

『動脈管閉鎖術 VS インドメタシン』

検討対象となる研究は 1 編のみ⁽¹⁾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]、ROP:リスク比 3.80, 95%信頼区間 [1.12, 12.93])。

『動脈管閉鎖術 VS 経過観察』

検討対象研究なし。

『インドメタシン VS 経過観察』

検討対象研究なし。

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なかった。

科学的根拠から推奨へ

『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

『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。

『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

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

[仮推奨 36]

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

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、早期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 人を対象としたコホート研究⁽¹⁾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) 人工乳 47.2%(42/89) $p=0.01$
- ・複数合併の感染症: 母乳群 3.3% 人工乳 8.0% $p=0.009$
- ・敗血症/髄膜炎: 母乳群 19.5%(24/123) 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、出生体重復帰日齢、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²⁾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(早期産児用)人工乳群 41 名を比較した。

母乳群では、入院期間が有意に短く(母乳 73+-19 日 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 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) 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) 人工乳 48%(22/46) $p=0.07$ 、母乳 0.3+-0.5 回/児あたり 人工乳 0.6+-0.7 回/児あたり $P=0.03$)、血液培養陽性回数が有意に少なかった(母乳 0.5+-0.9 回/児あたり 人工乳 1.2+-1.7 回/児あたり $p<0.01$)。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 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) 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 人工乳 26+-6g/kg/day $p<0.01$)、2kg 達成日齢が有意に早く(母乳 59+-13 日 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 人工乳 1.00+-0.26cm/week $p<0.001$)。

全量経口摂取可能日齢、頭囲、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 人工乳 12.9+-1.5 年 $p=0.03$)。

背景の在胎週数、出生体重、性別に有意差なかった。

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。

また、母子関係・早期退院にもよい影響を与える可能性があるが、母の教育レベルの影響を排除できておらず、この結果だけで科学的根拠とするには不十分である。

早期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. PubMed PMID: 9724686.
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. PubMed PMID: 10353922.

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

[仮推奨 37]

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

[仮推奨 38]

全身状態や消化管運動の評価に基づき、経腸栄養の早期確立の目的で生後早期から経腸栄養を増量していくことは奨められる。 【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

i) 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¹⁾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。

ii) 急速増量 対 緩徐増量 および 早期より増量 対 遅延した増量

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²⁾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⁽³⁾では、経腸栄養の増量開始を、生後早期(96 時間以内)より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検討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% 遅延群 52%)が報告されていた。

科学的根拠のまとめ

i) 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。

ii) 急速増量 対 緩徐増量 および 早期より増量 対 遅延した増量

経腸栄養の増量速度をより速くすることは、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、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

i) 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。

ii) 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と考えられる。

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

参考文献

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

5.3) 積極的栄養管理(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

[仮推奨 39]

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

背景

極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⁽¹⁾。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、経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/日に達した日齢の中央値は12日だった。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⁽²⁾。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。

早期の積極的栄養法 対 通常の栄養法⁽³⁾

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例だった。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時間から開始し3.5 g/kg/日まで増量、脂肪は日齢2から開始し3.5 g/kg/日まで増量、経腸栄養は日齢1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3から2.5 g/kg/日まで増量、脂肪は日齢5から開始し2 g/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短かった(5.1 vs 8.4 %, $P < 0.05$)。出生体重復帰日齢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。

アミノ酸早期投与 対 通常のアミノ酸投与⁽⁴⁾

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 未満の児 135 例だった。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。

脂肪早期投与 対 脂肪非早期投与⁽⁵⁾

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 5 未満の児だった。介入群は日齢 5 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 5 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⁽³⁾。

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^{(4),(5)}。

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、安全かつ効果的な早期の積極的栄養法についての質の高い科学的根拠はなく、開始時期、増加方法、投与量についての今後の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, Wrange 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

[仮推奨 40]

水分過剰投与は壊死性腸炎の発症率を増加させるため、注意が必要である。

【推奨グレード B】

[仮推奨 41]

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

【推奨グレード B】

[仮推奨 42]

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

【推奨グレード B】

[仮推奨 43]

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

- モルヒネによる鎮静・鎮痛 【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)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、早期産児の消化管合併症を副作用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)、コホート研究を採用し、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

科学的根拠のまとめ

i) 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⁽¹⁾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。対象は早期産児 526 名で、水分制限群とコントロール群に分け未熟児動脈管開存症(PDA)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、日齢 3 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(日齢 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 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(日齢 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 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 から開始し日齢 5 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 から開始し日齢 5 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(日齢 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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(日齢 1, 2, 3, 4-7, 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、上記のシステムティック・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。

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.

ii) ステロイド投与

科学的根拠の詳細

<生後早期(~日齢 7)までのステロイド投与>

1 編のシステムティック・レビューを検討対象とした⁽¹⁾。

早期産児に対し、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、ハイドロコルチゾン 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 例で検討され、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 例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、デキサメタゾンとハイ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 例 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] ハイドロコルチゾン 6 編、583 例 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])。

システムティック・レビューに採用されている 1 編の RCT⁽²⁾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($P=0.02$)。デキサメタゾン投与での消化管穿孔はインドメタシン併用の方がより頻度が高かった(デキサメタゾン+インダシン投与:19%、デキサメタゾン投与:2%、インダシン投与:5%、プラセボのみ:0%)。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(日齢 7)以降のステロイド(デキサメタゾン)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⁽³⁾⁽⁴⁾。

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% CI 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% CI 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ヒドロコルチゾン、デキサメタゾンを問わず、消化管穿孔の頻度を増加させる。単独投与に比べ、インドメタシンとの併用によりその傾向が強まる。

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

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。

生後一週間以降の全身ステロイド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.

iii) 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⁽¹⁾。PDA と診断された在胎 37 週未満の早期産児に未熟児 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 回以上の投与は壊死性腸炎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.

iv) 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⁽¹⁾。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 時間人工呼吸された児 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)の発症に有意差なし($P < 0.2$)。

科学的根拠のまとめ

継続した人工呼吸を必要とする児に対する生後早期からのモルヒネ投与は、NEC・消化管穿孔・消化管の通過障害といった重大な消化管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.

v) 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⁽¹⁾。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

対象症例がとても多いため、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壊死性腸炎の発症が増加する、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.

vi) 臍動脈カテーテル位置

科学的根拠の詳細

1 編のランダム化比較試験を検討対象とした⁽¹⁾。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. Relationship of intraventricular hemorrhage or death with the level of umbilical artery catheter placement: a multicenter randomized clinical trial. *Umbilical*

Artery Catheter Trial Study Group. Pediatrics. 1992 Dec;90(6):881-7.