

4cmH₂O、Rate 40/min、Ti 0.4sec)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

Fisher's exact test, Mann-Whitney U-test。

生後 1 時間以降の挿管管理、酸素投与期間、CLD28、在宅酸素、死亡、PIE、気胸、IVH、脳の Cysts(脳軟化症、PVL)

結果

n-CPAP 群 21 例中、呼吸状態が悪くて生後 1 時間以内に抜管できなかった症例が 4 例、抜管後再挿管を要した症例は 9 例、つまり、抜管後再挿管を要しなかった症例が 8 例であった。

	n-CPAP (21 例)	CMV 群 (21 例)	P 値	有意差
人工換気期間	3 日	7 日	0.01	**
酸素投与期間	13 日	16 日	0.19	
空気漏出症候群	7 例	7 例		
IVH or Cysts	5 例	12 例	0.04	**
重症 IVH or Cysts	2 例	5 例	0.41	
死亡	4 例	4 例		
CLD28	10 例	12 例	0.76	
CLD36	1 例	4 例		
在宅酸素	0 例	2 例	0.49	

注釈 * : 統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** : 統計学的に有意差がある。

両群間で、死亡、CLD28、CLD36 には有意差を認めなかった。

人工換気日数は、n-CPAP 群で有意に少なかった。合併症としては、全 IVH あるいは脳嚢胞性病変(脳軟化症、PVL)が n-CPAP 群で有意に少なかった。

結論

この研究だけからは、対象者数が少ないこともあり、死亡や CLD の発症率には両群間で明らかな差を認めなかった。しかし、IVH あるいは脳嚢胞性病変が n-CPAP 群で有意に少なく、また、25 週から 28 週というかなり未熟な早産児でも生後 1 時間以内にサーファクタント投与後に抜管に成功する症例(8 症例)があったことは、注目に値する。

コメント

対象が少なく、この研究のみでは、サーファクタント投与後の早期 n-CPAP 管理が挿管 CMV 管理よりよいと判断するのは難しい。長期予後についての検討もなかった。

署名

諫山 哲哉 臼田 東平

書誌情報

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.* May 27;362(21):1970-9.

タイトル

超未熟児における早期 CPAP 対 サーファクタント投与。

目的

超低出生体重児の出生後初期管理に関して、早期からの CPAP 管理とサーファクタント投与しての管理と、どちらが良いかを検討した。

研究デザイン

多国籍多施設ランダム化比較試験。

セッティング

オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、アメリカ、ヨーロッパの周産期センター。

対象患者

在胎 24 週 0 日から 27 週 6 日までの早産児(施設と在胎週数(26 週未満と 26 週以上)で層別化し、封筒法で出生前に振り分けを行った。多胎は同じグループに振り分けた。

2 by 2 factorial design で、この研究と並行して同一対象者に別の RCT が行われている (Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *NEJM* 2010, 27;362(21):1959-69)。

暴露要因(介入・危険因子)

CPAP 群:蘇生室で CPAP 開始(5cmH₂O)。

サーファクタント群:蘇生室で挿管され、生後 1 時間以内にサーファクタント投与。

補足

CPAP 群は次の条件の一つでも満たしたら挿管してもよい。(条件:SpO₂ 88%以上を保つのに FiO₂>0.50 が 1 時間以上続く時、PaCO₂>65mmHg、循環不全がある)。

サーファクタント群は次の抜管基準を全て満たしたら 24 時間以内に抜管する。(条件:PaCO₂<50mmHg、pH>7.30、SpO₂≥88%、MAP≤8cmH₂O、換気回数<20bpm)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

CLD36、死亡、気胸、IVH、蘇生中の胸骨圧迫やエピネフリンの必要性。

結果

対象患者は、1316 人(CPAP 群 663 人、サーファクタント群 653 人)であった。

CLD36(229/569 vs 239/539, リスク比 0.94 [95%信頼区間 0.82, 1.06])、修正 36 週までの死亡(94/663 vs 114/653, リスク比 0.81 [95%信頼区間 0.63, 1.03])、「CLD36 or 死亡」(323/663 vs 353/653, リスク比 0.91 [95%信頼区間 0.83, 1.01])、

に関して、統計学的に有意な差は認めなかったが、若干 CPAP 群で少ない傾向を認めた。人工換気期間(24.8±1.0 vs 27.7±1.1、平均差 -3.0[95%信頼区間 -5.6, -0.3])は、有意に CPAP 群で少なく、CLD に対する出生後ステロイド(47/649 vs 83/631, リスク比 0.57 [95%信頼区間 0.41, 0.78])も CPAP 群で有意に少なかった。その他、酸素投与期間(62.2±1.6 vs 65.3±1.6、平均差 -3.1[95%信頼区間 -7.1, 0.8])、生後 14 日以内のエアリーク(45/663 vs 48/653, リスク比 0.89 [95%信頼区間 0.6, 1.32])、NEC(83/654 vs 63/636, リスク比 1.25 [95%信頼区間 0.92, 1.71])、重症 IVH(グレード 3, 4)(92/642 vs 72/628, リスク比 1.26 [95%信頼区間 0.94, 1.68])、重症 ROP(67/511 vs 65/473, リスク比 0.94 [95%信頼区間 0.69, 1.28])などは、有意な差を認めなかった。

尚、両群の Apgar Score と蘇生室での介入に関しては下記で、Apgar Score には両群間に明らかな差を認めなかったが、当然、蘇生室での、CPAP 率、挿管率、サーファクタント投与率には有意な差を認めていた。

1 分値 Apgar<3(154/661 vs 167/653, P=0.38)

5 分値 Apgar<3(26/663 vs 32/653, P=0.43)

蘇生室での CPAP(538/663 vs 146/653, P<0.001)

蘇生室での挿管(227/660 vs 609/652, P<0.001)

蘇生室でのサーファクタント投与(93/663 vs 335/653, P<0.001)

蘇生室あるいは NICU でのサーファクタント投与(443/663 vs 646/653, P<0.001)

ここで注目すべきは、CPAP 群でも、蘇生室で挿管される症例が少なくないことと、NICU に入室後にサーファクタント投与した症例が多いことである。

結論

CPAP 群では、サーファクタント群と比べて、有意な差はなかったが、CLD36、死亡(在胎 36 週までの死亡)、「CLD36 あるいは死亡」が少ない傾向を認めた。また、CPAP 群で、人工換気期間が有意に短く、出生後の CLD に対するステロイド投与が有意に少なかった。その他の NEC、重症 IVH、重症 ROP などの発症率には有意な差を認めなかった。

コメント

本研究と同様に、出生後早期の CPAP 管理と挿管しての人工呼吸器管理を比較した研究として、Morley らの研究(N Engl J Med. 2008 ;358(7):700-8)がある。本研究が Morley らの研究と違う点は、本研究の対象者は、呼吸障害のある児だけでなく、自発呼吸のある児も含む事、在胎 24 週の子を含む事、挿管管理群はほぼ全例でサーファクタント投与されている事である(Morley らの研究の対象者は、25 週 0 日から 28 週 6 日の児で、生後 5 分以降に人工呼吸器管理が必要と判断される児で、挿管群のサーファクタント投与率は 77%である)。

署名

諫山哲哉

書誌情報

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.

タイトル

RDS を発症した、あるいはその危険がある早産児に対する早期サーファクタント投与後の短期的人工換気 対 選択的サーファクタント投与後の持続的人工換気。

目的

RDSを発症した、あるいはその危険がある早産児に対して以下二つの治療選択を比較する。

- ① 早期サーファクタント投与後の短期的人工換気(抜管後は NCPAP へ)。
- ② 選択的サーファクタント投与後の持続的人工換気。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象研究は、RCT、あるいは pseudo-RCT)。

セッティング

対象患者

在胎 37 週未満の早産児で、RDS の徴候(酸素必要性、呼吸窮迫、RDS に一致するレントゲン写真)を有する児を対象とした。(他に RDS の危険がある在胎 32 週未満の早産児を対象とした研究に関しても検討しているが、こちらは対象論文がなかった。)

暴露要因(介入・危険因子)

介入群:挿管して、早期サーファクタント投与後に、1 時間以内の短期的な機械式人工換気を行ってから抜管して、NCPAP を装着した。

コントロール群:選択的にサーファクタント投与し、その後、持続的に機械式人工換気を行い、呼吸補助が軽くなってから抜管した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次的アウトカム:

- ① 人工換気(サーファクタント投与後 1 時間以上持続、あるいは 1 時間以上経過してから開始したもの)
- ② CLD28(生後 28 日での酸素必要性)
- ③ CLD36(修正 36 週での酸素必要性)
- ④ 新生児死亡
- ⑤ 退院前死亡

二次アウトカム

人工換気期間、入院期間、酸素投与期間、呼吸補助期間(CPAP、経鼻カニューラも含めて)、サーファクタント投与人数、サーファクタント投与回数/患児、空気漏出症候群(間質性肺気腫、気胸)、IVH(全 IVH or 重症 IVH)、治療の必要な PDA、肺出血(?)、NEC、ROP(全 ROP、重症 ROP)、無呼吸の頻度、出生体重復帰日数、退院時やその後の神経発達予後、(CP、MR、盲、聾)、鎮静薬の必要性、両親の満足度

結果

条件に合う 6 編の研究を採用した。

一次アウトカム:

人工換気依存性(サーファクタント投与 1 時間以降); **RR 0.67[0.57, 0.79] ****

新生児死亡; RR 0.52[0.17, 1.56]

CLD28; RR 0.51[0.26, 0.99] **

CLD36; 4 編の研究で有意差なしと報告あるが、それぞれの研究の論文上でメタ解析に使用できる形で報告されていない!

二次アウトカム:

人工換気期間; WMD -0.36[-0.81, 0.10]

酸素投与期間; WMD -4.3[-7.63, -0.97]

サーファクタント投与人数; RR 1.63[1.42, 1.88] **

サーファクタント投与回数/患児; WMD 0.57[0.44, 0.69] **

空気漏出症候群(間質性肺気腫、気胸); RR 0.52[0.28, 0.96] **

治療の必要な PDA; RR 1.52[0.90, 2.57] *

全 IVH ; RR 0.76[0.41, 1.39]

重症 IVH(Ⅲ度、Ⅳ度); RR 0.57[0.15, 2.18]

NEC; RR 0.63[0.12, 3.25]

ROP(全 stage); RR 0.51[0.10, 2.63]

PVL; RR 0.31[0.01, 7.47]

肺出血; RR 1.19[0.35, 4.07]

以下に関しては採用文献の中に Data がなかった。

退院前死亡、入院期間、無呼吸の頻度、呼吸補助期間(CPAP、経鼻カニューラも含めたもの)、出生体重復帰日数、退院時やその後の神経発達予後(CP、MR、盲、聾)、鎮静薬の必要性、両親の満足度

層化分析(Stratified analysis)

研究へのエントリー時点での FiO₂ の平均値が 0.45 より高いか低いかで研究を 2 つに分けて、それぞれで分析した。

1) 研究にエントリーする時点での $FiO_2 \leq 0.45$

人工換気依存性; RR 0.72[0.59, 0.87] **

CLD28; RR 0.43[0.20, 0.92] **

新生児死亡; RR 0.72[0.15, 3.55]

肺出血; RR 2.87[0.30, 27.24]

空気漏出症候群; RR 0.46[0.23, 0.93] **

治療の必要な PDA; RR 0.73[0.30, 1.78]

2) 研究にエントリーする時点での $FiO_2 > 0.45$

人工換気依存性; RR 0.55[0.40, 0.77] **

CLD28; RR 0.94[0.20, 4.35] **

新生児死亡; RR 0.38[0.08, 1.81]

肺出血; RR 0.71[0.14, 3.46]

空気漏出症候群; RR 0.80[0.22, 2.89]

治療の必要な PDA; RR 2.15[1.09, 4.23] **

注釈

* : 統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** : 統計学的に有意差がある。

結論

早期サーファクタント投与は、選択的サーファクタント投与と比較して、人工換気依存性(サーファクタント投与 1 時間以降)が少なく、空気漏出症候群と CLD28 の発症率が低い。その代り、当然のことであるが、早期サーファクタント投与群では、サーファクタント投与人数、サーファクタント投与量は多い。また、早期サーファクタント投与群では、治療を要する PDA の発症頻度が高い傾向にあり、特に、 $FiO_2 > 0.45$ の群での層化解析においては、その傾向が有意である。

コメント

慢性肺疾患に関しては、早期にサーファクタント投与を行い、さらに早期抜管して、n-CPAP 管理へ移行したほうがよいという結果になるが、この研究は、サーファクタントの予防投与と選択的投与、n-CPAP 管理と CMV 管理という二つの比較が混在している点で、結果の解釈には注意が必要である。

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

Kugelmann 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.

タイトル

RDS 児における NIPPV 対 n-CPAP。

目的

RDS を発症した早産児における NIPPV は n-CPAP と比べて有効か、検討した。

研究デザイン

RCT。

セッティング

イスラエルの 1 施設。

対象患者

24 週以上 35 週未満の RDS を発症した早産児を対象とした。

(ランダム化前に挿管を必要とした児は除かれた)

暴露要因(介入・危険因子)

NIPPV 対 n-CPAP。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカム: 挿管しての人工呼吸器管理(治療失敗)。

二次アウトカム: IVH、人工換気期間、CLD36、full feeding 到達日齢、入院期間。

結果

対象者は、84 人で、n-CPAP41 人、NIPPV 43 人であった。

	n-CPAP 41 人	NIPPV 43 人	P 値
NIPPV、n-CPAP 期間(日)	4.9±5.2	4.9±4.3	0.97
挿管管理(治療失敗)(%)	49	25	0.04
CLD36(%)	17	2	0.03
IVH(人)	8	8	1.00
Full feeding 到達日齢(日)	11±8	9±4	0.75
入院期間(日)	53±39	39±26	0.20

NIPPV 群では、n-CPAP 群と比べて、治療失敗により挿管になる頻度が有意に少なく、修正 36 週時点での CLD の発症率も有意に少ない。IVH、Full feeding 到達日齢、入院期間には差を認めなかった。このほか、気胸は両群に 1 例ずつ、NEC は NIPPV 群に 2 人発症した。消化管穿孔の症例はいなかった。

出生体重 1500g 未満でのサブグループ解析(n-CPAP 21 人、NIPPV 19 人)も行っているが、そこでも同様に、NIPPV 群で CLD36 は有意に減少し(p=0.04)、治療失敗による挿管の頻度も

少ない傾向は保たれていた($p=0.06$)。

結論

早産児のRDSの管理において、n-CPAPと比べて、NIPPVは挿管管理の頻度、修正36週でのCLDの発症率を減少させるために有効である。ただし、以前より指摘されている消化管合併症(主に消化管穿孔)に関して、NIPPV群で2人のNECを認めていることは注意が必要であり、ルーチンの使用のためには更なる検討が必要と考えられる。

コメント

両群ともSLE2000を使用し、N-CPAP群はPEEP 6-7cmH₂Oで、NIPPV群は、患者同調式(つまりSNIPPV)で、換気回数12-30/min、PIP 14-22cmH₂O、PEEP 6-7cmH₂Oで検討された。

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

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.

タイトル

RDSを発症した早産児の持続的拡張圧呼吸法(CDP: continuous distending pressure)。

目的

RDSを発症した早産児の持続的拡張圧呼吸法の有効性につき検討した。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象はRCTあるいは準RCT)。

セッティング

対象患者

呼吸障害を有する早産児を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

持続的拡張圧呼吸法(CDP)対標準的治療(酸素投与が主)。

注釈: CDPとは、CPAP(マスク、経鼻プロング、鼻咽頭チューブ、気管チューブを介する持続的に陽圧をかける呼吸法)に加えて、CNP(continuous negative pressure: 持続的陰圧呼吸法で、胸腹部を覆って外から陰圧をかける)を含む。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタ解析

結果

6 編の研究を採用し、対象者は 355 人であった。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
死亡	6	355	0.52	0.32, 0.87	**
他の人工換気法の使用	5	314	0.72	0.56, 0.91	**
治療の失敗(他の人工換気法の使用あるいは死亡)	6	355	0.65	0.52, 0.81	**
気胸	6	355	2.64	1.39, 5.04	**
CLD28	3	260	1.22	0.44, 3.39	

注釈 * :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** :統計学的に有意差がある。

CDP 全体でのメタアナリシスでは、CDP 群で死亡が有意に減少したが、CLD28 には明らかな差がなく、CLD36 に関しては検討されていなかった。その他の合併症としては、CDP 群で気胸の有意な増加を認めた。

n-CPAP のみに限定したサブグループ解析では、

CPAP 対 標準治療	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
死亡	2	199	0.52	0.23, 1.16	*
他の人工換気法の使用	2	209	0.65	0.47, 0.89	**
治療の失敗(他の人工換気法の使用あるいは死亡)	3	250	0.61	0.45, 0.81	**
新たな気胸	1	41	2.59	0.29, 22.88	
CLD28	2		1.04	0.35, 3.13	

治療的 n-CPAP 群は、有意に治療の失敗が少なく、死亡率も低い傾向にあった。CLD28 には両群間で、有意差がなく、「CLD28 or 死亡」は検討されていなかった。

CNP の研究のみに限定したサブグループ解析でも、治療の失敗の有意な減少を認めたが、CLD28 には差は認めなかった。

結論

治療的 CPAP 群は、治療の失敗(ほかの人工換気法の使用または死亡)に有意な減少を認め、IPPV による人工換気を減らせることができる。CLD28 では、有意差を認めず、CLD に対して有効とは言えなかった。合併症では、有意ではないが、気胸が多い結果であった。

コメント

n-CPAP 治療が、IPPV による人工呼吸管理を減らし、死亡を減らせることが示されているが、長期的予後については検討されていない。

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

Subramaniam P, Henderson Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. 2005 [updated 2005; cited]; Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001243/frame.html>.

タイトル

早産児における予防的経鼻持続陽圧呼吸法。

目的

極低出生体重児あるいは極早産児において、出生後すぐの予防的 n-CPAP 使用が、間欠的陽圧換気使用と比べて、CLD の発症率を減少させるか検討した。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象は RCT あるいは準 RCT)。

セッティング

Han 1987 の研究(対象患者 82 人)は、1980 年代の研究で、サーファクタントや出生前ステロイドを使用していない研究であった。Sandi 2004 の研究(対象 231 人)は、イタリアの多施設共同試験。

対象患者

在胎 32 週未満あるいは出生体重 1500g 未満の児を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

予防的 n-CPAP 群(出生後すぐに呼吸状態にかかわらず n-CPAP 装着)対 標準的治療群(出生後の児の状態を見て n-CPAP、IPPV などの治療を選択)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス。

死亡、IPPV 使用、CLD28、CLD36、呼吸管理の失敗（無呼吸、低酸素、高 CO2 など）、IPPV 使用、肺空気漏出症候群、合併症（鼻損傷、哺乳不良、声門下狭窄、喉頭損傷）、IVH、CLD、NEC、ROP、ヘルスケア施設の利用、神経学的発達予後。

結果

2 編の研究を採用し、対象者は 312 人であった。全てのアウトカムに関して、両群間に有意差は認めなかった。ただし、CLD28、CLD36、全 IVH、重症 IVH に関しては、予防的 n-CPAP 群で増加する傾向を認めている。一方、NEC に関しては、n-CPAP 群で、減少する傾向を認めていた。その他のアウトカム、呼吸管理の失敗、ヘルスケア施設の利用、神経発達予後などを扱った研究はなかった。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
新生児死亡	2	312	1.29	0.45, 3.67	
CLD28	1	82	2.27	0.77, 6.65	*
CLD36	1	230	2.00	0.18, 21.75	
気胸	2	312	0.95	0.34, 2.60	
IPPV 使用	2	312	1.13	0.72, 1.79	
全 IVH	1	82	2.18	0.84, 5.62	*
重症 IVH	1	230	3.00	0.32, 28.42	*
PVL	1	230	0.33	0.04, 3.16	
NEC	2	312	0.56	0.22 1.44	*
ROP grade 3 or 4	2	312	0.67	0.13, 3.32	
敗血症	2	312	1.01	0.61, 1.67	
声門下狭窄	1	82	0.30	0.01, 7.23	
サーファクタント使用	1	231	1.04	0.64, 1.69	

注釈 * : 統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

* * : 統計学的に有意差がある。

結論

研究と対象者数が少なく、予防的 n-CPAP が有効なのかどうかに関しては明らかではないが、CLD28、CLD36 の発症率を減らすどころか増加傾向であり、さらに、IVH も増加傾向を認めたことから、一律の予防的 n-CPAP 使用は奨められない。

コメント

標準治療群の方でも、それぞれの研究で、33%、57.4%の児が n-CPAP を使用していた。現在、イングランドで、27-29 週を対象とした、予防的 n-CPAP の多施設大規模 RCT が終了し、結果の公表を待っている。さらに、オーストラリアでも 25-28 週を対象に研究が進行中である。

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

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.

タイトル

早産児の分娩時の呼吸管理に関する RCT。

目的

出生後早期に Sustained Inflation (SI:膨張の維持)を行い n-CPAP 管理とする方法が従来の方法と比較して有効か検討した。

研究デザイン

RCT。

セッティング

オランダの 1 施設 (Leiden University Medical Center)。

対象患者

25 週以上 33 週未満の早産児を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

SI 群: 口腔咽頭吸引、鼻吸引の後に呼吸が不十分であれば、T-piece ventilator を用いて、10 秒間、鼻咽頭チューブを介して 20cmH₂O に設定された圧をかける。呼吸が安定するまで、この作業を繰り返す。呼吸が安定すれば n-CPAP (5-6cmH₂O) 管理とする。また、無呼吸や呼吸の不安定性があれば、鼻咽頭チューブを介して NIPPV を数分間行う (PIP=20-25cmH₂O)。これでも呼吸状態不安定な時は挿管し人工呼吸器管理とする。

従来群: 口腔咽頭吸引、鼻吸引の後に呼吸が不十分であれば、自己膨張式バッグ & マスクを用いて、肺を開くために初期圧 30-40cmH₂O の高い圧をかけ、それ以降は 20cmH₂O 以上の圧がかからないように 30 秒間バッグ & マスク換気を行う。これでも呼吸状態不安定な時は挿管し人工呼吸器管理とする。

注釈

T-piece ventilator は、決められた吸気圧 (PIP) と PEEP をかけることができる装置で、その使用中は、児のあいてる方の鼻孔と口をふさいで圧の漏れを防ぐ。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカム 72時間以内の挿管率

二次アウトカム 分娩室での挿管、挿管人工呼吸管理とサーファクタント治療の必要、入院中死亡、慢性肺疾患、IVH、PVL、ROP、PDA、NEC。

結果

207人を対象とし、SI群 103人、従来群 104人であった。

下記の通り、SI使用群において、BPDの発症率が減少している。その一方で、サーファクタント反復投与の頻度が従来群で多かった。

	SI 104人	従来群 103人	P値
挿管しての人工呼吸器管理	18	37	0.2
サーファクタント反復投与	38	52	0.02
死亡	2	4	0.4
CLD28	22	34	0.05
中等度～重症 CLD28	9	19	0.04
治療に必要な PDA	21	16	0.4
NEC(stage 2 以上)	0	1	0.5
ROP(grade 3 以上)	0	1	0.5
重症 IVH(grade 3 or 4)	7	3	0.3
Cystic PVL	2	5	0.4

結論

蘇生時に SI を用いた呼吸管理は、従来のバッグ & マスクを用いた換気と比べて、CLD を減少させる点で有効である。

コメント

T-piece ventilator は、日本では一般的に使用されていない。CLD 減少は、早期 n-CPAP による効果と考えられる。有意差はないが、重症 IVH やや多い点は、注意が必要である。

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

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.

タイトル

早産児の抜管における経鼻間欠的陽圧換気法(NIPPV)対 経鼻持続陽圧呼吸法(n-CPAP)。

目的

IPPV 管理されている早産児の抜管後の呼吸管理として、NIPPV の方が、n-CPAP よりも有効か検討した。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象は RCT)。

セッティング

対象患者

気管内挿管管理されていた後に抜管する早産児を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

管後 NIPPV 管理 対 n-CPAP 管理(ともに、短い鼻プロングあるいは鼻咽頭チューブを使用)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス。

抜管後 1 週間以内の再挿管、絶食となるような腹部膨満、消化管穿孔、CLD28、CLD36、入院期間、無呼吸と徐脈の頻度。

結果

3 編の研究を採用し、対象者は、159 人であった。すべての研究で、NIPPV としては患者同調式のものを使用していた(つまり、SNIPPV:synchronized NIPPV)。

抜管後の SNIPPV は、n-CPAP と比べて、有意に抜管後の呼吸状態悪化の減少(NNT 3[95%CI 2, 5])、再挿管の減少(NNT 9[95%CI 5,83])を認め、CLD36 に関しても、有意差はないが、減少傾向を認めた。ただし、SNIPPV 群において、有意差はないが、腹部膨満による絶食が多い傾向にあることには注意が必要である。今回の 3 編においては、消化管穿孔の報告はなかった。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
抜管後の呼吸状態悪化	3	159	0.21	0.10, 0.45	**
再挿管	3	159	0.34	0.16, 0.97	**
腹満による絶食	3	136	1.76	0.77, 4.05	*
CLD36	2	118	0.73	0.49, 1.07	*
無呼吸(回/日)	1	54	-3.10	-7.92, 1.72	
入院期間(日)	2	118	MD -5.48	-16.76, 5.79	

注釈 * :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

* *:統計学的に有意差がある。

結論

抜管後の呼吸管理において、SNIPPV は、n-CPAP と比べて、抜管後の呼吸状態の悪化を減らし、再挿管率を減少させる。CLD36 に関しても減少させる可能性がある。一方で、SNIPPV は絶食を必要とするような腹部膨満をきたす傾向を認めており、以前の消化管穿孔との関連の指摘もあることから、腹部所見には注意して使用する必要がある。

コメント

本論文の Background の部分に書いてあるが、1985 年 Garland 等の Case Series の論文にて、NIPPV 使用と消化管穿孔の発生との関連性が指摘されていることには注意が必要である(Garland JS, et al. Pediatrics 1985; 25:175-81)。

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airway pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003(2):CD000143.

タイトル

早産児の抜管後早期の n-CPAP 装着。

目的

早産児で間欠的陽圧換 (IPPV) から抜管する時、ヘッドボックスを使用するのと比べて、n-CPAP 使用をした方が効果的かどうかを検討する。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象は RCT または準 RCT)。

セッティング

対象患者

早産児で、IPPV 管理からウィーニング中の児を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

抜管後すぐに n-CPAP 装着 対 抜管後ヘッドボックスにて酸素投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス。

抜管失敗(無呼吸、呼吸性アシドーシス、酸素必要性の増加、さらなる人工呼吸器管理の必要性)、再挿管、CLD28

結果

9つの研究を採用し、対象者は726人であった。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
抜管後呼吸状態の悪化	9	726	0.62	0.51, 0.76	**
再挿管	9	726	0.87	0.69, 1.08	*
CLD28	5	433	1.00	0.81, 1.24	

注釈 * : 統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** : 統計学的に有意差がある。

抜管後n-CPAPを使用した群で、有意に抜管後の呼吸状態の悪化(無呼吸、呼吸性アシドーシス、酸素増加の必要性、更なる人工呼吸器管理の必要性)が少なく、再挿管率も少ない傾向があった。

サブグループ解析の検討では、メチルキサンチン製剤の使用の有無、抜管時期(生後14日より早いか遅いか)、出生体重2000g未満などでの解析では同様の傾向しか認めなかった。ただし、n-CPAP圧の高低で分けて行った解析では、以下のように、CPAP圧<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た。

CPAP 圧<5cmH ₂ O	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
抜管後呼吸状態の悪化	2	179	1.09	0.69, 1.73	**
CPAP 圧≥5cmH ₂ O	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
抜管後呼吸状態の悪化	5	300	0.49	0.37, 0.66	**
CLD28	4	283	0.86	0.67, 1.10	*

また、ヘッドボックス群に救護的n-CPAP使用(ヘッドボックスで呼吸状態悪化した場合にn-CPAPを装着すること)を認めている研究に限ったサブグループ解析では、再挿管率に両群間で差を認めなかった(RR 1.04[95%CI 0.70, 1.53])。

結論

早産児の間欠的陽圧換気からの抜管に際しては、ヘッドボックス内酸素投与に比べて、n-CPAPを使用したほうが、抜管後の呼吸状態悪化を減少させ、再挿管率も減少させる可能性が高い。ただし、使用するn-CPAP圧は、5cmH₂O以上の方が有効かもしれない。また、抜管後す

ぐに n-CPAP を使用しなくても、ヘッドボックス管理で、呼吸状態悪化時に n-CPAP 使用する方法（救護的 n-CPAP）は、抜管後すぐに n-CPAP を使用する方法と比べて、有効性は同等である可能性がある。

コメント

署名

諫山哲哉 臼田東平

4.未熟児動脈管開存症と脳室内出血

Clinical Question.16

英語タイトル

Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants.

著者名

Fowlie PW, Davis PG.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD000174.

日本語タイトル

早産児に対する予防的インドメタシン静脈内投与

目的

早産児への予防的な経静脈的インドメタシン投与が PDA や脳室内出血(IVH)の罹患率や死亡率を減少させるかどうかを検討した。また、その介入による副作用の有無についても検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

USA が 12 編、アルゼチン、UK、カナダ、メキシコ、タイ、サウジアラビアが各 1 編。国際共同研究(カナダ、USA、オーストラリア、ニュージーランド、香港)が 1 編。

対象患者

37 週未満の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

介入は、生後 24 時間以内のインドメタシンの経静脈的投与。コントロールは、プラセボの投与、あるいは無介入。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

フォローアップ期間の死亡率、神経学的予後(脳性麻痺、聾、盲、発達遅延)、脳室内出血、PDA、気胸、人工呼吸器使用期間、酸素依存期間、慢性肺疾患、壊死性腸炎、腎機能、出血、ROP、敗血症、入院期間のうちのどれか一つでも評価している研究のみ採用。

結果

計 2872 症例からなる 19 編の研究を採用してメタ分析した。

[1] 一次アウトカム(長期的効果)

フォローアップ期間での死亡率(リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.81,1.12]; リスク差 -0.007, 95%信頼区間[-0.035,-0.021])、神経学的発達予後不良率(脳性麻痺、精神発達

遅滞、聾、盲；リスク比 0.98, 95%信頼区間[0.81,1.18])、ともにインドメタシン予防投与群と対照群とで統計学的有意差を認めなかった。また、長期予後不良群(死亡群または神経学的発達予後不良群)に関しても統計学的有意差は認めなかった(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.90, 1.15])。

神経学的発達予後不良群に含まれる個々の項目に関しても、脳性麻痺(リスク比 1.04, 95%信頼区間[0.77, 1.40])、精神発達遅滞(リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.79,1.17])、聾(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.45,2.33])、盲(リスク比 1.26, 95%信頼区間[0.50,3.18])のそれぞれで統計学的有意差を認めなかった。

[2] 二次アウトカム(短期的効果)

無症候性も含んだ PDA の発症率(リスク比 0.29, 95%信頼区間[0.22,0.38]；リスク差 -0.27, 95%信頼区間[-0.32, -0.21]；NNT 4)、症候性 PDA の発症率(リスク比 0.44, 95%信頼区間[0.38, 0.50]；リスク差 -0.24, 95%信頼区間[-0.28, -0.21]；NNT 4)、動脈管閉鎖術の施行率(リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.37, 0.71]；リスク差 -0.05, 95%信頼区間[-0.08, -0.03]；NNT 20)は、インドメタシン予防投与群で有意に減少した。

全ての脳室内出血発症率(リスク比 0.88, 95%信頼区間[0.80,0.98])、Grade 3と4の重症脳室内出血発症率(リスク比 0.66, 95%信頼区間[0.53, 0.82])、脳室周囲白質軟化症発症率(リスク比 0.44, 95%信頼区間[0.24,0.81])もインドメタシン予防投与群で有意に減少した。

生後28日での慢性肺疾患の発症率(リスク比 1.08, 95%信頼区間[0.92, 1.26])、修正36週時の慢性肺疾患の発症率(リスク比 1.06, 95%信頼区間[0.92, 1.22])についてはインドメタシン予防投与群と対照群で統計学的有意差は認めなかった。肺出血の発生率(リスク比 0.84, 95%信頼区間[0.66, 1.07])、気胸の発症率(リスク比 0.75, 95%信頼区間[0.50,1.13])に関しても統計学的有意差は認めなかったが、肺出血に関してはインドメタシン予防投与群で減少する傾向が認められた。

未熟児網膜症(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.92,1.12])、重症未熟児網膜症(リスク比 1.75, 95%信頼区間[0.92,3.34])の発症率に関しても、統計学的有意差を認めなかった。敗血症の発生率(リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.56, 1.09])に関しても、統計学的有意差を認めなかった。

インドメタシン投与の副作用として、乏尿の頻度はインドメタシン予防投与群で有意に増加した(リスク比 1.90, 95%信頼区間[1.45, 2.47]；リスク差 0.06, 95%信頼区間[0.04, 0.08]；NNH 16)が、血清 Cre 値の上昇に関しては、統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.47, 2.51])。一方、壊死性腸炎の発症率(リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.82,1.46])、消化管穿孔の発症率(リスク比 1.13, 95%信頼区間[0.71, 1.79])、血小板減少症の発症率(リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.11, 2.22])、臨床的に問題となる出血の発生率(リスク比 0.74, 95%信頼区間[0.40, 1.38])についてはインドメタシン予防投与群と対照群で統計学的有意差を認めなかった。

結論

早産児に対するインドメタシン予防投与は、短期的効果として、PDAの発症率の抑制、動脈管閉鎖術施行率の減少、脳室内出血発症率の減少、脳室周囲白質軟化症発症率の減少に有効であることが示された。ただし、長期的効果としてのフォローアップ期間における死亡率や神経学的発達予後(脳性麻痺、精神発達遅滞、聾、盲の発症率)には統計学的有意差を認められなかった。

また、インドメタシン予防投与による副作用に関しては、臨床的に重要ではない程度の乏尿をきたすが、壊死性腸炎、消化管穿孔、血小板減少症や出血傾向などの有害事象の増加は認めなかった。

コメント

一次研究の選択基準はCQ2のPICOと合致しており、ランダム化比較試験を系統的・網羅的に検索している。それぞれの1次研究の盲検化の有無・方法は検討されており、採用された研究の質は全体的に高い。フォローアップ率は、短期的効果の検討においては全ての研究で90%以上と適切であるが、長期的効果の検討(5編)においては、3編(1663症例)で90%以上と適切である一方で、2編(292症例)で70%台と低く、バイアスとなっている可能性はある。個々の一次研究の結論は一致している部分が多く、研究の均質性は高いと考えられる。以上から、結果はおおむね信頼できるものと考えられる。

採用研究のインドメタシン投与方法に関しては幅があり、投与経路はすべて経静脈投与であるが、投与量は0.1 mg/kg/doseあるいは0.2 mg/kg/doseで、その組み合わせや投与回数(1回から6回)はさまざまである。

インドメタシン予防投与は、一過性の乏尿以外は、大きな副作用もなく、比較的安全に使用できると考えられる。

この研究では、早産児へのインドメタシン予防投与は脳室内出血発生率の減少、脳室周囲白質軟化症発症率の減少に有効であるにもかかわらず、長期的には死亡率や神経学的発達予後(脳性麻痺、精神発達遅滞、聾、盲の発症率)に統計学的有意差を認めていない点には注意すべきである。この短期的効果と長期的効果の解離の原因は明らかではないが、インドメタシンの血管収縮作用を介しての脳虚血病変への関与などが考えられている。また、もともとの脳室内出血の発症頻度自体が低いことから、インドメタシンの脳室内出血予防効果が長期的予後に反映されにくい可能性も指摘されている。

このことから、現時点で、すべての早産児にインドメタシンを予防すべきかどうかに関しては結論が明らかではないと考えられる。

実際の現場への適応に当たっては、各施設ごとの動脈管閉鎖術の可否、動脈管閉鎖術率、脳室内出血や脳室周囲白質軟化症の頻度などを踏まえた上で、インドメタシン予防投与を行うかどうかを検討すべきと考えられる。

署名

諫山哲哉、金井祐二