

表2 送付胎盤解析

症例番号	病院名	週数	体重	炎症	コメント
1	沖縄県立中部病院	25.2	738	2 2 0	絨毛に特異的な所見は見られない。
2	沖縄県立中部病院	24.4?	646?	0 0 0	CAMなし。絨毛は局所的にやや浮腫状でときにtroPhoblastic budsが散見されるが異形成は遠くない。
3	長野県立こども病院	26.1	771	2 0 0	CAM 2/0/0 組織で胎盤後血腫を認める。絨毛膜に褐色色素の沈着あり、ヘモジドリンと考えます。
4	沖縄県立中部病院	24.2	798	2 - -	CAM 2/7/?. 絨毛は全般に浮腫を認める。微小な胎盤後血腫が見られる。
5	京都府立医科大学	26.1	648	0 0 0	CAMなし。絨毛は全般的に合胞体結節の増加が目立ち、虚血性変化と考えます。IUGRなどはないでしょうか?
6	大阪市立総合医療センター	26.2	845	3 3 2	胎児面では、羊膜下に1層はつきりと見える。
7	京都府立医科大学			2 2 0	CAM 2-2-0 絨毛膜の炎症は亜急性性。胎盤炎は軽度。#1で、1カ所だけ絨毛に強い好中球浸潤を認める。
8	沖縄県立中部病院	23.4?	714?	2 0 0	CAM 2-2-0 絨毛膜の炎症は亜急性性。胎盤炎は軽度。#1で、1カ所だけ絨毛に強い好中球浸潤を認める。全体に未熟な絨毛組織だが、週数不明のため未熟の判断はできない。
9	京都府立医科大学	23.5	510	3 0 0	やや過湿性のCAMと考える。絨毛には特別の異常なし。
10	京都府立医科大学	26.5	556	0 0 0	絨毛炎+。異形成絨毛± 虚血±
11	大阪市立総合医療センター	25.3?	789?	3 3 3	CAMは組織的には強。ウレアプラズマパターンあり。胎盤後血腫もありか。Abruptio Possibile
12	埼玉医大総合医療センター	26.6?	924?	3 0 0	強いCAMを認める。#3では2層性の強い好中球浸潤を認める。絨毛は浮腫状であるが病的意義は不明である。
13	沖縄県立中部病院	23.1?	502?	0 - -	絨毛膜羊膜炎を認めない。胎盤は含まれていない。絨毛に著変はない。
14	沖縄県立中部病院	26.1?	748	0 0 0	未熟だが週数(不明)相当かも。胎盤の付着部の構造は異常。
15	大阪市立総合医療センター	23.3	565	3 3 3	絨毛膜羊膜に二層性の強い細胞反応あり。胎盤には上皮下にも細胞浸潤あり。ウレアプラズマを疑うが、カンジダも否定する必要あり。
16	日本大学医学部付属板橋病院	26.3	820	0 0 0	虚血ありと考える(週数と比べての評価が必要ではあるが)。
17	沖縄県立中部病院	26.6	866	3 3 3	凍結胎盤であった。CAMは強度。絨毛は詳細不明
18	埼玉医科大学総合医療センター	26.1	807	1 - -	軽度の炎症細胞浸潤を認める。胎盤は含まれていない。
19	埼玉医科大学総合医療センター	25.5	780	3 3 2	HyPovascular villiが散在性に認められる。異形成やその他の特別な異常なし。
20	大阪市立総合医療センター	29.4	809	0 0 0	胎盤後血腫は小さいが明らか。炎症細胞も多い。卵膜に炎症細胞強度。但し、CAMはごく軽微(膜と胎盤表面での軽微例)。複数あり、部分早剥? CAMなし。絨毛膜にヘモジドリン沈着を認める。絨毛に虚血性変化を認める。
21	大阪市立総合医療センター	24	743	1 0 0	微小梗塞の多発と、胎児側面を中心にintermediate trophoblastの増殖とその周囲のフィブリン沈着が著明です。典型的な小型絨毛を示す虚血性変化とは異なりですが、胎盤虚血の一つの形態と思われます。
22	京都府立医科大学			0 0 0	CAMの細胞数は少ない。
23	大阪府立母子保健総合医療センター	31	664	0 0 0	CAMあり。一部で2層性の好中球浸潤が見られる。
24	大阪府立母子保健総合医療センター	25	924	2 0 0	二層性の強いCAM。羊膜壊死も伴う。ウレアプラズマの可能性が示唆される。亜急性炎症であるが、SNFではない。
25	大阪府立母子保健総合医療センター	27	952	0 0 0	Mild CAM 絨毛は虚血±
26	大阪市立総合医療センター	26	835	3 3 3	CAMの細胞、二層性のパターンが一部で明瞭。ウレアプラズマが強く疑われる。
27	京都府立医科大学			1 0 0	CAMの細胞、二層性のパターンが一部で明瞭。ウレアプラズマが強く疑われる。
28	沖縄県立中部病院	25.1	728	3 3 3	週数が、blindなので評価困難ですが、未熟性はないと考えます。
29	京都府立医科大学	27.4	606	0 0 0	肉眼的に母体面フィブリン・梗塞あり。虚血が関連した絨毛と考える。週数が、blindなので、未熟や異形成絨毛の評価が困難。未熟性があるかも。
30	大阪市立総合医療センター	28.5	680	0 0 0	CAM 3/0/0
31	埼玉医大総合医療センター	25.3	694	3 0 0	強度のCAMを認め、羊膜と絨毛膜深層に2層性に著明な好中球浸潤が見られる。#1では絨毛膜下にabscess形成を認める。絨毛は週数相当です。
32	大阪府立母子保健総合医療センター	24.6	732	3 3 3	二層性あるいは羊膜直下の強い浸潤あり。ウレアプラズマに合致。羊膜壊死は局所性にあり。絨毛は特別の異常なし。
33	大阪府立母子保健総合医療センター	24.1	728	3 0 0	CAM 3-3-3度で、膜及び卵帯血管に強い炎症を認めた。膜の炎症は絨毛側および羊膜直下の2層性で、羊膜の壊死を伴っていた。絨毛は血管の発達が悪く、少数だがtroPhoblastic inclusionを認め、週数によってはImmature/Dysmatureの可能性もある。
34	大阪市立総合医療センター	25.1	803	3 3 3	膜や卵帯血管に炎症を認めない。#3で、少数だが絨毛内出血を認める。絨毛は全体に大きく、週数によっては(もし満期の胎盤ならば)Immatureの可能性もある。
35	大阪市立総合医療センター	26.5	909	0 0 0	胎盤重量や、絨毛の形態からは、週数の若い胎盤と思われる。一部小さな絨毛や合胞体結節が増加しているが、虚血性変化は認めず、週数不明なので評価は難しい。組織でも小さな血管を散見する。
36	大阪市立総合医療センター	24	653	0 0 0	絨毛膜及び卵帯静脈に炎症を認める。羊膜膜では、褐色のおそらくヘモジドリンと思われる色素沈着を認める。羊膜壊死は認めない。経過中に出血のエピソードはあったのでしょうか? また、出産時の羊水の性状はいかがだったのでしょうか。膜の鉄染色陽性。(2008.07.10)
37	大阪市立総合医療センター	25.2	741	2 2 0	Typical ischemia この週数でこれくらい梗塞が見られるのは珍しいです。
38	大阪府立母子保健総合医療センター	28	726	0 0 0	母体面梗塞・フィブリンが強い症例で、虚血は軽度。低循環絨毛とも異なる。後で結構ですが、臨床経過を教えてください。
39	大阪市立総合医療センター	29.6	814	0 0 0	CAM 2/2/0 やや過湿性炎症に近い。絨毛に浮腫あり。
40	沖縄県立中部病院	24	666	2 2 0	

表2 送付胎盤解析

症例番号	病院名	週数	体重	炎症	コメント
41	沖縄県立中部病院	26.4	907	0 0 0	絨毛は概ね異常なし。 CAMなし。外膜には炎症細胞浸潤を認めます。絨毛間フィブリンの軽度増加と浮腫を伴っています。
42	京都府立医科大学	27?	816?	0 0 0	絨毛にところどころhypovascular villiを認め、fetal artery thrombosisが一つの要因と思われます。また軽度の虚血性変化を伴っています。
43	大阪府立母子保健総合医療センター	27.4	480	0 0 0	CAMなし。絨毛に著変はありません。絨毛膜にヘモジリン沈着を認めます。
44	大阪府立母子保健総合医療センター	26.2	802	0 0 0	CAMは2層性の好中球浸潤を認め、臍帯の羊膜直下にも局所的な好中球浸潤を認めます。
45	沖縄県立甲部病院	27	892	3 2 0	強いCAMを認める。絨毛は週数相当です。二層性パターンありか。
46	大阪府立母子保健総合医療センター	24.6	722	3 3 2	軽度臍帯炎ありと解釈します。絨毛は顕著な浮腫。
47	沖縄県立中部病院	25.6	902	2 2 0	絨毛膜炎は2度だが、炎症細胞の浸潤の程度は強くない。絨毛膜内に褐色粒状の色素沈着を認め、ヘモジリンと考える。経過中に出血のエピソードはあったのでしょうか？
48	川口市立医療センター	25.3	754	2 0 0	胎盤後血腫は明らか。Probable abruptio. CAMなし。絨毛は特別の異常なし。
49	日本大学医学部	25.5?	677?	0 0 0	虚血・梗塞、早剥の症例と考えます。
50	大阪市立総合医療センター	29.4	795	1 0 0	フィブリン母体面にやや強。絨毛間フィブリンは軽度増加。虚血は目立たない。
51	大阪市立総合医療センター	25	815	0 0 0	CAMは軽微。絨毛は異常なし。
52	川口市立医療センター	25.2	894	1 0 0	週数は不明で未熟性の評価はできない。
53	大阪市立総合医療センター	27.5	477	0 0 0	母体側に、フィブリンも強ですが、腰痛を思わせる強い炎症があります。血行性感染症の可能性はいかがでしょうか？児の経過など教えてください。
54	沖縄県立中部病院	27.3	916	2 0 0	大きな絨毛膜下血腫一Possible Breus mole 母体側にもフィブリンやや強 ときに、絨毛内出血
55	埼玉医科大学	29	686	0 0 0	肉眼所見同様に母体側で絨毛内出血（ときに出血）が著しい。胎児側はむしろ貧血。CAMはなし。絨毛は、20週代の未熟な絨毛か。
56	埼玉医科大学	25.2	820	0 0 0	臍帯は含まれていない。辺縁出血。小。炎症細胞の量は少ないが、形は、ウレアプラズマパターン 羊膜上皮は保たれている。
57	埼玉医科大学	27.1	773	3 - -	胎盤後血腫は、組織的には明確に確認できなかったが、多発絨毛内出血より可能性はあると考える。Mild CAM
58	埼玉医科大学	25.5	706	1 0 0	CAMなし。絨毛に著変を認めません。辺縁出血を認めます。
59	沖縄県立中部病院	26.3	986	0 0 0	絨毛膜では、羊膜直下に層状の炎症細胞浸潤を認め、二層性の炎症を認める。
60	京都府立医科大学	25.1	776	3 0 0	Mild CAM 絨毛はやや小さい傾向があるが、虚血ではない。
61	大阪府立母子保健総合医療センター	24.6	880	2 0 0	胎盤表面の膜および臍帯血管に炎症を認めます。脱落膜の一部に炎症を認めた。絨毛は一部血管が乏しいが、週数相当と考える。
62	大阪府立母子保健総合医療センター	23.5	636	0 0 0	虚血士
63	京都府立医科大学	27.5	756	0 0 0	CAMなし。梗塞が多発しており、合体体結節の増加を認め、虚血性変化と考えます。胎盤後血腫を伴っており、早剥などはありませんか。
64	大阪市立総合医療センター	32.4	923	0 0 0	強度のCAMを認めます。絨毛に軽度の浮腫を認めます。
65	沖縄県立中部病院	27	947	3 3 0	二層性のCAMパターンはない。絨毛は浮腫。
66	沖縄県立中部病院	25.1	573	3 3 2	強度のCAMを認めます。好中球浸潤は2層性で、表層に羊膜壊死を伴っています。外膜と、一部脱落膜にも炎症細胞浸潤を認めます。向部に微小な胎盤後血腫を認めます。絨毛に軽度の浮腫を認めます。
67	沖縄県立中部病院	23.5	659	3 3 3	CAMとともに、絨毛の浮腫および出血を認める。
68	国立長崎医療センター	24.4	710	2 0 0	榕体に臍帯含まれず。CAMとともに、一部に羊膜壊死を認める。やや遅延性の炎症と考えられる。
69	国立長崎医療センター	25.1	860	3 - -	一部の脱落膜の血管にフィブリン異常沈着あり 梗塞、虚血所見あり。
70	国立長崎医療センター	25	610	0 0 0	CAMは認めません。
71	京都府立医科大学	25	664	0 0 0	CAMなし。
72	埼玉医科大学	27.5	694	0 - -	絨毛膜炎は認めません。
73	大阪市立総合医療センター	29	737	0 0 0	梗塞は非常に多いが、組織的に虚血の確はない。典型的ではないが、Rohr's fibrin類似の塊です。IUGRの有無やこれまでの妊娠歴について教えてください。
74	川口市立医療センター	26	934	2 3 3	臍帯は、炎症細胞が3本の血管を取り囲む SNFパターン
75	大阪市立総合医療センター	23.5	629	1 0 0	未熟な絨毛を認める。
76	大阪市立総合医療センター	23.5	611	1 0 0	未熟な絨毛を認める。
77	大阪市立総合医療センター	24	753	3 0 0	二層性の細胞浸潤なし。羊膜壊死なし。
78	大阪市立総合医療センター	25.2	745	3 3 2	CAM+ヘモジリン沈着あり。ときに二層性の細胞浸潤あり。羊膜壊死+ Typical ischemia CAMなし。
79	大阪市立総合医療センター	30	883	0 0 0	強度のCAMを認めます。二層性の細胞浸潤パターンは明らかでない。羊膜壊死認める。
80	沖縄県立中部病院	25.5?	722?	3 3 0	絨毛は浮腫状です。
81	沖縄県立中部病院	25.5	738	1 0 0	合体体結節の軽度増加を認めます。
82	沖縄県立中部病院	27	897	0 0 0	臍帯の炎症の有無は確認できなかった。（臍帯が含まれていなかったため）絨毛膜では二層性のパターンとは異なるが、3度のCAMを認め、特にsubchorionicに強い細胞浸潤を認めた。羊膜壊死ははっきりしなかった。細菌検査で何か明らかになったら教えてください。
83	川口市立医療センター	25.3	710	3 - -	

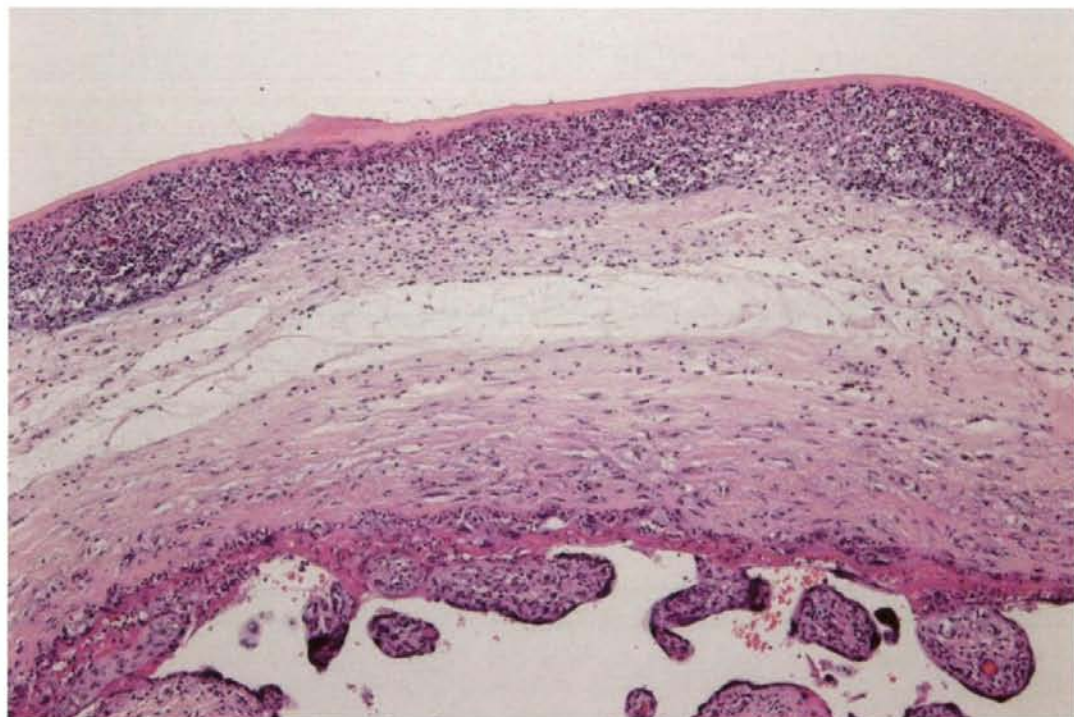


図1 2層性の浸潤パターンをとる絨毛膜羊膜炎

分担研究報告書

分担研究課題名

「エビデンスに基づく慢性肺疾患予防・治療ガイドラインを作成するための システマティックレビューの検討」

分担研究者 森 臨太郎 大阪府立母子保健総合医療センター

研究協力者 諫山哲哉 大阪府立母子保健総合医療センター

梅原桂 大阪中央病院

徳増裕宣 倉敷中央病院

研究要旨

新生児慢性肺疾患の最新の科学的根拠をまとめた。新生児慢性肺疾患の診療に関する科学的根拠はトピックによってその質はさまざまである。最新の科学的根拠をまとめることは診療の方針を考える上で役立てると考えられた。

A.研究目的

新生児慢性肺疾患に関する最新の科学的根拠をまとめ、診療の指針として役立てる。

B.研究方法

新生児慢性肺疾患の診療に関連した、下記の11の臨床的・クエスチョンが作られた。

1. 低出生体重児の急性期・慢性期呼吸管理において、サーファクタント補充療法は新生児慢性肺疾患予防に有効か？
2. 低出生体重児の急性期・慢性期呼吸管理において、新生児慢性肺疾患予防あるいは治療に最適な酸素管理はどれか？
3. 低出生体重児の急性期・慢性期呼吸管理において、最適な人工換気療法はどれか？
4. 低出生体重児の急性期・慢性期呼吸管理において、NO吸入療法は新生児慢性肺

疾患予防に有効か？

5. 低出生体重児において、新生児慢性肺疾患予防あるいは治療に最適な水分管理はどれか？
6. 低出生体重児において、新生児慢性肺疾患予防あるいは治療に最適な栄養管理はどれか？
7. 低出生体重児において、新生児慢性肺疾患の治療に最適な感染症対策はどれか？
8. 低出生体重児において、新生児慢性肺疾患に関連した肺高血圧の予防あるいは治療に最適な管理はどれか？
9. 低出生体重児において、新生児慢性肺疾患予防あるいは治療に最適な薬物療法はどれか？
10. 新生児慢性肺疾患における管理において効果的な検査はなにか？（含む肺機能

検査とパルスオキシメーター)

11. 新生児慢性肺疾患における退院後の外来管理において効果的な検査治療法はなにか? (含む在宅酸素療法)

これらの 11 のクリニカルクエスチョンごとに、Surfactant replacement therapy, oxygen therapy, various mechanical ventilations, timing and care of extubation, CPAP, nitric oxide inhalation therapy, water balance strategy, nutrition, anti-infection strategy, management of pulmonary hypertension, steroid and other medical treatment, monitoring, and out-of-hospital care といった言葉を基に、Medline, EMBASE, and the Cochrane Library といった三大医学研究データベースにおいて、網羅的検索が行われた。見つかった研究は批判的吟味を行い、質の高い研究のみ抽出され、それぞれの研究ごとに構造化抄録が作成され、科学的根拠がまとめられた。

C. 結果

1. サーファクタント補充療法

科学的根拠の詳細

サーファクタント 対 プラセボ

天然サーファクタント投与 対 プラセボ
(早産児に対する予防的投与) (1)

6 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、新生児死亡、CLD28、“CLD28 あるいは死亡”に関して有意な減少を認めた。その他の合併症に関しても、気胸、間質性肺気腫、動脈管開存症、脳室内出血 (全グレード)、退院前死亡、1 歳までの死亡などにも有意な減少を認め、長期神経発達予後に関しては、有意ではないが脳性麻痺の減少傾向を認めた。有害事

象に関しては、無呼吸の有意な増加を認めた以外は、明らかではなかった。尚、採用論文は 1985-1991 年と古い年代のもので、CLD36 に関しての検討はなされていなかった。

合成サーファクタント投与 対 プラセボ
(早産児に対する予防的投与) (2)

7 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、生後 28 日での酸素投与 (CLD28) 単独では差を認めなかったが、新生児死亡の有意な減少と“CLD28 あるいは死亡”の減少傾向を認めた。合併症としては、気胸、間質性肺気腫の有意な減少を認める一方で、動脈管開存症や肺出血の有意な増加を認めていることには注意が必要である。尚、修正 36 週時点での酸素投与 (CLD36) に関しては検討されていなかった。

合成サーファクタント投与 対 プラセボ
(呼吸窮迫症候群の児に対する治療投与) (3)

8 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、新生児死亡、“CLD28 あるいは死亡”に関して有意な減少を認め、CLD28 単独でも有意ではないが減少傾向を認めた。その他の合併症に関しては、気胸、間質性肺気腫に関して有意な減少を認め、有害事象の増加は認めなかった。

天然サーファクタント 対 合成サーファクタント

天然サーファクタント 対 合成サーファクタント (4)

11 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、

天然サーファクタント投与群で、死亡率の有意な減少を認め、“CLD28 あるいは死亡”に減少傾向を認めたが、CLD28 単独、CLD36、“CLD36 あるいは死亡”などには差を認めなかった。その他の合併症としては、天然サーファクタント投与群で、気胸の有意な減少を認め、脳室内出血、未熟児網膜症に関しても有意ではないが減少傾向を認めている。

天然サーファクタント 対 蛋白含有合成サーファクタント(5)

2 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、蛋白含有サーファクタント群で、有意ではないが“CLD28 あるいは死亡”、“CLD36 あるいは死亡”に減少傾向を認めている。ただし、CLD28 単独、CLD36 単独では差を認めていない。その他の合併症としては、蛋白含有サーファクタント群で、壊死性腸炎の有意な減少を認めており、肺出血に関しても減少傾向を認め、有害事象の増加は認めなかった。

投与方法

予防的投与 対 選択的投与(6)

8 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、サーファクタントの予防投与（呼吸障害の有無にかかわらず投与）は、選択的投与と比べて、新生児死亡、CLD28、“CLD28 あるいは死亡”に有意な減少を認めている。他の合併症に関しても、気胸、間質性肺気腫の有意な減少を認めており、脳室内出血も有意ではないが減少傾向を認めている。その他、明らかな有害事象の増加は認めていない。尚、CLD36 に関しての検討はなされていなかった。この

研究は、選択的投与の基準にばらつきが多い点に注意が必要で、選択的投与は予防投与に比べてサーファクタント投与時期が遅いことも考慮に入れる必要があり、特に、現在の日本の現状のような、出生後すぐに胃液のマイクロバブルテストを行って、RDS 高リスク群に投与するという選択的投与の検討はなされていない。

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

(対象は RDS リスクの高い早産児) (7)

6 つの RCT を採用した 1 つのシステマティックレビューにより検討され、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群と比較して、有意に人工換気依存性（サーファクタント投与 1 時間以降）の減少、空気漏出症候群と CLD28 の発症率の減少を認めた。その一方で、早期サーファクタント投与群では、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。ただし、この研究は、サーファクタントの予防投与と選択的投与、n-CPAP 管理と CMV 管理という二つの比較が混在している点で、結果の解釈には注意が必要である。

早期投与（生後 2 時間以内） 対 後期投与（生後 2 時間以降）(8)

4 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、早期サーファクタント投与は、新生児死亡、CLD36、CLD36 あるいは死亡に有意な減少を認めており、CLD28 あるいは死亡、退院

前死亡に関しても有意ではないが減少傾向を認めている。その他の合併症に関しても、早期サーファクタント投与に、気胸、間質性肺気腫に有意な減少を認めており、有害事象の明らかな増加は認めていない。

また、日本の1件の多施設共同ランダム化比較試験において、生後30分以内の投与（早期）と生後4時間の投与（後期）が検討されており、早期投与群の方でCLD28の有意な減少を認め、酸素投与日数も有意な減少を認めた。その他の合併症に関しては、早期投与群で、RDSの症状の改善が有意に速やかである一方で、出血性肺浮腫の有意な増加を認めた。(9)

単回投与 対 複数回投与(10)

3件のランダム化比較試験を採用した1件のシステマティックレビューにより検討され、サーファクタントの複数回投与は、単回投与と比較して、死亡率に有意な減少を認め、“CLD28あるいは死亡”に関しても有意ではないが減少傾向を認めている。CLD28単独では差を認めず、CLD36に関しては検討されていなかった。その他の合併症としては、気胸と壊死性腸炎を有意に減少させ、敗血症も減少傾向を認めており、明らかな有害事象の増加は認めていない。

これとは別に、1件の日本における多施設共同ランダム化比較での検討もあり、その研究においては、サーファクタントの複数回投与は、単回投与と比較して、CLD28の有意な減少を認めた。その他の合併症としては、呼吸窮迫症候群の重症度の有意な改善を認めている以外は、明らかな差を認めず、有害事象の増加も認めなかった。(11)

高用量投与（120mg/kg） 対 低用量投与（60mg/kg）(12)

日本の1件の多施設共同ランダム化比較試験において検討され、サーファクタントの高用量群は、低用量群と比較して、生後30日での酸素投与（CLD28に相当）、生後30日での人工呼吸器管理の有意な減少を認めた。その他の合併症としては、高用量群に脳室内出血の有意な減少を認めた以外は、明らかな差を認めなかった。

科学的根拠のまとめ

上記科学的根拠から、サーファクタントの投与は慢性肺疾患の発症率の減少に有効であり、その他、新生児死亡率、気胸、間質性肺気腫などの減少にも有効である。サーファクタントの種類に関しては、通常合成サーファクタントと比較して、天然サーファクタントの方が、慢性肺疾患の予防に対する有効性が高いと考えられるが、サーファクタント蛋白類を添加した蛋白含有合成サーファクタントでは、天然サーファクタントよりも有効性が高い可能性はある。サーファクタントの投与方法としては、呼吸窮迫症候群のあるなしにかかわらず全例投与する予防投与の方が、選択的投与に比べて有効性が高い科学的根拠があるが、日本の現状のような、胃液マイクロバブルテストにより判定する出生後早期の選択的投与と全例予防投与を比較した検討はなく、そのどちらが有効かどうかに関しては科学的根拠は十分でない。投与時期に関しては、生後早期に投与したほうが、後期に投与するよりも死亡率の改善やCLD予防に対して有効性が高いが、日本のランダム化比較試験で認められた出血性肺浮腫の増加には注意が必要と考えられる。サーファクタントの投与回数に関

しては、複数回投与の方は、単回投与と比較して、死亡率を減少させ、慢性肺疾患も減少させる可能性があるが、その科学的根拠は十分とは言えない。

2. 酸素療法

科学的根拠のまとめ

新生児慢性肺疾患の予防あるいは治療に関して、質の高い研究は見つからなかった。

3 a. 人工換気療法における一般的注意事項

科学的根拠の詳細

麻薬系鎮痛薬

合計 1505 人の児が検討された、人工呼吸管理中の新生児に対する麻薬系鎮痛薬の使用を介入、使用しない、偽薬、あるいは非麻薬系鎮痛薬を比較群とするランダム化比較試験 13 件が見つかった。PIPP(Premature Infant Pain Profile)スコアにおいては、麻薬系鎮痛薬は非使用に比べて、有意に低い結果を認める (WMD -1.71 [95%CI -3.18, -0.24]) も、痛みをアウトカムとする解析では有意に研究の異質性を認めた。人工呼吸の期間、新生児死亡率、退院時死亡率、慢性肺疾患 (28 日定義、36 修正週数定義とも) においては有意な差を認めなかった。経腸栄養確立までの時間に関しては、平均 1.43 日の差を認めるも有意差を認めなかったが、質の高い研究のみのメタ解析だと平均 2.10 日で有意差を認めた。

筋弛緩薬

人工呼吸器管理中の新生児に一律に筋弛緩剤を投与することを介入とし、一律には投与しないことを比較群とする、6 件のランダム化比較試験が含まれた。すべての試験で、RDS

のために人工呼吸管理をしている早産児を対象としていた。

退院時死亡率 (リスク比 1.24[95%CI 0.88, 1.74])、気胸発症率 (リスク比 0.84[0.58, 1.21])、IVH (リスク比 0.54 [0.33, 0.88])、重症 IVH(3/4)(リスク比 0.51 [0.25, 1.06])、慢性肺疾患 (28 日定義) (リスク比 0.83 [0.61, 1.12])、(36 週定義) (リスク比 1.23 [0.80, 1.88])、その他、有意な差を認めるアウトカムはなかった。

高二酸化炭素血症許容法

人工呼吸器管理中の新生児を対象として、人工呼吸器療法で、血中二酸化炭素濃度が通常のレベル (PaCO₂ が 35 から 45mmHg) よりも高めを目標として設定するか、一定の低めレベルより高めを目標とする方法、あるいは、人工呼吸器療法で、動脈血 pH が通常のレベル (pH が 7.35 から 7.45mmHg) よりも低めを目標として設定するか、一定の高めレベルより低めを目標とする方法を介入として検討した、合計 269 人の児が検討された二件の RCT が見つかった。

退院時死亡率 (リスク比 1.04[95%CI 0.23, 4.66])、生存児における慢性肺疾患 (28 日定義 リスク比 0.67[0.37,1.21])、(36 週定義 リスク比 1.05[0.16,6.77])、慢性肺疾患 (36 週定義) もしくは退院時死亡 (リスク比 0.94[0.78,1.15])、その他のアウトカムにおいても有意な差は見つからなかった。

科学的根拠のまとめ

人工呼吸器管理中の新生児に対して、麻薬系鎮痛薬使用は、痛みに対しての効果は部分的に見られるも、結果の解釈には注意が必要である。またその他の死亡、人工呼吸期間、慢

性肺疾患、経腸栄養などの予後には有意な差を認めなかった。

機械的な人工呼吸器（すなわち呼吸同期性の機能のないもの）管理下にある早産児においては、IVHの減少につながることもあり、筋弛緩薬の積極的な使用が望まれるが、長期予後などの情報はなく、一律使用を奨めるほどの科学的根拠はない。

人工呼吸管理中の新生児に対する高二酸化炭素血症許容法により、短期と長期の予後が改善するという積極的な根拠はなかった。

3b. 間欠的陽圧人工換気療法（IPPV）

科学的根拠の詳細

従量式 対 従圧式(1)

4 件のランダム化比較試験を検討したシステムティックレビュー1 件により検討され、従圧式人工換気と比べて、従量式人工換気は、有意に間欠的陽圧換気期間を短縮し、有意ではないが CLD36 の減少傾向を認めた。その他の合併症では、気胸、重症 IVH は従量式人工換気で有意な減少を認め、明らかな有害事象の増加は認めなかった。

吸気時間(2)

5 件のランダム化比較試験を採用したシステムティックレビュー1 件により検討され、長い吸気時間は、短い吸気時間と比べて、CLD28 の発症率は明らかな差がなく、CLD36 に関しては検討されていなかった。その他、短い吸気時間の群で、空気漏出症候群の有意な減少を認め、退院前死亡、脳性麻痺、視力障害などに減少傾向を認めた。

高頻度陽圧換気（HFPPV） 対 従来式人

工換気（CMV）(3)

3 件のランダム化比較試験を採用した 1 つのシステムティックレビューにて検討され、HFPPV 群で有意ではないが死亡率の減少傾向を認めたが、CLD28 に関しては明らかな差を認めなかった。ただし、“CLD28 あるいは死亡”や CLD36 の検討はなされていなかった。その他の合併症では、HFPPV 群で気胸、PIE の有意な減少を認めた。

注釈：

高頻度陽圧換気（HFPPV：high frequency positive pressure ventilation）は、換気回数 ≥ 60 /分と高頻度にして、吸気時間を短くするもの。児の能動的呼も抑制されるため、同調式換気と同様な効果も期待できる。

呼気終末圧（PEEP）や一回換気量に関する、質の高い科学的根拠は認めなかった。

科学的根拠のまとめ

従量式人工換気は従圧式人工換気と比べて、間欠的陽圧換気期間の短縮、CLD36 の減少傾向を認め、気胸、重症 IVH の発症も有意に減少させたことから、従量式人工換気の方が予後を改善する可能性が示唆された。吸気時間に関しては、短い吸気時間群で、空気漏出症候群の減少を認めたが、CLD 発症率への影響は明らかではなかった。HFPPV も、死亡率の減少を認めたが、CLD28 の減少は認めなかった。その他、肺を守る呼吸器管理の観点から注目されている、高い PEEP 圧や小さい一回換気量などが、CLD を減少させるかどうかに関しては、質の高い研究を認めなかった。

3c. 吸気同調人工換気療法

科学的根拠の詳細

同調式人工換気法 対 従来式人工換気 (CMV)

ACV/SIMV (ACV あるいは ACV) 対 CMV(1)

6 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、CMV と比べて、ACV/SIMV 群では、人工換気期間の有意な短縮を認め、CLD36* (生後 36 日の酸素投与あるいは人工呼吸器管理) も減少傾向を認めた。その他の合併症に関しては、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。

同調式人工換気法の比較

ACV/PRVCV 対 SIMV(1)

4 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、両群間で死亡や CLD36* に明らかな差を認めなかった。ウィーニング期間 (hr) のみ ACV/PRVCV 群で短縮傾向 (MD -42.38[95%CI -94.35, 9.60]) をみとめたが、その他、ウィーニング失敗率、抜管失敗率、空気漏出症候群、重症 IVH などに関しては両群間に明らかな差を認めなかった。

SIMV+PS 対 SIMV (1 研究) (1)

両群間に、死亡、PIE、CLD28、CLD36*、重症 IVH に有意差を認めなかった

科学的根拠のまとめ

従来式人工換気法 (CMV) と比べて、患者同調式人工換気法の一つである ACV/SIMV は、人工換気期間を短縮し、CLD36* を減少させ

る可能性が示唆された。ただし、同調式人工換気法のなかで、どの換気法の有効性が高いかどうかに関する質の高い科学的根拠は認められなかった。SIMV と比べて、ACV の方がウィーニング期間の短縮傾向があるという点からは、ウィーニングの際の人工換気法としては ACV が望ましいと考えられる。

3d. 高頻度振動換気 (HFO/HFJ)

科学的根拠の詳細

ルーチン HFO/HFJ 対 CMV

ルーチン HFO 対 CMV(1)

15 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、出生後早期に HFO 管理としたルーチン HFO 群は、CMV 群と比べて、CLD36* (修正 36 週での酸素投与、あるいは加えて、陽圧換気、CLD の胸部 Xp 所見) が有意に減少し、“CLD36* あるいは死亡” に関しても有意ではないが減少傾向を認めている。その他の合併症としては、ルーチン HFO 群にグレード 2 以上の未熟児網膜症に有意な減少を認めている一方で、肺空気漏出症候群の有意な増加を認めている。重症 IVH に関しては両群間に明らかな差はないが、研究によって、ルーチン HFO 群に重症 IVH の有意な増加をきたしている研究もあり、全体としても若干の増加傾向を認めている点には注意が必要である。このシステマティックレビューの問題点としては、研究間の異質性が高いことであり、この問題を解決するために、様々なサブグループ解析 (HFO の高用量戦略の有無、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) を試みている。HFO 高用量戦略を

用いる場合や、通常のサーファクタント投与を行っている場合は、HFO 管理は、CMV 管理と比べ、CLD36*、CLD36* or 死亡、ROP を減少させ、重症 IVH の危険性も高くはないが、肺空気漏出症候群の危険性は依然高い。また、HFO のタイプとしては、ピストン式を用いることで、CLD36*、CLD36* or 死亡をより一層減らせるかもしれない。

ルーチン HFJ 対 CMV(2)

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

レスキュー-HFO/HFJ 対 CMV

レスキュー-HFO 対 CMV(3)

1 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューで検討され、両群間で、新生児死亡に差を認めず、CLD28 や CLD36 に関しては検討されていなかった。その代り、生後 30 日での IPPV (CLD28 に

相当) “生後 30 日での IPPV あるいは死亡”が検討されていたが、これにも明らかな差を認めなかった。その他の合併症として、レスキュー-HFO 群で、新たな空気漏出症候群の減少を認める一方で、有意な全 IVH の増加を認め、重症 IVH についても有意ではないが増加傾向を認めた。

レスキュー-HFJ 対 CMV(4)

1 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューに検討され、レスキュー-HFJ 群で、有意差はないが CLD28 の減少傾向を認めた。CLD28 あるいは死亡や、CLD36 に関する検討はなされていなかった。この元となったランダム化比較試験は、1980 年代後半に行われたもので、サーファクタント使用しておらず、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 で管理困難となつてから 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、CLD36 の予防に有効である。ただし、ルーチン HFO では、肺空気漏出症候群の増加を認めている点、重症 IVH についても研究により有意な増加を認めている点には注意が必要である。特に、HFO/HFJ の低

用量戦略が IVH の増加と関連している可能性が示唆されている。一方、CMV 管理が困難となって初めて HFO/HFJ とするレスキュー-HFO/HFJ に関しては、CLD の予防効果は明らかではなく、それに関する研究が少ないため、その有効性に関する質の高い科学的根拠はない。HFO/HFJ と CMV との有効性を比較し研究は数多くあるが、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っており、異質性の高い研究間での比較になりやすいことには注意が必要である。

3e. 抜管基準と抜管前後のケア

科学的根拠の詳細

抜管後 NIPPV 管理 対 n-CPAP 管理

3 つの研究を採用しており、そのすべての研究で、NIPPV としては患者同調式のものを使用していた。抜管後の SNIPPV は、n-CPAP と比べて、有意に抜管失敗の減少を認め (NNT 3[95%CI 2, 5])、慢性肺疾患 (28 日定義) に関しても、有意差はないが、減少傾向を認めた。ただし、SNIPPV 群において、有意差はないが、腹部膨満による絶食が多い傾向にあることには注意が必要である。今回の 3 研究においては、消化管穿孔の報告はなかった。

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

9 つの研究を採用し、対象者は 726 人。抜管後 n-CPAP を使用した群で、有意に抜管後の呼吸状態の悪化 (無呼吸、呼吸性アシドーシ

ス、酸素増加の必要性、更なる人工呼吸器管理の必要性) が少なく、再挿管率も少ない傾向があった。サブグループ解析の検討では、メチルキサンチン製剤の使用の有無、抜管時期 (生後 14 日より早いか遅いか)、出生体重 2000g 未満などでの解析では同様の傾向しか認めなかった。ただし、n-CPAP 圧の高低で分けて行った解析では、以下のように、CPAP 圧 < 5cmH₂O の研究で、抜管後の呼吸状態の悪化に関しても両群間で、有意差が消失し、CPAP 圧 ≥ 5cmH₂O の研究で、n-CPAP 群に、抜管後の呼吸状態の悪化の減少を有意に認め、CLD28 に関しても減少傾向を認めている。

超早産児における抜管を遅らせること

ランダム化比較試験を一件認めた。重症な先天奇形や酸素化係数 (mean Paw x FiO₂/PaO₂) が 10 を越えるような、あるいは循環動態・呼吸管理に影響のある状態を除く、在胎 24 週から 27 週までの早産児を対象にして、出生後 6 時間でインフォームドコンセントを得て、無作為に割り付け、介入群では、すぐに抜管基準を満たせばすぐに抜管し、遅延群では基準を満たしたあと、約 36 時間待って抜管した。

抜管基準は、TcPCO₂ = 4.5 - 5.5 mmHg、SpO₂ = 87 - 82% を目標とするのに、人工呼吸器の設定が、呼吸回数 30 回未満、最高圧 15 cmH₂O 未満、酸素濃度 30% 未満であるときとし、再挿管基準は pH が 7.1 未満、もしくは pH 7.2 未満かつ TcPCO₂ · 6.5 mmHg より大、あるいはバッグによる蘇生が 24 時間で一度は必要な重症無呼吸発作の場合とした。介入群 44 人、対照群は 42 人であった。

成功率、無呼吸発作の頻度、NICU 滞在期間、

ステロイド使用頻度、CLD36、修正 36 週以降の死亡率などに有意な差は認められなかった。ただし、修正 36 週以前の死亡率では介入群 1/44 に対し、6/42 で、(p=0.06)であった。在胎週数 24 から 27 週の早産児において、36 時間抜管のタイミングを遅らせることによる優位性は認めなかった。

CPAP 試行からの抜管に比べて、低頻度の陽圧呼吸換気からの抜管

3 件の研究が含まれた。そのうち RCT は 2 件。三件の研究すべてのメタ解析の場合、直接抜管により、抜管後酸素投与は有意に減少したが、総再挿管率や無呼吸発作の頻度に有意差は見つからなかった。しかし、真の RCT のみの解析だと、総再挿管率や無呼吸発作の頻度ともに、直接抜管の方が有意に低かった

科学的根拠のまとめ

抜管後の呼吸管理において、SNIPPV は、n-CPAP と比べて、抜管後の呼吸状態の悪化を減らし、再挿管率を減少させる。CLD36 に関しても減少させる可能性がある。一方で、SNIPPV は絶食を必要とするような腹部膨満をきたす傾向を認めており、以前の消化管穿孔との関連の指摘もあることから、腹部所見には注意して使用する必要がある。早産児の間欠的陽圧換気からの抜管に際しては、ヘッドボックス内酸素投与に比べて、n-CPAP を使用したほうが、抜管後の呼吸状態悪化を減少させ、再挿管率も減少させる可能性が高い。ただし、使用する n-CPAP 圧は、5cmH₂O 以上の方が有効かもしれない。また、抜管後すぐに n-CPAP を使用しなくても、ヘッドボックス管理で、呼吸状態悪化時に n-CPAP 使用する方法(救護的 n-CPAP)は、

抜管後すぐに n-CPAP を使用する方法と比べて、有効性は同等である可能性はある。在胎週数 24 から 27 週の早産児において、36 時間抜管のタイミングを遅らせることによる優位性は認めなかった。

CPAP 試行からの抜管に比べて、低頻度の陽圧呼吸換気からの抜管は総再挿管率や無呼吸発作の頻度が有意に低かった

3f. 経鼻的持続陽圧換気 (n-CPAP) 慢性肺疾患予防のための

科学的根拠の詳細

蘇生時の n-CPAP 管理 対 挿管管理(1)

1 件の多施設共同ランダム化比較試験(対象者は 25 週~28 週台の早産児で蘇生後も人工呼吸器管理が必要な児)で検討され、蘇生後の n-CPAP 管理は、挿管しての IPPV 管理と比較して、CLD28、CLD28 あるいは死亡、CLD28*あるいは死亡に有意な減少を認め、CLD36、CLD36 or 死亡、CLD36* or 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。その他の合併症としては、n-CPAP 群で気胸の有意な増加を認めた以外は明らかな有害事象の増加を認めなかった。ただし、サーファクタント投与割合が有意に n-CPAP 群で少なく、そのことが、n-CPAP 群での気胸の増加と関連している可能性がある。

RDS 児における NIPPV 対 n-CPAP(2)

1 件の単施設のランダム化比較試験(対象 84 人)により検討され、RDS を発症した児の呼吸管理として、NIPPV (経鼻の間欠的陽圧呼吸法)は n-CPAP と比べて、治療失敗により

挿管になる頻度が有意に少なく、CLD36の発症率も有意に少なかった。その他、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、NIPPV群のみNECの発症(2人/43人)を認めたが、これは以前よりNIPPVと消化管穿孔との関連が指摘されていることと併せて注意が必要である。

RDS児への治療的CPAP対標準的治療(主に酸素投与)(3)

3件のランダム化比較試験(n-CPAPが1件、mask CPAPが2件)を採用した1件のシステマティックレビューにて検討されている。治療的CPAP群(すでにRDSを発症している児が対象)は、死亡率に有意な減少を認め、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、有意ではないがやや気胸が多い結果であった。

(元論文ではCPAPに加えて、CNP(持続的陰圧呼吸法)も解析しているが、ここでは省略した)

予防的n-CPAP対選択的n-CPAP/IPPV(4)

2件のランダム化比較試験を採用した1件のシステマティックレビューにて検討されている。予防的n-CPAP(生後早期のランダム化比較試験)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)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。死亡率、CLD36には明らかな差を認めなかった。その他の合併症に関しては、有意な差はなかったが、予防的n-CPAP群で全IVH、重症IVHの増加傾向と、NECの減少

傾向を認めた。

出生早期のSustained Inflation(SI)+n-CPAP管理対マスクバギング+選択的IPPV(5)

1件のランダム化比較試験により検討され、出生後早期の早産児の呼吸管理において、Sustained Inflation(SI)を用いて肺を開き、n-CPAP管理とする方法(SI群)と、マスクバギングにて肺を開き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)を比較し、SI群の方が、中等症から重症のCLD28を有意に減少させた。

科学的根拠のまとめ

RDSを発症している早産児の呼吸管理においては、挿管してのIPPV管理と比較して、まずはn-CPAP管理とする方が、慢性肺疾患の発症率の減少のために有効である。ただし、n-CPAP管理で気胸の増加を認める点には注意が必要である。さらに、n-CPAP管理と比べて、NIPPV管理は、さらに慢性肺疾患を減少させる可能性が高いが、消化管合併症との関連も指摘されており注意が必要と考えられる。

早産児全例に予防的にn-CPAPを使用することは、RDSのある児のみに選択的にn-CPAPを行うよりも有効であるという科学的根拠はなく、有意ではないがIVHの増加傾向を認めていることは注意が必要である。

3g. 経鼻持続陽圧呼吸法 ②nasal DPAP

科学的根拠のまとめ

経鼻持続陽圧呼吸法(nasal DPAP)に関する質の高い科学的根拠は見つからなかった。

4. 慢性肺疾患児の NO 吸入療法 治療編

科学的根拠の詳細

早期産児への予防的投与効果

2 件のランダム化比較試験のメタ分析により検討され、呼吸器管理下早期産児へのルーチン投与はわずかに死亡率、死亡 and/or 慢性肺疾患（修正週数（post-menstrual）36 週の時点で酸素療法を必要とする状態）の発生リスクを減らす効果が認められた。また重症頭蓋内出血と脳室周囲白室軟化症（Periventricular leukomalacia）の発生率を減少させる効果もみられた。

しかし NO 吸入の投与量、投与期間などの一定のクライテリアがない。

RDS や呼吸器不全状態にある早期産児への治療効果

9 件のランダム化比較試験のメタ分析により検討され、エントリー条件の異なる生後 3 日までの早期治療群と生後 3 日以降の後期治療群のサブグループ分析で、両グループとも死亡率、慢性肺疾患発生率に対する NO 吸入療法の有意な効果は見られなかった。逆に重篤な早期産児への早期 NO 吸入治療は頭蓋内出血のリスクを増加させた。

さらに 3 件のランダム化比較試験により検討され、NO 吸入療法は短期の酸素化（oxygenation）を改善させる効果は認められるも、死亡率や慢性肺疾患のリスク減少効果、呼吸器管理期間の短縮効果、呼吸抵抗、コンプライアンスといった生理機能指標の改善効果は認められなかった。

頭蓋内出血、動脈管開存、未熟児網膜症の発

生リスクにも関連がなかった。

NO 吸入療法の長期効果

1 件のランダム化比較試験により検討されている。NICU 退院後 1 歳時健診までの間の、気管支拡張剤の使用、ステロイド吸入、ステロイドの全身投与、利尿剤の使用、自宅酸素療法、1 歳健診まで継続された自宅酸素療法に対して、NICU 入院時の NO 吸入療法は有意に予防的効果があった。

科学的根拠のまとめ

急性期の NO 吸入療法が慢性肺疾患予防に有効であるという科学的根拠は不十分である。治療時の患児の呼吸状態によって結果に相違があり、また何をもって改善、有効であるとするかというアウトカムの問題もある。

重篤な患児の死亡や慢性肺疾患の発生率といった短期予後には無効、軽微な患児の長・短期予後に改善効果ありとの傾向があるが、対象を絞った検討が必要である。

また、有効にして最少の投与量、投与期間といった検討も必要である。

5. 低出生体重児の水分（輸液）管理

科学的根拠の詳細

早期産児の死亡率や罹患率を減少させるための水分管理

5 件のランダム化比較試験のメタ分析により検討され、より制限的に水分管理された* 早期産児では、動脈管開存、壊死性腸炎の発生率が、標準的に水分管理された早期産児よりも有意に減少し、予防効果が認められた。

死亡率、慢性肺疾患、頭蓋内出血の発生率に対する有意な効果は見られなかったが、予防

効果の傾向は見られた。

制限的水分管理群で、生後の体重減少度が有意に高かったが、脱水症の発生リスクに影響はなく、注意深く管理すれば、重篤な副作用（脱水症）をおこすことなく、予防効果が得られることが示唆されている。

しかし制限的水分管理の詳細はそれぞれの研究で異なり*、その安全性の確認のための更なる研究・検討が必要と思われる。

注*：水分管理のプロトコールは各研究で様々である。表1にその詳細をまとめた。

生後早期のNa制限の効果

1件のランダム化比較試験により検討され、超低体重・早期産児への生後早期のNa制限（すなわち生後5日までNa補充を行わない、対してNa維持群は生後2日目より5日目まで3-4mEq/kg/dのNa投与を行う）は高Na血症の発生や、過剰な輸液を予防する効果が認められた。低Na血症の発生が一部で見られたが、概ね正常Na血清濃度を維持し、尿異常、腎不全は観察されなかった。

死亡率に効果はなかったが、慢性肺疾患のリスク減少効果は認められた。しかし、Na制限群では有意に輸液量もすくなく、Na制限の効果なのか、結果的な輸液量制限の効果なのか、その両方の効果なのかは不明。

その他のアウトカムの予防効果の検討はされていない。

別の研究で、呼吸器管理下にある早期産児に対する研究により検討されたものでも、生後早期よりNa投与を開始した早期群より、6%の体重減少が生じるまで待った待機群のほうが呼吸器管理から離脱できる時間が有意に短かった。この研究では両群での全輸液

量の有意な差はなかった。またこの研究では両群において、死亡率、動脈管開存、壊死性腸炎、頭蓋内出血の発生率に差がなかった。

アルブミン輸液の効果

循環不全状態にある早期産児への治療投与2件の研究が検索された。ドーパミン投与との比較により、死亡率、頭蓋内出血、神経発達障害やその他のアウトカムの発生リスク（予防効果）に有意な差は認められなかった。（サブグループ分析で、Grade2-4の脳室周囲/脳室内出血の発生リスクにマージナルな有意差があり、アルブミン投与群で多かった。）どちらの治療も、左心室からのアウトプットを増やしたが（有意差はない）、脳血流への効果はなかった。低血圧の補正には有意にドーパミンの方が効果があったが、治療の対象になった患児の半分ほどが治療（介入）前に循環量補正（輸液）を受けており、どちらの治療を先にすべきかの解答は得られていない。

低アルブミン血症にある早期産児への治療投与

呼吸器管理下の早期産児に対する2件の研究が検索され、そのうち1件のみが臨床的に意味のあるアウトカム（死亡率、呼吸器管理の遅延など）との関連を報告していた。

低アルブミン血症にある早期産児にアルブミン輸液をルーチンに行う事が死亡率やその他の疾患の罹患率を減少させるという科学的根拠は不十分であった。重篤な副作用と関連しているという根拠もない。

科学的根拠のまとめ

早期産児への水分管理において、重篤な脱水

症や循環不全を起こさないよう注意深い監視下であれば、(できるだけ)水分投与を制限する方が、一定の疾患の発生率に対して予防効果があるとの根拠が示されたといえる。死亡率、慢性肺疾患に対しては予防効果の傾向が認められるも不十分であり、更なる研究、検討が必要。また水分管理の詳細も安全性を確認しながら確立していく必要がある。

生後早期の Na 制限に関しては、その予防効果の科学的根拠は十分といえないが、(特に慢性肺疾患に対する)単独効果、輸液制限との相乗効果についてさらなる研究をすすめる価値はあると思われる。

アルブミン輸液の治療効果に関しては、科学的根拠は不十分であり、ルーチン的に治療投与することは奨められない。

6. 低出生体重児の栄養管理

科学的根拠の詳細

長鎖不飽和脂肪酸補充療法

10件のランダム化比較試験のメタ分析により検討され、壊死性腸炎、敗血症、慢性肺疾患、頭蓋内出血の発生率に対する有意な予防効果は認められなかった。

修正月数12ヶ月時と18ヶ月時に測定された精神神経発達への効果は、測定に使用された調査票のバージョンによって方向性の違う結果が出ており、バイアスの影響をうけている可能性がある。

バージョン別のサブグループ分析で、サンプルサイズの大きいほうでの結果では、精神発達尺度で介入群のほうが有意に高かったが、長鎖不飽和脂肪酸の精神発達に対する効果を見究めるにはさらなる研究が必要である。

生後早期の脂肪投与開始の効果

5件のランダム化比較試験のメタ分析により検討され、早期(生後5日以内)に脂肪投与を開始することの、臨床的アウトカムに対する影響は効果(児の成長の促進、慢性肺疾患、死亡率の減少など)・副作用(重篤な黄疸の発生など)ともに統計学的有意には認められなかった。

慢性肺疾患を合併している(合併しかかっている)児への栄養管理

エネルギー摂取量の増加効果

直接効果を調査している研究は現時点ではなく、慢性肺疾患を合併している早期産児においてエネルギー摂取の増加が有効であるとす科学的根拠はない。

高イノシトール・高カロリー人工栄養の効果
慢性肺疾患と眼疾患のリスクにある早期産児に対する RCT で、高カロリー、高イノシトールを含む人工栄養群(介入群)と標準人工栄養群、母乳群で比較した結果、介入群で有意に血中イノシトール濃度が高くなり、重度(stage2以上)の網膜症の発生率が低かった。また介入群で有意に体重の増加量が多く、入院期間が短かったが、壊死性腸炎の発生率、死亡率には有意差がなかった。

科学的根拠のまとめ

早期産児への栄養管理について現時点では、予防的にも治療的にも、特定の栄養素をあたえる事がある効果(あるいは副作用)をもたらすという科学的根拠は不十分である。

長鎖不飽和脂肪酸補充の精神発達に対する効果、イノシトール補充の未熟児網膜症に対する予防効果については不確実ながら効果の傾

向はいくつかの研究で確認されており、より詳細なデザインによる研究によって検討していく価値はある。

7. 低出生体重児の感染症対策

科学的根拠の詳細

RSV ウイルス感染に対するパリスマブ（シナジス）の予防的投与の効果

2件のランダム化比較試験により検討され、使用適用対象である慢性肺疾患に罹患している2歳以下の小児、生後6ヶ月以下の早期産児、先天性心疾患のある2歳以下の小児の、RSV感染による入院を有意に減少させる効果が見られた。サブグループ分析では、生後6ヶ月以下の早期産児（未熟児）に対する予防効果が最も大きかった。

3件のレビュー文献と18の原著論文による経済効果の検討では、

パリスマブ使用にかかるコストは、入院率を減らすことにより節約できるコストよりはるかに多く、適用認可されている全ての小児にパリスマブを使用すれば費用対効果が出る可能性が低い、ある限られたハイリスク児

（2つ以上のリスクを持つ慢性肺疾患罹患児）に適用を絞るのが現時点では妥当であるとしている。

低出生体重児への経静脈的免疫グロブリン投与の予防的効果

1件のランダム化比較試験（n=2416）により検討され、生下時体重501～1500gの低体重新生児への予防的免疫グロブリン投与による、院内感染に対する有意な予防効果は認められなかった。呼吸窮迫症候群、慢性肺疾

患、頭蓋内出血、壊死性腸炎の罹患率、入院期間、死亡率にも有意な効果は見られなかった。

低体重・非経口栄養児へのバンコマイシン投与の予防的効果

1件のランダム化比較試験（n=38）により検討され、生下時体重500～1499gの低体重新生児への予

防的バンコマイシン投与による、院内感染に対する効果は、コアグラゼ陰性ブドウ球菌による血液感染、入院日数においては有意に予防効果が認められたが、真菌、グラム陰性桿菌による血液感染、症候的敗血症の罹患率においては両群に有意な差は見られなかった。

呼吸器管理下にある早期産児へのエリスロマイシン投与の予防的・治療的効果

2件のランダム化比較試験により検討され、*U.urealyticum*感染のリスクのある呼吸器管理下早期産児への、予防的・治療的エリスロマイシン投与は、慢性肺疾患の罹患率や死亡率に対して有意な効果を示さなかった。

7-10日間のエリスロマイシン投与の副作用も報告されていない。

科学的根拠のまとめ

低出生体重児の感染症対策について現時点では、予防的にも治療的にも、ルーチン的に抗生物質や免疫抗体製剤を使用する事を推奨する科学的根拠は不十分である。

ある研究が、バンコマイシン投与がコアグラゼ陰性ブドウ球菌による血液感染を予防するとの根拠を示しているが臨床的意義が限定している。抗生剤使用については耐性菌出現の問題もあり、予防的ルーチン的な使用につ

いては厳密に検討されるべきであり、安易な推奨は避けなければならない。

抗 RSV 抗体についてはその適用対象であるハイリスク児に対しての効果は臨床的には示されたといえるが、経済的効果の観点からは認可されている適用対象全例に奨めることの有効性は現時点では少なく、適用対象はもっと絞られるべきだとしている。

8. 肺高血圧の評価法と管理

科学的根拠のまとめ

新生児慢性肺疾患の際の肺高血圧の評価法と管理に関しては、質の高い研究は見つからなかった。

9a. 慢性肺疾患児に対する薬剤（吸入療法除く）

科学的根拠の詳細

ステロイド

投与時期

早期（96時間以内）

件のランダム化比較試験により検討され、ステロイド投与群では抜管時期の短縮、CLD 減少、晩期ステロイド投与回数の減少を認めた。ただし、副作用として消化管出血、消化管穿孔、高血糖、高血圧や脳性麻痺といった神経合併症のリスクは増加した。

（7-14日）

件のランダム化比較試験により検討され、ステロイド投与群において死亡率の減少、CLD の減少を認めた。

晩期（3週間以上）

件のランダム化比較試験により検討され、ステロイド投与群において ROP

の増加、在宅酸素の減少を認めた。長期予後の評価はなく、感染、壊死性腸炎に有意な差は認めなかった。

その他

15日以内

漸減中止（生後早期から12日間）

1件のランダム化比較試験により検討されたものの、副作用が強く、途中でスタディを中止している。CLD は有意差を認めなかったが、酸素投与日数の減少は認めた。副作用としては消化管出血の増加、消化管穿孔の増加、収縮期血圧の上昇、PVL の増加、体重増加不良を認めた。

種類

コルチコステロイド VS プラセボ

件のランダム化比較試験により検討され、死亡率の有意差はなかった。CP の増加は有意であり、運動機能障害も有意であった。

デキサメサゾン VS プラセボ

10件のランダム化比較試験により検討され、ステロイド投与群で CLD の減少、脂肪率の減少を有意に認めた。

また別の1件のランダム化比較試験による検討ではステロイド投与群で早期抜管、酸素投与日数の減少を認めた。死亡率には有意差がなく、副作用として高血糖を認めた。

ハイドロコルチゾン VS プラセボ

短期予後

2件のランダム化比較試験により検討され、母体ステロイドが投与されていない場合は CLD の減少を認めた。死亡率は統計学的な有意差を認めなかった。消化管穿孔は有意とする研究と、有意差無しとする研究に分かれた。

長期予後

1件のランダム化比較試験により検討を行っていたが、消化管穿孔の副作用に有意差を認めたため途中で中止となっている。CLDの発症に有意差はなかったものの、サブグループ解析でCAMがあった場合は両群にてCLDの発症に有意差を認めた。

量 (デキサメサゾン)

6件のランダム化比較試験によりデキサメサゾンの投与量による検討を行った。

高容量、低容量にて比較したものの死亡率、神経学的予後は変わらなかった。副作用も変わらなかった。

利尿剤

ループ利尿剤

件のランダム化比較試験により検討され、肺機能は改善させたが長期予後の比較はない。ルーチン投与を勧める根拠は認めない。

遠位尿細管作用

6件のランダム化比較試験により検討され、投与群において挿管期間の短縮を認めたが長期投与の評価無し。副作用はないものの強いエビデンスとはなりにくい。

ビタミンA

件のランダム化比較試験により検討され、投与群において死亡率の低下、CLDの減少、ROPの改善を認めた。長期予後の検討は必要と考えられる。副作用には有意な差を認めなかった。

ビタミンE

件のランダム化比較試験により検討され、死亡率には差は認めなかった。投与群においてIVHの減少、全盲の減少は認めたものの敗血症の割合は増加した。ただし、静脈投与や高

容量では逆にIVHの発症を増加させる。

Superoxide dismutase

2件のランダム化比較試験により検討され、どちらの研究においても効果、副作用ともに有意な差を認めなかった。

Cystein, Nacetylcysteine

1件のランダム化比較試験により検討され、どちらの研究においても効果、副作用ともに有意な差を認めなかった。

Selenium

2件のランダム化比較試験により検討され、投与群において敗血症の割合の減少、CLDの減少、ROPの減少を認めた。死亡率は有意差がなかった。もともとSeleniumが低い地域でのスタディであり、症例の積み重ねが必要である。

サイロキシン

5件のランダム化比較試験により検討され、どちらの研究においても効果、副作用ともに有意な差を認めなかった。

エリスロポエチン

件のランダム化比較試験により検討され、どちらの研究においても効果、副作用ともに有意な差を認めなかったが、酸素投与日数を減少させる傾向は認めた。

血管拡張剤

件のランダム化比較試験により検討され、どちらの研究においても効果、副作用ともに有意な差を認めなかった。