

6.2) 抗真菌薬の使用

Clinical Question.30

新生児への生後早期の抗真菌剤投与は、短期予後(死亡率、感染症発症率など)、長期予後(1歳6ヶ月時の神経学的予後など)の改善に効果的か?より効果的な投与方法(抗真菌剤の選択、投与量、投与経路)は何か?

推奨

[仮推奨 48]

深在性真菌感染予防のために、予防的抗真菌薬投与は一律には奨められない。

【推奨グレード A】

ただし真菌感染のリスク因子(広域スペクトラムの抗菌薬の使用、長期の経静脈栄養、母体培養も含むカンジダのコロニー形成例)を持つ児には使用を考慮しても良い。

【推奨グレード C】

[仮推奨 49]

予防的抗真菌薬投与期間は、経腸栄養が確立し輸液を中止するまで、もしくは生後4週間程度とすることが奨められる。

【推奨グレード C】

[仮推奨 50]

予防的抗真菌薬の選択において、より奨められる抗真菌薬の根拠はない。ただし予防的抗真菌薬投与が必要な場合、使用実績の多いフルコナゾール静脈内投与を奨める。

【推奨グレード C】

[仮推奨 51]

深在性真菌感染予防のために、予防的フルコナゾール投与を行う場合、1回投与量3-6mg/kg、48時間毎(生後2週間以内は72時間毎も可)の投与を奨める。ただし、3mg/kgと6mg/kgの投与量に効果の違いはない。

【推奨グレード C】

背景

深在性真菌感染症は、早産児において、死亡の原因ともなりうる重篤な疾患の一つであるが、特徴的な臨床症状に乏しく、また検査でも探知しづらいため、早期診断が困難なことが多い。そのため、深在性真菌感染症を減少させる目的で、予防的抗真菌薬投与がいくつかの施設において行われている。しかし、死亡率や長期予後は改善するのか、どの薬剤がより効果的か、より効果的な投与量や投与方法は何か、などの検討は十分になされていない。

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、4 編の研究を採用して検討した。

< 予防的抗真菌薬全身投与(フルコナゾール予防投与群) 対 プラセボもしくは投薬なし(コントロール群) >

システマティック・レビューおよび二重盲検ランダム化比較試験(RCT)が各々を1編ずつで検討した。

Clerihew らの研究⁽¹⁾は、システマティック・レビューで、深在性真菌感染を減らす NNT は 11、95%信頼区間[7,33]であった(リスク比 0.48, 95%信頼区間[0.31, 0.73]、リスク差 -0.09, 95%信頼区間[-0.14, -0.03])。しかし、死亡率は 2 群間で有意差を認めなかった。また、フルコナゾール予防投与群は副作用や有害事象を認めず、真菌の耐性化も認めなかった。

Manzoni らの研究⁽²⁾は RCT で、コロニー形成は有意に減少したが、すでにコロニーが形成されている児での深在性真菌感染の発症は減少しなかった。

いずれの検討においても、フルコナゾール予防投与は深在性真菌感染を有意に減少させた。

長期予後に関しては、Clerihew らの研究⁽¹⁾では改善を認めず、Manzoni らの研究⁽²⁾では検討されていなかった。

< 予防的非吸収性抗真菌薬経口投与(ナイスタチンもしくはミコナゾール) 対 プラセボもしくは投薬なし >

Austin らのシステマティック・レビュー⁽³⁾では、予防投与群では真菌感染が有意に減少したが(リスク比 0.19, 95%信頼区間[0.14, 0.27]、リスク差-0.19, 95%信頼区間[-0.22, -0.16]、NNT=5)、死亡率は減少しなかった。ただし、本検討は異質性の高いものであった。副作用、有害事象、真菌の耐性化の検討はなされていなかった。長期予後に関しても検討されていなかった。

< 予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与 対 予防的吸収性抗真菌薬の経口投与 >

ナイスタチン(非吸収性抗真菌薬)群とフルコナゾール(吸収性抗真菌薬)群との比較をおこなったシステマティック・レビューが 2 編^{(1),(3)}と、RCT⁽⁴⁾が 1 編あった。

Clerihew ら、Austin ら⁽¹⁾⁽³⁾はともに同じ研究を対象としていた。深在性真菌感染および死亡率に有意な差は認められなかった。

Violaris らの研究⁽⁴⁾では、有意差をもってナイスタチン群の死亡率が高く(0/38 名 vs 6/42

名:P=0.03)、途中で試験中止となっていた。死因は、敗血症(2名)、壊死性腸炎もしくは消化管穿孔(4名)で、いずれも深在性真菌感染と関係がなかった。その他副作用、有害事象は認めなかった。真菌の耐性化、長期予後に関しては検討されていなかった。

< 異なる予防的抗真菌薬の、全身投与での比較 >

検討された研究はなかった。ただし、治療目的が異なる抗真菌薬の全身投与での比較を行った Clerihew ら⁽⁵⁾のシステマティック・レビューによると、1編、21名を対象としており、アンホテリシン B とフルコナゾールの治療的全身投与した場合の死亡率の比較がなされていた。両者では死亡率に有意差はなかった(リスク比 0.68, 95%信頼区間[0.20, 2.33], リスク差-0.13, 95%信頼区間[-0.53, 0.27])。

< 異なる投与量や投与方法での検討 >

Clerihew らのシステマティック・レビュー⁽¹⁾にて検討されていた。2編を対象とし、それぞれ投与量、方法の組み合わせが異なり、システマティック・レビューとなっていなかった。【フルコナゾール 3mg/kg を最初の 2 週間は 3 日毎、次の 2 週間は 2 日毎、最後の 2 週間は毎日投与】と【フルコナゾール 3mg/kg を週 2 回、6 週間投与】を比較した研究では、深在性真菌感染・退院前死亡・耐性真菌の出現に有意差はなかった。【フルコナゾール 3mg/kg を 48 時間毎、日齢 30 まで投与、ただし極低出生体重児は日齢 45 まで】と【フルコナゾール 6mg/kg を 48 時間毎、日齢 30 まで投与、ただし極低出生体重児は日齢 45 まで】を比較した研究でも深在性真菌感染・退院前死亡・耐性真菌の出現に有意差はなかった。いずれも有害事象は認めず、長期予後の検討はされていなかった。

Manzoni の研究⁽²⁾において、フルコナゾールの 6mg/kg 投与と 3mg/kg 投与が比較されており、統計学的検討はなされていないが、深在性真菌感染の頻度や死亡率に差を認めなかった。

< 投与期間についての検討 >

投与期間に関して検討された研究は見出せなかった。

ここでは、今回検討に採用した文献における投与期間と投与間隔をまとめた。

・Manzoni 2007⁽¹⁾:

最初の 2 週間は 3 日ごとに、その後 1 日おきに、日齢 30(1000g 未満の時は日齢 45) まで投与。ただし、退院、もしくは真菌感染(疑いも含む)のため抗真菌剤の全身投与を開始した場合はその時点まで。

・Clerihew 2007⁽²⁾:

Cabrera 2002 不明

Kaufman 2001 生後 6 週間もしくは点滴が抜けるまで、最初の 2 週間は 3 日毎、次の 2 週間は 2 日毎、最後の 2 週間は毎日投与

Kaufman 2005

生後 6 週間もしくは点滴が抜けるまで

regimen A(フルコナゾール 3mg/kg を最初の 2 週間は 3 日毎、次の 2 週間は 2 日毎、最後の 2 週間は毎日投与)

regimen B(フルコナゾール 3mg/kg を週 2 回)

Kicklighter 2001

生後 30 日(1000g 未満は 45 日)まで、2 日毎投与

Manzoni 2007a,b

生後 30 日(1000g 未満は 45 日)まで、2 日毎投与

Parikh 2007

4 週間まで、最初の 1 週間は 3 日毎、その後 4 週間まで毎日投与

Violaris 1998 生後 5 日から経腸栄養が確立するまでもしくは深在性真菌感染と診断されるまで

・Austin 2009⁽³⁾ :

Ozturk 2006 不明

Sims 1988

生後 1 週間までに開始し、抜管まで

Violaris 1998

生後 5 日から経腸栄養が確立するまでもしくは深在性真菌感染と診断されるまで

Wainer 1992 不明

・Violaris 2010⁽⁴⁾ :

生後 1 週間以内に開始し経腸栄養が確立するまで

科学的根拠のまとめ

予防的抗真菌薬(フルコナゾール、ナイスタチン、ミコナゾール)投与では、深在性真菌感染を減少させる効果について科学的根拠を認めた。しかし、コロニー形成から深在性真菌感染への進行、死亡率、長期的な神経学的予後を改善させる科学的根拠は見いだせなかった。

吸収性抗真菌薬(フルコナゾール)と非吸収性抗真菌薬(ナイスタチン)の深在性真菌感染を防ぐ効果に差はなかったが、ナイスタチン群に深在性真菌感染と関係のない死亡が有意に多い報告があった。

吸収性抗真菌薬を異なる投与量、投与方法で比較した検討では、少ない投与量でも効果が変わらない科学的根拠を示している。

大部分の論文で、投与期間は生後 4-6 週間もしくは輸液中止時(経腸栄養確立時)までであっ

た。48-72 時間間隔での投与が多く、特に生後 2 週間までは 72 時間投与とするものが多かった。投与期間、投与間隔は、いずれも科学的根拠は不十分であった。

科学的根拠から推奨へ

予防的抗真菌薬投与は深在性真菌感染を有意に減らすという科学的根拠が認められた。しかし、死亡率の改善や長期予後の改善については科学的根拠が乏しい。また、フルコナゾール予防投与が深在性真菌感染を減らす NNT は 11 であり比較的高く、その効果は低い。そのため一律に投与するには科学的根拠が乏しいと考えた。ただしリスク因子を持つ児には使用を検討しても良いと考えた。

より効果的な予防的抗真菌薬に関しては科学的根拠は乏しい。フルコナゾール(吸収性抗真菌薬)経口投与とナイスタチン(非吸収性抗真菌薬)経口もしくは局所投与の比較はなされていたが、その効果に統計学的有意差はなかった。また予防目的での異なる抗真菌薬全身投与を比較した研究は見いだせなかったが、上述したように治療目的が異なる抗真菌薬全身投与を比較した Clerihew ら⁽⁵⁾のシステマティック・レビューがあった。この研究ではアンホテリシン B とフルコナゾールの治療的全身投与の比較がなされており、その効果に統計学的有意差はなかった。このように予防目的に投与する、より奨められる抗真菌薬の根拠はない。ただしフルコナゾール静脈内投与は多くの研究で検討されており、深在性真菌感染を減らし、重篤な有害事象もない。そのため抗真菌薬予防投与が必要な場合、フルコナゾール静脈内投与が推奨できると考えた。ナイスタチンに関しては真菌感染と関係のない死亡を増やす可能性があり推奨できない。ミコナゾールに関しては Austin ら⁽³⁾のシステマティック・レビューにおいて検討され、ナイスタチンの研究とのメタ分析では深在性真菌感染を有意に減らしていたが、ミコナゾール単独の研究では有意差をもって減らせていなかった(リスク比 1.32, 95%信頼区間[0.46, 3.75])。そのため推奨できない。アンホテリシン B に関しては予防的投与での検討はなく、治療的投与でもフルコナゾールと同等の効果であり、フルコナゾールよりも奨められる質の高い科学的根拠はないと考えた。

投与量に関しては、フルコナゾールを使用する場合、6mg/kg と 3mg/kg の効果に差はなく、少ない量の投与を検討しても良いと考えた。

効果的な投与方法についての科学的根拠を見いだせなかったが、多くの文献において採用されていた投与期間と投与間隔をまとめて推奨とした。

参考文献

1. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; (4): CD003850.
2. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L. A Multicenter, Randomized Trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates. N Engl J Med. 2007; 356: 2483-2495.
3. Austin N, Darlow BA, McGuire W. Prophylactic oral/topical non-absorbed

antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009; (4): CD003478.

4. Violaris K, Carbone T, Bateman D, Olawepo O, Doraiswamy B, Corte ML. Comparison of Fluconazole and Nystatin Oral Suspensions for Prophylaxis of Systemic Fungal Infection in Very Low Birth weight Infants. *Amer J Perinatol.* 2010; 27(1): 73-78
5. Clerihew L, McGuire W. Systemic antifungal drugs for invasive fungal infection in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004; (1): CD003953.

6.3) 免疫グロブリンの使用

Clinical Question.31

新生児への免疫グロブリン投与は、短期予後(死亡率、入院日数など)、長期予後(1歳6か月時の神経学的予後など)の改善に効果的か？

推奨

[仮推奨 52]

敗血症と重症感染症の発症率低下を目的として、在胎 28 週未満の早産児または極低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与を検討することは奨められる。 【推奨グレード B】

[仮推奨 53]

感染症が疑われる新生児に対する免疫グロブリン投与は奨められる。 【推奨グレード B】

背景

新生児の感染防御能は細胞性免疫および液性免疫ともに未発達であり、早産児ほど顕著である。満期産児では母体由来の IgG が存在するが、在胎 29 週未満の早産児では母体由来の IgG が非常に少ない。NICU に入院する早産児、低出生体重児およびハイリスク新生児は呼吸循環機能や消化管機能などが十分に発達していないために、生命を維持するために気管チューブ、中心静脈カテーテル、胃チューブなどを長期に使用しなければならない。このようなデバイスを経由して感染症が発症すると急激に進行し、重症化する可能性が極めて高い。

科学的根拠の詳細

予防投与の効果

Ohlsson ら⁽¹⁾は、在胎 37 週未満の早産児と出生体重 2500g 未満の低出生体重児に対する予防的免疫グロブリン投与に関する 20 編の研究を対象にシステマティック・レビューを行った。介入群で敗血症と重症感染症の罹患率が有意に低下した(敗血症:リスク比 0.85, 95%信頼区間 [0.74, 0.98], リスク差 -0.03, 95%信頼区間[-0.05, 0.00, NNT 33]、重症感染症:リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.74, 0.98], リスク差 -0.04, 95%信頼区間[-0.06, -0.02], NNT 25, 95%信頼区間[17, 50])。しかし、すべての原因による死亡率、感染による死亡率、壊死性腸炎(NEC)、気管支肺異形成(BPD)、脳室内出血(IVH)、入院期間に統計学的有意差

はみられなかった。

感染症が疑われる新生児への効果

Ohlsson ら⁽¹⁾は、日齢 28 未満に感染症が疑われる新生児に対しての免疫グロブリン投与に関する 10 編の研究を対象にシステマティック・レビューを行った。感染が疑われた新生児への免疫グロブリン投与は、プラセボと比較して有意に死亡率を減少させ(リスク比 0.58, 95%信頼区間[0.38, 0.89])、早産児の入院期間を短縮させた(平均差-3.77 日, 95%信頼区間[-6.6, -0.94])。また、後に感染が証明できた新生児への免疫グロブリン投与はプラセボと比較して有意に死亡率を減少させが、(リスク比 0.55, 95%信頼区間[0.31, 0.98])、早産児では入院期間を短縮させなかった(加重平均差 1.39 日, 95%信頼区間[-12.18, 14.96])。長期予後の検討として、2 歳時の精神運動発達遅延(リスク比 1.22, 95%信頼区間[0.12, 11.95])と 3rd centile 未満の身体発育(体重、身長、頭囲)(リスク比 0.92, 95%信頼区間[0.18, 4.65])に差を認めなかった。2 歳までの感染回数に関しても差がなかった(リスク比 0.41, 95%信頼区間[0.08, 2.07])。

科学的根拠のまとめ

早産児かつ/または低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与は、敗血症と重症感染症の発症率低下に効果を認めた。しかし、死亡率や感染に起因する合併症(NEC、BPD、IVH)の発症率低下には効果がなかった。日齢 28 未満に感染症が疑われる新生児に対する免疫グロブリン投与は、死亡率を有意に減少させ、早産児では入院期間を短縮させた。

また、後に感染が証明できた新生児への免疫グロブリン投与でも有意に死亡率を減少させた。しかし、後に感染が証明できた早産児の入院期間や 2 歳時の精神運動発達遅延の頻度・身体発育不良の有無・2 歳までの感染回数には差を認めなかった。

科学的根拠から推奨へ

免疫グロブリン予防投与による敗血症と重症感染症の発症率の改善に関する科学的根拠は示されたが、死亡率の改善や感染に起因する合併症の発症低下に関する科学的根拠は示されなかった。clinical question に述べられている短期予後、長期予後には強く言及していない。よって、早産児または低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与を強く推奨する科学的根拠は乏しい。しかし、感染症の高リスクと考えられる群において、予防投与を検討する事は推奨されると考え、より週数の若い、出生体重の小さい児を対象と考えた。推奨グレードは「B」とした。

感染症が疑われる新生児に対する免疫グロブリン投与は、死亡率を有意に減少させ、早産児では入院期間を短縮させる効果を認めた。また、後に感染が証明できた新生児への免疫グロブリン投与は有意に死亡率を減少させ、正期産児の入院期間を短縮させる効果を認めたが、早産児の入院期間短縮の効果は認めなかった。後に感染が証明できた新生児への免疫グロブリン投与に関する長期予後では、2歳時の精神運動発達遅延、2歳時の3rd centile未満の成長(体重、身長、頭囲)、2歳までの感染回数の増加のいずれに関しても効果を認めなかった。死亡率や入院期間のような短期予後に関しては科学的根拠が示されており、感染症が疑われる新生児への免疫グロブリン投与は推奨される。短期予後の改善は得られたが、長期予後の改善までには至らず、推奨はグレードBとした。

参考文献

1. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (5): CD000361
2. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (3): CD001239

ガイドラインの作成方法

1. 全体的な流れ

総合周産期母子医療センターネットワークデータベースの解析より治療成績に影響する分野を抽出し(6分野)、その分野の中から最も予後に影響する Clinical Question(CQ)を策定した(2010年8月)。図書館員による網羅的・系統的検索で最近のエビデンス文献も確認し、CQに合致した質の高い研究を採択し、批判的吟味を行い、構造化抄録を作成した(2010年9-10月)。それらをもとに科学的根拠をまとめ、仮推奨を策定した(2010年11月)。公募した41名のパネリストにてデルフィー変法による総意形成を行い(2010年11月-2011年1月)、さらに、ホームページやメーリングリストを中心とした意見公募を行い、それらを参考にして推奨を決定し、周産期診療ガイドラインの完成に至った(2011年3月)。なお、産科管理に関する分野に関しては、総意形成会議後に産科医が加わり、産科的視点でガイドラインの修正作業を行った。

診療ガイドライン作成過程

クリニカル・クエリションの策定			2010年8月
文献検索	文献選択	批判的吟味	2010年9月
文献 検索の 追加	科学的根拠のまとめ		2010年10月
	仮推奨の策定		2010年11月
デルフィー変法による総意形成			2010年11月-2011年1月
意見公募			2011年1-2月
本推奨の決定			2011年2月後半
ガイドラインの完成			2011年2月末

2. クリニカル・クエリションの策定

ガイドライン作成の対象となる分野は総合周産期母子医療センターネットワークデータベースの解析より明らかになった治療成績に影響する6つの分野(出生前母体ステロイド投与、新生児蘇生、呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療、未熟児動脈管開存症と脳室内出血の予防、栄養管理、新生児感染症の予防と治療)とした。それぞれの分野で、予後に影響し、行動変容を

きたしやすく、30 分程で講義できるような内容で、質の高い科学的根拠がある推奨が導き出せるものを念頭に Clinical Question を策定した (2010 年 8 月)。

3. 検索

医学系の文献データベース MEDLINE および Cochrane Library から、システマティック・レビューおよびランダム化比較試験を中心とする質の高い文献を網羅的に検索した。またこれらのデータベースに採録されていない文献も、専門家の人的ネットワークにより追加した。

4. 文献選択・批判的吟味・科学的根拠のまとめ・医療経済的配慮

検索された文献は分野ごとの担当チームがメーリングリストも活用しつつ各文献について個別に批判的吟味を行い、下記に示す科学的根拠のレベルを基準として採否を決定した。この推奨グレードは、根拠になる情報の確かさや強さに基づいてつけられたものであり、その推奨の重要度を示すものではない。

根拠の強さと推奨グレード

根拠の強さ

研究デザインと質	非常に質が高く、そのまま利用可能な研究	利用可能だが、少し注意が必要な研究	質やその他の理由で利用不能な研究
ランダム化比較試験あるいはランダム化比較試験のシステマティック・レビュー	1++	1+	1-
非ランダム化比較試験あるいはそれ以外の観察研究	2++	2+	2-
症例報告あるいは学会などからの専門家意見	3++	3+	3-

推奨グレード (根拠になる情報の確かさ・強さを示すものであり重要度を示すものではない)

根拠の強さ	推奨グレード
1++	A
1+	B
2++	C
2+	
3++	
3+	
3-	
研究の根拠の強さが「-」の場合は推奨策定の上では参考にしない。	

得られた科学的根拠は構造化抄録の形にデータを抽出した。採用した文献はそれぞれの CQ ごとに得られた研究の中でもっとも科学的根拠のレベルが強いものとした。構造化抄録に従い、科学的根拠のまとめを策定した。(構造化抄録は付属資料 2 参照)

医療経済的な研究があれば、質も検討したが、適切な医療経済的研究がなければ、ガイドライン作成のためのワーキンググループ(作成スタッフ)や総意形成パネル(評価スタッフ)において、それぞれの専門的知見から医療経済的見地を含めて検討を行った。

以上の科学的根拠を基に、ガイドライン作成のメンバーにて、仮推奨を策定した。

5. デルフィー変法および意見公募による総意形成

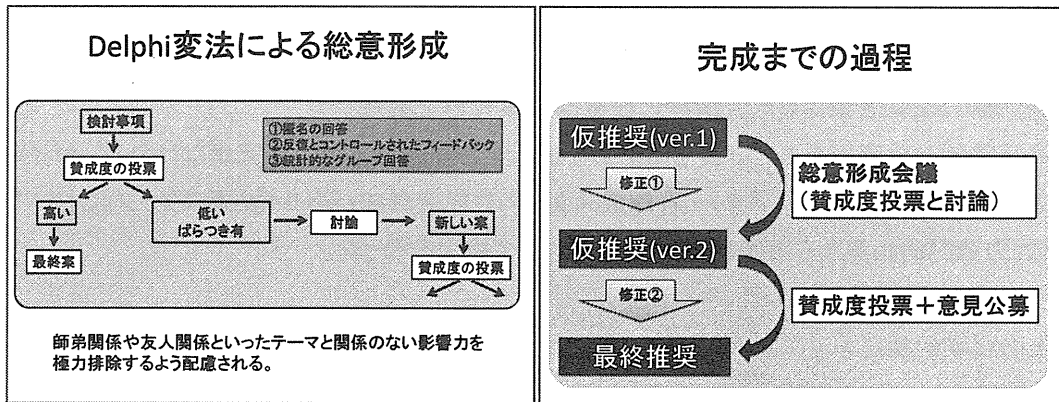
策定した仮推奨をもとに総意形成を経て、広く受け入れられる推奨を策定するために(下記)、デルフィー法に今回のガイドラインの目的に合わせて変更したデルフィー変法を使用した。



子どもを中心に考えて推奨を策定するためにできるだけ客観的・無作為に評価するメンバーを選ぶため、新生児や周産期医療関係のメーリングリストや公開したウェブサイトなどにより、下記の職種にあたる 41 名のメンバーを公募した(巻頭参照)。

このメンバーにより、それぞれの仮推奨に関して 1 から 9 までの間で賛成度を採点してもらい、総意形成会議(2010 年 11 月 28 日)を行い、賛成度 7 以下あるいは 7 以上であっても課題があると考えられた推奨においては総意形成と考えるに至るまで、賛成度の投票を電子メールにて行い、最終の推奨を策定した。デルフィー変法の方法に関しては下記のようなスライドを使用して説明した。

一般・患者代表	3
新生児科医・小児科医	24
産婦人科医	6
助産師・看護師	5
ガイドライン作成班員	3
合計	41



賛成度

- 賛成度は1から9まで
 - 1-3 反対
 - 4-6 中間
 - 7-9 賛成
- 科学的根拠をよく理解した上で考えてもらう
- 効果と安全面両方考え、専門家として責任を持って決断してもらう
- 推奨の変更案などコメントを積極的に書いてもらう

質問票【例】

仮推奨1

水分過剰投与は未熟児動脈管開存症を増悪させるため、避けるべきである。

1	2	3	4	5	6	7	8	9
強く反対						強く賛成		

コメント欄

質問票【記入例】

仮推奨1

水分過剰投与は未熟児動脈管開存症を増悪させるため、避けるべきである。

1	2	3	4	5	6	7	8	9
強く反対						強く賛成		

コメント欄

水分過剰投与の感覚が施設によって異なるかもしれません。

結果提示と討論【例】

仮推奨1

水分過剰投与は未熟児動脈管開存症を増悪させるため、避けるべきである。(CQ1)

賛成度の中央値: 8

賛成度	人数
5	1
7	5
8	4
9	8

ばらつきがあったもの
賛成度の低いもの

⇒ 討論して、推奨を再検討

また同時に、仮推奨を公開し、全国より意見を公募し(2011年1月24日-2月15日および2月24日-3月10日)、公募した意見も同時に上記の話し合いにおいて検討した。意見公募の掲載先を下記表に示した。なお、1回目の意見公募は新生児分野についてのもので、2回目の意見公募は産科分野である。

学会などの HP	日本未熟児新生児学会 日本新生児看護学会 日本周産期新生児学会 日本患者会情報センター
周産期関連の ML	新生児医療フォーラム 周産期循環管理研究会 日本小児科医電子メールカンファレンスシステム NICU 家族の ML 日本小児医療施設協議会の看護部長の ML 新生児集中治療認定看護師の ML 助産師会の ML MFICU の ML 日本産婦人科医会 ML
郵送	新生児医療連絡会の会員

これらの詳細な記録は総意形成のまとめと意見公募のまとめとして示した(付属資料 3 および 4)。

6. ガイドラインの現場への応用

今回策定した診療ガイドラインは周産期医療の質と安全性の向上のための戦略研究に向けたガイドラインである。介入施設に関するデータベースの解析により明らかとなった弱点診療分野について専門家がこの診療ガイドラインを用いて30分程度の講義を行い、自施設の改善行動計画の立案・策定の手助けとなる。

7. ガイドラインの改訂予定

周産期医療の質と安全性の向上のための戦略研究に向けたガイドラインであるため、改訂の予定は現在のところない。しかし、大規模な研究が行われ、推奨が変わる可能性が高くなった場合においては改訂を検討する。

8.倫理的配慮

このガイドラインはすべて公開してある二次情報を使用して行ったため、個人情報保護については問題ないとみなされたが、作成方法を含めて、倫理的な側面に関しては細心の注意を払って行った。

付属資料 1. 利益相反に関する宣言

本ガイドライン作成委員全員(前述)において本ガイドラインの結果に影響しうる金銭的・非金銭的な利益はないと宣言した。

付属資料 2. 構造化抄録

1.母体ステロイド投与

Clinical Question.1

英語タイトル

Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth.

著者名

Roberts D, Dalziel S

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD004454.

日本語タイトル

切迫早産の母体に対しての胎児肺成熟目的での出生前ステロイド投与

目的

切迫早産の母体に対してのコルチコステロイドの投与が胎児や新生児の予後の対してどのような影響を及ぼすかについて検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

CENTRAL、MEDLINE、handsearch にて文献を集めた。

対象患者

切迫早産の母体

暴露要因(介入・危険因子)

出生前ステロイド投与(ベタメタゾン、デキサメサゾン、ハイドロコルチゾンの投与)とプラセボ群(あるいは無治療群)と比較した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

Primary outcome

母体の死亡、絨毛膜羊膜炎、敗血症。胎児・新生児の死亡、RDS、中等症・重症の RDS、CLD、脳室内出血、重症脳室内出血、出生体重、長期予後として小児期の死亡、神経発達予後

結果

母体 3885 例、新生児 4269 例を含む 21 編の研究に関して検討した。

1) 出生前ステロイド投与群と非投与群の比較

Primary outcome に関して

母体死亡(RR0.98, 95%CI:0.06-15.50)、絨毛膜羊膜炎(RR0.91, 95%CI:0.70-1.18)、敗血症の有無(RR1.35, 95%CI:0.93-1.95)に関して有意差は認められなかった。出生前ステロイド投与群では胎児・新生児死亡は有意に減少(RR0.77, 95%CI:0.67-0.89)し、これは胎児死亡(RR0.98, 95%CI:0.73-1.30)ではなく、新生児死亡(RR0.69, 95%CI:0.58-0.81)の減少によるものであった。出生前ステロイド投与群ではRDS(RR0.66, 95%CI:0.59-0.73)、中等症から重症のRDS(RR0.55, 95%CI:0.43-0.71)、IVH(RR0.54, 95%CI:0.43-0.69)、重症IVH(RR0.28, 95%CI:0.16-0.50)は有意に減少した。CLD(RR0.86, 95%CI:0.61-1.22)、出生体重(fixed weighted mean difference(FWMD))-17.48g, 95%CI:-62.08-27.13g)に関して有意差は見られなかった。小児期の死亡(RR0.68, 95%CI:0.36-1.27)、神経学的後遺症(RR0.64, 95%CI:0.14-2.98)に関して有意差は見られなかった。

Secondary outcome に関して

1 編の研究(Amorim 1999)で母体ステロイド投与群はコントロール群に比べて耐糖能異常をきたしやすい(RR2.71, 95%CI:1.14-6.46)と報告されているが、この研究では児が娩出されるまで1週間に1度ステロイドの反復投与がなされていた。ステロイド投与群とコントロール群の比較で、母体抗生剤投与(RR1.11, 95%CI:0.74-1.67)、抗生剤投与を必要とする母体発熱(RR0.60, 95%CI:0.15-2.49)、分娩後発熱(RR0.92, 95%CI:0.64-1.33)、母体のICU入院(RR0.74, 95%CI:0.26-2.05)、母体高血圧(RR1.00, 95%CI:0.36-2.76)に有意差は見られなかった。

出生前ステロイド投与群ではNEC(RR0.46, 95%CI:0.29-0.74)、生後48時間以内の感染(RR0.56, 95%CI:0.38-0.85)は減少し、NICU入院中の感染症の疑い(RR0.83, 95%CI:0.66-1.03)も少ない傾向にあった。また出生前ステロイド投与群では人工呼吸器管理/CPAPの必要性(RR0.69, 95%CI:0.53-0.90)、人工呼吸器管理/CPAP期間(FWMD)-3.47日, 95%CI:-5.08~-0.86日)、酸素投与期間(FWMD)-2.86日, 95%CI:-5.51~-0.21日)は有意に減少し、サーファクタント投与も減少する傾向にあった(RR0.72, 95%CI:0.51-1.03)。気胸(RR0.69, 95%CI:0.19-2.47)、Apgar score5分値<7点(RR0.85, 95%CI:0.70-1.03)、分娩までの期間(FWMD)0.23日, 95%CI:-1.86~2.32日)、SGA(RR0.96, 95%CI:0.63-1.44)、視床下部-下垂体機能不全(cortisol FWMD)3.94, 95%CI:3.12-11.00日)に有意差は見られなかった。出生前ステロイド投与群ではNICU入院率は有意に低下していた(RR0.80, 95%CI:0.65-0.99)。

出生前ステロイド投与群では小児期の神経学的後遺症(RR0.49, 95%CI:0.24-1.00)、CPの発症率(RR0.60, 95%CI:0.34-1.03)は減少していた。小児期の体重(FWMD)0.30kg, 95%CI:-0.39-1.00kg)、身長(FWMD)1.02cm, 95%CI:-0.26-2.29cm)、頭囲(FWMD)0.27cm, 95%CI:-0.08-0.63cm)、呼吸機能(肺活量 FWMD)-1.68%,

95%CI:-5.12-1.75%)、収縮期血圧(FWMD-1.60mmHg , 95%CI-4.06-0.86mmHg)、視覚障害(RR0.55 , 95%CI0.24-1.23)、聴覚障害(RR0.64 , 95%CI:0.04-9.87)、行動・学習障害(RR0.86 , 95%CI:0.35-2.09)、知的障害(RR0.86 , 95%CI:0.44-1.69)には有意差を見られなかった。

1 編の研究(Liggins 1972b)で、出生前ステロイド投与群では 30 歳時の 75g 経口糖負荷試験 30 分後のインスリン分泌が増加(FWMD0.16log insulin units , 95%CI0.04-0.28 log insulin units)すると報告されているが、糖尿病発症率に関して有意差はみられなかった。体重、身長、頭囲、収縮期血圧、視床下部-下垂体機能、コレステロール、思春期発来年齢、学業成績、視覚障害、聴覚障害、知的障害に関して有意差は見られなかった。

2) サブグループ解析

・単胎か多胎かによる出生前ステロイド投与群とプラセボ、もしくは非治療群の比較

多胎の母体ステロイド投与群とコントロール群の比較で、CAM(RR0.48 , 95%CI0.04-4.49)、胎児死亡(RR0.53 , 95%CI:0.20-1.40)、新生児死亡(RR0.79 , 95%CI:0.39-0.61)、RDS(RR0.85 , 95%CI:0.60-1.20)、IVH(RR0.39 , 95%CI:0.07-2.06)、出生体重(FWMD82.36g , 95%CI:-146.23-310.95g)に有意差は見られなかった。リスク比はいずれの解析でも近似しているが、信頼区間が広く対象が少ない。

・ 在胎期間別にみた出生前ステロイド投与群とプラセボ、もしくは非治療群の比較

胎児・新生児死亡は在胎 32 週以下の群(RR0.71 , 95%CI:0.57-0.88)、在胎 34 週以下の群(RR0.73 , 95%CI:0.61-0.94)、在胎 36 週以下の群(RR0.75 , 95%CI:0.61-0.94)で有意に減少していたが、在胎 28 週以下(RR0.81 , 95%CI:0.65-1.01)、在胎 30 週以下(RR0.86 , 95%CI:0.70-1.05)、在胎 34 週以上(RR1.13 , 95%CI:0.66-1.96)では有意な減少は見られなかった。在胎 36 週以上の群では胎児・新生児死亡は増加する傾向にあった(RR3.25 , 95%CI:0.99-10.66)。

新生児死亡は在胎 32 週以下の群(RR0.59 , 95%CI:0.43-0.80)、在胎 34 週以下の群(RR0.69 , 95%CI:0.52-0.92)、在胎 36 週以下の群(RR0.68 , 95%CI:0.50-0.92)で有意に減少していたが、在胎 28 週以下(RR0.79 , 95%CI:0.56-1.12)、在胎 30 週以下(RR0.82 , 95%CI:0.60-1.11)、在胎 34 週以上(RR1.58 , 95%CI:0.71-3.50)、在胎 36 週以上(RR2.62 , 95%CI0.77-8.96)で有意な減少は見られなかった。

RDSは在胎 30 週以下の群(RR0.67 , 95%CI:0.52-0.87)、在胎 32 週以下の群(RR0.56 , 95%CI:0.45-0.71)、在胎 34 週以下の群(RR0.58 , 95%CI:0.47-0.72)、在胎 36 週以下の群(RR0.54 , 95%CI:0.41-0.72)で有意に減少していたが、在胎 28 週以下(RR0.79 , 95%CI:0.53-1.18)、在胎 34 週以上(RR0.66 , 95%CI:0.38-1.16)、在胎 36 週以上(RR0.30 , 95%CI:0.33-2.67)で有意な減少は見られなかった。

IVHは在胎 28 週以下の群(RR0.34 , 95%CI:0.14-0.86)、在胎 32 週以下の群(RR0.52 ,

95%CI:0.28-0.99)、在胎 34 週以下の群(RR0.53, 95%CI:0.29-0.95)で有意に減少していたが、在胎 30 週以下(RR0.56, 95%CI:0.29-1.10)、在胎 36 週以下(RR0.56, 95%CI:0.31-1.02)、在胎 34 週以上(RR1.13, 95%CI:0.07-17.92)で有意な減少は見られなかった。

胎児死亡、出生体重、CAM に関して、在胎期間別にみた出生前ステロイド投与群とコントロール群の比較で有意差は見られなかった。

- ・ ステロイド投与から分娩までの時間別にみた出生前ステロイド投与群とコントロール群の比較

胎児・新生児死亡は、初回ステロイド投与が分娩前 24 時間以内(RR0.60, 95%CI:0.39-0.94)、分娩前 48 時間以内(RR0.59, 95%CI:0.41-0.86)の群では有意に減少していたが、分娩より 1-7 日前に投与された群(RR0.81, 95%CI:0.60-1.09)、分娩より 7 日以上前に投与された群(RR1.42, 95%CI:0.91-2.23)では有意な減少は見られなかった。

新生児死亡は、初回ステロイド投与が分娩前 24 時間以内(RR0.53, 95%CI:0.29-0.96)、分娩前 48 時間以内(RR0.49, 95%CI:0.30-0.81)の群では有意に減少していたが、分娩より 1-7 日前に投与された群(RR0.74, 95%CI:0.51-1.07)、分娩より 7 日以上前に投与された群(RR1.45, 95%CI:0.75-2.80)では有意な減少は見られなかった。

RDS は分娩前 48 時間以内に投与された群(RR0.63, 95%CI:0.43-0.93)、分娩より 1-7 日前に投与された群(RR0.46, 95%CI:0.35-0.60)では有意に減少していたが、分娩前 24 時間以内(RR0.87, 95%CI:0.66-1.15)、分娩より 7 日以上前に投与された群(RR:0.82, 95%CI:0.53-1.28)では有意な減少は見られなかった。

IVH は分娩前 48 時間以内に投与された群(RR0.26, 95%CI:0.09-0.75)では有意に減少していたが、分娩前 24 時間以内(RR0.54, 95%CI:0.21-1.36)、分娩より 1-7 日前に投与された群(RR0.51, 95%CI:0.23-1.13)、分娩より 7 日以上前に投与された群(RR:2.01, 95%CI:1.37-10.86)では有意な減少は見られなかった。

出生体重は分娩より 1-7 日前に投与された群(FWMD-105.92g, 95%CI:-212.52~0.68g)、分娩より 7 日以上前に投与された群(FWMD-147.01g, 95%CI:-291.97~-2.05g)で有意に減少していたが、分娩前 24 時間以内(FWMD46.52g, 95%CI:-94.26~187.29g)、分娩前 48 時間以内(FWMD-5.90g, 95%CI:-131.95~120.15g)の群では有意差は見られなかった。

胎児死亡、CAM に関しては、ステロイド投与から分娩までの時間別にみた両群間の比較で有意差は見られなかった。

- ・ 破水の有無別にみた出生前ステロイド投与群とコントロール群の比較

ステロイド投与時に破水している、もしくは破水後 24 時間以上経過している場合において、両群間で母体死亡、CAM、母体敗血症に有意差は見られなかった。

胎児・新生児死亡は、初回ステロイド投与時に破水している場合でも、ステロイド投与群で有意