

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の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 ± 20 ml/kg/day vs low-volume 群 122 ± 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)デキサメサゾンとヒ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]

ヒドロコルチゾンは、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];ヒドロコルチゾンは、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 μ 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 μ 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: プラセボ群が多い

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

英語タイトル

Relationship of intraventricular hemorrhage or death with the level of umbilical artery catheter placement: a multicenter randomized clinical trial.

著者名

Umbilical Artery Catheter Trial Study Group.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatrics. 1992 Dec;90(6):881-7.

日本語タイトル

臍動脈カテーテル留置の位置と頭蓋内出血・死亡の関係: 多施設ランダム化試験
臍動脈カテーテル試験グループ

目的

臍動脈カテーテルの先端位置が高く、胸部大動脈内にあることが、出生後 5 日までの死亡率、頭蓋内出血(grade2-4)に関係するかどうかを調べる

研究デザイン

多施設ランダム化試験 盲検化は割り付けのみ

500-749g,750-999g,1000-1499g に分けて封筒法でランダム化している。

セッティング

アメリカの 12 施設

対象患者

1989 年 10 月から 1991 年 4 月に対象施設に入院した、出生体重 500-1499g で出生後 6 時間以内に動脈ラインを必要とした児 (n=970)

先天性の中樞神経の奇形などを除外

暴露要因(介入・危険因子)

臍動脈カテーテル先端が high- or low- position

high-position: Th6-8 の高さ low-position: L3-4 の高さ

3.5fr のカテーテルを使用

主なアウトカム評価(エンドポイント)

primary outcome: 出生後 5 日間の死亡・頭蓋内出血

secondary outcome: 出生後 5 日間の血管合併症・壊死性腸炎

結果

背景: 在胎週数・体重・性別 有意差なし

壊死性腸炎: 2 群間に有意差なし high 12/481 low 10/489 RR1.22 [95%信頼区間 0.53 2.80]

結論

臍動脈カテーテルを使用した極出生体重児において、先端位置は壊死性腸炎の発生を有意に変化させない。

コメント

腸管血流への影響は low position の方が少ないと考えられているが、今回の検討では壊死性腸炎の発生頻度は有意を認めない。

署名

山口直人

英語タイトル

Adverse effect of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infant.

著者名

Ann R.Stark,M.D., Waldemar A.Carlo,M.D., Jon E.Tyson,M.D., M.P.H., et al

雑誌名, 巻:頁

The New England Journal of Medicine, 2001;344(2):95-101

日本語タイトル

超低出生体重児に対するデキサメタゾン早期投与の有害事象

目的

早産児において、高容量デキサメタゾン早期投与は新生児慢性肺疾患(CLD)のリスクを減らす
が合併症を引き起こす。中等量のデキサメタゾン投与の CLD に対する効果、有害事象について
検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験(ブロック化ランダム割り付け)

セッティング

National institute of child health and human development neonatal research
network に所属するアメリカ合衆国、イギリスの 13 の施設で、1998 年の 2 月から 1999 年の
2 月まで施行。

対象患者

501g~1000g で出生、生後 12 時間以内に呼吸器管理を開始し、静脈内カテーテル留置を行
った児。

うち 751~1000gの出生児は、さらに酸素濃度 30%以上、サーファクタント1バイアル以上投与
した児。

<除外基準>

先天奇形・先天性ウイルス感染症・回復の見込みがないと思われる状態(pH<6.8 もしくは徐

脈伴う低酸素血症が2時間以上持続)・出生後グルココルチコイド投与を受けている

暴露要因(介入・危険因子)

生後24時間以内に投与を開始。デキサメタゾン群は0.15mg/kg/dayを3日間、0.10mg/kg/dayを3日間、0.05mg/kg/dayを2日間、0.02mg/kg/dayを2日間を分2で12時間空けて投与した。プラセボ群は生食を投与した。投与経路は静注、もしくは静脈ラインがない場合は経口で行った。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

●1次アウトカム

修正36週での死亡、CLD罹患

●2次アウトカム:

修正36週での死亡・CLD罹患、日齢28での酸素必要性

グルココルチコイド治療

修正36週、日齢28での呼吸サポートレベル(人工呼吸器、CPAP、酸素投与のみ)

酸素投与日数、呼吸器管理日数、在院日数、退院時もしくは日齢120での発育。

また、以下の項目の発生率を調べた。

高血圧、高血糖、消化管出血、感染、NEC、消化管穿孔、PIE、気胸、肺出血、PDA、脳内出血、PVL、ROP

結果

・患者

340人の該当者のうち220人が登録した。登録しなかった120人の内訳は、家族が拒否した(55%)、提案できなかった(41%)、施行者が拒否した(2%)、理由不明(2%)であった。

デキサメタゾン群とプラセボ群の患者背景は差がなかった。

・アウトカム

修正36週でのCLD・死亡の相対危険度はデキサメタゾン群、プラセボ群で差はなかった。

日齢28での酸素投与もしくは死亡の相対危険度は0.8と、デキサメタゾン群がやや少ない傾向にあった。

しかし死亡率は2群でほぼ同じで、デキサメタゾン群では酸素投与が少なかった。

デキサメタゾン群では入院中の非盲検グルココルチコイド投与が少なかった(34% vs 51% P=0.01)

呼吸サポート、酸素投与・呼吸器管理日数、在院日数は両群間で差はなかった。

・合併症

高血圧(RR7.4(2.7-20.2), P<0.001)、高血糖でインスリン治療を要した群(RR2.7(1.1-3.6), P=0.02)で差を認めた。

上部消化管出血はデキサメタゾン群で5%、プラセボ群で2%(RR2.9(0.6-14.3), P=0.18)と差がなかった。

NECを伴わない消化管穿孔は、出生後14日間でデキサメタゾン群の14名(13%)、プラ

セボ群で 4 名 (4%) 認めた (P=0.02)。期間全体では、デキサメタゾン群で 15 名、プラセボ群で 8 名の消化管穿孔を認め、統計学的有意差は認めなかった (RR1.8(0.8-4.2), P=0.13)。

穿孔は生後 24 時間以内のインドメタシン投与と関連を認めた (P=0.02)。デキサメタゾン投与での消化管穿孔はインドメタシン併用の方がより頻度が高かった。(デキサメタゾン+インダシン投与:19%、デキサメタゾン投与:2%、インダシン投与:5%、プラセボのみ:0%)

消化管穿孔の頻度が高く、最終的に研究は中止された。

結論

ELBW において、生後早期の中等量デキサメタゾン投与は、CLD、死亡率を改善せず、消化管穿孔の危険性が増加するため奨められない。特にインドメタシンと併用する場合は消化管穿孔のリスクが高い。

コメント

対象数が 220 人のランダム化比較試験である。2 群間での症例の背景に差がなく、薬剤師以外の現場のスタッフは盲検化されており二重盲検に近く、質の高い研究である。

この研究はデキサメタゾン投与群の消化管穿孔の頻度が多いため、最終的に症例登録を中止している。

生後早期のデキサメタゾンは消化管穿孔のリスクがあるため奨められない。また、インドメタシンとの併用は消化管穿孔のよりハイリスクであることを認識する必要がある。

署名

齋藤朋子

英語タイトル

Moderately early (7-14 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. 2003;(1):CD001144.

日本語タイトル

未熟児における慢性肺障害 (CLD) を予防するための亜急性期 (日齢 7-14) における出生後ステロイド投与

目的

慢性肺障害を予防するために出生後亜急性期 (日齢 7-14) の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) による利害を比較検討する。

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

1989-2002 年に発行された 7 編。研究された国は米国(4 編)、フィンランド(1 編)、カナダ(1 編)、イタリア(1 編)。病院規模による研究が 6 編、多施設共同研究が 1 編であった。

対象患者

Brozanski et al. 日齢 7 に呼吸器を必要としていた出生体重 1500g 以下の 88 人

Cummings et al 在胎週 31 週未満、出生体重 1251g 未満で、生後 2 週目に人工呼吸器または、29%以上の酸素を必要とした児 36 人

Durand et al 出生体重 501-1500g、在胎週数 24-32 週で、生後 7-14 日で酸素濃度 30%未満で人工呼吸管理を必要としていた児 43 人

Kari et al 在胎 23 週以上で出生体重 1500g 未満で、生後 10 日で人工呼吸器を必要としていた児 41 人

Kovacs et al 日齢 7 で人工呼吸管理を必要としていた在胎 30 週以下で出生体重 1500g 以下の 60 人

Papile et al 出生体重 501-1500g、直前の 48 時間で RI が 4.0 以上あって生後 2 週時で RI 2.4 以上であった児、371 名

Romagnoli et al 日齢 10 で著者のスコアリングシステムで慢性肺障害のハイリスクの児 30 人

暴露要因(介入・危険因子)

ステロイド投与;デキサメサゾンの全身投与群 VS コントロール群(プラセボまたは無投与群)とに割り当てた

Brozanski et al デキサメサゾン 0.25mg/kg/dose 12 時間毎に 2 日間を 10 日毎に投与する。これを、修正在胎 36 週まで、又は、呼吸器や酸素投与が必要なくなるまで繰り返す。静注ルートがないときは、筋注で投与した。コントロール群には生食を 1 日 2 回、3 日間投与した。

Cummings et al デキサメサゾン 0.5mg /kg/day を 3 日間、0.3mg /kg/day を 3 日間、0.1mg /kg/day 3 日又は 2 日投与するまで、10%ずつ 3 日毎に減らすか、または、7 日の間に、0.5mg /kg/day を 3 日間、0.06mg /kg/day 3 日又は 2 日投与するまで、50%ずつ 3 日毎に減らした。

Durand et al デキサメサゾンを静注で 0.5mg /kg/day を 3 日間、0.25mg /kg/day を 3 日間、0.1mg /kg/day を 1 日間、コントロールはプラセボも与えなかった

Kari et al デキサメサゾンを静注で 0.5mg /kg/day を 12 時間毎 7 日間、コントロールはプラセボとして生食を与えた

Kovacs et al デキサメサゾンを静注で 0.25mg /kg/dose を 1 日 2 回、3 日間の全身投与を行った後、ブデソニド(budesonide)500 μ g を 1 日 2 回 18 日間吸入で投与した。

コントロールでは生食の全身投与及び吸入をした。

Papile et al デキサメサゾンを静注または経口で 0.5mg /kg/day を 5 日間、0.30mg

/kg/day を3日間、0.14mg /kg/day を3日間、最後は0.06mg /kg/day を3日間を計2週間で行った。プラセボによって2週間経過をみた。コントロールグループはプラセボを投与された後4週までデキサメサゾン投与しなかった。

Romagnoli et al デキサメサゾン静注で0.5mg /kg/day を6日間、0.25mg /kg/day を6日間、0.125mg /kg/day を3日間、生後10日から投与した。コントロールはプラセボを投与されなかった。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡率、慢性肺障害(後でステロイドによる治療を必要としたり、在宅酸素療法を必要とするものを含む)、死亡または慢性肺障害、抜管困難、初回入院合併症(感染、高血糖、高血圧、心筋肥厚、気胸、重症脳室内出血、壊死性腸炎、消化管出血、重症未熟児網膜症そして、長期成績(盲目、難聴、脳性麻痺、主要神経学的障害を含む))

結果

[1]死亡率

計599人からなる6編をメタ分析した。日齢28での死亡率を減少させた。リスク比0.44、95%信頼区間[0.24, 0.80];リスク差-0.06, 95%信頼区間[-0.10, -0.02]。しかし、計288人からなる6編のメタ分析では、退院前または報告されている最後の日齢での死亡率には明らかな減少は認められなかった。リスク比0.66, 95%信頼区間[0.40, 1.09];

[2]慢性肺障害

計623人からなる6編をメタ分析した。亜急性期のステロイド投与は、日齢28での慢性肺障害の率を減少させた。リスク比0.87、95%信頼区間[0.81, 0.94];リスク差-0.11, 95%信頼区間[-0.17, -0.05]。

計247人からなる5編をメタ分析すると、修正在胎36週での慢性肺障害の率を減少させた。リスク比0.62、95%信頼区間[0.47, 0.82];リスク差-0.25, 95%信頼区間[-0.37, -0.13]。

計545人からなる5編をメタ分析すると、晩期ステロイド治療を減少させた。リスク比0.50、95%信頼区間[0.35, 0.71];リスク差-0.12, 95%信頼区間[-0.18, -0.06]。

計60人からなる1編をメタ分析すると、在宅酸素療法の必要性を減少させることはなかった。リスク比0.67、95%信頼区間[0.12, 3.71]

[3]死亡または慢性肺障害

計520人からなる4編をメタ分析した結果では、死亡または慢性肺障害をまとめると、日齢28で減少した。リスク比0.86、95%信頼区間[0.81, 0.91];リスク差-0.14, 95%信頼区間[-0.19, -0.08]。

計247人からなる5編をメタ分析した結果では、死亡または慢性肺障害をまとめると修正在胎36週での慢性肺障害の率を減少させた。リスク比0.63、95%信頼区間[0.51, 0.78];リスク差-0.27, 95%信頼区間[-0.38, -0.15]。

[4]抜管困難

治療開始後7日目と18日目の抜管困難児をそれぞれ減少させた。7日目は、84名2編の研究

からのメタ分析で、リスク比 0.62、95%信頼区間[0.46, 0.84];リスク差-0.33, 95%信頼区間[-0.51, -0.15]。18日目は38名1編の研究のメタ分析による。リスク比 0.62、95%信頼区間[0.42, 0.0.91];リスク差-0.35, 95%信頼区間[-0.61, -0.09]。しかし、3日目と28日目の抜管困難児に差はなかった。3日目は77人2編の研究、リスク比 0.92、95%信頼区間[0.74, 1.14]

28日目は30人1編の研究による。リスク比 0.71、95%信頼区間[0.29, 1.75]

[5]代謝性の合併症

高血糖を増加させた。659名7編の研究のメタ分析による。リスク比 1.51、95%信頼区間[1.20, 1.90];リスク差 0.12, 95%信頼区間[0.05, 0.18]。

高血圧を増加させた。599名6編の研究のメタ分析による。リスク比 2.73、95%信頼区間[1.25, 5.95];リスク差 0.05, 95%信頼区間[0.01, 0.08]。

[6]消化管合併症

消化管出血を増加させた。485名3編の研究のメタ分析による。リスク比 1.74、95%信頼区間[1.02, 2.98];リスク差 0.06, 95%信頼区間[0.00, 0.11]。

壊死性腸炎への有意差は認められなかった。563名5編の研究のメタ分析による。リスク比 0.76、95%信頼区間[0.38, 1.49]

[7]その他の合併症

亜急性期のステロイド投与は感染率を増加させた。659名7編の研究のメタ分析による。リスク比 1.35、95%信頼区間[1.06, 1.71];リスク差 0.09, 95%信頼区間[0.02, 0.15]。

心筋肥厚を増加させた。168名3編の研究のメタ分析による。リスク比 3.29、95%信頼区間[1.50, 7.20];リスク差 0.19, 95%信頼区間[0.09, 0.29]。

しかし、気胸と脳室内出血と重症未熟児網膜症への有意差は認められなかった。

気胸は、157名3編の研究のメタ分析による。リスク比 0.89、95%信頼区間[0.53, 1.49]

脳室内出血は、168名3編の研究のメタ分析による。リスク比 0.44、95%信頼区間[0.17, 1.15]

重症未熟児網膜症は、247名5編の研究のメタ分析による。リスク比 1.01、95%信頼区間[0.61, 1.70]

[8]長期予後

亜急性期ステロイド投与は以下のものに有意差を認めなかった。

脳性麻痺、130名4編の研究のメタ分析による。リスク比 0.83、95%信頼区間[0.39, 1.74]

盲目、86名3編の研究のメタ分析による。リスク比 0.38、95%信頼区間[0.08, 1.78]

難聴、86名3編の研究のメタ分析による。リスク比 0.50、95%信頼区間[0.05, 4.94]

主要な神経学的障害、56名2編の研究のメタ分析による。リスク比 0.89、95%信頼区間[0.38, 2.10]

脳性麻痺を伴った生存児と死亡児を合わせた率、204名4編の研究のメタ分析による。リスク比 0.83、95%信頼区間[0.55, 1.233]