

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)』

(簡易版)

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？	
<b>推奨 1</b>	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】
<b>推奨 2</b>	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】
<b>推奨 3</b>	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】
<b>推奨 4</b>	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】
<b>推奨 5</b>	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？	
<b>推奨 6</b>	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】
<b>推奨 7</b>	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？	
<b>推奨 8</b>	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】
<b>推奨 9</b>	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？	
<b>推奨 10</b>	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】
<b>推奨 11</b>	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。	
<b>推奨 12</b>	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】
<b>推奨 13</b>	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】
<b>CQ.6</b>	<b>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)。</b>	
<b>推奨 14</b>	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】
<b>推奨 15</b>	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】
<b>CQ.7</b>	<b>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？</b>	
<b>CQ.8</b>	<b>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)。</b>	
<b>推奨 16</b>	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】
<b>推奨 17</b>	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】
<b>推奨 18</b>	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 <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？	
<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 <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。	<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。	<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。	
<b>推奨 25</b>	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】</b>
<b>4.未熟児動脈管開存症と脳室内出血の予防</b>		
<b>CQ.16</b>	<b>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？</b>	
<b>推奨 26</b>	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。	<b>【A】</b>
<b>CQ.17</b>	<b>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？</b>	
<b>推奨 27</b>	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。	<b>【C】</b>
<b>CQ.18</b>	<b>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？</b>	
<b>推奨 28</b>	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。	<b>【A】</b>
<b>CQ.19</b>	<b>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？</b>	
<b>推奨 29</b>	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>【B】</b>
<b>CQ.20</b>	<b>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？</b>	
<b>推奨 30</b>	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>【B】</b>
<b>CQ.21</b>	<b>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？</b>	
<b>推奨 31</b>	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>【B】</b>
<b>推奨 32</b>	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。	<b>【C】</b>
<b>CQ.22</b>	<b>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？</b>	

<b>推奨 33</b>	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】
<b>推奨 34</b>	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】
<b>CQ.23</b>	<b>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？</b>	
<b>推奨 35</b>	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>		
<b>CQ.24</b>	<b>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？</b>	
<b>推奨 36</b>	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】
<b>CQ.25</b>	<b>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？</b>	
<b>推奨 37</b>	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】
<b>推奨 38</b>	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】
<b>CQ.26</b>	<b>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？</b>	
<b>推奨 39</b>	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>	<b>消化管穿孔・壊死性腸炎の危険因子は何か？</b>	
<b>推奨 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>【B】</b>
<b>推奨 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>【B】</b>
<b>推奨 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>【B】</b>
<b>推奨 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>【B】</b> <b>【C】</b> <b>【B】</b>
<b>CQ.28</b>	<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？</b>	
<b>推奨 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】</b>
<b>6.新生児感染症の予防と治療</b>		
<b>CQ.29</b>	<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？</b>	
<b>推奨 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な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】</b>  <b>【B】</b>
<b>推奨 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。	<b>【C】</b>
<b>推奨 47</b>	予防的な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。	<b>【C】</b>
<b>CQ.30</b>	<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</b>	

	<b>(抗真菌薬の選択、投与量、投与経路)は何か？</b>	
<b>推奨 48</b>	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】
<b>推奨 49</b>	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】
<b>推奨 50</b>	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】
<b>推奨 51</b>	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】
<b>CQ.31</b>	<b>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？</b>	
<b>推奨 52</b>	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】
<b>推奨 53</b>	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	(17)
1.1) 適応	(17)
1.2) 投与方法	(23)
2. 新生児蘇生	(27)
2.1) 保温	(28)
2.2) 酸素投与とパルスオキシメータ	(32)
2.3) サーファクタント投与	(39)
3. 呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療	(42)
3.1) サーファクタント投与	(43)
3.2) 酸素投与	(49)
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	(54)
4. 未熟児動脈管開存症と脳室内出血の予防	(77)
4.1) 未熟児動脈管開存症の予防的インドメタシン投与	(78)
4.2) 未熟児動脈管開存症の治療的インドメタシン投与	(86)
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	(115)
5.5) プロバイオティクス	(123)
6. 新生児感染症の予防と治療	(125)
6.1) 抗菌薬の使用	(126)
6.2) 抗真菌薬の使用	(131)
6.3) 免疫グロブリンの使用	(137)

## 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 (141)
7. ガイドラインの改訂予定 (141)
8. 倫理的配慮 (141)

## 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

## 根拠の強さと推奨グレード

推奨グレードは、下記に示す科学的根拠のレベルを基準とした。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
1-	C
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。	

## 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 週の子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 週の子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 週の子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。母体に対しての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、投与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)

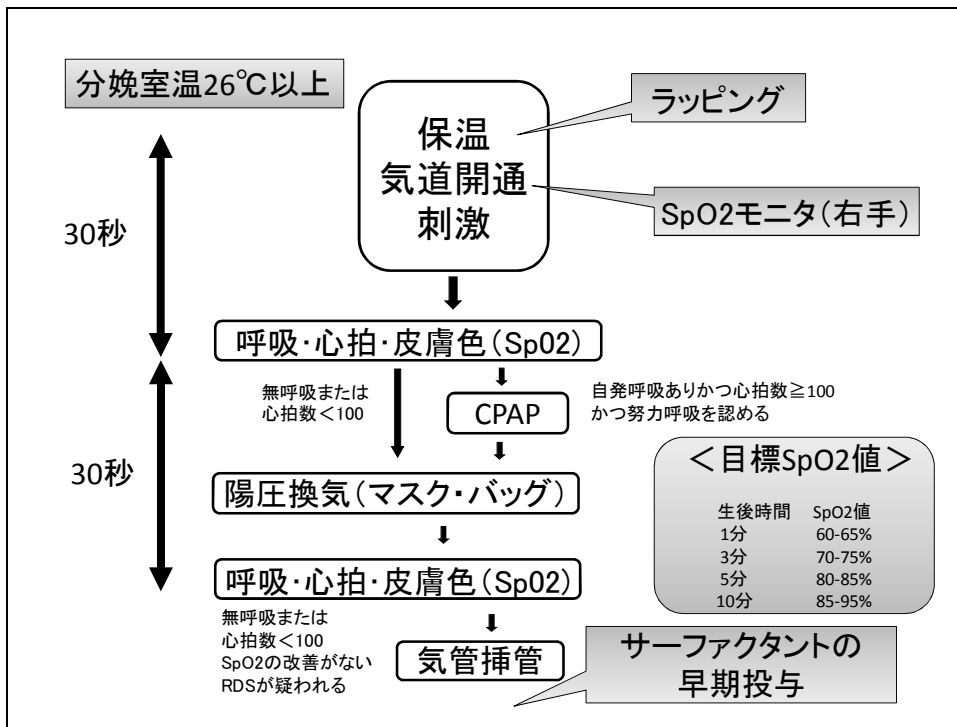
NEC:壞死性腸炎( necrotizing enterocolitis)  
PDA:未熟兒動脈管開存症(patent ductus arteriosus)  
PVL:腦室周圍白質軟化症(periventricular leukomalacia)  
RDS:呼吸窮迫症候群(respiratory distress syndrome)  
ROP: 未熟兒網膜症(retinopathy of prematurity)  
WMD:加重平均差(weighted mean difference)

### 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い。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い。

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、経膈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。

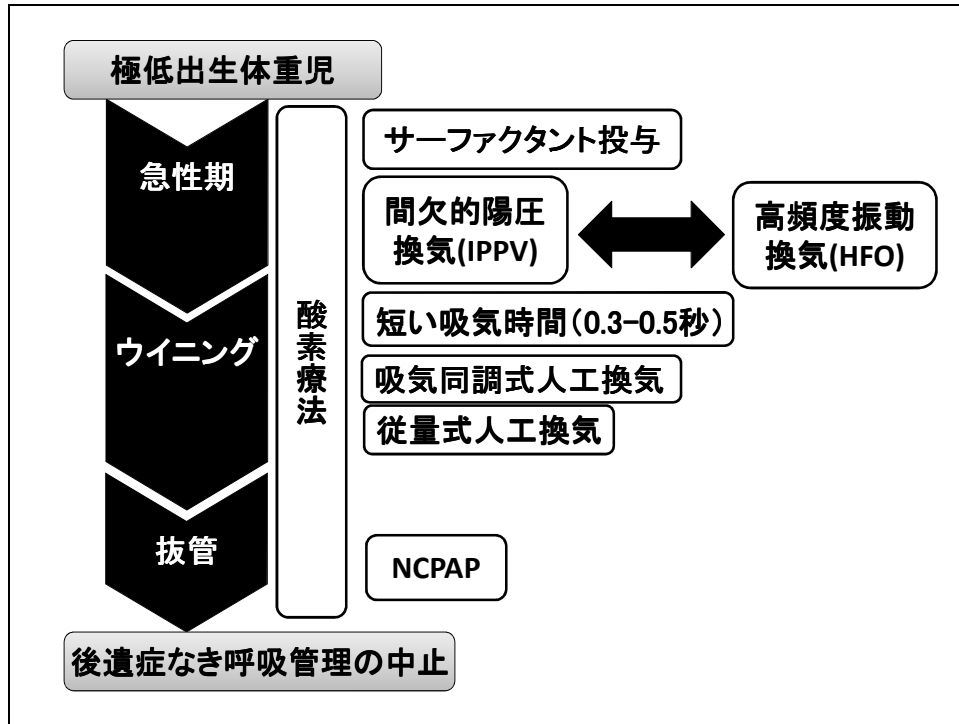
【注 釈】 生後 28 日での酸素投与を CLD28、修正 36 週での酸素投与を CLD36 とした。

### 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、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%)、全癍痕性RLF(6% vs 22%)、重症癍痕性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。 【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 に関しての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 Group1990: 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 ≥ 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を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 <sup>(5)</sup>

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)<sup>(6)</sup>

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 <sup>(7)</sup>

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

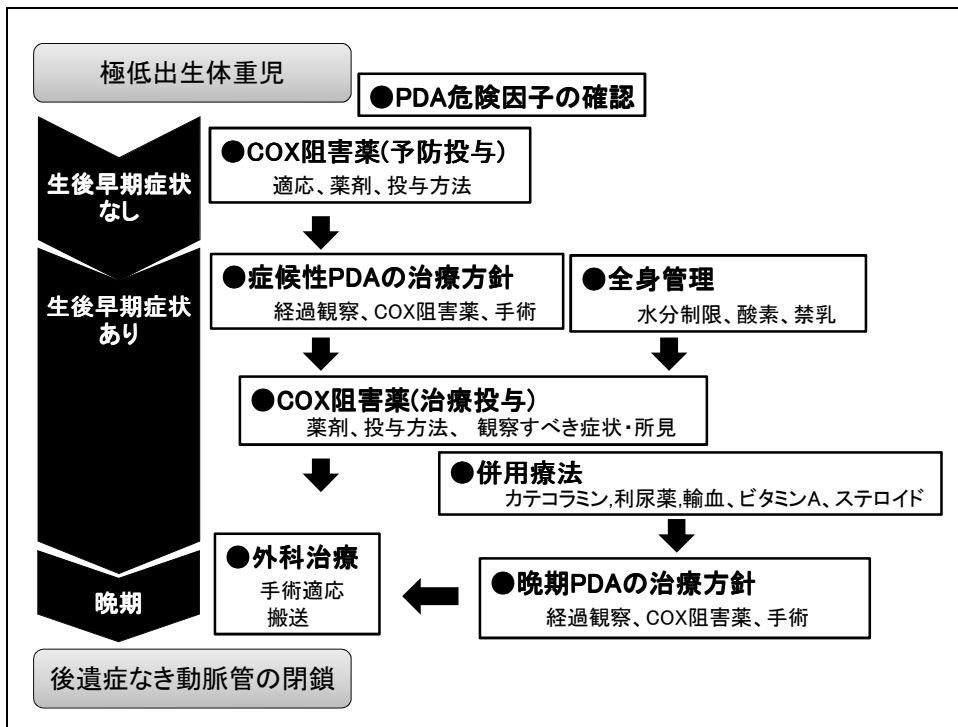
1. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358(7):700-8.
2. Tooley J, Dyke M. Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2003 Oct;92(10):1170-4.
3. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook 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, Blennow 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に差を認めなかった。

### 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・上腸間膜動脈のドッ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く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はある。
- ・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 Rev. 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、インドメタシン、デキサメタゾンを問わず、消化管穿孔の頻度を増加させる。単独投与に比べ、インドメタシンとの併用によりその傾向が強まる。

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

### 科学的根拠から推奨へ

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

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

### 参考文献

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

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

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

### 3.インドメタシン投与

#### 科学的根拠の詳細

3 編の研究を採用した、1 編のシステマティック・レビューを検討対象とした<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. PubMed PMID: 18089630.

## 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

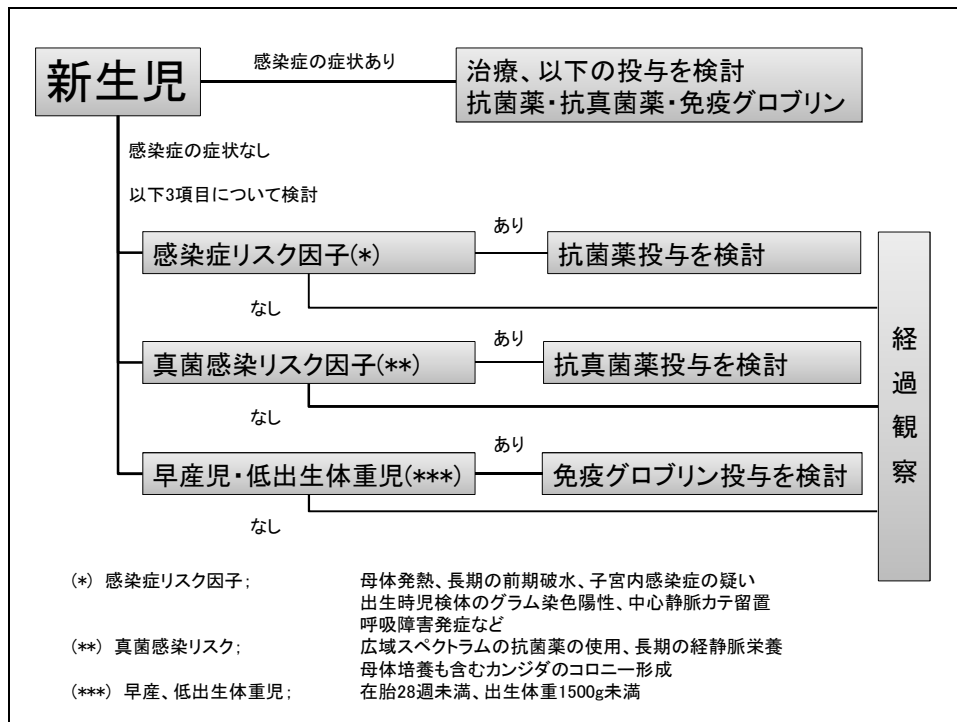
プロバイオティクス投与は、重症 NEC を減らし、総死亡率も減らすが、NEC に関連した死亡率には有意差はなく、死亡率の減少が NEC の減少によるものかどうかは明らかではない。対象とされる患者は Alfaleh らの研究<sup>(1)</sup>では在胎週数、出生体重とも大きな幅があるが、Deshpande らの研究<sup>(2)</sup>では極低出生体重児を対象としており、極低出生体重児の NEC の予防目的にプロバイオティクスは奨められると考えられた。ただし、早産児ではないが、新生児におけるプロバイオティクスの菌による菌血症の症例報告もあり、有害事象の検討は十分とは言えず、推奨の強さはグレード 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、I2 ≥ 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。

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、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, 下表)。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。

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

また同時に、ホームページやメーリングリスト、郵送を活用して仮推奨を公開し、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し合いにおいて検討した。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。

## 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て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。