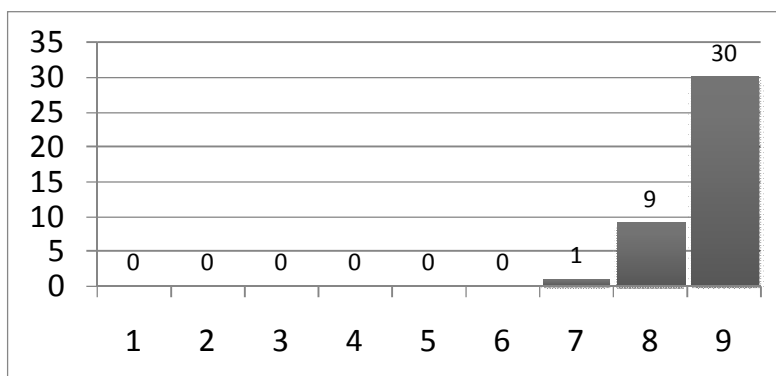
パネリスト	前回賛成度	2回目賛成度	コメント
小澤未緒	9	9	
須藤美咲	9	9	
河田宏美	8	9	早すぎる開始や増量で一番懸念されていた NEC の増加にはつながらず、full-feeding 達成期間、出生体重復帰期間の短縮、短期栄養状態を改善させる結果が得られているから。
岡崎弘美	8	9	
大槻克文	9	9	
南宏次郎	9	9	
林 和俊	9	9	
佐藤 尚	6	9	
廣間武彦	8	9	
大城 誠	7	9	スピードの記載が省かれたようですね。反対意見はありません。
神田 洋	9	9	
北野裕之	7	9	異論ありません。
大木康史	9	9	

盆野元紀	2	9	
木原裕貴	9	9	問題ないと思われます。
宮田昌史	9	9	特に異論はありません。
高原賢守	8	9	生後早期の具体的な日齢まで記載してもよいかもしれない。
高見 剛	9	9	
宇都宮剛	5	9	
中田裕生	9	9	
森崎菜穂	9	9	
白井憲司	8	9	特にコメントはありません
樺山知佳	9	9	
佐藤美保	6	9	
垣内五月	8	9	
下風朋章	9	9	
渡辺達也	9	9	対象<1200g?
村澤祐一	7	8	
當間紀子	8	8	
斎藤慎子	5*	8	生後早期から経腸栄養を開始することと NEC、死亡の増加との関連はなく、敗血症の頻度の低さというメリットがあること、経腸栄養の増量速度を速くすることと NEC との関連はなく、どちらかといえば full-feeding の到達期間、出生体重までの復帰期間の短縮、短期栄養状態の改善というメリットがある。生後早期より、経腸栄養を増量することの有意なデメリットは見当たらず、敗血症の減少という報告がある。上記を考えると、現時点では推奨文の通りでよいと思います。
及川朋子		8	目安あるとなお実施しやすいのではないかと思います。
久保隆彦	8	8	
石川 薫	6	8	
佐々木禎仁	8	8	
荒堀仁美	6	8	増量のスピードがどの程度まで可能かについては今後も検討が必要であり、現段階ではこの推奨文よいと考える。
山口解冬	8	8	
川戸 仁	9	8	
諫山哲哉	9	8	生後早期の経腸栄養増加が長期的予後の改善につながるかどうかの科学的根拠は乏しいが、経腸栄養の早期確立や出生体重への早期復帰などの短期的予後の改善は認めており、早期の栄養状態の改善、成長の促進による、頭囲発達や、長期神経発達予後の改善の可能性が推測されている現状で、この推奨は妥当であると考えられる。

羽山陽介	7	6	急速増量に対する不安がぬぐえない印象があるため、速いスピードでの増量の部分が省かれたのだと思いますが、前のままで良いのではないかと思います。海外の RCT を集めた Cochrane を論拠にしているとはいえ、それぞれの RCT は日本の NEC 発症率と比較してそれほど違いがあるとは思えず、急速増量の安全性は一応エビデンスがあると考えて良いと考えます。どのような場合に急速増量を差し控える必要があるか(胃残が多い、胆汁の返りがある、腹部の色、レントゲン所見など)を言及する形で対応できると考えます。
宗像 俊	9	5	漠然としている印象を受けてしまいます。「速度は時の状態をみながら施設ごとに検討する」ということでしょうか。

### [仮推奨 39]

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



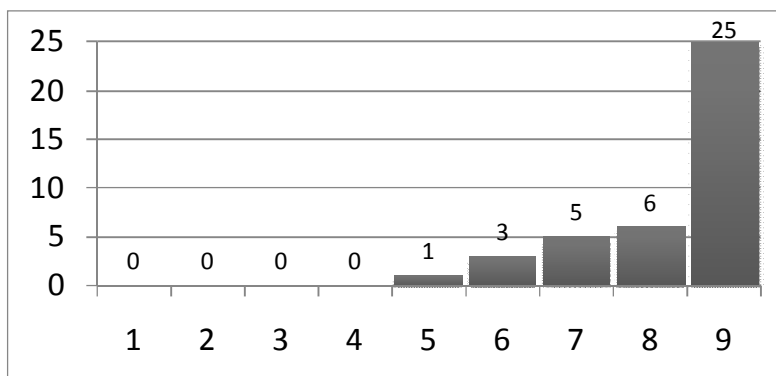
中央値: 9

パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
當間紀子	8	9	
須藤美咲	9	9	
河田宏美	8	9	文章通りであるから。
岡崎弘美	8	9	
久保隆彦	8	9	
大槻克文	9	9	
南宏次郎	9	9	
林 和俊	9	9	

佐藤 尚	6	9	
廣間武彦	8	9	
大城 誠	7	9	表現の変更のみですので、前回と同様に賛同します。
神田 洋	9	9	
北野裕之	7	9	異論ありません。
大木康史	9	9	
益野元紀	2	9	
木原裕貴	9	9	問題ないと思われます。
羽山陽介	7	9	良くなったと感じます。
宮田昌史	9	9	特に異論はありません。
高原賢守	8	9	
高見 剛	9	9	
宇都宮剛	5	9	
山口解冬	8	9	「肝障害などの合併症に注意し」などの言葉もほしい、
川戸 仁	9	9	
森崎菜穂	9	9	
白井憲司	8	9	特にコメントはありません
禰山知佳	9	9	
佐藤美保	6	9	
垣内五月	8	9	
下風朋章	9	9	
渡辺達也	9	9	
村澤祐一	7	8	
斎藤慎子	5*	8	推奨文は根拠に基づくものであり異論ありません。CQ26の「神経学的予後の改善」についての記載がないのが気になりました。
及川朋子		8	児にとってメリットがあることなので
石川 薫	6	8	
佐々木禎仁	8	8	
宗像 俊	9	8	
荒堀仁美	6	8	まだ安全な方法についての根拠がないので、現段階ではこれが奨められる。
中田裕生	9	8	積極的の程度がわかりにくいのでは。
諫山哲哉	9	8	上記と同様、早期からの栄養増加の重要性から、推奨は妥当と考えられる。
小澤未緒	9	7	積極的という言葉が必要かどうかかわらないので7点とした。

## [仮推奨 40]

水分過剰投与は壊死性腸炎の発症率を増加させるため、注意が必要である。



中央値: 9

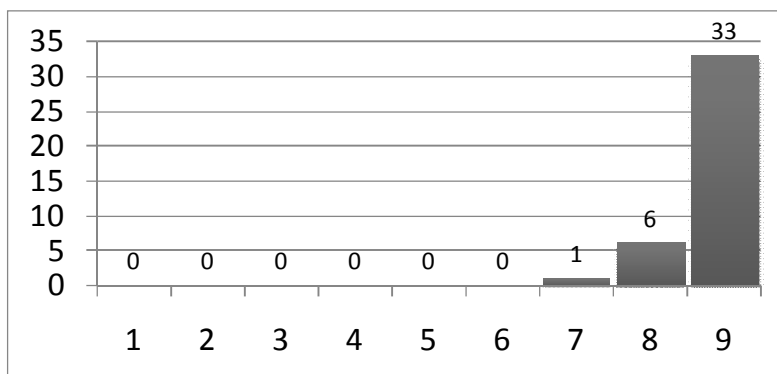
パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
當間紀子	8	9	
小澤未緒	9	9	
須藤美咲	9	9	
河田宏美	8	9	文章通りであるから。
岡崎弘美	8	9	
大槻克文	9	9	
南宏次郎	9	9	
佐藤 尚	6	9	
廣間武彦	8	9	
大城 誠	7	9	「避けるべき」から「注意が必要である」に変更されたようですので、賛同しました。
神田 洋	9	9	
荒堀仁美	6	9	よりわかりやすい表現となった。
大木康史	9	9	
木原裕貴	9	9	問題ないと思われます。
高原賢守	8	9	
高見 剛	9	9	
宇都宮剛	5	9	
山口解冬	8	9	過剰がどのくらいか、の判断が難しいですね。
川戸 仁	9	9	
中田裕生	9	9	

森崎菜穂	9	9	
樺山知佳	9	9	
垣内五月	8	9	
下風朋章	9	9	
渡辺達也	9	9	動脈管が閉鎖している場合もリスク増なのでしょうか？
村澤祐一	7	8	
斎藤慎子	5*	8	ただ、システマティックレビューにおける「水分制限群の水分投与量は日本の標準的水分投与量に比べ同等あるいはわずかに少ない程度」「コントロール群の投与水分量は日本の標準的投与水分量に比べ過量投与の傾向がある」そのため、日本の新生児医療の現状と単純に比較できない(CQ27 P12 L2)という記載はあるが、CQ27に基づく推奨文(「過剰な水分投与が NEC の発症率を上げる」)については根拠に基づいたものであり、異論ありません。
及川朋子		8	児にとってメリットがあることなので
久保隆彦	8	8	
石川 薫	6	8	
佐々木禎仁	8	8	
林 和俊	9	7	
宗像 俊	9	7	
白井憲司	8	7	過剰投与の定義がはっきりしないため、特に極低出生体重児症例の経験が少ない施設ではいたずらに水分制限してしまわないかが危惧されます。
佐藤美保	6	7	会議でも議論があったかもしれないが、「水分制限」に関して具体的数字がないのがやはりわかりにくい。「具体的な水分量についてはデータがない」等のニュアンスも入れた方が良いか？
諫山哲哉	9	7	科学的根拠からは妥当か。
盆野元紀	2	6	程度、内容、状況によるのでは
羽山陽介	7	6	何が「過剰」かははっきりしません。極端な水分制限は晩期循環不全を増やすのではないかと伺ったことがあります。元々水分過剰投与が多くはない日本で水分過剰投与を諫めると、そういったリスクが上昇する懸念があります。「日齢 5 で 140ml/kg/day を超えるような」など、ある程度の目安があれば誤解を生むことも減るのではないかと思います。
宮田昌史	9	6	水分過剰をどのように判断したらいいかが分かりにくいと思います。水分過剰にならないような評価が必要などとしたらいいのでしょうか。
北野裕之	7	5	NEC の発症率を増加させる理由を含めた文章にすべきではないでしょうか？

### 【仮推奨 41】

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

注意が必要である。



中央値: 9

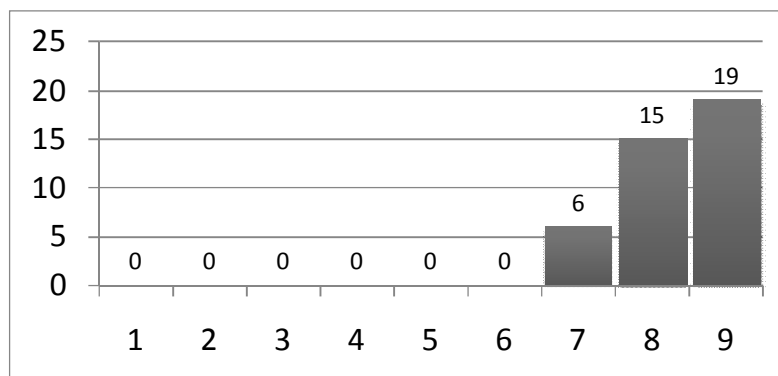
パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
當間紀子	8	9	
斎藤慎子	5*	9	生後1週間以降の全身ステロイド投与と消化管穿孔, NECの頻度には有意差を認めていない。単独投与に比べ、インドメタシンとの併用は消化管穿孔の頻度を増加させることから、推奨文に賛成です。
小澤未緒	9	9	
須藤美咲	9	9	
河田宏美	8	9	文章通りであるから。インダシンの副作用の虚血とも大きく関係があり注意が必要だから。
岡崎弘美	8	9	
大槻克文	9	9	
石川 薫	6	9	
南宏次郎	9	9	
林 和俊	9	9	
佐藤 尚	6	9	
廣間武彦	8	9	
大城 誠	7	9	有害な事象は積極的に注意喚起すべきだと思いますので、賛同します。
神田 洋	9	9	
荒堀仁美	6	9	CLD 以外でもステロイドを使用することはあり、推奨できる表現となった。
北野裕之	7	9	異論ありません。
大木康史	9	9	
益野元紀	2	9	
木原裕貴	9	9	問題ないと思われます。



高原賢守	8	9	
高見 剛	9	9	
宇都宮剛	5	9	
山口解冬	8	9	
川戸 仁	9	9	
中田裕生	9	9	
森崎菜穂	9	9	
白井憲司	8	9	特にコメントはありません
樺山知佳	9	9	
佐藤美保	6	9	
垣内五月	8	9	
下風朋章	9	9	
諫山哲哉	9	9	科学的根拠から妥当と考えられる。
渡辺達也	9	9	
村澤祐一	7	8	
久保隆彦	8	8	
佐々木禎仁	8	8	
宗像 俊	9	8	
羽山陽介	7	8	良くなったと感じます。ただ副腎皮質ホルモン分泌能の低い超早産児の場合、カテコラミンに反応しない低血圧は相対的副腎不全と考えられ、それに対してステロイド投与を行うことは多いにありえるため、「ステロイド投与」→「ステロイド連日投与」が良いかと考えます。
宮田昌史	9	8	問題ないと思います。
及川朋子		7	

#### 【仮推奨 44】

壊死性腸炎予防のために、プロバイオティクスの投与は奨められる。



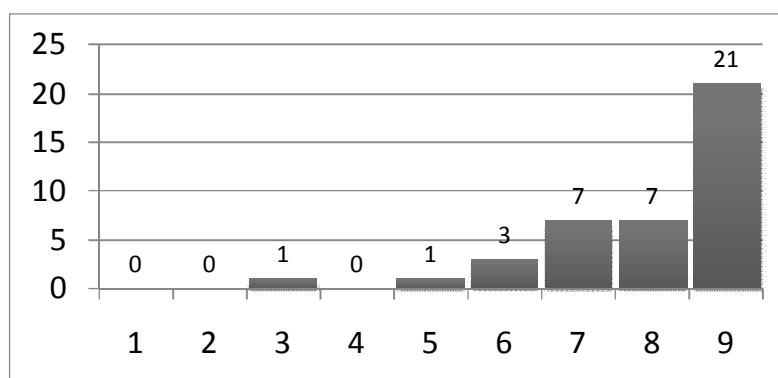
中央値:8

パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
小澤未緒	9	9	
須藤美咲	9	9	
岡崎弘美	8	9	
南宏次郎	9	9	
林 和俊	9	9	
廣間武彦	8	9	
宗像 俊	9	9	
北野裕之	7	9	異論ありません。
大木康史	9	9	
木原裕貴	9	9	問題ないと思われます。
高原賢守	8	9	
高見 剛	9	9	
宇都宮剛	5	9	
山口解冬	8	9	
川戸 仁	9	9	
森崎菜穂	9	9	
白井憲司	8	9	特にコメントはありません
樺山知佳	9	9	
下風朋章	9	9	
村澤祐一	7	8	
當間紀子	8	8	
齋藤慎子	5*	8	CQ28(p18)の「科学的根拠から推奨へ」の文の中にある「AlFaleh らの研究では在胎週数、出生体重とも大きな幅があるが、Deshpande らの研究では、極低出生体重児を対象としており、極低出生体重児の NEC 予防目的にはプロバイオティクスが奨められると考えた」という内容に賛成でしたので、「極低出生体重児の」が削除されていることにあいまいさを感じました。しかし、CQ28が「極低出生体重児におけるプロバイオティクスの投与」のため、敢えて入れなくてもよいのかと思いました。
久保隆彦	8	8	
大槻克文	9	8	
石川 薫	6	8	
佐々木禎仁	8	8	

大城 誠	7	8	根拠は十分ですので賛同します。医薬品でも健康食品でもないのに、公に奨めることができるかは気になります。
荒堀仁美	6	8	菌種、投与方法についてはあきらかではなく、これでよい。
盆野元紀	2	8	まだ経験がないので8
羽山陽介	7	8	その通りだと考えますが、早産児用に製品化されているプロバイオティクスはあるのでしょうか？
宮田昌史	9	8	問題ないと思います。
中田裕生	9	8	
諫山哲哉	9	8	科学的根拠から妥当と考えられる。
渡辺達也	9	8	
河田宏美	8	7	プロバイオティクス投与は、重症 NEC を減らし、総死亡率も減らすとされているから。ただし有害事象の検討は不十分にて7とした。
及川朋子		7	いろいろな投与方法があるので、実際に実施する際はどの方法をとってよいか不明であるため。
佐藤 尚	6	7	一部には probioticus による菌血症の報告があり、注意は必要と思いますが、現時点ではメリットが大きいことは理解できます。注意を喚起する一文があってもよいような気がします(あまり認識はされていないと思われるので)。
神田 洋	9	7	
佐藤美保	6	7	長期身体成長・神経発達予後についての検討が必要である。
垣内五月	8	7	少数ながらプロバイオティクスに使用された菌による感染症の報告があることには留意が必要である

### [仮推奨 49]

予防的抗真菌薬投与期間は、経腸栄養が確立し輸液を中止するまで、もしくは生後4週間程度とすることが奨められる。



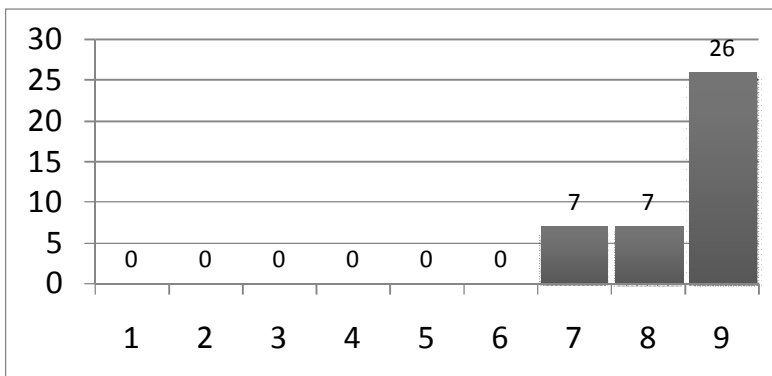
中央値: 9

パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
小澤未緒	3	9	
河田宏美	8	9	多くの文献において採用されている内容だから。
岡崎弘美	8	9	
大槻克文	7	9	
南宏次郎	4	9	
林 和俊	9	9	
佐藤 尚	9	9	
荒堀仁美	6	9	投与法・経路についてははっきりしていないため、これでよい。表現も理解しやすいものとなった。
木原裕貴	3	9	問題ないと思われます。
宮田昌史	9	9	異論ありません。
高原賢守	9	9	
宇都宮剛	8	9	
山口解冬	9	9	
川戸 仁	9	9	投与期間としては妥当であり奨めるべきである。
中田裕生	7	9	
森崎菜穂	9	9	
白井憲司	6	9	特にコメントはありません
樺山知佳	7	9	
垣内五月	7	9	
下風朋章	6	9	
渡辺達也	8	9	
村澤祐一	7	8	
當間紀子	8	8	
須藤美咲	7	8	予防的な投与期間とする上で、期間であれば開始時期の記載は必要ではないのかと思いました。
佐々木禎仁	7	8	
北野裕之	9	8	異論ありません。
大木康史	9	8	
高見 剛	9	8	
及川朋子	9	7	予防的投与による耐性菌の出現の可能性があるのでないかと思いました。
石川 薫	5	7	

廣間武彦	3	7	
宗像 俊	9	7	
大城 誠	9	7	それ以外の方法が検証されていないので、賛同します。
神田 洋	8	7	
諫山哲哉	8	7	質の高い科学的根拠のないなか、各論文からみた慣習的投与期間として、妥当な推奨と考えられる。
久保隆彦	5	6	
羽山陽介	7	6	改善されていると思います。ただそれでも当施設では、やはり投与期間が長すぎると感じる、とする意見が多かったです。
佐藤美保	7	6	投与期間について、科学的根拠がない旨記載した方が良い。この一文だけ読むと「4 週間」がほぼ絶対的な目安であるにとらえてしまうのでは？
斎藤慎子	6	5	CQ30 をついて、深在性真菌感染症の減少は認められたが、死亡率の改善や長期予後の改善について科学的根拠が乏しいことから賛成が難しい。「生後 4 週間」としたのはどのような理由があったのか判断できませんでした。
盆野元紀	8	3	最初の1週間に3回程度しかしていない。

[仮推奨 50]

予防的抗真菌薬の選択において、より奨められる抗真菌薬の根拠はない。ただし予防的抗真菌薬投与が必要な場合、使用実績の多いフルコナゾール静脈内投与を奨める。



中央値: 9

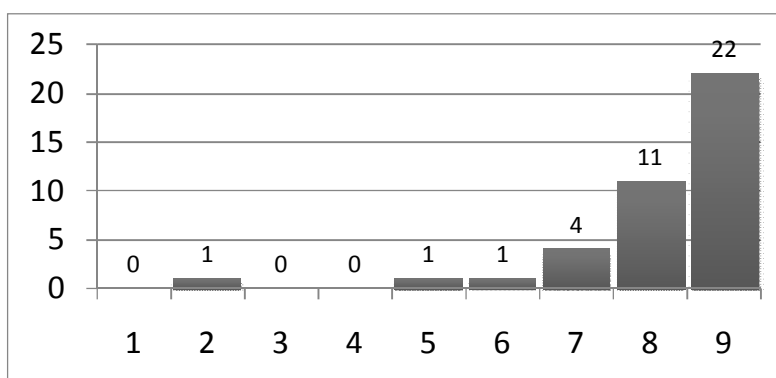
パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
斎藤慎子	6	9	フルコナゾールは多くの研究で検討されており、「深在性真菌感染症」減少のメリットがあげられており、重篤な有害事象もないことから賛成です。なおかつ「使用実績の多いフルコ

			ゾール静脈内投与を奨める。」という表記は現時点での最善の方法であることが明確に記載されており、強く賛成します。
小澤未緒	9	9	
須藤美咲	7	9	
河田宏美	8	9	文章通りだから。
岡崎弘美	8	9	
大槻克文	8	9	
林 和俊	9	9	
佐藤 尚	9	9	
荒堀仁美	9	9	使用実績が多いことが理由であることが明確となり、強く推奨される。
大木康史	7	9	
木原裕貴	7	9	問題ないと思われます。
羽山陽介	7	9	改善したと思います。論拠が分かりやすく、賛成致します。
宮田昌史	9	9	異論ありません。
高原賢守	6	9	
高見 剛	9	9	
宇都宮剛	8	9	
山口解冬	9	9	
川戸 仁	6	9	
中田裕生	9	9	
森崎菜穂	9	9	
白井憲司	9	9	特にコメントはありません
樺山知佳	6	9	
佐藤美保	9	9	
垣内五月	9	9	
下風朋章	9	9	
渡辺達也	9	9	
村澤祐一	7	8	
當間紀子	8	8	
石川 薫	5	8	
佐々木禎仁	8	8	
宗像 俊	9	8	
神田 洋	8	8	
盆野元紀	7	8	
及川朋子	9	7	看護師の立場として、自分では判断できませんでした。

久保隆彦	9	7	
南宏次郎	4	7	
廣間武彦	7	7	
大城 誠	7	7	ほかの抗真菌薬の予防的投与が示されるまでは、フルコナゾールとならざるを得ないと思います。
北野裕之	8	7	文章に関しては異論ありません。
諫山哲哉	8	7	これに関しても、質の高い科学的根拠のない中、論文で使用頻度が多く、現在の日本で広く行われている方法として推奨は妥当と考えられる。

[仮推奨 51]

真菌感染予防のために、予防的フルコナゾール投与を行う場合、1 回投与量 3-6mg/kg、48 時間毎(生後 2 週間以内は 72 時間毎も可)の投与を奨める。ただし、3mg/kg と 6mg/kg の投与量に効果の違いはない。



中央値:9

パネリスト	前回 賛成度	2回目 賛成度	コメント
小澤未緒	9	9	
須藤美咲	8	9	
河田宏美	8	9	文章通りだから。
岡崎弘美	5	9	
大槻克文	8	9	
南宏次郎	9	9	
林 和俊	9	9	
佐藤 尚	9	9	
宗像 俊	9	9	

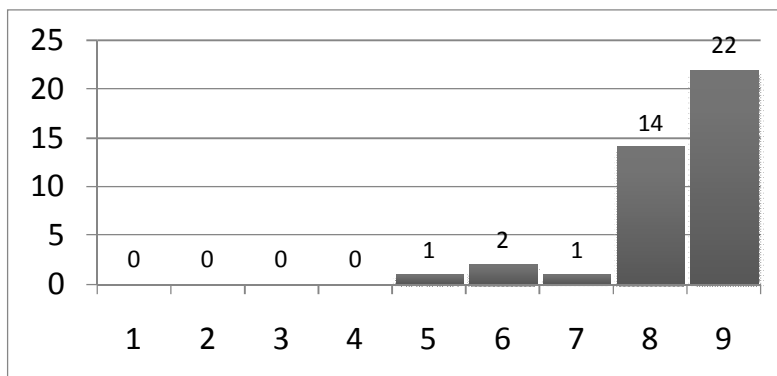
荒堀仁美	5	9	非常にわかりやすい推奨文となったと考える。
大木康史	9	9	
木原裕貴	9	9	問題ないと思われます。
羽山陽介	7	9	とても改善されたと感じます。
宮田昌史	9	9	異論ありません。
高見 剛	9	9	
宇都宮剛	8	9	
川戸 仁	9	9	
森崎菜穂	9	9	
白井憲司	9	9	特にコメントはありません
佐藤美保	9	9	
垣内五月	8	9	
下風朋章	9	9	投与量間の差がないというコメントも客観的な事実で、実際の投与量まで言及しておらず、むしろ、良いと思います。
村澤祐一	7	8	
當間紀子	8	8	
久保隆彦	9	8	
佐々木禎仁	8	8	
廣間武彦	9	8	
神田 洋	9	8	
盆野元紀	8	8	
高原賢守	5	8	効果に違いがないのであれば副作用など有害事象の差なども記載して 3mg/kg か 6mg/kg かどちらかを推奨してもよいのでは。
山口解冬	9	8	主旨はよくわかりますが、この文章だけを読むと3と6の違いがないならあえて6という数字を出さなくてもいい気がします。
中田裕生	9	8	
渡辺達也	7	8	
及川朋子	9	7	看護師の立場として、自分では判断できませんでした。
石川 薫	9	7	
大城 誠	9	7	ほかの方法が検証されていないので、この方法に賛同します。
諫山哲哉	8	7	これも、質の高い科学的根拠のない中、論文で使用頻度が多く、現在の日本で広く行われている方法として推奨は妥当と考えられる。
斎藤慎子	7	6	フルコナゾールの投与量の比較研究でも有意差が見出せていないことから、賛成は難しいと判断した。(CQ30p8L9)「フルコナゾールを異なる投与量、投与方法で比較した検討では少ない投与量でも効果がかからない(CQ30P9)」という研究から、後半の「ただし、3mg/kg



			と6mg/kgの投与量に効果の違いはない。」という推奨文には賛成です。
北野裕之	9	5	3mg/kgと6mg/kgの投与量に効果の違いはないのであれば、3mg/kgに統一でよいのではないのでしょうか？
樺山知佳	6	2	文献では48時間毎投与をしているだけであって、24時間毎と48時間毎の有効性の比較はない。48時間毎と明示するのは早計ではないか。

[仮推奨 52]

敗血症と重症感染症の発症率低下を目的として、在胎 28 週未満の早産児または極低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与を検討することは奨められる。



中央値: 9

パネリスト	前回賛成度	2回目賛成度	コメント
小澤未緒	5	9	
須藤美咲	5	9	
河田宏美	5	9	死亡率や入院期間のような短期予後に関しては科学的根拠が示されており、感染症が疑われる新生児への免疫グロブリン投与は推奨されるとされているから。
岡崎弘美	5	9	
久保隆彦	8	9	
大槻克文	8	9	
南宏次郎	8	9	
荒堀仁美	2	9	「検討する」という表現が追加され、血液製剤が一律に投与されるわけではなくなったので、強く推奨される。
北野裕之	9	9	異論ありません。

大木康史	7	9	
盆野元紀	7	9	検討は必要
木原裕貴	5	9	検討するとしてことに賛成します。
宮田昌史	9	9	異論ありません。
高原賢守	3	9	
高見 剛	9	9	
宇都宮剛	8	9	
山口解冬	9	9	
樺山知佳	6	9	
佐藤美保	7	9	
垣内五月	7	9	
下風朋章	7	9	
渡辺達也	7	9	
村澤祐一	7	8	
當間紀子	8	8	
石川 薫	2	8	
佐々木禎仁	8	8	
林 和俊	9	8	
宗像 俊	8	8	
大城 誠	7	8	対象をより未熟な児に限定し、「を検討することは」と変更されたようです。血液製剤であるため、一律的な使用は避けるべきと考えます。したがって、前回は6点でしたが、8点と判断しました。
神田 洋	7	8	
羽山陽介	6	8	前半は改善されたと感じます。表現の問題だと思いますが、後半の「検討することは奨められる」という言い回しに違和感があります。「は検討してよい」でしょうか。「…体重児で、気管チューブ、中心静脈カテーテルなどを要するハイリスクの児に対する免疫グロブリンの予防投与は奨められる」でしょうか。(一致した意見がまとまりませんでした)
川戸 仁	8	8	
中田裕生	8	8	検討することは奨められるでは表現が難しい？ 単に予防投与は奨められるではどうでしょうか。
森崎菜穂	7	8	
白井憲司	3	8	対象児がはっきりしてよくなったと思います
諫山哲哉	5	8	質の高い科学的根拠から敗血症や重症感染症の減少効果はしめされており、その意味からも、危険度の高い症例を対象として予防的投与を検討することは推奨される。
及川朋子	9	7	有効な手段であるとは思いましたが、血液製剤のリスクもあるため。

斎藤慎子	6	6	<p>・早産児または低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与は、敗血症と重症感染症の発症率低下に効果を認めている・感染のリスクのある日齢 28 未満の新生児への投与は、死亡率の減少を認めている。(早産児では入院期間の短縮を認めている)・感染している新生児への投与は、死亡率を減少させている。・感染している早産児への投与は、入院期間、2 歳時の精神運動発達遅延の頻度、身体発育不良の有無、2 歳までの感染回数に差が見られていない。これらをすべて含む推奨文は難しいと感じました。「死亡率の減少」の記載がないことが気になりました。第 1 回の推奨文に「死亡率の減少」を含むのが適当のように思いました。</p>
廣間武彦	5	6	
佐藤 尚	9	5	<p>文章として、何が言いたいのかよくわかりません。投与により、長期予後の改善がないとのことですので、「考慮されてもよいが、一律の投与は奨められない」の方がよいと思います。</p>

### 3. 第一回総意形成会議議事録

日時:2010年11月28日(日)10:50~17:00

於 :TKP 東京駅ビジネスセンター 29H

出席者

パネリスト:森崎菜穂、山口解冬、樺山知佳、垣内五月、川戸 仁、久保隆彦、荒堀仁美、小澤未緒、宇都宮剛、白井憲司、村澤裕一、宮田昌史、南宏二郎、大木康史、高原賢守、中田裕生、大城 誠、須藤美咲、河田宏美、北野裕之、木原裕貴、高見 剛、當間紀子、廣間武彦、羽山陽介、佐藤 尚、盆野 元紀、宗像 俊、斎藤 慎子、佐藤美保、釜本智之、神田 洋、岡崎弘美、及川朋子、林 和俊、石川 薫、佐々木禎仁、大槻克文

ガイドライン作成班:甲斐明彦、杉浦崇浩、千葉洋夫、増本健一、諫山哲哉\*、山口直人、斎藤朋子、小林正樹、金井祐二、下風朋章\*、渡辺達也\*、板橋家頭夫、北島博之

見学者:齋藤 滋、松田義雄、高橋章仁、長沼孝至、栗山真理子、西澤和子、田口空一郎、大岩ゆり

研究班:楠田 聡、藤村正哲、豊島勝昭、細野茂春、河野由美、池田智明、西田俊彦、福井トシ子、内山 温、側島久典、三ツ橋偉子

スタッフ:鷺尾、柴田、橋本、古田、佐久間、亀多 (敬称略、順不同)

\*:パネリスト兼任

司会:千葉

議長:豊島

書記:甲斐、杉浦、増本、山口、斎藤、小林、金井

10:45-10:55(楠田)

戦略研究の状況について報告。

10:55-11:00:事務連絡(三ツ橋)

11:00-11:50:研究の概略(豊島)

久保:日本と海外では背景が違う、治療成績も異なる。日本の方が成績が良い中で、成績の悪い海外の RCT を評価して推奨を出すのはどうか? その様な推奨を日本で使用していいのかコンセンサスはどのようにしているか。

楠田:だからこそその総意形成会議である。論文の根拠と日本の医療の実状をあわせて考えている。

久保: 治療介入をすれば成績があがるのであれば、対象は総合周産期ではなく地域周産期などにしたほうがいいのか？

楠田: 戦略から指定研究ともなり修正は可能

久保: CQ はかえられないか？

豊島: 本来であれば EBM の観点からは CQ は変えられない。恣意的となる部分がある。ただし今回の場合は総意形成が得られれば良いかもしれない。PDA 以外はデータベースから CQ をだした。EBM では CQ と PICO を変えてはいけない。

楠田: データベース見て CQ を出した。多少の変更は可能。

豊島: 4 月にあわせるために動いていたが、指定になるのであれば変更も考慮に入れて継続して考える。

久保: 家族は相反する方々をいれているのか(家族の方にはバイアスはないか?)。

豊島: 本来はその方がいいが、今回は患者家族の一人としていれている。このあたりは患者家族会の栗山さんにご相談してきた。

栗山さん: 患者家族がこのような総意形成の会に入るのはほとんどない。本来であれば、相反する方々をいれるのが理想。ただこのように透明性を担保した新しい試みと感じる。

久保: 産科でも同様な共同計画、行動改善計画を立て、各病院にやっている。NICU でもやってもらえたら(コメント)。

齋藤(滋): ガイドラインの導入前では診療行為が制限される・訴訟に使用されるなどの懸念があったが、日本産婦人科学会からの導入で医療レベルは改善した。特に開業医などで。学会主導でガイドラインを作成すると遵守してもらえるかと思う。学会としてのガイドラインとして出版する予定等は？

楠田: 6 つの Weak point をだした。未熟児新生児学会の理事会で承認を得た。Official なものとして考えている。

松田: デルフィーはバランス取れていいと思うが、あいまいになる部分もある。バランスのとれた推奨、ガイドラインは実性に欠けるのでは？

豊島: 根拠だけでいいとは思えないが、根拠は無視できない。また産科のガイドラインとは違うところもある。また今回のガイドラインは標準的な考え方である順守すべきものというものではない、産科の先生方がイメージするマニュアル的なものとは少し異なるのでは。

長沼: 今回見聞きした内容はオープンに公表して良いか？

豊島: 透明性のある会議、基本的には可、よろしく申し上げます。

齋藤(滋): 標準的治療の標準の意味は？一番よいものといった意味？

豊島: 日本どこにおいて、根拠があることで、成績が悪いとことはやるべき、やってほしいといった意味合いの治療

池田: 産科では出生前ステロイドは 4 割。日本での EBM 集めてもらい推奨をだした。

久保: 母体出生前ステロイドは保険適応もあるので使用頻度は増えているのでは？

池田: 産科のガイドラインとは一線を画したい。今回の戦略研究に適用するためのガイドライン

である。

楠田:あくまでデータベースから出したものである。ただその根拠だけではなく、日本の実状(合意)を踏まえてガイドラインを作成する。

豊島:看護師もコメントお願いしたい。

福井:特別コメントはありません。(パネリストの)看護師さんよろしくお願いします。

河野:アウトカムは1歳6か月の障害なき生存を目標にしている。神経学的な評価をしたRCTは少ないので今回の研究ではその予後評価するもので期待している。

不明:戦略が指定に変わったがどうかかわるのか。このガイドラインの使用はどうか。

楠田:少し内容を変える、3歳の予後を入れたものにしたい。本筋、大枠は変えない。研究サイズや時間の変更はありうる。

### 13:00 仮推奨の討論 司会:千葉、豊島

千葉:賛成度7点が5つ、ばらつきがある推奨が9つある

どういう推奨がいいのかの意見をもらいたい。一つの仮推奨で10分くらいで

#### ① 仮推奨11 中央7

豊島:患者の方向か意見ありますか?ないようですね。2点・3点のご意見の方はどうでしょうか?

荒堀:2点。今考えると低いが、分刻みであるのにいきなり95%いく子もいるかも。

細かすぎる。蘇生しながらどうであったかわからなくなるかも。

石川:一見問題なさそうだが、根拠が不明。

細野:根拠はない。昨日 NCPR の新しい改訂の説明やっているが、基本的には成熟児ではターゲット酸素はできてきている。成熟児で根拠が出てきているが、それも薄いもの。早産児でも根拠があるかは不明だが、指標が無いと困るので成熟児のものスライドさせて用いた。生後時間の推移を類推し、作成した。

豊島:推奨Cであれば、PICOに対し、高い根拠がなかった。言い過ぎであればこの場で出来る推奨を変更できる。そこで違うのであれば考えるのがデルフィー会議ですが。

諫山:SPO2の目標値の根拠はないが、ILCORでは成熟児ではデータは出ている。

どこにすれば予後を改善するかは不明だが、それは各国によって決めるのがいい。

Ventらの研究で30%と90%と比較して予後のいい群の酸素投与法がそのまま推奨のとなった。生後のSPO2の成熟児の正常でとる経過を目指した。60-90秒の根拠は、予後改善の文献の方法に則った。

廣間:NCPRでやっていることと微妙に異なるところがあると困るところもある。

豊島:このガイドラインを元に行動計画を施設に合わせてやっていけばいい。

楠田:NCPRは成熟児のみの対象であり、未熟児は対象としてない。

細野:32週未満の新たな推奨と考えている

久保:実際的な話で、細かいところの話をするのは難しい?酸素毒性があるから酸素使用しない

というのがいいのではないのか。細かすぎる。高い時には使用しないなどにしたらどうか。出生後すぐの SPO2 モニターはちゃんとでるのか。SPO2 での細かい動きに使えるのか？

豊島：現場で細かすぎると考えているか？⇒(挙手多数)

細野：持ち帰る。SPO2 は 95 以上しないのは推奨としてほしいが、30 秒ごとでかんがえる。時間をここで規定する必要はないかも。簡素化できるかも。

豊島：目標を 95 未満にするという表現にかえるか。95 以上にしない

森崎：30 秒でははやいということだが、徐脈や筋緊張低下ある時に酸素を使用するという記述が無いのが気になった。RDS、ボスミン使用などの子で対応が遅れてしまうのではと心配。

豊島：呼吸障害がある、ないなどの記述が必要か？

森崎：呼吸障害をいれる表現はいれなくても良いか？

細野：この一文で 100%をカバーするのは不可能で、徐脈の児などはまた別。全部をいれることはできない。

## ② 仮推奨 12

豊島：1 と 2 点の人の意見をききましょう。

石川：根拠が不明

豊島：こうしたほうが良いなどの意見はないでしょうか

大木：値が目標と書かれていると、これを超えたら酸素中止なのか？酸素の使用の目安かそれとも酸素減らす目安か？

諫山：NCPR とのずれが問題かも。もとの ILCOR ではデータがあって各国がそれぞれ決めるとある。この推奨はアメリカのデータを参考にしたが、整合性を考えると変えた方がいいか

杉浦：NCRP では 32 週未満で酸素を 30%で蘇生を始めましょうなので、酸素 30%ではじめてこれを超えたら酸素の減量などを考える。NCRP では上限がなかったが、これは上限をつけるとさらに一次施設では難しくなると考えたので、生理的範囲を超えないように収まるように目安としてこの値を設定した。

豊島：400-1250 の成績が悪い施設でこのようにすればいいのでは

杉浦：この値に収まるように酸素を調節するということ。(下がれば酸素を使用、上がれば減量・中止)。目安として出した。具体的に目安をどの辺にすればいいかを皆さんに聞きたい。

宇都宮：9 点つけたが、目標する値を書いているのでそこに持っていかないといけないと皆さんは考えるのか？目安と言うイメージとしてとらえた。

木原：自分はこれでいいと思うが。徐脈がないなどの前提などの表現がないことが気になる。上限がきめられているのはいい。仮推奨 11 との整合性を考えたらどうか。

豊島：徐脈のことなどのあいまいな表現をかえればいいでしょうか？

釜本：前提を理解できていない。32 週未満？1500g 未満？対象が不明。NCRP では 36 週以上の話ではなかったか？その間はどうか？

豊島：整合性がとれてない部分もあるかもしれない。

細野:すべてに共通しているが、戦略の対象児に合わせて推奨を出している。

豊島:修正して2回目にまわす。

久保:酸素は使用したくないとの基準か?高 SPO2 を避けるのか、高濃度酸素投与を避けるのかはつきりさせたら?

細野:SPO2 が高くなりすぎるのを避けるのを目標とした推奨。

豊島:高濃度酸素をさけるなどの表現をいれるか?

楠田:予後改善という意味では5分のアップガーを高くしたいのが、データベースの目標

### ③ 推奨 19

木原:急性期と慢性期で一律にするのはどうか。超急性期を加えてはどうか?

森崎:急性期と慢性期をわけたほうがいい。急性期はPPHNなどの病態もあるので一律にするのはどうか。採用の文献の中でも、超急性期での酸素を高めに、急性期にはROPやCLDを考えて低め、慢性期には改めて高めの管理がいいのではと思った。

豊島:賛成度の高い人、一律でいいなどの意見はありますか?

諫山:この推奨では急性期はもう少し高めを許容とし、慢性期は低めと幅は多い。推奨文が読みにくいのか?施設ごとで設定してもいい、下限は85%以上であり85である必要はない。あまり低酸素を許容するのはよくないのではとの根拠もある。全国には下限がさらに低い施設もある。超急性期と慢性期をわけるにはその時期が不明なのであわせている。幅を持たせた推奨となっている。

久保:85-95%に記載をすればいいのでは

千葉:それでいいかとも考えたが、上限には根拠があるが、下限には根拠がほとんどない。80%というラインの報告はあり、ここを切ると予後が悪い。ただし死亡理由でPPHN、CLD、NEC等に有意差はない。85%が受け入れられるかどうかの疑問点あった。安全域がどこなのかの研究があればよかったか。CLDやROPが減らしつつ、死亡率を下げない事を目指して考えてつくった。分かりやすい問うことを目的とすれば85-95で整合性をあわせたい。

豊島:反対意見はないでしょうか

廣間:注釈はないのか?注釈をつければ話が異なることもあるが。

豊島:なるべく推奨にいれ、注釈はいれないようにしたい。ただ長すぎもよくない。

廣間:注釈がないと誤解が生じる。下限についての根拠が薄いや、95%以上の人は過剰の酸素を使用しないなど。

當間:仮推奨の19の書かれた意図は上限を90-95%は成績がよかったので素人ながらそちらのほうがいいと思う。患者の家族としては90-95%より下げたら予後が悪くなった報告があるのであればその数値は残してほしい。ガイドラインとしてのわかりやすさでは、85-95%のほうがいいが。現場の人が分かりにくい、使いにくいのであれば、85-95%でもいいか?

### ④ 仮推奨 20



諫山から従量式の説明。

諫山: 作成側も迷った。

豊島: 賛成度が高い方は？いかがでしょうか？(誰も発言なし)

諫山: 結局 EBM では従量式で肺の損傷があることが分かっている。日本の現状では従圧式がメイン。当院も従圧式を使用(HFO がメイン)。換気方式をこちらから決めるのではなく、その施設で選択した換気モードに対し、その換気方式ならばこうするのが良いといった所での推奨文である。

豊島: でもやはり自分の施設でやっていないことを奨めるのは難しいですね。

大槻: 今回の目標は予後を良くするためですよ？

楠田: 1歳6か月の後遺症なき生存を目標。どうしてCLDが問題かは、CLDの児は予後が悪い。換気方式で予後が変わるかはまだ不明な点はある。CLDを防ぎたいのが目標。

大槻: 従圧式の呼吸器をいれている施設が多いのであれば机上の空論であり、この推奨をいれるのがナンセンスでは？

久保: 従量式を使用すると予後が良くなるなどの表現をいれれば？従量式や従圧式を使用している施設の現場の意見、話を聞いてみたい。

豊島: この中で従量式の呼吸器を使用している施設は？(木原先生のみ挙手)

木原: リークが多いと従量式にしたいが、使用できない事があり一律にはできない。

豊島: 苦手の施設が従量式を使用した方がいいのか？

木原: おすすめはおすすめ。CO<sub>2</sub>が飛びすぎて困る症例では従量式を使うと圧が低い状態でCO<sub>2</sub>が飛びすぎない状態などになる

林: CQに対する仮推奨だが、CQが抽象的で、この一文で推奨をだすことに無理があるのではないか？

高見: 自施設ではメインが従圧式となっているが、圧で換気はコントロールしているが、換気量もモニターしている。必要以上の圧がかからないように量もコントロールしている。肺が柔らかくなってきた時に量をみるのは有用。

南: CQに短期長期予後に対する推奨だが、死亡などの有意差はなし。推奨文を読むと予後が改善するなどの表現となっている。CQが広すぎないか？言い過ぎではないか？

豊島: 肺に対してはいいが、長期予後に対してはどうか？

諫山: アウトカムで評価しているのは36週でのCLDを減らすのを目標にしている。ただ3段論法で予後が良くなると推定している。CLDを減らすのを目標に推奨にしている。

久保: CQかえたほうがいい。CLDの改善を結果にすれば違和感ないのでは。それで従量式であれば納得する。

豊島: 臓器ごとの予後ではなく、全体像として考えたい所ではある。

廣間: 日本と欧米とはチューブが違うのでリーク異なる。日本の現状では従量式はあまり使用されてないのでCLDが従量式で減らせるのか根本的に疑問。

豊島: 推奨にいれるべきかどうかも含め検討をします。

#### ⑤ 仮推奨 52

盆野: 3点。自分はよく使用するがエンドポイントを何にするか? CLD か? 実験的なデータでは良いか?

廣間: 5点。免疫グロブリンの予防投与をしても良いなどの表現ぐらいではどうか?

血液製剤に対する考え方もあるので、考慮しても良いぐらいの表現でどうか?

豊島: NNT は? コメントなし。

千葉: 科学的根拠では投与対象が若い週数のみではないので言いすぎかもしれない。

豊島: 適応をどうするか、範囲が広すぎるのでは?

小林: 根拠はあったのでこのような推奨になった。効果には異論がないかはと思いますが、どういった症例に投与するのか適応を考えてみます。(表記を考えてみます)

豊島: 感染症が多くて亡くなっている施設が対象ではある。北島先生いかがでしょうか?

北島: 今の意見で賛成です。

7点はこちらでおわり。次からはばらつきのある推奨です。

#### ⑥ 仮推奨 7

森崎: 投与の方法をもう少し具体的に。前投与から7日経って、分娩直前など。

甲斐: 表記の問題はありそう。複数投与、複数クールなど。分娩直前のレスキュー投与については、文献で検索した上で推奨されないと判断した。

豊島: 反復それと複数回投与でしょうか?

齋藤(滋): 産婦人科学会では反復投与しても改善ないので一回としている。

脳の発達障害がある。胎児プログラミングの関係でも成人病の発生を高める。

動物実験のレベルでも反復投与はイギリスのデータで予後悪くするなどがでてきている。できれば使用しない。産科の実際でも反復投与はされていない。

人の発達には難しい。一週間以内の早産が予想されそうという所を判定する基準が必要。

豊島: 動物実験のデータはここでは取り上げず、人での研究を。

池田: 米国の産婦人科学会も例えば26週で使用して、28週の時再度使用する時などのレスキューはRDSやNECや新生児の予後は改善するが、ブタや羊では頭囲の発達の悪さなどがある。それをうけて米国では反復投与は奨めていない。

一週間以内に早産がある時に使用することが大事。一週間以内の早産をどう評価するのが現場の問題点。実際の産科で使用する時にはもう少し産科内で検討する。

ステロイドの使用基準、副作用などの細かい所はマニュアルですすめる。

豊島: 産科の先生がたで進めていただけるとありがたい。

豊島: 全体の賛成度のばらつきも、内容的なものでなく、表記の問題が多いようですね。

齋藤(滋): 産科代表として、周産期医療の産科学的な管理も含めた。どのような産科管理をしたほうが良いなども取り上げて欲しい。NICU 退院後も産科の管理がどこに問題があるかなども検

討してもらいたい。

松田: 出生前ステロイドが挙がったが、日本産婦人科学会での 2000 年、2001 年のデータ解析ではステロイドだけではなく、分娩様式などで差があった。データが不十分なのは否定できないが、産科の管理もばらつきがある。なので長期予後まで一緒に検討したい。

久保: 産科管理を良くすれば新生児の状態は良くなると考え産婦人科医となった。NICU の成績を更に良くするには産科の管理が大事だと思う。分娩様式や出すタイミングで異なる。産科分娩の情報を含めて、長期予後のデータと合わせての解析が大事。

石川: 短期的な予後が変わるかは分からないが、今回のように若い人が集めるような会を産婦人科も作ればいいのでは。産科側ももっとこのようなガイドライン作りをしていきたい。

楠田: 周産期医療のデータベースで解析した。死亡と予後を解析した。

ステロイド以外にも胎児心拍異常、男児や分娩方式なども出てきたが、介入できる因子ということで母体ステロイドを選択した。産科の何らかの予後に与える介入を探していただきたい。

藤村: 全国全て網羅するデータベースを作成してきた。その結果アウトカムを指標としてベンチマークを用いて予後を改善させる。全部の施設の 1500g 未満の全ての死亡率、予後改善が判断できるようになってきた。何に介入すればいいのかは 6 年間のデータを用いた。今回の研究も全国の NICU の施設に協力をお願いして始まった。産科の先生方とやっていきたい。データをリンクさせていきたい。新生児のデータと産科の質を保ちデータベースを構築いただくのがいい。

松田: 全く賛成、産科でもデータがあるが、リンクはしていないのでこれからリンクさせていく。

河野: 産科の先生方も長期予後を気にしていると分かった。産科の先生方も自施設の小児科医師に長期予後を聞いてほしい。

村澤: 熱意が伝わってきました。

## ⑦ 仮推奨 8

小澤: 3 点にした。書き方は丁寧にした方がいい。ガイドラインは医療者が遵守しない可能性はあるが社会的なインパクトを考えると重要。一般の方が読むのであれば誰でもわかるようにしたほうがいい。ポリエチレンのラップに限定しているのは違和感あり。医療者側からの意見になっている。一般の人が読む可能性があるのか？

北島: ポリエチレンとポリ塩化ビニルは全く違うものなのでその辺は確認しているか。

杉浦: ご指摘の通りで、根拠になった文献ではプラスチックラップ、バックとなっている。ポリウレタン材質に関しての検討はしていない。プラスチックラップに変更した方が Better か。

豊島: 一応患者さまが見る可能性あり。保温が大事の表現、水分を拭き取るなどの表現はいれたほうがいいか？

杉浦: 論文では拭き取らないので検討している。拭き取るか拭き取らないかの検討は根拠がないので推奨にいれていない。

豊島: 少し具体的手技で細かい点がある、少し施設で考えられるような部分があつてよいのでは。

⑧ 仮推奨 21

大城:エビデンスをみると人工換気日数、CLD の減少などがあるのに一律には奨められないかが疑問。日本では死亡率が増えているわけではないので。

豊島:一律にやることは奨められないということ。書き方次第だと思いますが。どういう文面ならいいでしょうか？

増本:もとのシステムテックレビューはあるが、特定のモードで比較しているのでどれがいいかは不明。根拠から一律で奨められるとは言えないので今回の表現になった。同調式を強く奨める根拠がないことを言いたい。

廣間:明らかな有用性はなかったが、有害事象はないなどの表現はどうか

豊島:苦手な施設に。無理して一律にやらないでねといった表現かな？

廣間:不得意な施設が使用すると弊害が生じることを危惧する。

増本:書き方の問題だと思います。

豊島:この中身自身の反対の方は？(なし) 少し検討して再デルフィーに

⑨ 仮推奨 23

宮田:6点。CLD の重症化の予想はどういう人なのか、3型などが対象？ IMVと比較してのCLD 予防の有用性はどうか。

廣間:6点。積極的にHFOにしている。不適切な使用は急性期循環不全や頭蓋内出血などの注意点がある。自分の施設では得意な面なので推奨には入れてほしい気持ちはあるが、この文章では危険性が高いか。

豊島:最初からHFOをやっている施設は？⇒あまり多くない(数はみていない)。この現状だと強く勧めにくいでしょうか。

宇都宮:最初からHFOで上手いくのとのらない児がいる。一律にしてしまうと慣れない施設で合併症増やすか？症例を選んだ方がいい。完全に一律に奨めるのはどうかと思った。

増本:今回の呼吸器に関しては、HFOを前面に押し出すと受け入れられないと考えた。いろいろな呼吸管理があるがそれぞれの施設が選択する。HFOを使用する時にはとの表現でしょうか(枕詞をいれたほうがいいでしょうか)。

⑩ 仮推奨 38

大木:量・速度・減量は実際はどうか？実際日本の施設で施行しているのか？論文の検討か？

山口:表現、根拠は文献から。ただ個人的なコミュニケーションでこのような速度で増やしているという話を聞いたことはあります。板橋先生、いかがでしょうか？

板橋:論文は古い。対象は22-23週がはいっていない。実際的には国内にはいないと思う。

ゆっくり進めるなら静脈を考慮せざるをえない。

豊島:現場と乖離していますか？速度はいれたほうがいいのか

山口:聞きたいのは、皆さんは 30-35ml/kg/Day で増やすのが早すぎと思っているかどうかを知りたい。他にも注意点があるのか?を知りたい。

人工乳をはじめることによる母乳分泌の阻害になるかどうかは関係ないかは不明だが、母乳分泌促進のやり方なのか?

豊島:30-35ml/kg/Day が現実的ではないと思う方?(⇒2/3~3/4 が挙手)

やっている施設は?

渡邊:はじめはゆっくりで、PDA 落ち着いたら 30-35ml/kg/day で増やす。具体的には 1 回量は 5ml ほどの増量、全員にこうしているわけではない。

週数が進んでいる症例。症例により異なる。

板橋:ミルクを増やすのが目的ではなく、結果が目的。長期予後の RCT がないので NICU 入院中の身体発達がメイン。この論文ではこのような推奨。この速度を推奨するのはどうかとも思う。

山口:文献的にでているので出したが、総意形成で聞いてみたかった

豊島:どちらかという母乳が出来ない時に経静脈栄養を施行の意味が強い。文面を変えて再デレフィーに。

#### ⑪ 仮推奨 40

豊島:(文章読み上げる)水分過剰をもう少し書いたほうがいいのでしょうか?

増本:J-prep で水分制限について推奨出したが、むこうの水分制限は日本での通常水分量。と考えて下さい。水分過剰はそれに 20ml/kg くらい多い。

宇都宮:対象が根拠の論文が 750g 以上となっている。対象を絞ったほうがいいのではないのでしょうか?400-500g には結果的には水分は入ってしまう事になる。500g の子と 1000g 超える子では分けるべきでは。

豊島:根拠から言えるのは細かい所は言えない。書き方か、400-500 を変えるかは?

過剰の表現は難しいか。もしかしたらこのままでいいか?

當間:(母乳についてのご意見は?)一生懸命母乳を搾るそれがプレッシャーになる。自分が搾る母乳ではなく、もらい乳などをしていた事は退院後にわかった。もらい乳があるのは知らなかった。あまり必要にすすめられるとしんどい。患者の母が読むわけではないが、出ない人は出ないんです。

豊島:もらい乳の施設は?(1/3 ほどが挙手か) 断らないで使用する施設はないですね。

久保:どこまで感染症に関して検索しているのか?一般の感染症+ATLA+CMV

板橋:お母様にプレッシャーかけるのはよくない。搾乳器はいいのがあるが、出ない人にもらい乳を使用するかどうかの検討はする必要がある。母乳バンクのようにサンプルを保存するのも必要。

廣間:予後では母乳はいいので、推奨はいれたほうがいい。予後のこともあるのできちんといれたほうがいい。家族への説明などでの配慮が必要。

福井:新生児看護学会でも未熟児母乳ガイドラインをだしているの、参考にしてほしい

豊島: 根拠に基づいたものでしたら参考にします。また行動改善計画で具体的に語る。

北島: 根拠の水分量は、ミルクでの水分量か？ 静脈栄養か？

板橋: アメリカでは NEC を怖がっているが、静脈的に入っている水分が多い。また開放式クベースである。

#### ⑫ 仮推奨 49

木原: 投与を開始するのは問題ない。が 4-6 週間がかなり長いと思う。

豊島: 生後 4-6 週間に違和感があるのですね。小林先生か北島先生？

小林: 根拠はあまりない。全般に多くの研究で検討されていて安全性が確保されているのを用いた。4-6 週間は多くの研究で検討されている。予防投与なので危険性に応じてだが

豊島: 4-6 週はないとだめでしょうか？

北島: 文献から行くとそういう形しかとれない。現時点では予防的投与の EBM では静脈投与しかない。

木原: 点滴中止時に投与中止検討するなどはどうか？

小林・北島: 検討します

#### ⑬ 仮推奨 50

豊島: 強い根拠ではない

小林: 薬剤の選択としての推奨で考えた。研究ではフルコナゾールがあった。安全性がある。一番検討されている

下風: 賛成、現在歴史があり、広く使用されているものを使用した方がいいのでは？

豊島: 持ち帰りなしか？ このままでいい。シンプルに予防的に使用する際にはフルコナゾールを使用するという形でどうか？

廣間: 最初の文章のほうが比較するものがないというのが意味合いで含まれているので良くできている文章。そのままのほうがいいのではないのでしょうか？

豊島: そのままの文章の方で総意がなされているか？ (そのままの方がいいという人が多い) 前後させた 2 文を比較してもよいかも。

#### ⑭ 仮推奨 51

小林: 投与量の検討では 3mg でも十分な効果がある。3mg と 6mg の比較では差はでないのにより投与量の少ない 3mg で出した。

豊島: そのままでいいですね。

母体ステロイドで検討したい推奨がある。

#### ⑮ 仮推奨 5

久保: (添付文章でもあるが) 血圧上がるので注意した方がいい。添付文章読んでもらったほうがいい

大槻: 5点。母体背景があるので慎重にしたほうがいい。

豊島: やはり産科の分野なので産科の先生に考えていただきたい。

松田: 重症度が書いていない。慎重に記載した方がよい。重症の時には娩出になる。同様に仮推奨4ではCAMの有無に注意するなどの表現が必要。CAMは予後悪くするので。

久保: 母体の副作用等の記載もない。

池田: 推奨はそのままにして、マニュアル(手引き)で対応したい。

松田: 参考文献でも重症度の記載がないので、推奨グレードAも疑問。

池田: sever IUGRで使用すると子宮収縮があることもあり。注意点ということで別項で産科で考える。

豊島: 産科の先生が皆が参加したいと思えるように、産科の先生にお任せしたい。

池田: 細かい所で適応させるのは手引きが必要。ガイドラインの推奨はこのままで良いのでは。

大槻: 批判的にはみられてはいるが、コクランでレビューしている論文はいろいろな背景ある。PIHの程度や人種も違うのでコクランを完全には信用しないで欲しい。

渡邊: PIHがあり切迫早産の症例が対象で良いのか? 母体適応の娩出に対する投与はどうか?

甲斐: 1週間以内で早産が予想される症例が全例対象である。母体適応については細かく検討されていない。

大槻: デルフィやって、一般的に受け入れられるとは思いますが。総意を突き詰めると差が出なくなるのではないかと? データが公表されると非介入群にも伝わってしまい研究の結果がでないのでは?

豊島: ガイドラインだけでは医療は改善しないと思う。施設が行動することで改善するか?

北島: 個人的な意見として、これらの施設で経口ミコナゾールを使用している施設は?(大阪母子のみ)。実際には自施設で行っているが、投与方が不適切という部分で外に出せない(論文にできていない)。そういった経験的なものが採用されない問題もあるし、全世界的な投与方法の適応のばらばらな所が文献的に採用されていたり、標準化とはいっても様々な部分での危惧があり、工夫をしていく必要がある。個人的なコメントです。

豊島: あくまで苦手施設へのもの。また根拠のあることしか施行してはダメということでもない。

藤村: 介入しただけで良くなるかが疑問。刻一刻自分たちの成績をフィードバックしないとイケない。そのようなシステムを導入したい。ガイドラインの導入のみにしないで欲しい。

齋藤: 患者の目線に落として治療をして欲しい。

久保: 推奨文はどこでHPで見られるのか?

三ツ橋: 周産期・新生児学会、未熟児新生児、新生児看護学会、患者家族の会のHP等

## 付属資料 4. 意見公募

全国のNICU において有効的に利用して、患者さんによりよい医療が提供できるようなガイドラインを作成していくために、患者ご家族、周産期医療に携わる産婦人科医、新生児科・小児科医、看護職等、現場の専門職の方をはじめ、一般の多くの方々から各々の推奨およびガイドライン全体に対しての意見・感想を募集した。

意見の募集方法は、ガイドライン作成方法の章に記載した。公募した結果、8件(12名)より意見が寄せられたので、下記に示す。

### 実際の意見

増谷 聡さん(埼玉県、医師)

以下、枝葉の部分かと思いますが、気になったところを列挙いたします。

[仮推奨8] プラスチックという言葉の語感が、英語と日本語で異なるように思います。プラスチックは日本語では硬い印象がありますよね。食品用ラップフィルムやビニールなどの袋、としたらどうでしょう。

[仮推奨16] 選択的的投与 的がひとつ多いです。

[仮推奨31] 科学的根拠から推奨へ、の締めのところを見るに、推奨にもクレアチニンがあった方がよいのではないのでしょうか。

(『治療的インドメタシン投与 VS コントロール』のところで、クレアチニンの記載が見当たりませんが、その内容によるのでしょうか)

[仮推奨51] に効果の違いはない は に効果の違いは見出せない などでしょうか。

内山 温さん(東京都、医師)

仮推奨 41 の文章「生後 1 週間以内の早期産児へ全身ステロイド投与は、・・・」は「早産児」にされると良いかと思えます。

田中裕子さん(大阪府、医師)

[仮推奨 16] 呼吸窮迫症候群の高リスク群である早産児(予防的投与)、あるいは、呼吸窮迫症候群を発症した児(選択的的投与)に対して、サーファクタントの投与が推奨される。



科学的根拠でも述べられていますが、予防的投与に関しては日本の状況として合致するものなのか少し疑問があります。

出生後すぐに SMR ができる状況下で選択的投与の方がより良い場合もあるように思います。

今後の日本のリサーチテーマでもあると思いますが、高リスク群である新生児どのくらいかが議論となるように思います。もしくは予防投与が推奨されるのは何週以下などの推奨はいかがでしょうか。

[仮推奨 17] サーファクタントの投与方法としては、出生後すぐに予防的投与をおこなうか、あるいは、できるだけ早期（30 分以内）に選択的投与を行うことが推奨される。

この推奨であれば RDS の診断基準と抵触してこないでしょうか（普通の病院では出生直後にレントゲンはむずかしいです、胃液もとれないこともあります）。

推奨のなかとは言いませんが、学会もしくはこの研究ないでの RDS の定義とは何かを規定すべきかと思います。

[推奨 19] 慢性肺疾患、未熟児網膜症のリスクのある早産児に対し酸素投与を行う場合、出生早期から修正 36 週 まで（もしくは酸素投与中止時まで）、SpO<sub>2</sub> 目標値を 94%以下として酸素濃度を調節することが奨められる。

推奨文のみをみるとケースバイケースのことがあり少し抵抗がありました。

本文を読むと慢性期では一律の基準は難しいとあります。

修正36週という記載をもう少し曖昧にすることは可能でしょうか。

あえて修正36週という根拠があったのでしょうか。

[仮推奨 40] 水分過剰投与は壊死性腸炎の発症率を増加させるため、注意が必要である。

この内容に関してはかなり違和感を感じます。当院では水分過剰投与と言われている基準でほとんど全例の超低出生体重児を管理しています。一方週数が多ければこの推奨は理解できます。

水分過剰となるような全身状態ではだと納得がいくのですが、科学的根拠となっている対象週数がかかなり幅広いのでこの表現の推奨となるのに違和感を感じました。

意見公募とはどのようなものであるということがわからないので、あくまで私の経験から考える意見を送っています。先生方が非常な努力を費やしこれだけのものを作り上げたことを非難するものではないのでご理解ください。全体として私にとって今回の推奨全文に関して読みにくいことや理解しにくいところはなかったです。正直なところ PDA ガイドラインの時にはあまりの多さに圧倒されて読む気力が続かないなどありました。

4 月以降にならないとわかりませんが当院は今回の参加施設となることはないように私としては思っています。参加施設とならない場合でもその他でお手伝いできるのであればお声掛けください。私のできる範囲で協力します。

大山牧子さん(神奈川県、医師)

このような、ガイドラインを作成されたことを大変うれしく思います。特に栄養についていくつかコメントをさせていただきます。

なお、この文章は、NPO 法人日本ラクテーション・コンサルタント協会のアドボカシー部会の一員として大山牧子が投稿させていただきます。

CQ24 極低出生体重児を母乳で栄養することは、人工乳で栄養するよりも合併症の予防、予後の改善に効果的か?

【仮推奨 36】 母の選択・状況に基づき、母の母乳をできる限り与えることが奨められる。

【推奨グレード C】

この仮推奨そのものに異論はありません。そして科学的根拠の部分に追加訂正をします。

科学的根拠の詳細

推奨の根拠とした Hylander および Shanler1999 年の研究以降、Shanler2005<sup>1)</sup> のコホート研究があります。これを外されたのはどうしてでしょうか。

この研究対象には 23-29 週の超早産児 243 名で、本人母乳+強化母乳群 70 名と早産児用人工乳群 92 名が含まれています。他にドナー母乳群 72 名を研究対象としています。アウトカムは後天性敗血症、NEC、経腸栄養 50ml/kg/d になる日令、身長体重頭囲の増加率、入院日数としています。結果は本人母乳群が他の2群に比べ有意に後天性敗血症または壊死性腸炎が少なく、本人母乳の摂取量に応じてこの効果がみられました。

この研究対象を含めこれまでに3つの RCT と2つのコホート研究が報告されており、それらを材料に母乳育児と長期効果について2つの systematic review が出されています<sup>2)3)</sup>。ひとつは Shanler らの報告を除く4つの研究の metaanalysis で、ぎりぎりの有意差で 4-82%の後天性感染症または壊死性腸炎を減らす効果があります。有意差がぎりぎりなのは、RCT の症例数が少ないことと対象に大きな早産児および正常産児まではいっているからで、NEC という疾患の重篤性から母乳で育てることの臨床的意味は大きいと述べています。もうひとつの systematic review は Shanler らのコホート研究をいれた5つの研究を対象とし、今回対象とする極低出生体重児の群についてサブ解析を行い、本人母乳で育てることは明らかに壊死性腸炎を含む後天性感染症のリスクを減らすと述べています。今回は Lucas らの研究はドナー母乳であるためを対象外とされているようですが、ドナー母乳だけを対象にした別のメタアナリシスでは NEC 予防効果があるとされています<sup>4)</sup>。

後天性感染症または壊死性腸炎以外の長期効果については、推奨の根拠の二つの論文以外にも複数出ております。初めに紹介した Schanler らの新しい研究<sup>1)</sup>では、本人母乳群は他の2群にくらべ体重増加率が高く入院期間を短縮させています。また、認知能力については、メタアナリシス<sup>2)3)</sup>では明らかな差が出ているが、コホート研究では交絡因子を除外すると有意差が減っていくとしています。しかし、これまでの早産児と正常産母乳との違いをみた基礎的研究および Vohr ら

5)の母乳摂取量依存性の認知能力の上昇効果を鑑みると、極低出生体重児では、認知能力への母乳の効果があると述べてよろしいのではないのでしょうか。

1) Schanker RJ, et al., Randomized Trial of Donor Human Milk Versus Preterm Formula as Substitutes for Mothers' Own Milk in the Feeding of Extremely Premature Infants. PEDIATRICS Vol. 116 No. 2 August 2005, pp. 400-406

2) Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services, Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/brfout/brfout.pdf>

3) Edmond K, Bahl R. World Health Organization. Optimal Feeding of Low-Birth-Weight Infants. Technical Review, 2006. [Accessed 11 Feb 2011]: [http://www.who.int/child\\_adolescent\\_health/documents/9241595094/en/index.html](http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9241595094/en/index.html)

4) McGuire W et al., Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:F11-F14

5) Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM et al, Beneficial effects of breastmilk in the neonatal intensive care unit on the development of extremely low birth weight infants at 18 months of age Pediatrics. 2006 Jul;118(1):e115-23.

以上より科学的根拠のまとめには

極低出生体重児に母乳を投与することで、感染症・後天性敗血症・NEC を減少させる。母乳の投与量と予防効果に相関関係があると言える十分なひとつの報告がある。また、母子関係・早期退院にもよい影響を与える可能性があるが、母の教育レベルの影響を排除できておらず、この結果だけで科学的根拠とするには不十分である。ここはサクジョを提案します。理由は文中で十分な説明がされていないからです。

母乳は薬剤ではないし、また、母乳栄養したことによる児への不利益の報告は上記の metaanalysis でも報告がないことは特記すべきことである。

なお、極低出生体重児に母乳を与えるためには、母親への支援が欠かせない。今後は母親への適切な支援方法を、根拠に基づいた母乳分泌確立維持の方法を支援者が知り、それを共感を持って母親に伝えることが望まれる。

石井勉さん、河原田勉さん、金子真利さん、知識美奈さん、富田陽一さん(福島県、医師)

お疲れ様です。経験年数にかかわらず皆で楽しく勉強させて拝読させていただいたので感想をお送りします。

CQ3 の仮推奨8:①NCPR に準拠しており、在胎週数で区切っておりますが、推移体重での区切り

(何 g 以下ならラップ等で包む)はないのでしょうか。

②体を拭く、拭かないという推奨はないのでしょうか。

CQ5:「蘇生を受ける早産児には」は CQ4と同じくするための、対象を示す表現だとおもうのですが、本 CQ では、パルスオキシメータが評価対象になっているので、文面を変えた方が(蘇生を受ける早産児に対するパルスオキシメータの使用は)わかりやすいのではないのでしょうか。

CQ4-5:論文の吟味による論文中の評価項目なのでしょうが、「長期予後(1 歳半以降の精神運動発達予後)」と「1 歳半時での予後の改善」と表現が違っていることに意味があるのでしょうか。

CQ4-5 の仮推奨11:吸入酸素濃度を30%としています、「酸素を使用するなら30%」なのか、「全例30%なのか」がはっきりしません。

P20:「背景」での 3 行目からの「また、主に正期産児において 100%酸素を使用した蘇生……有意に多いと報告があり、」までが、わかりにくいです。

P24:4 段落目:「ここまで紹介した……」で「右手→右手首」ではないのでしょうか。

5 段落目:5 行目「在胎 32 週未満の早産児に対し」→「早産児に対し」

CQ6:確かに「蘇生」の項目ですので必要なのですが、「蘇生を受ける早期産児」の「蘇生を受ける」は、わかるので不必要では。

CQ6:沢山の論文の吟味の結果であるので、グループと治療の分け方が大変でしょう。

「予防投与」、「選択的投与」、「早期投与」、「後期投与」の定義があったほうがわかりやすいと思いました。

仮推奨 14:「高リスク群である早産児」のリスク因子が提示されているとわかりやすいと思いました。

CQ8:最後の()内での「……複数回投与など」の「など」がガイドラインとしては不鮮明で、言い切ってもらいたいと思いました。

P32-33:「複数回投与」の方法は？投与時期、投与量の原則が提示されていればわかりやすいと思いました。

P41:3 段落目:「従量式換気モード……」の 1 行目、「換気量保証」→「補償」ではないのでしょうか。

P46 :略語:PS:圧指示→圧支持ではないのでしょうか。

CQ:13:仮推奨 23:「脳出血のリスクの高い生後早期以降」での「早期」はわかる人にはわかるのですが、具体的にはどのくらいか参考程度の記載があると助かります。

「高容量戦略」も同じように、「含み」のある内容になっているので用語説明にあると助かります。

推奨の文章を、「人工換気を要する早産児に対して、慢性肺疾患重症化予防のための高容量戦略を用いた高頻度振動換気は、脳室内出血のリスクの高い生後早期以降においては、勧められる」の方がわかりやすいこともあるかなと思いました。

P51:「高容量戦略」とともに「低容量戦略」についての用語説明があると助かります(不勉強ですみません)

P51:2 段落目 2 行目:同様に「肺を守る戦略を用いた CMV 管理」の定義があると助かります。素朴な質問ですが、ルーチン HFO とレスキューHFO の比較検討した論文はありませんでしたでしょうか。

CQ14-15:仮推奨 24:「ただし」がどこにかかるときの時にわかりにくいと思いました。1 文と2文を逆にして「呼吸窮迫症候群の合併例もしくは、合併が予想される例では……奨められる。また生後早期に人工換気が……奨められる」の方がわかりやすい、と意見ができました。

P58:科学的根拠から推奨へ の1行目「SI」の略語がこの推奨では見当たりませんでした。

CQ21:仮推奨 31:で予防投与時にはあった「血清クレアチニン値」が治療投与時でのモニタリング項目にないことの原因を知りたいと思いました。

CQ24:仮推奨 36:「母の選択・状況」がわかりづらいとの意見ができました。

推奨文を、最初から「母の母乳をできる限り与えることが奨められる。ただし……」の方がよいのでは、という意見ができました。

P93:「背景」で「極早産児」という語句が初めて出てきましたが、極低出生体重児との兼ね合いは?という意見ができました。

CQ27:仮推奨:40:水分過剰投与の「過剰」が詳細をみても「過剰」なのかの判断がつきにくいとの意見ができました。本邦でのデータは?という意見でした。

仮推奨 42:「動脈管開存症に対するインドメタシン投与は」という主語で始まった文章ですが、「観察する」の述語の目的語がなく、修飾語の「腹部症状に注意して」何を「観察する」のか不明という意見ができました(細かくてすみません)

6.2)抗真菌剤の使用:仮推奨 48:の2文目で、「母体培養も含むカンジダのコロニー形成例」がわかりにくい、分離培養のこと?(感染はなし)であるのか?という意見ができました。またコロニー形成例では、予防投与は無効であるという結論であるのに、この項目「母体培養も含むカンジダのコロニー形成例」に対して予防投与を行うのは治療に向かわないのでは?という疑問ができました。

佐藤秀平さん(青森県、医師)

## 0 母体母体ステロイド投与

といいますか、正確には出生前の母体(への)ステロイド投与 (母体が出生するわけでは無いので)と言い換えた方が良いでしょう。

1 母体の安全性に関するガイドラインが盛り込まれていません。

PIH に関しては言及されておりますが、糖尿病および妊娠糖尿病の患者さんでの安全性について懸念されます。

通常量(12mg)を使用した場合、大部分の患者さんでは高血糖状態がみられ、時に、200~300台の高血糖と成る症例もみられます。大部分の施設ではあまり気にされていない(測定されていない)ようですが、時に、危険な高血糖状態を私達は経験しています。ステロイドの効果の一つとして、高血糖ストレスが胎児の肺成熟に繋がるという考えもあるかもしれませんが妊娠合併症によっては注意を要すると言うことが盛り込まれる必要があると思います。

2 感染検査に対するの注意について

母体や新生児の感染に関しての有意差はありませんが、通常行われている、破水後、あるいは感染を伴う切迫早産に際して、ステロイド使用時の感染マーカー(CRP)がステロイド使用によってマスクされている可能性があります。(母体・新生児とも)これは破水例に使用した際に、通常は、抗生剤等を使用していた場合であっても、破水後の CRP は破水翌日は前日より上昇しますがステロイド使用例では、逆に CRP は低下することが多く、これは肝臓での産生の抑制によるものと思われる。

母体や新生児の感染に有意差が無いという論文の大部分にはこれらの考察が不足しており、必ずしも安全性という配慮には至っていません。感染マーカーの低下=感染率の低下とならないと思いますし、48 時間以上の評価でなければ確立されないと思います。(培養等について質の高い研究が見あたりません)

3 通常投与量は、外国人女性妊婦に対するの標準量

日本人での体格を考慮した Study が不足しています。海外での報告での使用量をそのまま日本人にあてはめているのですがこれでよいかどうかの検証をされていないのではないのでしょうか。これも今後の検討課題としての記載が必要ではないのでしょうか。

以上の点に関する懸念と考察を加えてはいかがかと思えます。

江藤宏美さん(東京都、助産師・保健師・看護師)

内容は、エビデンスをもとにまとめられてありましたが、以下の点について、疑問に思いました。システマティックレビュー(SR)をされたとのことですが、ガイドライン等にはあたられていないようです。国内のガイドラインに「産婦人科診療ガイドライン」(産科編 2008)がありますが、ここには、CQ303 の項目の 7 番目(産婦人科診療ガイドライン, p66-69)に、該当部分があります。本ガイドラインとは、実際の投与方法に相違があるようです。できれば、協働して統一した推奨を出していた

できればと思います。

西 大介さん(千葉県、医師)

みなさまにお作りいただいたガイドライン案を読ませていただきました。大変勉強になりました。ありがとうございます。私にはすでに十分に練られた、すばらしいガイドラインと思われましたが、僭越ながら感じたことを書かせていただきました。役に立たず、揚げ足取りになってしまわないか、みなさまのお手を煩わせるだけになってしまわないか、とても不安ですが、お力添えをしたい一心ですので、お許し下さい。周産期医療の底上げのために、がんばってくださっているみなさまに、私もがんばってついて行きます。よろしくお願いします。

[CQ8]

【仮推奨 18】サーファクタント投与後、呼吸状態の改善が乏しい場合には、サーファクタントを追加投与することが推奨される。

この仮推奨の提示は唐突な感が否めませんが、重要な推奨だと思います。『呼吸状態の改善が乏しい場合』というのをより具体的に(例えば、投与後〇〇時間たっても呼吸器条件が下げられないなど)目安を提示していただけるとありがたいです。

[CQ9]

【仮推奨 19】について

慢性期の SpO<sub>2</sub> の設定が難しいことについて、推奨文においても言及された方がよいのではないのでしょうか。低 SpO<sub>2</sub> 群の定義が 94%以下である研究を根拠に、CLD と ROP 手術のリスクの兼ね合いで個々の症例で検討すべきと「科学的根拠から推奨へ」で結論しているのに、「推奨文」では修正 36 週あるいは酸素投与中止まで 94%以下での管理を推奨されることに違和感があります。