

元々の群分けはランダム法(封筒法)で行われたが、連続する10例が両群に5例ずつ入るようにされていた。詳細は上記研究の構造化抄録を参照。同研究の対象55例のうち本研究の21例が選ばれた過程は記載なし。インドメタシン群11例、偽薬群10例。偽薬群 vs インドメタシン群で出生体重 $1,134.3 \pm 150.3$ vs $1,395.2 \pm 92.2$ g、在胎期間 29.6 ± 0.7 vs 31.1 ± 0.6 とやや偽薬群で小さく未熟な傾向があるが、有意差なし。その他の周産期因子に両群間の有意差なし。

暴露要因(介入・危険因子)

水分制限(120 ml/kg/24hr あるいは光線療法中は 150 ml/kg/hr)や利尿薬(フロセミド 1 mg/kg 静注)1回投与を行った24時間後、 0.3 mg/kg のインドメタシンか偽薬(生食)を単回静脈内投与。研究中の水分量やナトリウム投与量は一定。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

血液は薬剤投与直前、投与後12時間、投与後24時間で採取。尿は投与前24時間、投与後0-12時間、投与後12-24時間の尿量測定及び検体採取。血清及び尿の電解質、BUN、Cr、尿のカリクレインを測定。クレアチニンクリアランス、FENa、FEK、FEClを算出。方法内にGFR算出法は未記載。

結果

インドメタシン群で薬剤投与0-12時間の尿量が偽薬群に比べ45%減少したが($p < 0.01$)、12-24時間の尿量は回復。FENaとFEClは薬剤投与12-24時間でインドメタシン群が偽薬群に比べそれぞれ59%、63%減少($p < 0.05$)。FEK、GFRは両群間に有意差なし。投与後24時間での血清Naにおいてインドメタシン群 132.5 ± 1.4 mEq/l、偽薬群 136.5 ± 1.8 mEq/lでインドメタシン群が有意に低かった($p < 0.05$)。血清K、Cl、BUN、Crは両群間に有意差なし。

以後は各群内での評価。尿カリクレインはインドメタシン群において薬剤投与前に比べ投与後は50%低下した($p < 0.01$)。偽薬群は投与前後で有意差なし。インドメタシン群では9/11において臨床症状、心エコーとも著明に改善した。偽薬群では著明な改善例はなかった。

結論

インドメタシン投与により尿量、FENa、FECl、血清Naが有意に低下したが、他の報告と異なり、GFRの低下は認めなかった。他の報告と事前の水分制限の期間や程度、インドメタシン投与量などが異なるためかもしれない。

またGFRが減らないのに尿量が減った理由として、インドメタシンがバソプレッシンの効果を増強させるためとしている。

コメント

他の研究から派生した研究。元の研究のランダム化方法が封筒法であり、また本研究における対象の選択方法が未記載であることより、本研究の信憑性を下げている。インドメタシン投与により尿量、FENa、FECl、血清Naが有意に低下したことは意味があるかもしれない。尿カリクレイン低下の意義は本文中の記載もなく不明。

署名

川瀬昭彦、金井祐二

英語タイトル

Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus: a double-blind controlled study.

著者名

Yeh TF, Luken JA, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes RS.

雑誌名, 巻: 頁

J Pediatr. 1981 Jan;98(1):137-45.

日本語タイトル

未熟児 PDA におけるインドメタシン静注投与の検討

目的

インドメタシン静注療法の動脈管閉鎖率、有害事象、死亡率への影響を検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

Cook Country Hospital(米国)

対象患者

1977 年 11 月～1979 年 2 月までに出生し 48 時間以上生存した体重 2040g 以下の児で、PDA に対し標準的な治療を行った後も心不全を認め、他に心肺以外の合併症がない児。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン群はインドメタシン 0.3mg/kg/dose を静注し、心雑音が消失するまで 24 時間毎に最高 3 回まで繰り返し投与。プラセボ群はインドメタシンと同量の生理食塩水を静注。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

投与 24 時間後に「治療成功」「治療失敗」に分ける。

成功 → CVD score が 2 点以下、かつ LA/Ao が 0.2 以上の低下を示す

失敗 → 成功に当てはまらない症例全て

副作用: 痙攣、発疹、嘔吐、腹部膨満、血尿、血便の有無、眼底検査。薬剤投与後 24、48、72 時間後の尿量、Na、K、Cl、 HCO_3^- 、Ca、Cr、Bil、GOT、GPT、BUN、PT、APTT、CBC を評価。

結果

[1] 患者背景

院内出生 356 名のうち 71 名(20%)が PDA の心雑音を聴取し、研究の対象となったのが 47 名。その他、研究対象となった 13 名が院外から転院してきた。60 名のうち 5 名が除外され、最終

55 名をインドメタシン群 28 名、プラセボ群 27 名に分けた。周産期背景に有意差なし。

[2] 副作用

- ・ 平均尿量、血清 Na 濃度：投与後 24、48 時間でインドメタシン群が有意に低値。一過性で 72 時間後には有意差なし。
- ・ インドメタシン群内での検討：投与 24 時間後の尿量は投与前より有意に減少(47.9 ± 24.8 ml/kg/day vs 77.6 ± 29.0 ml/kg/day, $p < 0.01$)。
- ・ インドメタシン群内での検討：投与 24 時間後の血清 Na 濃度は投与前より有意に低値 (134.4 ± 2.3 mEq/l vs 139.9 ± 4.5 mEq/l, $p < 0.05$)。
- ・ インドメタシン群内での検討：投与 24 時間後の血清 K 濃度は投与前より有意に高値 (6.42 ± 2.7 mEq/l vs 5.59 ± 0.21 mEq/l, $p < 0.05$)。
- ・ NEC 発症率は有意差なし(3/28 vs 2/27)。
- ・ 死亡率は有意差なし。

結論

インドメタシン静注投与は PDA の狭小化、閉鎖に有効だった。インドメタシン投与により、一過性の尿量減少、血清 Na 濃度低下、血清 K 濃度上昇を有意に認めた。短期の重篤な有害事象は認めなかった。

コメント

症例数は全体で 55 名と少ない。インドメタシン投与量は 0.3mg/kg と本邦のスタンダードより若干多い。しかし尿量低下、血清 Na、K 異常については参考になる。

署名

横山岳彦、熊谷健、金井祐二

英語タイトル

Decreased plasma glucose following indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus.

著者名

Yeh TF, Raval D, Lilien LD, Srinivasan G, Pildes RS.

雑誌名, 巻:頁

Pediatr Pharmacol (New York). 1982;2(3):171-7.

日本語タイトル

未熟児 PDA におけるインドメタシン療法後の血中グルコース減少

目的

PDA を有する早産児における、インドメタシン経静脈投与による血中グルコースの変化を検討。

研究デザイン

二重盲検化ランダム化比較試験 (封筒法, ブロックランダム化)

セッティング

Cook County Children's Hospital(米国) 新生児部門

対象患者

PDAを有する早産児 47例

文献[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;98(1):137-45.]の対象: インドメタシン群 28例、コントロール群 27例のうち、血糖測定が行われた 47例。元研究の対象群は封筒法によるランダム化。連続する 10例を 5例ずつ各群に振り分けている。詳細は上記研究を参照。

暴露要因(介入・危険因子)

24時間の水分制限(120 ml/Kg/24h、光線療法中は 150 ml/Kg/24h)およびフロセミド 1mg/Kg 静注 1回施行後、インドメタシン 0.3 mg/kg もしくは同量の生食を静注。心雑音が消失するまで 24時間ごとに最高 3回まで繰り返し投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

血糖測定: Oxygen rate method (Beckman glucose analyzer-2)により測定。薬剤投与前・投与後 24、48、72時間で血糖値を測定。

結果

対象 47例、コントロール群 22例、インドメタシン群 25例

背景因子に有意差はなし。

治療前と治療後 72時間の血糖: 両群間で有意差なし。

治療後 24時間の血糖: インドメタシン投与群で有意な減少(70.8 ± 3.9 mgs% vs コントロール群 94.2 ± 3.4 mgs%, $p < 0.05$)。

治療後 48時間の血糖: インドメタシン投与群で有意な減少(70.9 ± 5.9 mgs% vs コントロール群 90.4 ± 4.1 mgs%, $p < 0.01$)。

インドメタシン群において、24、48、72時間後のいずれにおいても投与開始時と比較して血糖の低下がみられた。この変化はコントロール群では認められなかった。

血糖が 40 mgs%を下回ったのは、インドメタシン使用群で 3例、コントロール群では 0例であった。

結論

インドメタシン使用群で比較的長期に血糖低下が有意差をもって認められた。ただ、高用量にもかかわらず、低下した血中グルコース濃度は正常範囲内である。

コメント

他研究(単施設で行われたランダム化比較試験)を副作用-低血糖の面から検討した研究。

元研究のブロックランダム化は封筒法。元研究の対象の中から血糖測定を行った症例をピックアップして評価するという手法のため、結果的にはランダム化比較試験ではない。インドメタシン

投与量は 0.3 mg/kg と本邦での投与量に比較し高用量であるため、有害事象の評価は難しいと思われる。

署名

佐久間理奈、金井祐二

英語タイトル

Indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: double blind trial.

著者名

Rudd P, Montanez P, Hallidie-Smith K, Silverman M.

雑誌名, 巻: 頁

Arch Dis Child. 1983 Apr;58(4):267-70.

日本語タイトル

極低出生体重児の PDA に対するインドメタシン療法

目的

極低出生体重児における PDA について、インドメタシンを経腸投与した際の効果・副作用を比較検討する。

研究デザイン

double blind trial(番号で無作為割り付け)

セッティング

ロンドンの NICU

対象患者

臨床的、または心エコーで未熟児 PDA と診断された極低出生体重児 30 例

暴露要因(介入・危険因子)

経鼻胃管からインドメタシン(0.2 mg/kg/dose)を投与。24 時間毎に評価し、PDA の徴候が全て消失するか、心雑音のみになるまで最大 3 回投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖、再開存、治療追加、手術、合併症、死亡数

結果

インドメタシン群 15 例、コントロール群 15 例

[1] 患者背景

在胎週数、出生体重、性別、院内出生率、診断日齢、RDS 発症数、水分投与量に差なし。

[2] 治療効果

インドメタシン群: 早期閉鎖 13/15、再開存 6/13

コントロール群: 早期閉鎖 3/15

[3] 合併症

低 Na 血症($\text{Na} < 125 \text{ mmol/l}$): インドメタシン群 2 人/コントロール群 2 人

消化管出血: コントロール群 1 人

結論

インドメタシン群、コントロール群に合併症発生に有意差なし。

コメント

対象数が少なく、施設名、対象時期も不明。経鼻胃管投与である。

署名

熊谷健、金井祐二

英語タイトル

Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants.

著者名

Herrera C, Holberton J, Davis P.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD003480.

日本語タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシン療法の投与期間延長による効果

目的

未熟児 PDA に対するインドメタシン静注療法の投与期間を延長することが動脈管閉鎖率、副作用発現率に影響するかを検討する。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

イングランド 2 施設、フィンランド 2 施設、イスラエル 1 施設、シンガポール 1 施設、アメリカ 1 施設で行われた臨床研究 5 研究。論文発行は 1988 年から 2003 年の間。

対象患者

臨床症状、心エコーで未熟児 PDA と診断された在胎 37 週未満の早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン療法の 1 コースとして連続 3 回以内までの投与(短期投与群)と連続 4 回以上の投与(長期投与群)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

治療後の PDA 開存維持、再開存、再度のインドメタシン投与、手術施行

死亡、CLD,IVH,尿量減少、血清 Cr 上昇、NEC,出血傾向、ROP、入院期間、神経的予後

結果

5 研究の計 431 症例を採用。

[1] 壊死性腸炎：長期投与群で有意に頻度が高い。(リスク比 1.87, 95%信頼区間[1.07, 3.27]; リスク差 0.08, 95%信頼区間[0.01, 0.15]; NNT 13)

[2] 尿量減少：長期投与群で頻度が低い。(リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.13, 0.6]; リスク差 -0.19, 95%信頼区間[-0.28, -0.09]; NNT 5)

[3] 血清 Cr 上昇：長期投与群で頻度が低い。(リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.33, 0.77]; リスク差 -0.14, 95%信頼区間[-0.23, -0.06]; NNT 7)

[4] 新生児死亡：有意差なし。

[5] 修正 36 週の CLD：有意差なし。

[6] IVH：有意差なし。

結論

インドメタシンの連続 4 回以上の長期投与は腎障害を軽減する一方で、壊死性腸炎を増加する。慢性肺疾患、IVH、死亡などの予後を改善する効果は明らかでない。長期投与は現時点での標準的な治療としては推奨できない。

コメント

腎障害を軽減する機序は不明。神経学的予後も検討されていないが、壊死性腸炎という重篤な副作用が増加することは重要と考えられる。連続 4 回以上投与は現在の時点では避けるべき投与法と考えられる。

署名

青柳裕之、熊谷健、金井祐二

Clinical Question.22

英語タイトル

Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus.

著者名

Jim WT, Chiu NC, Chen MR, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, Chang JH.

雑誌名, 巻:頁

Ultrasound Med Biol. 2005 Feb;31(2):197-202.

日本語タイトル

PDAを合併した極低出生体重児の脳血行動態の変化と脳室内出血

目的

PDAを合併した極低出生体重児と合併しない極低出生体重児の大脳動脈の血行動態をドップラーにより評価し、脳室内出血との関係があるかどうかを検討すること。

研究デザイン

前向きコホート研究。

セッティング

台湾

対象患者

出生体重 1500g 未満かつ、在胎週数 35 週未満の患者のうち、生後 1 週間以内に心臓および頭部エコーを施行された患者。

除外基準：先天性チアノーゼ性心疾患、先天奇形、先天感染、中枢神経奇形。

暴露要因(介入・危険因子)

症候性 PDA 合併群($n = 40$; 在胎週数 27.7 ± 2.6 , 出生体重 1063.3 ± 277.0)と PDA 非合併群($n = 37$; 在胎週数 28.7 ± 2.7 , 出生体重 1113.0 ± 189.3)で比較。

症候性 PDA のうち、閉鎖前 ACA RI(前大脳動脈の[(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($n = 8$)と 0.8 以上の群($n = 32$)で比較。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

IVH。

結果

症候性 PDA 合併群の症例において、LA/Ao と ACA RI には正の関係があった。症候性 PDA 合併群と PDA 非合併群の全 IVH 合併率はそれぞれ 23%と 10%で $p = 0.006$ と有意差があった。

症候性 PDA 合併群のうち、ACA RI が 0.8 未満の群と 0.8 以上の群の比較では全 IVH 合併率は 50.0%と 59.4%で有意差はなかった。重症 IVH(IVH III, IV)の合併はそれぞれ 0 例(0%)と 4 例(12.5%)だったが症例数が少ないため $p = 0.44$ で有意差はなかった。

結論

症候性 PDA 合併群において高い ACA RI と重症 IVH の合併との関連を評価しているが、症例数が少なく、有意差はみられなかった。

コメント

症候性 PDA 合併群の死亡率が 5/40(12.5%)と高いので、日本の治療水準とは異なる可能性がある。

エコーは経時的には行われておらず、ACA RI が動脈管閉鎖前の最高値とは限らない。症候性 PDA に行われた治療法についての記載はなかった。

署名

田村明子、金井祐二

英語タイトル

Consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants.

著者名

Jaillard S, Larrue B, Rakza T, Magnenant E, Warembourg H, Storme L.

雑誌名, 巻:頁

Ann Thorac Surg. 2006 Jan;81(1):231-4.

日本語タイトル

極低出生体重児の PDA の手術の遅延と予後

目的

未熟児 PDA の手術の遅れが呼吸器と消化管に及ぼす影響について検討すること。

研究デザイン

後ろ向きコホート研究。

セッティング

1997 年 1 月-2002 年 12 月、フランス。

対象患者

動脈管閉鎖術を受けた在胎 28 週未満の患者。

動脈管閉鎖術の適応

1. インドメタシンまたはイブプロフェンによる治療の失敗
2. 血行動態的に有意な PDA(収縮期血圧<在胎週数 mmHg、LA/Ao>1.6、左肺動脈平均血流速度>0.6 m/s。

除外基準: IUGR、先天奇形(n = 9)。

暴露要因(介入・危険因子)

日齢 21 未満で動脈管閉鎖術を受けた群(早期手術群) (n=30; 平均在胎 26 週、平均出生体重 800g)と日齢 21 以降に動脈管閉鎖術を受けた群(後期手術群)(n=28; 平均在胎 26 週、平均出生体重 820g)の 2 群に分けて比較。

動脈管閉鎖術の時期は、外科医、麻酔医、手術室の都合のみに合わせて決定。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

平均血圧(術後 6 時間、24 時間)、心拍数、カテコラミンの必要性、FiO₂(術後 24 時間)、抜管時期(術後日数、日齢)、酸素中止日齢、BPD(修正 36 週で酸素必要)、full oral feeding となった日齢、修正 36 週の体重、死亡。

結果

BPD の発症例は、早期手術群 7/30 例に対し、後期手術群 6/28 例で 2 群間に有意差はなかった。死亡はそれぞれ 3/30 例と 2/28 例で有意差はなかった。full oral feeding となった日齢はそれぞれ日齢 37.5 と日齢 57 ($p < 0.001$) で有意差があった。修正 36 週の体重は 1800g と 1607g ($p < 0.005$) で有意差があった。

結論

手術日齢による予後の差を比較した研究。日齢 21 未満で手術を受けた群が日齢 21 以降に手術を受けた群に比較し、full oral feeding となった日齢が有意に早く、修正 36 週の体重が有意に重い結果だったが、BPD の発症率、死亡率については有意差がなかった。

コメント

手術時期が外科医、麻酔科医、手術室の都合にのみよって決定されたのでほぼランダムに割り振られたと記載してあるが、手術時期と手術決定時期の関係については記載がなかった。

IVH, NEC などの重篤な合併症や長期的予後については検討されていなかった。

署名

田村明子、金井祐二

Clinical Question.23

英語タイトル

Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants.

著者名

Malviya M, Ohlsson A, Shah S.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD003951.

日本語タイトル

早産児の症候性 PDA に対する治療は COX 阻害薬か手術か

目的

インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の PDA について経過観察、インドメタシン、手術で最も効果的な治療は何か？

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

Gersonyらのランダム化比較試験(1983): 1979年4月～1981年4月、アメリカの13施設。

対象患者

在胎 37 週未満

- ・ 出生体重 2500g 未満
- ・ 日齢 28 未満に臨床的に、または超音波検査で症候性 PDA と診断された児で、以上を満たした 154 人。

暴露要因(介入・危険因子)

COX 阻害薬と動脈管閉鎖術

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカム: 死亡率

二次アウトカム: 入院期間、CLD の有無などの各種罹患率、有害事象

結果

1 編のランダム化比較試験で検討。

検討は COX 阻害薬と動脈管閉鎖術のみ

[1] 有意差なし

- ・ 死亡率: リスク比 0.67, 95%信頼区間[0.34, 1.31]; リスク差 -0.07, 95%信頼区間[-0.20, 0.05]
- ・ 長期予後、発達についての検討なし。
- ・ CLD: リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.83, 1.98]; リスク差 0.09, 95%信頼区間[-0.06, 0.24]
- ・ 出血(肺出血、消化管出血、DIC): リスク比 1.54, 95%信頼区間[0.68, 3.51]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[-0.05, 0.17]
- ・ NEC: リスク比 0.95, 95%信頼区間[0.29, 3.15]; リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.08, 0.07]
- ・ 1.8 mg/dl 以上のクレアチニン上昇: リスク比 0.57, 95%信頼区間[0.14, 2.30]; リスク差 -0.03, 95%信頼区間[-0.10, 0.04]
- ・ IVH: リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.32, 2.18]; -0.02, 95%信頼区間[-0.11, 0.08]

[2] 有意差あり

気胸: リスク比 2.68, 95%信頼区間[1.45, 4.93]; リスク差 0.25, 95%信頼区間[0.11, 0.38]; NNH 4

・ ROPⅢ度、Ⅳ度: リスク比 3.80, 95%信頼区間[1.12, 12.93]; リスク差 0.11, 95%信頼区間[0.02, 0.20]; NNH 9

・ 治療成功率: リスク比 0.04, 95%信頼区間[0.01, 0.27]; リスク差 -0.32, 95%信頼区間[-0.43, -0.21]; NNH 3

有意差を認めたのは手術において、気胸と ROP の発生率が、またインドメタシン投与群で治療成功率が高かった。

結論

日齢 28 未満の臨床的にまたは超音波検査で症候性 PDA と診断した症例に対し動脈管閉鎖術と COX 阻害薬の介入による検討を行っている。

COX 阻害薬と手術においては ROP 以外、予後を大きく作用する事象はないと考える。

加えて 1980 年代の診断、治療内容での検討であり、本検討を現在の診断技術や向上した手術成績に当てはまるのは疑問が残る。

コメント

再開存の記載はなく、経過観察とした場合の予後や罹患率についての記載もない。CQ の PICO を全く満たさないと考える。動脈管閉鎖術と COX 阻害薬の安全性を考慮することで CQ のガイドラインの判断材料のひとつとなる可能性はある。しかし 1980 年代の診断、治療内容での検討であり、本検討を現在の診断技術や向上した手術成績に当てはまるのは疑問が残る。

署名

杉浦弘、金井祐二

5. 栄養管理

Clinical Question.24

英語タイトル

Human milk feedings and infection among very low birth weight infants.

著者名

Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R.

雑誌名, 巻:頁

Pediatrics. 1998 Sep;102(3):E38.

日本語タイトル

極低出生体重児における母乳栄養と感染症

目的

入院中の極低出生体重児で、感染症・敗血症/髄膜炎の頻度における母乳栄養の効果を調べる

研究デザイン

コホート研究

セッティング

ジョージタウン大学 NICU、アメリカ

対象患者

1992年1月から1993年9月までに出生した出生体重1500g未満の児(n=283)。経腸栄養開始前の死亡(n=65),診療録不備(n=6)を除外。

暴露要因(介入・危険因子)

212名は母の母乳が得られれば母乳(新鮮母乳・凍結解凍母乳)、得られなければ同意の上人工乳を与えた。必要に応じて強化母乳とした。

母乳群は補足の有無によらず、少しでも母乳が投与された群、80%以上が母乳な high human milk consumption 群と、それ以下の partial human milk consumption 群にわけている。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

感染症、敗血症/髄膜炎(臨床症状、培養にて病原菌陽性)

結果

背景項目:

出生体重に有意差あり(母乳 1061+-251 対人工乳 988+-242 p=0.03)

結婚している割合に有意差あり(母乳 74.6%対 人工乳 43.4% p<0.0001)

喫煙している割合に有意差あり(母乳 6.2%対 人工乳 31.2% p<0.0001)

アルコール摂取している割合に有意差あり(母乳 1.7%対 人工乳 12.1% p=0.003)

薬物濫用率している割合に有意差あり(母乳 1.7%対 人工乳 25.9% $p<0.0001$)

NPO 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 入院期間に有意差なし

感染症の発症率に有意差あり 母乳群 29.3%(36/123) 人工乳 47.2%(42/89) $p=0.01$

敗血症/髄膜炎の発症率に有意差あり 母乳群 19.5%(24/123) 人工乳 32.6%(29/89) $p=0.04$

感染症の複数合併の発症率に有意差あり 母乳群 3.3% 人工乳 8.0% $p=0.009$

与えられた母乳の量と感染症の発症に関係はなかった

ロジスティック回帰分析

母乳を与えることが、感染症を有意に減少させる独立した因子である OR 0.46 [95%信頼区間 0.24-0.87 $p=0.016$]

母乳を与えることが、敗血症/髄膜炎を減少させる独立した因子である OR 0.50 [95%信頼区間 0.25-1.02 $p=0.056$]

結論

少しでも母乳を与えられた VLBW において、人工乳のみを投与された児に比べて、感染症・敗血症/髄膜炎が有意に減少し、多変量解析でも独立した因子として効果が示されている。

母乳の投与量と感染症発症に明らかな相関なし

コメント

コホート研究である。

母乳と敗血症/髄膜炎の関係については、有意差ギリギリであり、症例数を増やすと有意差が出る可能性あり

署名

山口直人

英語タイトル

Feeding strategies for premature infants:beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula.

著者名

Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C.

雑誌名, 巻:頁

Pediatrics. 1999 Jun;103(6 Pt 1):1150-7.

日本語タイトル

早期産児に対する栄養戦略：強化母乳と未熟児用人工乳の利点の比較

目的

早期産児の経腸栄養法(開始時期・注入方法・乳の種類)に関する大規模研究において、母乳で栄養することが他の項目よりも効果的であることが報告された。その研究から、強化母乳と未熟児用人工乳の、成長、栄養状態、feeding tolerance などについて比較する。

研究デザイン

経腸栄養開始時期を割り付けしたランダム化比較検討試験(RCT)

母集団をコホートとし、母乳群と人工乳群に抽出し直した、コホート研究である

セッティング

テキサス小児病院、アメリカ

対象患者

1992年3月から1996年4月までに出生した在胎26-30週のAGA児(n=171)。

生後96時間以内。

先天奇形、FiO₂>0.60の児、不同意の児は除外した。

母乳(母乳50ml/kg/day以上の混合栄養も含まれる)群 n=62 と人工栄養群 n=41, 母乳が50ml/kg/day未満の混合栄養児 n=63 は除外。

暴露要因(介入・危険因子)

日齢4から経腸栄養を始める群と、生後10日はNPOとする群に割り振り

母乳・人工乳の栄養法は両親が選択し、各々の群をわけてランダム化している。

母乳は強化母乳(日齢15から)、人工乳は早期産児用人工乳を使用している。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

身体発育

入院期間

肌と肌のふれあいや両親のケア参加

feeding tolerance

敗血症・壊死性腸炎(NEC)

結果

背景:

在胎週数・体重・性別: 有意差なし

母親の総教育期間: 母乳群で有意に長い。母乳 15.0+-2.5 年 人工乳 12.9+-1.5 年
p=0.03

出生前ステロイド: 母乳群で有意に多い。母乳 69% (43/62) 人工乳 46% (19/46)
p=0.004

入院期間: 母乳群で有意に短い。母乳 73+-19 日 人工乳 88+-47 日 p=0.03

肌と肌の触れあい: 母乳群で有意に多い。母乳 9+-10 回(中央値 6) 人工乳 0.5+-1 回

(中央値 0) $p < 0.001$

面会回数; 母乳群でより有意に多い。中央値 母乳 78 回 人工乳 48 回 $p < 0.001$

面会時間; 母乳群でより有意に長い。中央値 母乳 300 分 人工乳 54 分 $p < 0.001$

経腸栄養確立; 母乳群で有意に速い 母乳 28 ± 7 日 人工乳 36 ± 17 日 $p < 0.1$

経静脈栄養終了; 母乳群で有意に速い 母乳 25 ± 8 日 人工乳 37 ± 35 日 $p < 0.1$

退院時体重; 人工乳群で有意に多い 母乳 2428 ± 389 g 人工乳 2998 ± 1245 g
 $p < 0.001$

2kg 達成日齢; 人工乳群で有意に速い 母乳 59 ± 13 日 人工乳 51 ± 12 日 $p < 0.01$

体重増加率; 人工乳群で有意に多い 母乳 22 ± 7 g/kg/day 人工乳 26 ± 6 g/kg/day
 $p < 0.01$

身長増加率; 人工乳群で有意に多い 母乳 0.79 ± 0.27 cm/week 人工乳
 1.00 ± 0.26 cm/week $p < 0.001$

膝踵長増加率; 人工乳群で有意に多い 母乳 2.6 ± 0.8 mm/week 人工乳
 3.1 ± 0.8 mm/week $p < 0.01$

皮膚厚の和; 人工乳群で有意に多い 母乳 0.86 ± 0.40 mm/week 人工乳
 1.23 ± 0.42 mm/week $p < 0.001$

全量経口摂取可能日齢、頭囲に有意差なし

酸素使用期間; 母乳群で有意に短い 母乳 19 ± 21 日 人工乳 33 ± 41 日 $p = 0.02$

NEC 母乳群で有意に少ない 母乳 1.6% (1/62) 人工乳 13% (6/46) $p < 0.01$

遅発性敗血症; 母乳群で有意に少ない 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 母乳群で有意に少ない 母乳 0.5 ± 0.9 回/児あたり 人工乳 1.2 ± 1.7 回/
児あたり $p < 0.01$

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あり($r = -0.26$ $p = 0.007$)

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なし($r = -0.02$ $p = 0.80$)

死亡、人工呼吸期間、サーファクタント使用、BPD、PDA、IVH 有意差なし

長期発育・発達予後に関する検討なし

結論

母乳栄養群において、full feeding に早く到達する。また、NEC・遅発性敗血症の頻度が少ない。その一方で、体重増加・身長増加はやや少ない。

母乳群で酸素使用期間が短い、母体ステロイドの影響を受けていると考えられる。

入院期間が短い・肌と肌のふれあい・面会回数・面会時間が多いのは、母の教育歴の影響を受けている可能性がある。

コメント

研究デザインが、RCT のための母集団をコホートとして別の方法で比較検討している

出生前ステロイドが母乳群でやや多く、多少の影響を受けている可能性あり

肌と肌のふれあい・面会回数・面会時間は母乳栄養によるだけではなく、母の教育期間の差などの影響を受けていると考えられる。これと入院期間には相関がないと記載されている。

母乳群は人工乳群にくらべて早期退院しており、退院時体重に有意差があると考えられる。有意差はあるものの、母乳群も体重としては必要十分と考えてよいか。頭囲には有意差なし。

署名

山口直人

Clinical Question.25

英語タイトル

Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants.

著者名

Bombell S, McGuire W.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD000504.

日本語タイトル

極低出生体重児における早期からの経腸栄養

目的

生後早期より経腸栄養を開始することと絶食にすることの、feed tolerance, 発育・発達, NEC の罹患率, 死亡率, の点における影響を調べる

研究デザイン

システマティック・レビューとメタ分析

セッティング

北米・欧州の研究 8 編 ほとんどが単施設研究 全 754 例 ほとんど AGA の VLBW

SGA・先天奇形は除外

対象患者

出生体重 1500g 未満、あるいは在胎 32 週未満の新生児

暴露要因(介入・危険因子)

- ・ 早期からの経腸栄養; 生後4日以内に 24ml/kg/day 未満の量で開始し、生後1週間程度まで続ける 対 生後少なくとも1週間は絶食
- ・ 両群は同じ種類の栄養(母乳 or 人工乳)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム:

- ・feed tolerance: 経腸栄養確立・経静脈栄養離脱までの期間
- ・壊死性腸炎(NEC)発生

[2] 2 次アウトカム:

- ・総退院前死亡
- ・発育・神経学的発達
- ・重症全身感染症(敗血症・髄膜炎など)
- ・光線療法の期間
- ・入院期間

結果

[1]

- ・経腸栄養確立までの期間 6 編のメタ分析で 2 群間に有意差なし WMD -0.97days [95%信頼区間 -2.47, 0.53] メタ分析に異質性あり $I_2 = 74\%$
- ・NEC 9 論文のメタ分析で 2 群間に有意差なし RR 1.07 [95%信頼区間 0.67, 1.70] RD 0.01 [-0.03, 0.05] メタ分析に異質性なし

[2]

- ・死亡率 5 編のメタ分析で 2 群間に有意差なし RR 0.77 [0.46, 1.30], RD -0.03 [-0.09, 0.03]

・発育

出生体重復帰までの期間: 2 群間に有意差を認めた研究なし. 5 編のメタ分析でも 2 群間に有意差なし WMD -0.01days [95%信頼区間 -0.96, 0.95]

McClure(2000) 生後 6 週間の体重増加率と頭位拡大の平均値は境界域であるが、早期経腸栄養群で有意に高い 体重; 平均差 130g/week[95%信頼区間 1, 250] 頭位; 平均差 0.7cm/week[95%信頼区間 0.1, 1.3]

Mosqueda(2008) trial period における体重増加率; 2 群間に有意差なし 平均差 -7.3g/week[95%信頼区間 -19.2, 4.6]

Saenz de Pipaon(2003) 日齢 21 における出生体重からの体重増加; 2 群間に有意差なし 188g 対 190g

Troche(1995) 日齢 30 までの体重増加; 早期経腸栄養群で有意に多い 224+-125g 対 95+-161g

長期発育予後について検討した論文を見いだせず

- ・神経発達 検討した論文を見いだせず
- ・重症感染症

McClure(2000) 血液培養で証明された敗血症; 早期経腸栄養群で有意に少ない 0.5 対 1.2
Mosqueda(2008) 2 群間に有意差なし RR 1.51 [0.73, 3.16], RD 0.11 [-0.08, 0.30]

- ・光線療法の期間 3 編のメタ分析で 2 群間に有意差なし WMD 0.35days [95%信頼区間

-0.29, 0.99]

・入院期間 4 編のメタ分析で 2 群間に有意差なし WMD -3.8days [95%信頼区間 -12.2, 4.5]

サブグループ解析なし

結論

NEC 発生・死亡において 2 群間の有意差なし

短期的発育予後・感染症において、一部文献で早期経腸栄養群で良い結果が散見される

長期予後に影響があるかどうかは検討不十分である

コメント

ランダム化、盲検化という点でそれぞれの研究に多少の方法的な問題があるとコメントあり

短期栄養予後、感染予防という点で早期経腸栄養群に若干の有利な点がある可能性もあるが、それぞれの施設の現状に即して判断する必要がある。

署名

山口直人

英語タイトル

Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants.

著者名

McGuire W,Bombell S.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst. Rev. 2008 (2):CD001241

日本語タイトル

極低出生体重児における壊死性腸炎(NEC)予防のための、経腸栄養のゆっくりな増量

目的

ゆっくり経腸栄養を増量することの、NEC の罹患率,死亡率,その他の合併症発生率に対する影響を調べる

研究デザイン

システマティックレビューとメタ分析

セッティング

Caple 2004: アメリカ 20ml/kg/day(n=74) vs. 30ml/kg/day(n=84) 全例人工乳

Rayyis 1999: アメリカ 15ml/kg/day(n=98) vs. 35ml/kg/day(n=87) 母乳が 1/3

Salhorra 2004 インド 15ml/kg/day(n=26) vs. 30ml/kg/day(n=27) 全例母乳

対象患者

経腸栄養されている 1500g 未満、あるいは在胎 32 週未満の新生児

暴露要因(介入・危険因子)

- ・増量スピード 24ml/kg/day 対 それ以上の増量スピード
- ・両群は同じ種類の栄養(母乳 or 人工乳)
- ・経腸栄養の開始から5日以内に規定の増量スピードとしている

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム:

- ・NEC 発生(Walsh1986)
- ・全ての新生児死亡,乳児死亡

[2] 2 次アウトカム:

- ・発育 ・神経学的発達
- ・full-feeding に達するまでの期間、経口摂取可能となるまでの期間
- ・feed intolerance
- ・重症全身感染症(敗血症・髄膜炎など)
- ・入院期間

結果

[1]

- ・NEC 3 編のメタ分析で 2 群間に有意差なし typical RR 0.96 [0.48, 1.92] typical RD 0.00 [-0.05, 0.05] メタ分析に異質性なし
- ・死亡率 Rayyis 1999 と Salhotra 2004 のメタ分析で2群間に有意差なし typical RR 1.40 [0.71, 2.80], typical RD 0.03 [-0.03, 0.10]

[2]

- ・発育 Caple 2004: 出生体重に復する平均期間 ゆっくり群で 2 日間長い [1, 3]
Rayyis 1999: 出生体重に復する期間 ゆっくり群で平均 3 日間長い
Salhotra 2004: 出生体重に復する平均期間 ゆっくり群で 5 日間長い
長期の発育予後について検討した論文は見いだせず
- ・神経発達 検討した論文を見いだせず
- ・full-feeding 到達までの期間
Caple 2004: ゆっくり群で 3 日間長い [2, 3]
Rayyis 1999: ゆっくり群で平均 4 日間長い
Salhotra 2004: ゆっくり群で 4.8 日間長い
- ・全量経口摂取できるまでの期間 検討した論文は見いだせず
- ・feed-intolerance Salhotra 2004 で2群間に有意差なし typical RR 1.26 [0.80, 1.99]
- ・重症全身感染症 検討した論文は見いだせず
- ・入院期間 Caple 2004 と Rayyis 1999 それぞれで2群間に有意差なし