

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  $27.7 \pm 2.6$ , 出生体重  $1063.3 \pm 277.0$ )と PDA 非合併群( $n = 37$ ; 在胎週数  $28.7 \pm 2.7$ , 出生体重  $1113.0 \pm 189.3$ )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、FiO<sub>2</sub>(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]; リスク差 -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
  - ・ 治療不成功率: 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不成功率が高かった。

## 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、FiO<sub>2</sub>>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  $28 \pm 7$  日 人工乳  $36 \pm 17$  日  $p < 0.1$

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

退院時体重; 人工乳群で有意に多い 母乳  $2428 \pm 389$ g 人工乳  $2998 \pm 1245$ g

$p < 0.001$

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

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

$p < 0.01$

身長増加率; 人工乳群で有意に多い 母乳  $0.79 \pm 0.27$ cm/week 人工乳

$1.00 \pm 0.26$ cm/week  $p < 0.001$

膝踵長増加率; 人工乳群で有意に多い 母乳  $2.6 \pm 0.8$ mm/week 人工乳

$3.1 \pm 0.8$ mm/week  $p < 0.01$

皮膚厚の和; 人工乳群で有意に多い 母乳  $0.86 \pm 0.40$ mm/week 人工乳

$1.23 \pm 0.42$ 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  $19 \pm 21$  日 人工乳  $33 \pm 41$  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;  $0.3 \pm 0.5$  回/児あたり 人工乳  $0.6 \pm 0.7$  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  $0.5 \pm 0.9$  回/児あたり 人工乳  $1.2 \pm 1.7$  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られた研究なし. 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

## 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が必要とした児 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 で尿糖陰性)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と比較して、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と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