

投与時期・投与量・投与経路・投与時間において、科学的根拠のある、より有効な投与方法は見出せなかった。投与回数については、4 回以上の連続投与でも効果・予後に差異はなく、壊死性腸炎の発症が増加した

科学的根拠から推奨へ

PDA の治療薬としてはインドメタシンとイブプロフェンが奨められるが、本邦での保険適応はインドメタシンのみであることから、インドメタシンが奨められる。その他の COX 阻害薬(メフェナム酸、スリンダク)については科学的根拠が見いだせず、推奨できない。

インドメタシンの投与方法は、多くの研究で 1 回量 0.1-0.2 mg/kg を採用していることから、現時点では 0.1-0.2 mg/kg /回を 12-24 時間毎投与が奨められる。静注用インドメタシンの添付文書には生後日齢により 0.1-0.25 mg/kg/回の投与方法が記載されているが、0.25 mg/kg/回の研究は少なく、0.2 mg/kg/回以下を推奨とした。

1 回の静注時間についての質の高い科学的根拠は見出せなかった。しかし、エコー所見のみではあるが、急速静注療法では脳・上腸間膜動脈等の血流が低下する報告があり、臓器血流が大きく変化する可能性がある。したがって、インドメタシンの静注療法について、急速静注は奨められない。投与回数は、12-24 時間間隔で連続 4 回以上投与しても効果に差異はなく、壊死性腸炎の発症が増加するため、12-24 時間間隔の連続投与は 3 回までが奨められる。

参考文献

1. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD003481.
2. Peckham GJ, Miettinen OS, Ellison RC, Kraybill EN, Gersony WM, Zierler S, Nadas AS. Clinical course to 1 year of age in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a multicenter randomized trial of indomethacin. *J Pediatr*. 1984 Aug;105(2):285-91.
3. Merritt TA, Harris JP, Roghmann K, Wood B, Campanella V, Alexson C, Manning J, Shapiro DL. Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial. *J Pediatr*. 1981 Aug;99(2):281-6.
4. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 2001 Feb;138(2):205-11.

5. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr.* 1983 Jun;102(6):895-906.
6. Görk AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD006071.
7. 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 Apr 18;(2):CD003480.

4.2.3) 治療的インドメタシン投与におけるモニタリング

Clinical Question.21

未熟児動脈管開存症において、インドメタシンの使用中に観察すべき臨床症状、検査異常は何か？

推奨

[推奨 31]

症候性動脈管開存症に対するインドメタシン投与時には、投与回数を問わず少なくとも尿量、血糖値、血清ナトリウム値、血清クレアチニン値はモニタリングすることを奨める。

【推奨グレード B】

[推奨 32]

未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与時には投与回数を問わず壊死性腸炎・消化管穿孔の腹部膨満・血便・胆汁様胃液吸引・腹壁色の変化などの症状や超音波検査・X線写真での腸管壁内ガス像・門脈内ガス像・腹腔内遊離ガス像などの所見を注意して観察すべきである。

【推奨グレード C】

背景

未熟児動脈管開存症にはシクロオキシゲナーゼ阻害薬であるインドメタシンが投与されている。しかしシクロオキシゲナーゼ阻害薬には腎機能障害や出血傾向、低血糖、敗血症などの副作用があるため、治療的インドメタシン投与時に観察すべき臨床症状、検査異常は何であるかを検討した。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、6 編を検討の対象とした。

1. 治療的インドメタシン投与 VS コントロール

5 編のランダム化比較検討試験を検討対象とした⁽¹⁾⁻⁽⁵⁾。インドメタシン投与群は投与後の尿量が有意に減少し⁽¹⁾⁻⁽³⁾、投与後 12-24 時間での血清ナトリウムが有意に低下した⁽²⁾⁽³⁾。治療開始 24 時間、48 時間で血糖値の低下が有意にみられ、40 mg/dl 以下になった症例もあった⁽³⁾。しかし壊死性腸炎、敗血症、頭蓋内出血には有意差を認めなかった。

2. インドメタシン使用の prolonged 群 VS short 群

1 編のシステマティック・レビューを検討対象とした⁽⁶⁾。Prolonged 群(連続 4 回以上使用)では壊死性腸炎(リスク比 1.87, 95%信頼区間[1.07, 3.27])の頻度が有意に高く、尿量減少(リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.13, 0.6])、血清クレアチニン値の上昇(リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.33, 0.77])の頻度は有意に低かった。

科学的根拠のまとめ

症候性未熟児動脈管開存症に対する治療的インドメタシン投与時には尿量減少、血清ナトリウム値の低下、血糖値の低下がみられる。

科学的根拠から推奨へ

治療的投与におけるインドメタシンに関する検討では、症例数も少なくランダム化も曖昧な文献がほとんどであり質の高い科学的根拠は見出せなかった。

インドメタシン投与方法に関しては 1 回投与量が少なく、投与間隔が長いほうが腎障害を軽減できるが、重篤な副作用として壊死性腸炎の危険性が高まる。壊死性腸炎は、連続 4 回以上の投与で有意に増加するが、投与回数が少なくても発症しうる重篤な副作用と判断し、推奨に記載した。

以上より未熟児 PDA の治療的インドメタシン投与時は、尿量、血清クレアチニン、血清ナトリウム、血糖、壊死性腸炎の兆候は少なくとも注意深くモニタリングすべきである。

参考文献

1. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 2001 Feb;138(2):205-11.
2. Betkerur MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS. Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics.* 1981 Jul;68(1):99-102.
3. 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 Jan;98(1):137-45.
4. Yeh TF, Raval D, Lilien LD, Srinivasan G, Pildes RS. Decreased plasma glucose following indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Pharmacol (New York).* 1982;2(3):171-7.

5. Rudd P, Montanez P, Hallidie-Smith K, Silverman M. Indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: double blind trial. *Arch Dis Child*. 1983 Apr;58(4):267-70.
6. 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 Apr 18;(2):CD003480.

4.3) 未熟児動脈管開存症の外科治療

4.3.1) 外科治療の基準

Clinical Question.22

未熟児動脈管開存症においてより効果的な外科治療の基準(臨床症状、検査所見)は何か？

推奨

[推奨 33]

未熟児動脈管開存症において、循環、呼吸、栄養状態、腎機能、胸腹部 X 線および超音波検査所見などを指標とし、①経過観察、②内科的治療(水分制限、インドメタシン投与など)の禁忌・効果・副作用、③施設毎の手術の経験・問題点を、継続的に比較し手術適応の決定を奨める。

【推奨グレード C】

[推奨 34]

未熟児動脈管開存症による心不全があり、壊死性腸炎や腎不全を合併した状況では、施設毎の手術に関わる総合的リスクを考慮した上で、迅速に手術決定することを奨める。

【推奨グレード C】

背景

未熟児動脈管開存症の治療には、シクロオキシゲナーゼ阻害薬を中心とした内科的治療と手術がある。内科的治療の不成功例または適応外となった症例に手術を行うことが一般的となっているが、手術の適応は施設間で差が大きく、臨床症状や検査所見から得られる、より効果的な手術の基準は不明である。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味を加えた結果、Clinical question(CQ)に合致した質の高い臨床研究はなかった。その上で、コホート研究についても追加検索を行い、下記の検討を加えた。

1.術前の前大脳動脈血流パターン

- 1 編の前向きコホート研究⁽¹⁾により検討され、症候性動脈管開存症を有する症例の動脈管

閉鎖前の前大脳動脈のドプラ血流パターンから算出する Resistance index (RI:(収縮期血流速度-拡張期血流速度)/収縮期血流速度)が 0.8 未満の群と、0.8 以上の群で比較し、0.8 以上の群にのみ重症頭蓋内出血の合併がみられたが、症例数が少なく、有意差は認めなかった(0/8 人 vs 4/32 人, $p=0.44$)。

2.手術施行日齢

1 編の後ろ向きコホート研究⁽²⁾により検討された。手術施行日齢を日齢 21 未満と日齢 21 以降の群で比較検討した。手術施行日齢 21 未満の群で有意に術後 24 時間の投与酸素濃度が低く(21% vs 28%, $p<0.05$)、抜管日齢が早かった(日齢 10 vs 日齢 35, $p<0.001$)が、気管支肺異形成の合併率(7/30 人 vs 6/28 人)に有意差は認めなかった。手術施行日齢 21 未満の群で有意に経腸栄養の確立が早く(日齢 37.5 vs 日齢 57, $p<0.001$)、修正 36 週の時点での体重が大きかった(1800g vs 1607g)。しかし、死亡率については有意差がなく、壊死性腸炎、頭蓋内出血、神経学的長期予後については検討がされていなかった。

科学的根拠のまとめ

術前の前大脳動脈血流の RI が 0.8 を超えると頭蓋内出血の合併が増加するとは言えなかった。また、手術施行日齢が 21 未満であると、経腸栄養の確立が早く、体重増加が早くなるが、気管支肺異形成、死亡を少なくするとは言えず、壊死性腸炎、頭蓋内出血、神経学的長期予後についてはデータが見出せなかった。それ以外の指標または治療方針が予後に及ぼす影響について、質の高い科学的根拠は見出せなかった。

科学的根拠から推奨へ

現在のところ、未熟児動脈管開存症の手術基準に関して質の高い科学的根拠は見出せなかった。手術適応の決定には、当該施設の治療成績が不可欠のため、施設毎で検討することが必要であり、上記の科学的根拠とく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、一般的に未熟児動脈管開存症の重症度の指標と考えられている所見を推奨に挙げ、手術基準の指標として推奨した。また手術の時機を逸するべきではないと一般に考えられている状態も推奨に挙げ、迅速に手術を検討するよう推奨した。

CQ の性質上、ランダム化比較試験から推奨を導き出すのは困難であり、今後は観察研究も含めて検討することが必要と考える。

参考文献

1. Jim WT, Chiu NC, Chen MR, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, Chang JH. Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Ultrasound Med Biol.* 2005 Feb;31(2):197-202.
2. Jaillard S, Larrue B, Rakza T, Magnenant E, Warembourg H, Storme L. Consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jan;81(1):231-4.

4.3.2) インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症の治療の選択

Clinical Question.23

インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症について、経過観察・インドメタシン継続・外科治療で最も効果的な治療は何か？

推奨

[推奨 35]

インドメタシン抵抗性の晩期未熟児動脈管開存症および再開存例に対し、科学的根拠のある治療方法はない。よって以下の項目について検討を行い、方針を決定することを奨める。

【推奨グレードC】

- ・ 治療介入の必要性は肺血流量の増加、体血流量の減少、心不全の重症度を評価する。
- ・ 方針は、①経過観察、②シクロオキシゲナーゼ阻害薬の継続、③動脈管閉鎖術のいずれかを選択する。
- ・ 肺血流量増加による呼吸障害、水分制限を必要とする心不全、体血流量減少による乏尿や腎機能異常などの症状を認めない場合は慎重な経過観察を奨める。
- ・ 肺血流量増加のため呼吸管理を必要とする場合、心不全のため水分制限を必要とする場合、体血流量減少のため乏尿ならびに腎機能異常を認める場合において、シクロオキシゲナーゼ阻害薬の使用により副作用を生じる場合は速やかに動脈管閉鎖術を決定することを奨める。

背景

インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症や再開存症例に対する治療方針は施設間により異なり、①経過観察、②インドメタシンなどのシクロオキシゲナーゼ阻害薬投与による治療の継続、③手術がある。しかし、これらの治療の選択基準、介入の指標について明確な根拠はなく、また、この3群間での治療成績や予後は明らかでない。これらの中でインドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症や再開存症例に対する最良な治療方針は何かを検討した。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、Clinical Question(CQ)に合致した質の高い臨床研究はなかった。

その上で、動脈管に対する内科的治療ないし手術に関して検討された1編のシステマティック・レビューを抽出した。内科的治療(水分制限、利尿薬、ジゴキシン)を行っても閉鎖が得られなかった動脈管に対し、動脈管閉鎖術とインドメタシン投与での比較検討が行われていた。

1.動脈管閉鎖術 VS インドメタシン投与

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]、未熟児網膜症:リスク比 3.80, 95%信頼区間 [1.12, 12.93])。

2.動脈管閉鎖術 VS 経過観察

検討対象研究は見いだせなかった。

3.インドメタシン VS 経過観察

検討対象研究は見いだせなかった。

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見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

1.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

2.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。
- ・手術可能な施設に限られている。

3.まとめ

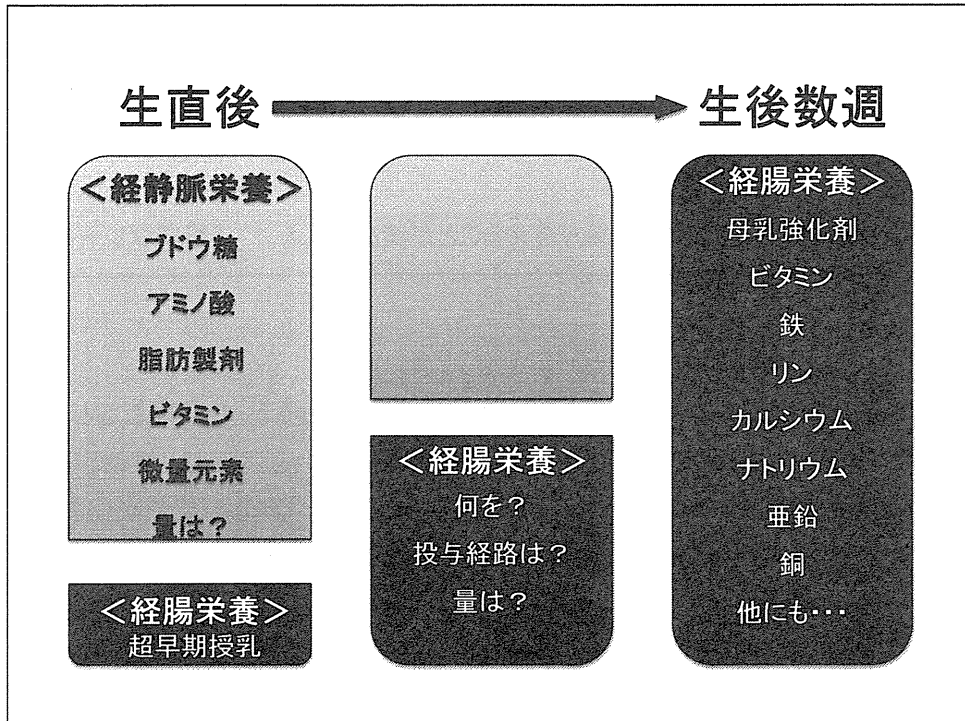
肺血流量増加、体血流量減少および心不全の重症度を、臨床症状や胸部単純レントゲン写真、エコー所見、血液検査から判定する。症状や異常所見のない場合は治療を行うよりも慎重な経過観察を行うことを奨める。症状があり、インドメタシンの効果に乏しい場合や副作用を認める場合は手術を選択する。

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

<早産児の栄養管理のフローチャート>



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

[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 名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) vs 人工乳 47.2%(42/89) $p=0.01$
- ・複数合併の感染症:母乳群 3.3% vs 人工乳 8.0% $p=0.009$
- ・敗血症/髄膜炎:母乳群 19.5%(24/123) vs 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、出生体重復帰日数、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(早産児用)人工乳群 41 名を比較した。背景の在胎週数、出生体重、性別に有意差なかった。

母乳群では、入院期間が有意に短く(母乳 73±19 日 vs 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 vs 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) vs 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) vs 人工乳 48%(22/46), p=0.07, 母乳 0.3±0.5 回/児あたり vs 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 vs 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 vs 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)vs 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 vs 人工乳 26±6g/kg/day, p<0.01)、2kg 達成日数が有意に早く(母乳 59±13 日 vs 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 vs 人工乳 1.00±0.26cm/week, p<0.001)。

全量経口摂取可能日数、頭囲増加率、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 vs 人工乳 12.9±1.5 年, p=0.03)。

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。

早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.
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.

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

[推奨 37]

全身状態や消化管運動の評価に基づき、生後早期(生後4日以内)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】

[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(生後4日以内)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

1.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未滿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。

2.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

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)から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 vs 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% vs 遅延群 52%)が報告されていた。

科学的根拠のまとめ

1. 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。

2. 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

経腸栄養を急速に増量すること(30-35ml/kg/day)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で、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

1. 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。

2. 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 Rev. 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 (early 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

[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

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、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/日に達した日数の中央値は12日であった。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。

1.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名であった。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0.5g/kg/日で開始し3.5g/kg/日まで増量、脂肪は日齢1から0.5g/kg/日で開始し3.5g/kg/日まで増量、経腸栄養は日齢0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2から1.0g/kg/日で開始し、2.5g/kg/日まで増量、脂肪は日齢4から0.5g/kg/日で開始し2g/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。