

### 結論

AGA,SGA の双方で、また母乳,人工乳の双方で、NEC 発生、死亡率に差を認めないが、短期的体重増加は 30-35ml/kg/day で増量した群の方がよい。

### コメント

それぞれの論文の手法的な質はおおむね良好である。二重盲検化できていないが、NEC のレントゲンの読影は現場スタッフには隠された。

Caple 2004 は 1000-2000g(ほとんど<1500g)の AGA, Rayyis 1999 は<1500g, Salhotra 2004は<1250gで、90%がSGAであり、栄養の内容も含めて、対象に差を認める。短期的な体重増加をどれほどのメリットと捉えるかは環境により異なるであろう。

### 署名

山口直人

---

### 英語タイトル

Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants.

### 著者名

Bombell S, McGuire W.

### 雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD001970.

### 日本語タイトル

極低出生体重児における壊死性腸炎予防のために、経腸栄養増量開始を遅延させる

### 目的

経腸栄養増量開始を遅らせることにより、VLBWにおける 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

Davey (1994): n=62 臍カテの入った極低出生体重児(VLBW) 日齢 1 から 対 臍カテ抜去後(平均 5 日) USA

Khayata (1987: n=12 生後 96 時間以内 対 日齢 10 以降

Ostertag (1986: n=41 日齢 1 対 日齢 7

全体の 1/3 が超低出生体重児(ELBW)

### 対象患者

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)

- ・経腸栄養の増量開始を日齢4以上以降 対 それよりも早くから
- ・両群は同じ種類の栄養(母乳 or 人工乳)
- ・early trophic feeding に 24ml/kg/hr か 1ml/kg/hr の増量をもって増量開始とする

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

#### [1] 1次アウトカム:

- ・壊死性腸炎(NEC)発症 (Walsh1986)
- ・全ての新生児死亡,退院前死亡

#### [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、全量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 1.27 [95%信頼区間 0.54, 3.00] typical RD 0.04 [95%信頼区間-0.10, 0.18] メタ分析に異質性なし
- ・死亡率 Davey (1994)と Ostertag (1986)のメタ分析で 2 群間に有意差なし typical RR 0.31 [95%信頼区間 0.01, 7.38], typical RD -0.03 [95%信頼区間-0.12. 0.05]

#### [2]

- ・発育 Davey (1994): 出生体重に復する期間 両群で有意差なし(平均 13 日)  
Khayata (1987): 生後最初の 6 週における体重増加率に有意差なし 平均差 -1.00g/kg/week [95%信頼区間-127.4. 125.4]  
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  
Davey (1994): 2 群間に有意差なし 平均 19 対 22.5 日  
ただし、経静脈栄養期間は早期群で短い 13 日 対 30 日
- ・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 Davey (1994)で 2 群間に有意差なし typical RR 1.26 [95%信頼区間 0.80, 1.99]
- ・重症全身感染症 Davey (1994)で「敗血症の評価」を必要とした児が遅延群で有意に多い 17% 対 52%
- ・入院期間 Davey (1994)でそれぞれで 2 群間に有意差なし 60 日 対 47 日

### 結論

NEC 発生、死亡率に差を認めない。経腸栄養の増量開始を遅延させた群では経静脈栄養期間

が長くなる可能性、感染症を疑わせるエピソードの増加の可能性が指摘されている。

#### コメント

3 編のうち、ランダム化の種類が書かれたものは 1 編、しかも封筒法。ドロップアウトは多くない。質が高い RCT とは言い難いものが多く含まれている。

Davey (1994) の対象は 2000g 未満であるが、80% が VLBW で在胎週数は 28.5+-3 週であり、良好といえる。輸液期間と感染「疑い」の有意差を自己の状況と鑑みて適応する必要あり。

#### 署名

山口直人

---

## Clinical Question.26

#### 英語タイトル

Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birth weight infants.

#### 著者名

Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA.

#### 雑誌名, 巻: 頁

Arch Dis Child 1997;77:F4-F11

#### 日本語タイトル

極低出生体重児の積極的栄養法のランダム化比較試験

#### 目的

栄養学的な介入が極低出生体重児の予後を改善するかどうかを検討すること

#### 研究デザイン

ランダム化比較試験

#### セッティング

イギリスの単一施設。研究機関は 1990-1992 年。

#### 対象患者

出生体重 1200g 未満または出生体重 1200-1499g で生後 24 時間以内に人工換気を必要とした児 125 名。

#### 暴露要因(介入・危険因子)

通常群(コントロール群)

・アメリカ小児科学会の推奨に沿うように、当時の NICU の方針に従って経静脈的、経腸的に栄養された。

- ・水分投与量: 60-80ml/kg/日から開始し、日齢 6 までに 150-180ml/kg/日まで増量。
- ・炭水化物: 4.2-5.5 mg/kg/分から開始し、日齢 7 までに最大 10-12 mg/kg/日まで増量。  
高血糖(血糖値>198 mg/dl 以上かつ、尿糖 3+以上または 990 mg/dl 以上)の場合にはブドウ糖液を 10%から 5%へと制限した。高血糖が改善(血糖値 72-144 mg/dl で尿糖院生)になればブドウ糖液を 7.5%を経て 10%へと変更した。
- ・アミノ酸: 日齢 3 から 1 g/kg/日で開始し、0.5 g/kg/日ずつ 2.5 g/kg/日まで増量。説明のつかない代謝性アシドーシスや尿素窒素値 16.8 mg/dl 以上の場合は減量され、経腸栄養が摂取量の 67%に達したときには中止された。
- ・脂肪: 日齢 5 に 0.5 g/kg/日から開始し、最大 2 g/kg/日まで増量した。高脂血症(中性脂肪値 >1.9 mmol/l)、高コレステロール血症(総コレステロール値 >4.9 mmol/l)の時には減量し、敗血症、高ビリルビン血症の時、経腸栄養が摂取量の 50%に達したときに中止した。
- ・ミネラル: 日齢 2 から開始。
- ・脂溶性ビタミン: 脂肪製剤に添加して投与。
- ・水溶性ビタミン: 日齢 5 から投与。
- ・経腸栄養: 母乳優先で、ない場合は母の許可により早産児用ミルク。臨床的に安定してから開始。呼吸状態の悪化または腹部膨満があれば中止。カロリー添加を 1 kcal/ml まで行った。

#### 介入群

- ・水分投与量: コントロール群と同様。
- ・炭水化物: 4.2-5.5 mg/kg/分で開始し、末梢静脈ラインではブドウ糖 12.5%まで、中心静脈ラインでは 15%まで許容。10%ブドウ糖でも持続する高血糖に対しては 0.05 U/kg/時でインスリン持続静注を開始。
- ・アミノ酸: 生後 12 時間から 0.5 g/kg/日で開始。0.5 g/kg/日ずつ増量し、エネルギー摂取 <80 kcal/kg/日のときは 2.5 g/kg/日まで、>80 kcal/kg/日のときは 3.5 g/kg/日まで増量。
- ・脂肪: 日齢 2 から 0.5 g/kg/日で開始し、0.5 g/kg/日ずつ 3.5 g/kg/日まで増量。感染症や高ビリルビン血症のときには 1 g/kg/日まで減量。
- ・ミネラル、ビタミン: コントロール群と同様。
- ・経腸栄養: 日齢 1 から臨床状態にかかわらず、0.5 ml/時で開始。腹部膨満があればグリセリン浣腸を施行。腹部膨満の持続や壊死性腸炎のときには中止。
- ・経静脈栄養は経腸栄養が確率するまで施行。

#### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

入院中の体重、身長、頭囲、高血糖、高脂血症、高コレステロール血症、壊死性腸炎、慢性肺疾患(日齢 28 での酸素)、気管支肺異形性症(日齢 28 での酸素+典型的レントゲン所見)、胆汁鬱滞、未熟児骨減少症、敗血症

## 結果

64 名が介入群、61 名がコントロール群に割り付けられた。

臨床的背景は、介入群で呼吸窮迫症候群の合併率が高い傾向にあり、clinical risk index for babies (CRIB) score が有意に高かった(6 対 4)。

死亡率は 2 群間で有意差はみられなかった(23.4 % 対 24.6%)。

高血糖、高脂血症、高コレステロール血症の発症率に 2 群間で有意差はみられなかった。

最大体重減少率は介入群がコントロール群に比較して、有意に少なかった(5.1% vs 8.4%,  $P < 0.05$ )。出生体重復帰期間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,  $P < 0.001$ )。CRIB score, 在胎週数、出生体重を交絡因子として補正すると、死亡を含む退院時の計測値が 10 パーセンタ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 0.4, 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。

また、同様に補正すると、壊死性腸炎、慢性肺疾患、気管支肺異形成症、胆汁鬱滞、未熟児骨減少症の発症率に有意差はみられなかったが、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])。

## 結論

極低出生体重児に対する積極的な栄養法は、臨床的または生化学的合併症を増加させることなく短期的発育を改善させることができる。しかし、積極的な栄養法により呼吸器疾患の減少はみられなかった。

## コメント

出生体重 1000g 未満と small for gestational age について層別化したうえで、封筒法でランダム化割り付けした。

介入の実施者には盲検化はできなかったが、生化学検査、レントゲン検査の評価者には盲検化してあった。

長期的な発育、発達への影響についてはこの研究では検討されず、フォロー中とのこと。

## 署名

田村明子

---

## 英語タイトル

Amino acid administration to premature infants directly after birth.

## 著者名

Braake FWJ, van den Akker CHP, Wattimena DJL, Hujimans JGM, van Goudoever JB.

## 雑誌名, 巻:頁

J Pediatr 2005; 147:457-61

### 日本語タイトル

早産児への出生直後からのアミノ酸投与

### 目的

極低出生体重児に出生直後からやや多量のアミノ酸を投与することの安全性と効果を検討すること

### 研究デザイン

ランダム化比較試験

### セッティング

オランダの単一施設。研究期間は 2003-2004 年。

### 対象患者

出生体重 1500g 以下の児。

### 暴露要因(介入・危険因子)

#### 介入群

・アミノ酸:日齢 0 から 3 まで 2.4 g/kg/日投与

#### コントロール群

・アミノ酸:日齢 0 から 3 までそれぞれ 0, 1.2, 2.4, 2.4 g/kg/日投与

#### 両群に共通

・ブドウ糖:日齢 0 から 3 までそれぞれ 5.5, 5.6, 5.7, 7.1 mg/kg/分投与

・脂肪:日齢 0 から 3 までそれぞれ 0, 1.4, 2.8, 2.8 g/kg/日投与

・日齢 3 以降はすべての栄養管理は主治医に任せられた。

・経腸栄養:日齢 2-3 から 1 ml を 1 日 6-12 回投与しその後増量

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

窒素平衡、出生体重復帰期間、重炭酸、血糖、BUN、血清アミノ酸濃度

### 結果

135 名が対象となり、介入群に 66 名、コントロール群に 69 名が割り付けられた。

介入群は有意に出生前ステロイド投与を受けた例が多かった(82 vs 61 %,  $P=0.017$ )。出生後の非蛋白カロリー摂取量は日齢 5 で介入群でコントロール群より有意に多かった( $68\pm 14$  vs  $63\pm 14$  kcal/kg/日,  $P=0.033$ )が、そのほかの日齢で有意差はなかった。

日齢 2 の BE は介入群がコントロール群に比較して有意に低かった( $-5.7\pm 2.4$  vs  $-4.4\pm 2.4$  mmol/L,  $P<0.05$ )。生後 12 時間の重炭酸は介入群がコントロール群に比較して有意に低かった( $20.5\pm 2.6$  vs  $21.5\pm 2.6$  mmol/L,  $P<0.05$ )。日齢 2 に血糖値は介入群がコントロール群より有意に低かった( $79\pm 34$  vs  $95\pm 38$  mg/dl,  $P<0.05$ )。日齢 2,4,6 とも BUN は介入群がコントロール群より有意に高かった(日齢 2,  $27.0\pm 7.8$  vs  $16.7\pm 5.2$  mg/dl,  $P<0.05$ )。日齢 4 の血清アミノ酸濃度は 2 群間で有意差はなかった。

日齢 2,4 とも窒素排泄量は介入群がコントロール群より有意に多く、介入群、コントロール群とも

日齢2,4の窒素排泄量は有意に変化しなかった。窒素平衡は、日齢2では介入群がコントロール群より有意に多かったが、日齢4では介入群がコントロール群より有意に少なかった。

出生体重復帰期間は2群間で有意差はなかった(中央値 8 vs 10, P=0.286)。

#### 結論

極低出生体重児に対するアミノ酸の多量投与は出生直後から安全に投与することができ、同化状態とする。

#### コメント

ランダム化の方法について記載なし。

盲検化はされていない。

ITT 解析されていた。

発育に関する検討は出生体重復帰期間のみで有意差なし。

#### 署名

田村明子

---

#### 英語タイトル

Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants.

#### 著者名

Simmer K, Rao SC.

#### 雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD005256

#### 日本語タイトル

経静脈栄養を受けている早産児への脂肪の早期投与

#### 目的

経静脈栄養を受けている早産児において、早期(日齢 5 未満)の脂肪投与が発育および、慢性肺疾患または死亡の危険性に及ぼす影響を評価すること。

また、脂肪の早期投与が、呼吸補助期間、酸素投与期間、在宅酸素の必要性、気胸、肺出血、間質性肺気腫を含む呼吸器疾患、stage 2 以上の壊死性腸炎、未熟児網膜症、動脈管開存症、敗血症、脳室内出血、臨床的に有意な血小板減少、有意な黄疸に及ぼす影響を評価すること。

また、30 週未満と 30 週以上とでサブグループ分析を行う。

#### 研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

#### セッティング

イギリス(3 編)、アメリカ(2 編)でいずれも単一施設、発行年は 1988-1996 年

#### 対象患者

経静脈栄養を必要とする在胎 37 週未満で出生した日齢 5 未満の早産児

### 暴露要因(介入・危険因子)

日齢 5 までに脂肪を投与開始した群を、脂肪を投与しないか日齢 5 以降に投与開始した群と比較した。

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

#### 一次アウトカム

- ・身体発育: 出生体重に復した日齢、入院中の体重増加率(g/kg/日)。
- ・死亡: 退院前あるいは日齢 28 以内での死亡。
- ・慢性肺疾患: 日齢 28 以降も酸素または他の呼吸補助を必要とする。

#### 二次アウトカム

- ・呼吸補助期間(日)。
- ・酸素投与期間(日)。
- ・在宅酸素の必要性。
- ・透光試験または胸部レントゲン写真で診断された気胸。
- ・呼吸ケアの変更を必要とするか、不安定な血行動態の原因となった肺出血。
- ・放射線学的に診断された間質性肺気腫。
- ・Bell 分類 stage 2 以上の壊死性腸炎。
- ・ICROP 分類に定義された全ての stage の未熟児網膜症。
- ・超音波検査で診断され、水分制限、利尿剤、インドメタシン/イブプロフェン、外科治療を必要とした症候性動脈管開存症。
- ・敗血症: 血液培養陽性。
- ・脳室内出血: Papile 分類の全 grade および重症(grade 3,4)のみ。
- ・血小板輸血を必要とする臨床的に有意な血小板減少。
- ・光線療法または交換輸血を必要とする有意な黄疸。

### 結果

計 397 症例からなる 5 編の研究を採用してメタ分析した。

#### 対象者

- Alwaidh 1996: 出生体重 1500g 未満
- Brownlee 1993: 出生体重 1750g 未満
- Gilbertson 1991: 出生体重 1500g 未満
- Hammerman 1998: 出生体重 1750g 未満
- Sosenko 1993: 出生体重 600-1000g

#### 介入

- Alwaidh 1996: 早期投与群 日齢 5 から、コントロール群 日齢 14 から
- Brownlee 1993: 早期投与群 生後 36 時間以内、コントロール群 日齢 6 から
- Gilbertson 1991: 早期投与群 日齢 1 から、コントロール群 日齢 8 から



Hammerman 1988: 早期投与群 日齢 3 から、コントロール群 日齢 8 以降から

Sosenko 1993: 早期投与群 生後 12 時間以内、コントロール群 日齢 7 以降から

#### 一次アウトカム

##### 身体発育

・出生体重復帰日齢は 4 編で検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(加重平均差 0.59 日、95%信頼区間[-2.41,3.58])。

・入院中の体重増加(g/日)は 1 編でのみ検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(18.6±7.7 vs 21+9.1 g/日、平均差 -2.40、95%信頼区間[-5.30, 0.50])。

##### 死亡

・退院前の死亡について報告した研究はなかった。

・時期を問わない死亡率は 5 編で検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.04, 95%信頼区間[0.69,1.56])。

・新生児死亡率は 4 編で検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.35, 95%信頼区間[0.78, 2.34]、リスク差 0.05, 95%信頼区間[-0.04, 0.13])。

##### 慢性肺疾患

・慢性肺疾患の発症率は 2 編で検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.10、95%信頼区間[0.81, 1.49]、リスク差 0.04、95%信頼区間[-0.09, 0.17])。

#### 二次アウトカム

・呼吸補助期間は 5 編で検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(加重平均差 0.89 日、95%信頼区間[-8.61, 10.40])が、採用された 2 編の研究間に有意な異質性があるため、注意が必要である。

・酸素投与期間は 4 編で検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(加重平均差 5.50 日、95%信頼区間[-8.22, 19.22])が、採用された 2 編の研究間に有意な異質性があるため、注意が必要である。

・在宅酸素は 1 編(Hammerman 1998)でのみ検討され、コントロール群に比較し、早期投与群で有意に必要性が増加した(早期投与群 7/20vs コントロール群 0/22、リスク比 16.43、95%信頼区間[1.00, 270.41]、リスク差 0.35、95%信頼区間[0.14, 0.56])。

・気胸の発症率は 1 編(Sosenko 1993)でのみ検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 0.54、95%信頼区間[0.21, 1.40]、リスク差 -0.07、95%信頼区間[-0.18, 0.04])。

・肺出血については 1 編(Sosenko 1993)でのみ検討され、出生体重 600-800g のカテゴリーでは、コントロール群に比較して早期投与群で発症率が有意に増加し(11/42vs3/37)、出生体重 801-1000g のカテゴリーでは統計学的有意差を認めなかった(6/28vs4/26)。全ての出生

体重においては、発症率に境界域の統計学的有意差を認めた(リスク比 2.19、95%信頼区間 [0.97, 4.92]、リスク差 0.13、95%信頼区間[0.00, 0.26])。

・間質性肺気腫は1編(Sosenko 1993)でのみ検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 0.99、95%信頼区間[0.45, 2.17]、リスク差 0.00、95%信頼区間[-0.13, 0.12])。

・stage 2 以上の壊死性腸炎について検討した研究はなかった。

・壊死性腸炎全体については3編で検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 0.82、95%信頼区間[0.34, 1.98]、リスク差 -0.02、95%信頼区間[-0.10, 0.06])。

・未熟児網膜症(全stage)は3編で検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.02、95%信頼区間[0.74, 1.41]、リスク差 0.01、95%信頼区間 [-0.12, 0.14])。

・動脈管開存症はレビューの定義に合致するものは検討されていなかったが、3編で検討され、早期投与群でコントロール群より減少する傾向がみられたが、統計学的有意差には達しなかった(リスク比 0.84、95%信頼区間[0.66, 1.06]、リスク差 -0.10、95%信頼区間[-0.23, 0.03])。

・敗血症については定義した敗血症について検討した研究はなく、メタ分析は行わなかった。

・脳室内出血(全stage)の発症率は4編で検討され、早期投与群でコントロール群より減少する傾向がみられたが、統計学的有意差には達しなかった(リスク比 0.74、95%信頼区間[0.53, 1.04]、リスク差 -0.12、95%信頼区間[-0.26, 0.01])。

・grade 3,4 の脳室内出血の発症率は1編でのみ検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 0.37、95%信頼区間[0.08, 1.61]、リスク差 -0.17、95%信頼区間[-0.40, 0.06])。

・血小板輸血を要する血小板減少の発症率について検討した研究はなかった。

・有意な黄疸の発症率については1編でのみ検討され、早期投与群とコントロール群とで統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.14、95%信頼区間[0.47, 2.75]、リスク差 0.05、95%信頼区間[-0.31, 0.41])。

## 結論

脂肪製剤の早期投与は短期的な栄養学的および他の臨床的アウトカムに関して、統計学的に有意な利益も悪影響とも示さなかった。現在得られるデータでは、脂肪製剤の早期(日齢5未満)投与は早産児の短期的な発育や罹患率、死亡率の予防のために推奨することはできない。

## コメント

レビューされた研究の対象は今回の研究の対象 400-1250g にほぼ重なっていた。早期投与群とコントロール群の脂肪投与時期は研究によりまちまちであった。ランダム化の方法は2編では準ランダム化試験だった。介入の盲検化は研究の性質上されていないか記載がなかったアウトカムの盲検化がされていたのは1編のみだった。

在宅酸素は早期投与群がコントロール群より有意に必要性が増加したという結果だった。しかし、検討されていたのは Hammerman 1988 のみで、この研究では他の研究では有意差が出ていない呼吸補助期間、酸素投与期間においても早期投与群がコントロール群より有意に多い結果となっている。他の研究でも検討されていてメタ分析されていれば異なる結果となったかもしれない。

肺出血は出生体重 600-800g のサブグループでのみ、早期投与群がコントロール群より有意に発症率が高いという結果だった。しかし、検討されていたのは Sosenko 1993 のみで、この研究で出生体重 600-800g のサブグループで出生前ステロイド投与に早期投与群とコントロール群で有意差があり(7/42 vs 30/37,  $P < 0.001$ )、このことが結果に影響した可能性がある。

**署名**

田村明子

---

## Clinical Question.27

**英語タイトル**

Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants.

**著者名**

Bell EF, Acarregui MJ.

**雑誌名, 巻:頁**

Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000503.

**日本語タイトル**

早産児疾患および死亡の予防のための水分制限と水分制限なしの比較

**目的**

早産児の出生後体重減少および脱水、PDA、NEC、BPD、頭蓋内出血、死亡のリスクにおける水分投与量の影響を調べること。

**研究デザイン**

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー(封筒法および非盲目臨床試験)

**セッティング**

1980-2000年に発行された5編。研究された国は米国(2編)、英国(1編)、フィンランド(1編)、ドイツ(1編:ドイツ語)であった。全て病院規模による研究であった。

**対象患者**

[1] 在胎 37 週以下の早産児

[2] 出生体重、症例数、水分投与量変更の期間

Bell et al.: 751-2000g、170 人。少なくとも生後 72 時間以前から日齢 30 まで。

Kavvadia et al.: 1500g 以下、168 人。生後 6 時間以内に人工呼吸管理を要した症例に限定し、日齢 7 まで。

Lorenz et al.: 750-1500g、88 人。日齢 5 まで。

Tammela et al.: 1751g未満、100 人。少なくとも生後 24 時間以前から日齢 28 まで。

von Stockhausen et al.: 早産児 56 人(5 人が IPPV、6 人が CPAP 管理)。日齢 3 まで。

**暴露要因(介入・危険因子)**

水分投与量の変更: 水分制限群 vs 水分制限なし群 に割り当て

[1] Bell et al.

- ・ 出生体重 751g~2000g を 250g毎に区切り、日齢 3~30 の水分投与量を決定。
- ・ low-volume 群の水分投与量は、尿量、便中水分量、不感蒸泄量、発育に必要な量により決定。光線療法時は不感蒸泄量が 40~50%増加するため、水分投与量を増加。
- ・ high-volume 群の最低水分投与量 > low-volume 群の最大水分投与量 + 20 ml/kg/day
- ・ 平均水分投与量: high-volume 群  $169 \pm 20$  ml/kg/day vs low-volume 群  $122 \pm 14$  ml/kg/day

[2] Kavvadia et al.

- ・ restricted intake 群の水分投与量は liberal 群より 20-40ml/kg/day 少ない。
- ・ 全体として、restricted intake 群の水分投与量は liberal 群より 11%少なかった。
- ・ restricted intake 群: 日齢 1 40 ml/kg/day、日齢 2 40 - 60 ml/kg/day、日齢 3 70 ml/kg/day、日齢 4 90 ml/kg/day、日齢 5 110 ml/kg/day、日齢 6 130 ml/kg/day、日齢 7 150 ml/kg/day
- ・ liberal 群: 日齢 1 70ml/kg/day、日齢 2 90ml/kg/day、日齢 3 110ml/kg/day、日齢 4 120 日齢 5 140ml/kg/day、日齢 6-7 150ml/kg/day

[3] Lorenz et al.

- ・ restricted water intake 群は、3-5%/day および最大 15%の体重減少まで許容し管理。65-70 ml/kg/day で開始し、日齢 5 で 80 ml/kg/day まで増加。
- ・ liberal water intake 群は、1-2%/day および最大 10%の体重減少まで許容し管理。80 ml/kg/day で開始し、日齢 5 で 140 ml/kg/day まで増加。

[4] Tammla et al.

- ・ dry 群: 日齢 1 50ml/kg/day、日齢 2 60ml/kg/day、日齢 3 70ml/kg/day、日齢 4 80ml/kg/day、日齢 5 90ml/kg/day、日齢 6 100ml/kg/day、日齢 7 120ml/kg/day、以後 150ml/kg/day
- ・ control 群: 日齢 1 80 ml/kg/day、日齢 2 100 ml/kg/day、日齢 3 120 ml/kg/day、日齢 4-7 150 ml/kg/day、以後 200 ml/kg/day

[5] von Stockhausen et al.

- ・ low volume 群: 28 人(平均 2.0 kg、在胎 34.6 週) 60 ml/kg/day
- ・ high volume 群: 28 人(平均 1.9 kg、在胎 34.2 週) 150 ml/kg/day

#### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

水分制限による体重減少率、および脱水、PDA、NEC、BPD、頭蓋内出血、死亡のリスクの増減

#### 結果

##### [1] 体重減少率

計 326 人からなる 3 編をメタ分析した。水分制限により体重減少率は、加重平均差 1.94% of BW, 95%信頼区間[0.82, 3.07]と有意に増加。

##### [2] 脱水

計 258 人からなる 2 編をメタ分析した。水分制限により脱水のリスクはリスク比 2.43, 95%信頼区間[0.71, 8.28]; リスク差 0.04, 95%信頼区間[-0.01, 0.09]と増加傾向はあるが有意差なし。

##### [3] PDA

計 526 人からなる 4 編をメタ分析した。水分制限により PDA 発症のリスクは、リスク比 0.52, 95%信頼区間[0.37, 0.73]; リスク差 -0.14, 95%信頼区間[-0.21, -0.07]; NNT 7。

##### [4] NEC

計 526 人からなる 4 編をメタ分析した。水分制限により NEC 発症のリスクは、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。

##### [5] BPD

計 526 人からなる 4 編をメタ分析した。水分制限により BPD 発症のリスクは、リスク比 0.85, 95%信頼区間[0.63, 1.14]; リスク差 -0.04, 95%信頼区間[-0.11, 0.03]と減少傾向はあるが有意差なし。

##### [6] 頭蓋内出血

計 356 人からなる 3 編をメタ分析した。水分制限により頭蓋内出血発症のリスクは、リスク比 0.74, 95%信頼区間[0.48, 1.14]; リスク差 -0.06, 95%信頼区間[-0.13, 0.02]と減少傾向はあるが有意差なし。

##### [7] 死亡

計 582 人からなる 5 編をメタ分析した。水分制限により死亡のリスクは、リスク比 0.81, 95%信頼区間[0.54, 1.23]; リスク差 -0.03, 95%信頼区間[-0.08, 0.03]と減少傾向はあるが有意差なし。

#### 結論

水分制限により、NEC および PDA 発症のリスクは有意に軽減する。BPD、頭蓋内出血、死亡については有意差を認めなかった。しかし、今回の対象患者に超低出生体重児がほとんど含まれておらず、今後の研究の課題である。

## コメント

水分制限によって PDA および NEC の発症率は有意に低下するが、本研究は、対象患者が在胎 37 週以下の早産児で、超低出生体重児がほとんど含まれておらず、CQ27 の PICO に十分応じている研究とはいえない。研究デザインは封筒法および非盲目臨床試験であり、研究の信頼性は下がる。水分投与量の設定および投与期間が各研究で異なり、水分制限なし群の水分投与量は日本の現状を考えると過剰投与であると思われる。

したがって、NEC 発症予防のために投与水分量の一律の制限の効果の是非を論じるのは困難である。

なお、本研究では消化管穿孔についての検討はなかった。

## 署名

増本健一、三ツ橋偉子

---

## 英語タイトル

Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants.

## 著者名

Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK Jr; NICHD Neonatal Research Network.

## 雑誌名, 巻:頁

Pediatrics. 2009 Jan;123(1):58-66.

## 日本語タイトル

超低出生体重児において、初期の経験的な抗菌薬投与を延長することは壊死性腸炎発生と死亡率の上昇と関係する

## 目的

血培陰性の超低出生体重児における、生後3日間以内に開始された最初の抗菌薬を長く使うことが、壊死性腸炎の発生や死亡と関係していることを調べる

## 研究デザイン

後ろ向きコホート研究

## セッティング

アメリカの三次 NICU 多施設研究 19 施設

## 対象患者

1998 年 1 月から 2001 年 12 月までに出生した出生体重 401-1000g 児(n=5693)。1654 名を除外(生後5日以内の死亡・生後 24 時間以降の入院・分娩時の傷害・早発性敗血症・生後 3 日以内の抗菌薬使用なし) 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。

### 暴露要因(介入・危険因子)

最初の経験的抗菌薬投与:生後3日以内に開始された

抗菌薬初期投与の延長:血液培養陰性かつ生後6日間以上の抗菌薬使用

96%の症例が2剤の抗菌薬を使用されていた。主にABPC+GM。

投与期間の中央値 5日間 施設により3-9.5日間と有意差あり( $p<0.001$ ) 53%が6日間以上の使用

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

壊死性腸炎・死亡

### 結果

背景:

子宮内抗菌薬投与:延長群に有意に多い

在胎週数:延長群で有意に少ない 差は軽微

出生体重 延長群で有意に少ない 差は軽微

### 壊死性腸炎

壊死性腸炎 あり 440名 なし 3594名

-抗菌薬投与期間中央値 あり 6(2-33) なし 5(1-36)  $p<0.001$  有意差あり

-延長投与の症例 あり 58% (255/440) なし 53% (1892/3594)  $p=0.04$

ロジスティック回帰分析

初期抗菌薬投与期間 オッズ比/day 1.07[95%信頼区間 1.04-1.10]  $p<0.001$

6日以上の初期抗菌薬投与 オッズ比 1.21[95%信頼区間 0.98-1.51]  $p=0.08$

長期発育・発達予後に関する検討なし

### 結論

超低出生体重児の生後早期の経験的抗菌薬投与が長いことと壊死性腸炎の発生は有意な関係があったが、症例背景や、実際の差を考慮すると、真に有意な関係かどうかは不明である。

### コメント

nが非常に多いので、少しの差でも有意差ありとなってしまう。

実際の値の差は大きくなく、ORも高くないので、有意差はあるものの、臨床的意義は十分あるとはいえないであろう。

### 署名

山口直人

---

**英語タイトル**

Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants.

**著者名**

Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW.

**雑誌名, 巻:頁**

Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD001146.

**日本語タイトル**

未熟児における慢性肺障害(CLD)を予防するための早期(日齢 8 未満)における出生後ステロイド投与

**目的**

未熟児の慢性肺障害を予防するために出生後早期(日齢 8 未満)に全身ステロイド投与をしたことによる治療の結果を検討する。

**研究デザイン**

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

**セッティング**

1972-2007 年に発行された 28 編。研究された国は米国(12 編)、フィンランド(2 編)、カナダ(1 編)、イタリア 3(編)、イギリス(2 編)、アルゼンチン(1 編)、台湾(2 編)、インド(1 編)、香港(1 編)、イスラエル(1 編)、チリ(1 編)、ドイツ(1 編)。病院規模による研究が 19 編、多施設共同研究が 8 編、システマティック・レビュー 1 編であった。

**対象患者**

人工換気を使用中の慢性肺障害合併のリスクのある早期産児

**暴露要因(介入・危険因子)**

静注又は経口による全身ステロイド投与とコントロール(プラセボ又は無投薬)の比較。

**主なアウトカム評価(エンドポイント)**

死亡率、慢性肺障害発症率(後にステロイド治療を行ったものや、在宅酸素療法を必要としたものを含む)、死亡または慢性肺障害としてまとめた数、抜管困難。初回の入院中に認められた投薬による合併症として、高血糖、高血圧、肺空気漏出、動脈管開存症、重症脳室内出血、傍脳室白質軟化症(PVL)、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔、重症未熟児網膜症、長期予後として、盲目、難聴、脳性麻痺、主要神経学的障害

**結果**

対象は計 3740 人で、RDS を発症した児が大部分であった。

1)慢性肺障害予防の為に、早期ステロイド投与は消化管出血や消化管穿孔を増加させた。しかし、壊死性腸炎は有意差を認めなかった。



消化管出血、1820 人からなる 12 編をメタ分析による。リスク比 1.86, 95%信頼区間[1.35, 2.55] リスク差 0.05, 95%信頼区間 [0.03, 0.08]

消化管穿孔、2523 人からなる 15 編をメタ分析による。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]

壊死性腸炎、3497 人からなる 22 編のメタ分析による。リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.70, 1.08]

2)デキサメサゾンとハイドロコルチゾンのどちらにおいても、消化管出血と消化管穿孔は増加した。

消化管出血は 1729 人からなる 10 編のメタ分析による。リスク比; デキサメサゾン 1.87, 95%信頼区間[1.35, 2.58] リスク差 0.05, 95%信頼区間[0.03, 0.08]

ハイドロコルチゾンは、91 人からなる 2 編のメタ分析による。1.53, 95%信頼区間 [0.27, 8.74]

消化管穿孔、1340 人からなる 9 編のメタ分析による。デキサメサゾンは、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は、583 人からなる 6 編のメタ分析による。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]

## 結論

ステロイドは、抗炎症効果により、慢性肺障害を伴った新生児の炎症を抑制することが出来る。しかし、これによる主要な副反応が存在する。

生後7日以内の児へのステロイド投与により、人工呼吸管理の期間や慢性肺障害の発症を抑制できる。しかし、副反応により、消化管出血、消化管穿孔のリスクを増加させた。以上より、早期のステロイド投与はより慎重に行われるべきと思われた。

## コメント

この論文から、慢性肺障害予防目的や低血圧の治療の為の、生後7日以内の未熟児に対するステロイド投与は、消化管出血および消化管穿孔のリスク因子になり得ると思われた。しかし、この投与により、壊死性腸炎は増加しておらず、壊死性腸炎のリスク因子ではないと考えられる。この時期のステロイド投与は、慎重で有るべきと考えられた。しかし、用量による検討はされておらず、低容量での効果、副反応についてさらなる検討が必要であると思われた。

## 署名

横山岳彦

---

## 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;(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治療効果

**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で動脈管閉鎖率や副作用発症率が変化するかを検討した。

**研究デザイン**

システマティック・レビュー

**セッティング**

イスラエル、シンガポール、イギリス、アメリカ、フィンランド(各 1 編ずつ)においてランダム化比較試験がなされており、単一施設研究 3 編、多施設研究 2 編であった。研究発行年は 1991～2003 年であった。

**対象患者**

臨床症状、心臓超音波検査所見から 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)**

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。

**主なアウトカム評価(エンドポイント)**

治療後の動脈管開存持続、治療後の動脈管再開存、治療後の再度のインドメタシン療法や動脈管閉鎖術の施行、死亡、人工呼吸管理期間、酸素投与期間、慢性肺疾患、脳室内出血、尿量減少、血清クレアチニン上昇、壊死性腸炎、出血傾向、未熟児網膜症、入院期間、神経学的予後などを評価した。

**結果**

計 431 症例からなる 5 編の研究を採用してメタ分析した。

PDA への効果については治療後の動脈管開存持続(リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.51, 1.33])、治療後の動脈管再開存(リスク比 0.63, 95%信頼区間[0.39, 1.04])、治療後の再度のインドメタシン療法や動脈管閉鎖術の施行(リスク比 0.95, 95%信頼区間[0.67, 1.34])は長期投与群と短期投与群で差異はなかった。

長期投与群は短期投与群と比して、壊死性腸炎(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]; NNH 13, 95%信頼区間[7, 100])の頻度は高かったが、尿量低下(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)、血清クレアチニンの上昇(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)の頻度は低か

った。

新生児死亡(リスク比 1.36, 95%信頼区間[0.86, 2.15])、修正 36 週時の慢性肺疾患(リスク比 4.86, 95%信頼区間[-27.43, 37.03])、脳室内出血(リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.54, 1.28])について 長期投与群と短期投与群で差異はなかった。神経学的後遺症について評価している研究はなかった。

#### 結論

このシステマティック・レビューには、長期投与群が、短期投与群より総投与量が多く設定されている研究と、総投与量が同じで 1 回量が短期投与群より少なく設定されている研究が含まれる。

長期投与群では腎障害が軽減するという結果であったが、尿量減少については 2 編、血清クレアチニンの上昇については 3 編で検討され、いずれも長期投与群は、総投与量が同じで 1 回量が短期投与群より少なく設定されている研究であった。総投与量が多い長期投与群を設定した研究では腎障害について検討されていない。したがって、インドメタシンを 4 回以上投与することが腎障害を軽減するという科学的根拠は十分ではないと考える。

壊死性腸炎は、4 編の研究で検討され、総投与量に関わらず長期投与群で壊死性腸炎の頻度が増加した。長期投与群で壊死性腸炎の頻度が増加し、動脈管閉鎖率、再開存率、手術施行率、慢性肺疾患、脳室内出血、新生児死亡に差を認めなかったことより、インドメタシンを連続 4 回以上投与することは奨められない。

#### コメント

このメタ分析では、NEC 等のアウトカムで異質性を認めている。インドメタシン治療中の経腸栄養について触れているのは、1 編の研究のみであった。

#### 署名

青柳裕之、小谷牧

---

#### 英語タイトル

Morphine analgesia and gastrointestinal morbidity in preterm infants: secondary results from the NEOPAIN trial.

#### 著者名

Menon G, Boyle EM, Bergqvist LL, McIntosh N, Barton BA, Anand KJ.

#### 雑誌名, 巻:頁

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008 Sep;93(5):F362-7.

#### 日本語タイトル

早期産児におけるモルヒネによる鎮痛と消化管合併症:NEOPAIN trial の二次解析

#### 目的

モルヒネ投与が・経腸栄養達成を送らせる・消化管の後天的な合併症を増やす、という仮定を検

証する

### 研究デザイン

多施設共同の二重盲検化ランダム化比較試験

### セッティング

アメリカ・スウェーデン・フランス・イギリスの 16 の NICU

### 対象患者

在胎 23-32 週で出生し、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  
先天奇形・新生児仮死・IUGR・母体オピオイド中毒を除外

### 暴露要因(介入・危険因子)

モルヒネ 100  $\mu$ g/kg を 1 時間以上書けて急速静注

その後在胎週数に応じて、10-30  $\mu$ g/kg/hr で維持投与

対照群にはプラセボ投与

どちらの群も、医学的に必要になった際は open-label なモルヒネをボース投与した

児の状態が悪化しなければ、抜管前か日齢 14 までモルヒネ継続した

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

経腸栄養確立日齢

後天的に起こった重大な消化管病変(NEC・消化管穿孔・消化管の通過障害)

### 結果

背景: 在胎週数・体重・性別など 有意差なし 母体 Mg 投与: プラセボ群で多い

Open-label モルヒネ使用 プラセボ群で有意に多い モルヒネ 45% プラセボ 55%  
p=0.004

経腸栄養確立日齢 プラセボ群で有意に中央値が 3 日早い モルヒネ 20[13-29]日 プラセボ 17[12-26]日 p=0.003

経腸栄養開始日齢 モルヒネ群で有意に 1 日遅い モルヒネ 5[3-8]日 プラセボ 4[2-7]日 p=0.02

重大な消化管病変(NEC・消化管穿孔・消化管の通過障害)に有意差なし P<0.2

### 結論

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病変を増加させない。

### コメント

NEOPAIN trial の二次解析

ITT 解析でも、open-label のモルヒネ投与した人を全てモルヒネ群としても、重大な消化管病変に有意差を認めなかった。

### 署名

山口直人