

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、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 × 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 = 45 - 55 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 · 65 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法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

認めたと、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た、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。

3 g. 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、母乳群と比較した結果、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ビスマブ（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、

パリビ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ビ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、コアグラージェ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ージェ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）

1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。

中期（7-14日）

1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）

1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

1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

1 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

1 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

1 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

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が、酸素投与日数を減少させる傾向は認めた。

血管拡張剤

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。

筋弛緩剤

6 件のランダム化比較試験により検討され、CLD 発症に、有意な差を認めなかったものの、IVH のグレードに有意差あり。副作用ともに有意な差を認めなかった。

科学的根拠のまとめ

デキサメサゾンの投与により CLD が減少するという十分な化学的根拠がある。しかし、その長期予後を悪化させることもわかっており投与方法、投与量といったことに注意が向けられている。ハイドロコルチゾン、ベタメサゾンによる効果判定に症例の蓄積を待ちたい。

利尿薬に関しては、肺機能を改善する可能性はあるもののルーチンで投与するまでの有意な化学的根拠は見出せなかった。

ビタミン A に関しては CLD 発症の減少を認めたが、長期予後の検討を待ちたい。

ビタミン E に関しては CLD 発症に関して有意な科学的根拠は見出せなかった。

Superoxide dismutase に関しては有意な化学的根拠は見出せなかった。

Cystein,Nacetylcysteine に関しては有意な化学的根拠は見出せなかった。

Selenium に関しては CLD 発症の減少を認めたが、限定した地域での RCT であり、症例の積み重ねを待ちたい。

サイロキシンに関しては有意な化学的根拠は見出せなかった。

エリスロポエチンに関しては有意な化学的根拠は見出せなかった。

気管支拡張剤に関しては有意な化学的根拠は見出せなかった。

筋弛緩剤に関しては有意な化学的根拠は見出せなかった。

9b. 慢性肺疾患児の吸入療法

科学的根拠の詳細

全身投与 対 吸入薬

ステロイド

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。

吸入薬 対 プレセボ

気管支拡張薬

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。

ステロイド

人工呼吸器装着中の児については 8 件のランダム化比較試験にて検討され、吸入ステロイドにより、抜管の成功率が有意に高いとする研究もあったが、敗血症の罹患率などその他のアウトカムに差があるという根拠はなかった。

デキサメサゾン VS ベクロメサゾン

デキサメサゾンは肺機能改善、早期抜管に有効であったが少量のベクロメサゾンは効果がなかった。

利尿薬

2 件のランダム化比較試験により検討され、一時的な呼吸機能以外、有意な差を認めなかった。

用量

吸入利尿薬

2 件のランダム化比較試験にて検討されている。1mg/kg とそれ以下の用量との吸入 2 時間後の比較では有意な差を認めなかった。1mg/kg と 2mg/kg の比較では、両方とも吸入 4 時間後をピークとして値の変化はあり、2mg/kg の方が尿量とコンプライアンスの上昇を認めたが、それ以外の呼吸機能などに有

意な差は認めなかった。

科学的根拠のまとめ

吸入薬が全身投与薬に比べて効果的であるといったことや、副作用の軽減が認められるという科学的根拠は不十分である。プレセボに比べて吸入ステロイド薬による抜管成功率の上昇以外、明らかに有意な科学的根拠はなかった。

10. モニター・検査

科学的根拠のまとめ

新生児慢性肺疾患の際の、各種検査方法に関して、質の高い研究は見つからなかった。

1 1 a. 慢性肺疾患児の外来管理

科学的根拠の詳細

うつぶせ寝か仰向け寝か

新生児慢性肺疾患罹患児の退院時にあおむけ寝においても呼吸循環状態の安定性が維持できるかを検討したランダム化比較試験（クロスオーバー）を一件認めた。ニュージーランドの新生児三次医療施設に入院した、在胎週数 24 週以上 32 週未満で退院可能な児を対象とし、多施設への転院例と先天奇形例は除外した。うつぶせ寝群では退院の 1-2 日前に 2-3 時間の昼寝、食後、うつぶせ寝、仰向け寝という順番でポリソムノグラフィを二回行う。仰向け寝群は仰向け寝、うつぶせ寝という順番でおこない、酸素飽和度と AHI (Apnoea hyponoea index=睡眠中一時間あたりの無呼吸あるいは低頻度呼吸回数) を検討した。慢性肺疾患のあるなしは結果に有意な影響を示していなかった。酸素飽和度も A

HI も睡眠ポジションとは有意な関係は認めなかった。仰向け寝においてはより週数の浅い児において静眠時間が有意に短かった ($P=0.006$)。週数の浅い児において、AHI が高い傾向にあった ($P=0.03$)。動眠時には AHI は高く ($P=0.01$)、酸素飽和度は低い ($P=0.001$) 傾向にあった。

科学的根拠のまとめ

早産児が退院する際の呼吸安定状態は慢性肺疾患のあるなしではなく、成熟度と影響しているようである。

1 1 b. 在宅酸素療法

科学的根拠のまとめ

新生児慢性肺疾患罹患児の、在宅酸素療法に関する、質の高い研究は見つからなかった。

作成した構造化抄録を巻末に示した。

D. 考察

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。

E. 結論

新生児慢性肺疾患の最新の科学的根拠をまとめた。

200818001B (3/2)

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業：臨床研究・予防・治療技術開発研究)

「超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のための
フルチカゾン吸入に関する臨床研究」

平成20年度総合研究報告書

主任研究者 田村 正徳

平成22年(2010)3月

目 次

厚生労働科学研究費補助金

(医療技術実用化総合研究事業：臨床研究・予防・治療技術開発研究)

「超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床研究」

(H18-小児-一般-001) 平成 20・21 年度

I. 総括研究報告書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3

田村正徳

II. 分担研究報告書

1. 「超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床研究」

田村正徳

「新生児の慢性肺疾患 2005 年全国調査」・・・・・・・・・・・・・・・・ 24

南 宏尚 田村正徳

「重症慢性肺疾患を合併した 2000 年出生超低出生体重児の 6 歳時予後」・・・・・・・・ 30

上谷良行 川本 豊 南 宏尚 田村正徳

「CLD 児の神経学的予後についての検討（一施設における予備調査）」・・・・・・・・ 37

平澤恭子 田村正徳

2. 「多施設共同臨床試験の実施に関する研究」・・・・・・・・・・・・・・・・ 39

平野 慎也

3. 「超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のための フルチカゾン吸入有効性と安全性に関する研究」・・・・・・・・ 46

中村 友彦

資料 1：新生児慢性肺疾患分類に関する国際ワークショップ 資料・・・・・・・・ 53

資料 2：「超低出生体重児の慢性肺障害予防に対するフルチカゾン吸入療法の
多施設ランダム化二重盲検比較試験」・・・・・・・・ 65

4. 「ウレアプラズマの検出と胎盤病理の相関 および送付胎盤の一般病理解析」・・・・ 114

中山雅弘

5. 「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」・・・・・・・・・・122

森 臨太郎

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・141

超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床研究

研究代表者 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科
分担研究者 中村友彦、平野慎也、中山雅弘、森臨太郎

研究要旨

1) 1995 年、2000 年に引き続いて 2005 年の慢性肺疾患 (以下 CLD) 発生状況と関連因子を全国的な規模で調査を行った結果、CLD 発症率の上昇を認めたが、出生体重毎の発症率は変化しておらず、700g 未満の著しい低出生体重児や早産の生存例が増加したことによる見かけの上昇であった。施設間で発生頻度に大きなばらつきが認められた。専門施設医療内容の調査では、出生前ステロイドの積極投与と nasal CPAP と吸入ステロイドの積極活用は CLD 減少の因子となっていた。2000 年に比較すると全体として肺保護戦略を採用する施設が増加していた。血液ガスの PCO₂ の目標値と CLD 発症率には有意の相関は認められなかったが、SPO₂ の目標値および最低アラーム設定値と CLD 発症率には正の相関が認められた。酸素投与に関しては十分な軽減戦略が浸透しておらず、管理法の施設間差異が CLD 発症率に影響している可能性が示された。病因としては、子宮内感染症などの炎症による早産児での発症率が増加しており、吸入ステロイド療法はこれらの症例で、予防法として期待できる。超低出生体重児の成長・発達に及ぼす CLD の影響の予後調査を経時的に施行し、2000 年出生の全国の超低出生体重児で CLD あり児 336 名、CLD なし児 260 名について 3 歳時の発達評価を比較検討した結果、CLD あり児は、反復性呼吸器疾患や気管支喘息や在宅酸素療法などの呼吸器合併症の頻度が高いだけでなく、脳性麻痺、視力障害、聴力障害の児が多く、総合発達評価でも異常を示す児が多い傾向があり、CLD の減少は、こうした発達障害児の減少にもつながる可能性が示唆された。6 歳時においては、呼吸器合併症の頻度は対象と有意差が認められなかった。フォローアップ率の半減の影響もあるかもしれない。

東京女子医大 NICU で 2003 年から 2005 年の 3 年間に出生し 3 歳-6 歳までのフォローアップデータのある症例について NICU 退院時に CLD と診断されている児についてその後の発達の状況について検討した結果では CLD における障害では CP などの運動障害よりも MR や ADHD などの問題を見る症例が多く、また、より年長になって遅れが目立ってくる傾向があった。

2) NRN のインターネット上に構築された 24 時間稼働の無人運転によるデータセンターシステム (インターネット利用/電子化臨床試験支援システム) が、各臨床サイトのインターネット接続環境やコンピュータシステムの多様性にもかかわらず実用可能であることが実証され、このシステムを使用して、本研究の多施設共同試験の運用を平成 18 年 5 月より開始、

順次参加施設が増加して18年度は、16施設32症例の登録であったが、19年度は登録症例数の増加を期待して25施設に拡大し、加各施設での症例エントリー、症例調査用紙記入等の業務に従事する看護師CRCの確保・育成にも力を注ぎ、その後は試験が順調に進み平成21年1月末現在146症例が登録された。しかし目標の200例には達しなかったため試験結果の解析・発表期間も考慮して一年間の臨床試験の延長を申請し平成21年12月をもって新規登録を完了した。登録数は288例、うちエントリー数は211例であった。

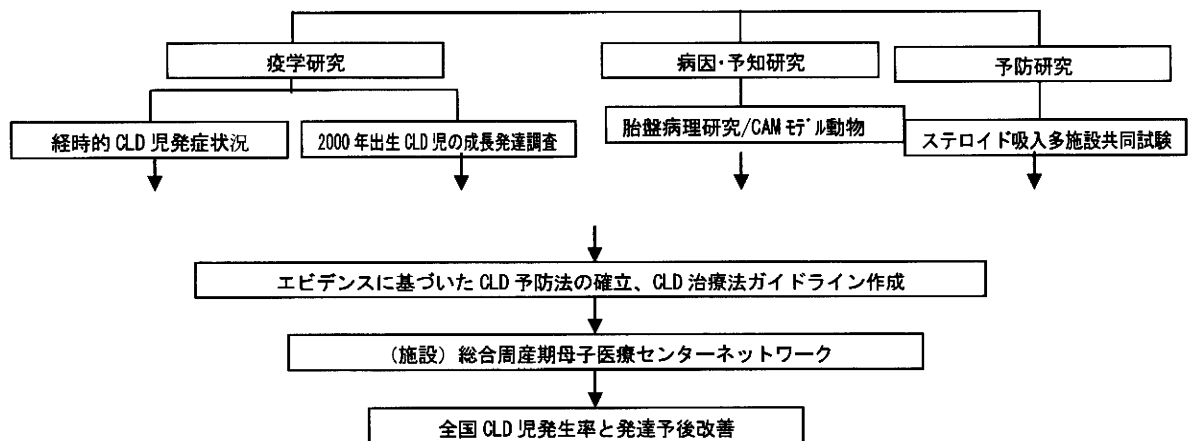
3) CAMと慢性肺疾患の関連を世界で初めて大阪府立母子保健総合医療センターのデータで示してきた。また、CLD児の臍帯血で認められる高IgMの主要な標的分子がAnnexin A2であることを発見した。一方で患者から精製されたIgM抗体が線溶系を傷害することも証明され、自己免疫的な反応によっても病態形成に何らかの役割を持っていることを示した。

早産に関連するureaplasmaと早産との関連につき、詳細な研究を行い、Ureaplasmaは、胎盤におけるCAMと密接に関連すること、他の細菌によるCAMと比較して、胎盤において特徴的な病理所見(絨毛膜羊膜に高度の炎症細胞の浸潤、特に羊膜直下と絨毛膜下により強い浸潤：二層性パターン)を呈することが多く、今後の早産予防につながる可能性を国内外で初めて示した。

4) 妊娠ラットの胎児の腹腔中にエンドトキシンを注入することにより、炎症に関連した慢性肺疾患モデルの作成に成功した。

5) 今回の疫学調査の結果と文献のシステマティックレビューから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した。

(研究流れ図)



分担研究者

平野慎也 大阪府立母子保健総合医療
センター新生児科
中山雅弘 大阪府立母子保健総合医療
センター周産期病理学検査科
中村友彦 長野県立こども病院
総合周産期母子医療センター
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

南 宏尚 愛仁会高槻病院小児科
上谷良行 兵庫県立こども病院小児科
平澤 恭子 東京女子医科大学母子総合
医療センター
河野由美 自治医科大学小児科
三科潤 東京女子医科大学母子総合
医療センター
川本 豊 川崎医科大学新生児科
鈴木啓二 埼玉医科大学総合医療
センター新生児科
側島久典 埼玉医科大学総合医療
センター新生児科

A. 研究目的

我が国の新生児死亡率は世界で最も低くなっている。その一方では、未熟な肺に人工呼吸を行う結果として発生する慢性肺疾患の増加という新たな課題が出現した。特に超低出生体重児では約半数が慢性肺疾患（以下 CLD）に罹患し、生命的予後を左右するだけでなく成長発達障害の主要な危険因子となっている。

当班では、以下の諸研究を総合して超低出生体重児の慢性肺障害の発症を減少させる方策を提言して我が国の早産児の生活の質の向上に寄与することを最終目標とする。

研究課題

1) 超低出生体重児の慢性肺疾患の発生状況と成長・発達に及ぼす影響の研究：

2005年出生児のCLD発症状況、発症に関わる諸因子について分析研究する。また、CLD児の三歳時と6歳時の長期的成長・発達調査・解析す

る。

2) 多施設共同臨床試験の実施に関する研究：
新生児臨床研究ネットワークが開発した臨床試験支援システムを用いて、フルチカゾン吸入多施設共同臨床試験。

3) 胎盤の病理検査とその総合評価：

胎盤全例で浸潤細胞の同定を免疫組織学的な方法を利用し、細菌性膿症を引き起こすと考えられている種々の病原微生物の同定をおこなった。

4) 胎内での炎症に関連した CLD モデル動物の作成

5) 上記研究結果と文献のシステマティックレビューからエビデンスに基づく慢性肺疾患予防・治療ガイドラインの作成。

B. 研究方法

課題名：我が国における超低出生体重児の慢性肺疾患の発生状況と成長・発達に及ぼす影響の研究

1) 全国のNICU施設を対象に1995年、2000年に引き続いた2005年出生の極低出生体重児のCLD発症状況をアンケート調査した。

2) 施設間比較調査から、CLD発症に関わる諸因子について治療法とモニター法を中心に分析し、CLD防止・治療ガイドライン作成資料とした。

3) 2000年出生児を対象としたCLD児の全国調査において登録された1192例のデータベースと2000年出生の超低出生体重児3歳時予後全国調査において登録された790症例のデータベースを連結し、新たにデータベースを作成した。引き続き6歳時予後調査を実施し、新たに作成したデータベースのCLD症例188例の登録施設の児で6歳時予後全国調査に登録され、CLDを合併していなかった児

158 例を CLD なし群として、呼吸器合併症の有無とともに、精神発達評価、脳性麻痺、視力障害、聴覚障害、てんかん、行動異常、退院後合併症について比較検討した。更には 188 例の CLD 児のうちで、修正 36 週でも酸素投与を必要とした重症例 92 例のみを対象とし、CLD を合併しなかった 158 例と比較検討した。精神発達評価は超低出生体重児 6 歳時予後全国調査で用いている評価方法を用いた。

課題名 多施設共同臨床試験の実施に関する研究

試験のデザイン；多施設ランダム化二重盲検比較試験 (UMIN-CTR ID C000000405)

1. 選択基準 下記の(1)-(4)の条件をすべて満たすもの

- (1) 出生体重が 1,000g 未満の超低出生体重児
- (2) 投与開始が生後 24 時間以内に可能な症例
- (3) 挿管の上、人工換気療法が必要な症例で、挿管チューブ径が 2.5mm 以上の症例
- (4) 本試験に参加することの同意が保護者(代諾者) から得られている症例

2. 除外基準 下記の 1-8 いずれかに該当するもの

- (1) 敗血症、肺炎、その他重篤な急性感染症を合併している児 (注：絨毛膜羊膜炎は含まない)
- (2) 重篤な肝機能障害のある児 (GOT (AST) >100, GPT (ALT) >100 D-Bil >2 のいずれかを満たす)
- (3) 免疫不全症、副腎皮質機能異常症が疑われる児
- (4) コントロール不良な血糖異常のある児
- (5) コントロール不良な高血圧のある児 (収縮期血圧 >100mmHg)
- (6) 染色体異常が強く疑われる児および高度

の奇形、呼吸障害に直接関与する奇形を認めた児

(注：動脈管開存症は含まない)

(7) 腎機能異常のある児

(血清 Cr >1.5mg/dl かつ尿量が 8 時間連続して 0.5ml/kg/h 以下)

(8) その他、試験責任医師または試験担当医師が本試験の対象として不適切と判断した症例

投与量；試験薬 (フルチカゾンまたは偽薬) を、1 回 1 puff (50 μ g/dose) 1 日 2 回、12 時間毎に投与する。

投与方法；Jackson-Rees bag または Ambu bag に、エアロゾル噴霧器スプレーを試験薬液容器が垂直になるように装着する。スプレーを気管内チューブに接続した後に治験薬を 1puff 噴霧し、直ちに 3 回 Manual Bagging して気道内に投与する。換気圧は児の呼吸器設定圧に準ずる。(吸気圧 20cmH₂O \pm 5cmH₂O 程度)

投与期間；開始後 6 週間、但し抜管した場合は、その時点で投与終了とする。

評価項目

1. Primary endpoint

酸素投与が最終的に終了できるまでの日数 (在宅酸素療法となった場合はその終了までの日数)

2. Secondary endpoint

(1) 生命予後

(2) 胎盤病理所見、臍帯血または出生時 IgM 値、胸部 X 線所見を参考にした CLD 病型 (成 因) 別にフルチカゾン予防投与群において

① 4 週の CLD* の発症率の低下

② 重症 CLD** の発症率の低下

(3) 修正年齢 1 歳半での発達障害を軽減

(4) 暦年齢 3 歳での発達障害を軽減