

久保: (添付文章でもあるが) 血圧上がるので注意した方がいい。添付文章読んでもらったほうがいい

大槻: 5点。母体背景があるので慎重にしたほうがいい。

豊島: やはり産科の分野なので産科の先生に考えていただきたい。

松田: 重症度が書いていない。慎重に記載した方がよい。重症の時には娩出になる。同様に仮推奨4ではCAMの有無に注意するなどの表現が必要。CAMは予後悪くするので。

久保: 母体の副作用等の記載もない。

池田: 推奨はそのままにして、マニュアル(手引き)で対応したい。

松田: 参考文献でも重症度の記載がないので、推奨グレードAも疑問。

池田: sever IUGRで使用すると子宮収縮があることもあり。注意点ということで別項で産科で考える。

豊島: 産科の先生が皆が参加したいと思えるように、産科の先生にお任せしたい。

池田: 細かい所で適応させるのは手引きが必要。ガイドラインの推奨はこのままで良いのでは。

大槻: 批判的にはみられてはいるが、コクランでレビューしている論文はいろいろな背景ある。PIHの程度や人種も違うのでコクランを完全には信用しないで欲しい。

渡邊: PIHがあり切迫早産の症例が対象で良いのか? 母体適応の娩出に対する投与はどうなのか?

甲斐: 1週間以内で早産が予想される症例が全例対象である。母体適応については細かく検討されていない。

大槻: デルフィやって、一般的に受け入れられるとは思いますが。総意を突き詰めると差が出なくなるのではないかと? データが公表されると非介入群にも伝わってしまい研究の結果がでないのでは?

豊島: ガイドラインだけでは医療は改善しないと思う。施設が行動することで改善するか?

北島: 個人的な意見として、これらの施設で経口ミコナゾールを使用している施設は?(大阪母子のみ)。実際には自施設で行っているが、投与方法が不適切という部分で外に出せない(論文にできていない)。そういった経験的なものが採用されない問題もあるし、全世界的な投与方法の適応のばらばらな所が文献的に採用されていたり、標準化とはいっても様々な部分での危惧があり、工夫をしていく必要がある。個人的なコメントです。

豊島: あくまで苦手施設へのもの。また根拠のあることしか施行してはダメということでもない。

藤村: 介入しただけで良くなるかが疑問。刻一刻自分たちの成績をフィードバックしないといけない。そのようなシステムを導入したい。ガイドラインの導入のみにしないで欲しい。

齋藤: 患者の目線に落として治療をしていって欲しい。

久保: 推奨文はどこでHPで見られるのか?

三ツ橋: 周産期・新生児学会、未熟児新生児、新生児看護学会、患者家族の会のHP等

付属資料 4. 意見公募

全国のNICUにおいて有効的に利用して、患者さんによりよい医療が提供できるようなガイドラインを作成していくために、患者ご家族、周産期医療に携わる産婦人科医、新生児科・小児科医、看護職等、現場の専門職の方をはじめ、一般の多くの方々から各々の推奨およびガイドライン全体に対する意見・感想を募集した。

意見の募集方法は、ガイドライン作成方法の章に記載した。公募した結果、8件(12名)より意見が寄せられたので、下記に示す。

実際の意見

増谷 聡(埼玉県、医師)

以下、枝葉の部分かと思いますが、気になったところを列挙いたします。

[仮推奨8] プラスチックという言葉の語感が、英語と日本語で異なるように思います。プラスチックは日本語では硬い印象があります

よね。食品用ラップフィルムやビニールなどの袋、としたらどうでしょう。

[仮推奨16] 選択的的投与 的がひとつ多いです。

[仮推奨31] 科学的根拠から推奨へ、の締めのところを見るに、推奨にもクレアチニンがあった方がよいのではないのでしょうか。

(『治療的インドメタシン投与 VS コントロール』のところで、クレアチニンの記載が見当たりませんが、その内容によるのでしょうか)

[仮推奨51] に効果の違いはない は に効果の違いは見出せない などでしょうか。

内山 温(東京都、医師)

仮推奨 41 の文章「生後 1 週間以内の早期産児へ全身ステロイド投与は、・・・」は「早産児」にされると良いかと思えます。

田中裕子(大阪府、医師)

[仮推奨 16] 呼吸窮迫症候群の高リスク群である早産児(予防的投与)、あるいは、呼吸窮迫症候群を発症した児(選択的的投与)に対して、サーファクタントの投与が推奨される。

科学的根拠でも述べられていますが、予防的投与に関しては日本の状況として合致するものなの

か少し疑問があります。

出生後すぐに SMR ができる状況下で選択的投与の方がより良い場合もあるように思います。

今後の日本のリサーチテーマでもあると思いますが、高リスク群である新生児どのくらいかが議論となるように思います。もしくは予防投与が推奨されるのは何週以下などの推奨はいかがでしょうか。

[仮推奨 17] サーファクタントの投与方法としては、出生後すぐに予防的投与をおこなうか、あるいは、できるだけ早期 (30 分以内) に選択的投与を行うことが推奨される。

この推奨であれば RDS の診断基準と抵触してこないでしょうか (普通の病院では出生直後にレントゲンはむずかしいです、胃液もとれないこともあります)。

推奨のなかとは言いませんが、学会もしくはこの研究ないでの RDS の定義とは何かを規定すべきかと思います。

[推奨 19] 慢性肺疾患、未熟児網膜症のリスクのある早産児に対し酸素投与を行う場合、出生早期から修正 36 週 まで (もしくは酸素投与中止時まで)、SpO₂ 目標値を 94% 以下として酸素濃度を調節することが奨められる。

推奨文のみをみるとケースバイケースのことがあり少し抵抗がありました。

本文を読むと慢性期では一律の基準は難しいとあります。

修正36週という記載をもう少し曖昧にすることは可能でしょうか。

あえて修正36週という根拠があったのでしょうか。

[仮推奨 40] 水分過剰投与は壊死性腸炎の発症率を増加させるため、注意が必要である。

この内容に関してはかなり違和感を感じます。

当院では水分過剰投与と言われている基準でほとんど全例の超低出生体重児を管理しています。

一方週数が多ければこの推奨は理解できます。

水分過剰となるような全身状態ではだと納得がいくのですが、科学的根拠となっている対象週数がかかなり幅広いのでこの表現の推奨となるのに違和感を感じました。

意見公募とはどのようなものであるということがわからないので、あくまで私の経験から考える意見を送っています。

先生方が非常な努力を費やしこれだけのものを作り上げたことを非難するものではないのでご理解ください。

全体として私にとって今回の推奨全文に関して読みにくいことや理解しにくいところはなかったです。

正直なところPDAガイドラインの時にはあまりの多さに圧倒されて読む気力が続かないなどありました。

4月以降にならないとわかりませんが当院は今回の参加施設となることはないように私としては思っています。

参加施設とならない場合でもその他でお手伝いできるのであればお声掛けください。

私のできる範囲で協力します。

大山牧子(神奈川県、医師)

このような、ガイドラインを作成されたことを大変うれしく思います。特に栄養についていくつかコメントをさせていただきます。

なお、この文章は、NPO 法人日本ラクテーション・コンサルタント協会のアドボカシー部会の一員として大山牧子が投稿させていただきます。

CQ24 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？

【仮推奨 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】

この仮推奨そのものに異論はありません。そして科学的根拠の部分に追加訂正をします。

科学的根拠の詳細

推奨の根拠とした Hylander および Shanler 1999 年の研究以降、Shanler 2005¹⁾ のコホート研究があります。これを外されたのはどうしてでしょうか。

この研究対象には 23-29 週の超早産児 243 名で、本人母乳+強化母乳群 70 名と早産児用人工乳群 92 名が含まれています。他にドナー母乳群 72 名を研究対象としています。アウトカムは後天性敗血症、NEC、経腸栄養 50ml/kg/d になる日令、身長体重頭囲の増加率、入院日数としています。結果は本人母乳群が他の 2 群に比べ有意に後天性敗血症または壊死性腸炎が少なく、本人母乳の摂取量に応じてこの効果がみられました。

この研究対象を含めこれまでに 3 つの RCT と 2 つのコホート研究が報告されており、それらを材料に母乳育児と長期効果について 2 つの systematic review が出されています²⁾³⁾。ひとつは Shanler らの報告を除く 4 つの研究の metaanalysis で、ぎりぎりの有意差で 4-82% の後天性感染症または壊死性腸炎を減らす効果があります。有意差がぎりぎりなのは、RCT の症例数が少ないことと対象に大きな早産児および正期産児まではいっているからで、NEC という疾患の重篤性から母乳で育てることの臨床的意味は大きいと述べています。もうひとつの systematic review は Shanler らのコホート研究をいれた 5 つの研究を対象とし、今回対象とする極低出生体重児の群についてサブ解析を行い、本人母乳で育てることは明らかに壊死性腸炎を含む後天性感染症のり

スクを減らすと述べています。今回は Lucas らの研究はドナー母乳であるためを対象外とされているようですが、ドナー母乳だけを対象にした別のメタアナリシスでは NEC 予防効果があるとされています⁴⁾。

後天性感染症または壊死性腸炎以外の長期効果については、推奨の根拠の二つの論文以外にも複数出ております。初めに紹介した Schanler らの新しい研究¹⁾では、本人母乳群は他の2群にくらべ体重増加率が高く入院期間を短縮させています。また、認知能力については、メタアナリシス²⁾³⁾では明らかな差が出ているが、コホート研究では交絡因子を除外すると有意差が減っていきとしています。しかし、これまでの早産児と正期産母乳との違いをみた基礎的研究および Vohr ら⁵⁾の母乳摂取量依存性の認知能力の上昇効果を鑑みると、極体出生体重児では、認知能力への母乳の効果があると述べてよろしいのではないのでしょうか。

1) Schanler RJ, et al., Randomized Trial of Donor Human Milk Versus Preterm Formula as Substitutes for Mothers' Own Milk in the Feeding of Extremely Premature Infants. PEDIATRICS Vol. 116 No. 2 August 2005, pp. 400-406

2) Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services, Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/brfout/brfout.pdf>

3) Edmond K, Bahl R. World Health Organization. Optimal Feeding of Low-Birth-Weight Infants. Technical Review, 2006. [Accessed 11 Feb 2011]: http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9241595094/en/index.html

4) McGuire W et al., Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:F11-F14

5) Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM et al, Beneficial effects of breastmilk in the neonatal intensive care unit on the development of extremely low birth weight infants at 18 months of age Pediatrics. 2006 Jul;118(1):e115-23.

以上より科学的根拠のまとめには

極低出生体重児に母乳を投与することで、感染症・後天性敗血症・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十分なひとつの報告がある。また、母子関係・早期退院にもよい影響を与える可能性があるが、母の教育レベルの影響を排除できておらず、この結果だけで科学的根拠とするには不十分である。ここはサクジョを提案します。理由は文中で十分な説明がされていないからです。

母乳は薬剤ではないし、また、母乳栄養したことによる児への不利益の報告は上記の metaanalysis でも報告がないことは特記すべきことである。

なお、極体出生体重児に母乳を与えるためには、母親への支援が欠かせない。今後は母親への適切な支援方法を、根拠に基づいた母乳分泌確立維持の方法を支援者が知り、それを共感を持って母親に伝えることが望まれる。

石井勉、河原田勉、金子真利、知識美奈、富田陽一（福島県、医師）

お疲れ様です。経験年数にかかわらず皆で楽しく勉強させて拝読させていただいたので感想をお送りします。

CQ3の仮推奨8:①NCPRに準拠しており、在胎週数で区切っておりますが、推移体重での区切り(何g以下ならラップ等で包む)はないのでしょうか。

②体を拭く、拭かないという推奨はないのでしょうか。

CQ5:「蘇生を受ける早産児には」は CQ4と同じくするための、対象を示す表現だとおもうのですが、本 CQ では、パルスオキシメータが評価対象になっているので、文面を変えた方が(蘇生を受ける早産児に対するパルスオキシメータの使用は)わかりやすいのではないのでしょうか。

CQ4-5:論文の吟味による論文中の評価項目なのでしょうが、「長期予後(1歳半以降の精神運動発達予後)」と「1歳半時での予後の改善」と表現が違っていることに意味があるのでしょうか。

CQ4-5の仮推奨11:吸入酸素濃度を30%としていますが、「酸素を使用するなら30%」なのか、「全例30%なのか」がはっきりしません。

P20:「背景」での3行目からの「また、主に正期産児において100%酸素を使用した蘇生……有意に多いと報告があり、」までが、わかりにくいです。

P24:4段落目:「ここまで紹介した……」で「右手→右手首」ではないのでしょうか。

5段落目:5行目「在胎32週未満の早産児を対し」→「早産児に對し」

CQ6:確かに「蘇生」の項目ですので必要なのですが、「蘇生を受ける早期産児」の「蘇生を受ける」は、わかるので不必要では。

CQ6:沢山の論文の吟味の結果であるので、グループと治療の分け方が大変でしょう。

「予防投与」、「選択的投与」、「早期投与」、「後期投与」の定義があったほうがわかりやすいと思いました。

仮推奨14:「高リスク群である早産児」のリスク因子が提示されているとわかりやすいと思いました。

CQ8:最後の()内での「……複数回投与など」の「など」がガイドラインとしては不鮮明で、言い切ってもらいたいと思いました。

P32-33:「複数回投与」の方法は?投与時期、投与量の原則が提示されていればわかりやすいと思いました。

P41:3段落目:「従量式換気モード……」の1行目、「換気量保証」→「補償」ではないのでしょうか。

P46:略語:PS:圧指示→圧支持ではないのでしょうか。

CQ:13: 仮推奨 23:「脳出血のリスクの高い生後早期以降」での「早期」はわかる人にはわかるの
でしょうが、具体的にはどのくらいか参考程度の記載があると助かります。

「高容量戦略」も同じように、「含み」のある内容になっているので用語説明があると助かります。
推奨の文章を、「人工換気を要する早産児に対して、慢性肺疾患重症化予防のための高容量戦
略を用いた高頻度振動換気は、脳室内出血のリスクの高い生後早期以降においては、勧められ
る」の方がわかりやすいこともあるかなと思いました。

P51:「高容量戦略」とともに「低容量戦略」についての用語説明があると助かります(不勉強です
みません)

P51:2 段落目 2 行目:同様に「肺を守る戦略を用いた CMV 管理」の定義があると助かります。
素朴な質問ですが、ルーチン HFO とレスキューHFO の比較検討した論文はありませんでしたし
ょうか。

CQ14-15: 仮推奨 24:「ただし」がどこにかかるのかが時にわかりにくいと思いました。1 文と2文を
逆にして「呼吸窮迫症候群の合併例もしくは、合併が予想される例では……奨められる。また
生後早期に人工換気が……奨められる」の方がわかりやすい、と意見ができました。

P58: 科学的根拠から推奨へ の1行目「SI」の略語がこの推奨では見当たりませんでした。

CQ21: 仮推奨 31: で予防投与時にはあった「血清クレアチニン値」が治療投与時でのモニタリング
項目にないことの原因を知りたいと思いました。

CQ24: 仮推奨 36:「母の選択・状況」がわかりづらいとの意見ができました。

推奨文を、最初から「母の母乳をできる限り与えることが奨められる。ただし……」の方がよいの
では、という意見ができました。

P93:「背景」で「極早産児」という語句が初めて出てきましたが、極低出生体重児との兼ね合い
は？という意見ができました。

CQ27: 仮推奨:40: 水分過剰投与の「過剰」が詳細をみても「過剰」なのかの判断がつきにくいとの
意見ができました。本邦でのデータは？という意見でした。

仮推奨 42:「動脈管開存症に対するインドメタシン投与は」という主語で始まった文章ですが、「観
察する」の述語の目的語がなくて、修飾語の「腹部症状に注意して」何を「観察する」のか不明とい
う意見ができました(細かくてすみません)

6.2) 抗真菌剤の使用: 仮推奨 48: の2文目で、「母体培養も含むカンジダのコロニー形成例」がわ
かりにくい、分離培養のこと?(感染はなし)であるのか?という意見ができました。またコロニー形
成例では、予防投与は無効であるという結論であるのに、この項目
「母体培養も含むカンジダのコロニー形成例」に対して予防投与を行うのは治療に向かわないの
では?という疑問ができました。

佐藤秀平(青森県、医師)

0 母体出生前ステロイド投与

といますか、正確には出生前の母体(への)ステロイド投与(母体が出生するわけでは無いので)と言い換えた方が良いでしょう。

1 母体の安全性に関するガイドラインが盛り込まれていません。

PIH に関しては言及されておりますが、糖尿病および妊娠糖尿病の患者さんでの安全性について懸念されます。

通常量(12mg)を使用した場合、大部分の患者さんでは高血糖状態がみられ、時に、200~300台の高血糖と成る症例もみられます。大部分の施設ではあまり気にされていない(測定されていない)ようですが、時に、危険な高血糖状態を私達は経験しています。ステロイドの効果の一つとして、高血糖ストレスが胎児の肺成熟に繋がるという考えもあるかもしれませんが妊娠合併症によっては注意を要すると言うことが盛り込まれる必要があると思います。

2 感染検査に対しての注意について

母体や新生児の感染に関しての有意差はありませんが、通常行われている、破水後、あるいは感染を伴う切迫早産に際して、ステロイド使用時の感染マーカー(CRP)がステロイド使用によってマスクされている可能性があります。(母体・新生児とも)これは破水例に使用した際に、通常は、抗生剤等を使用していた場合であっても、破水後の CRP は破水翌日は前日より上昇しますがステロイド使用例では、逆にCRPは低下することが多く、これは肝臓での産生の抑制によるものと思われる。

母体や新生児の感染に有意差が無いという論文の大部分にはこれらの考察が不足しており、必ずしも安全性という配慮には至っていません。感染マーカーの低下=感染率の低下とならないと思いますし、48 時間以上の評価でなければ確立されないとします。(培養等について質の高い研究が見あたりません)

3 通常投与量は、外国人女性妊婦に対しての標準量

日本人での体格を考慮した Study が不足しています。海外での報告での使用量をそのまま日本人にあてはめているのですがこれでよいかどうかの検証をされていないのではないのでしょうか。これも今後の検討課題としての記載が必要ではないのでしょうか。

以上の点に関する懸念と考察を加えてはいかがかと思えます。

江藤宏美(東京都、助産師・保健師・看護師)

内容は、エビデンスをもとにまとめられてありましたが、以下の点について、疑問に思いました。

システマティックレビュー(SR)をされたとのことですが、ガイドライン等にはあたられていないようです。国内のガイドラインに「産婦人科診療ガイドライン」(産科編 2008)がありますが、ここには、CQ303 の項目の 7 番目(産婦人科診療ガイドライン, p66-69)に、該当部分があります。

本ガイドラインとは、実際の投与方法に相違があるようです。

できれば、協働して統一した推奨を出していただければと思います。

西 大介(千葉県、医師)

みなさまにお作りいただいたガイドライン案を読ませていただきました。

大変勉強になりました。ありがとうございます。

私にはすでに十分に練られた、すばらしいガイドラインと思われましたが、
僭越ながら感じたことを書かせていただきました。

役に立たず、揚げ足取りになってしまわないか、みなさまのお手を煩わせる
だけになってしまわないか、とても不安ですが、お力添えをしたい一心です
ので、お許し下さい。

周産期医療の底上げのために、がんばってくださっているみなさまに、
私もがんばってついて行きます。よろしく願います。

[CQ8]

【仮推奨 18】サーファクタント投与後、呼吸状態の改善が乏しい場合には、サーファクタントを追加投与することが推奨される。

この仮推奨の提示は唐突な感が否めませんが、重要な推奨だと思います。『呼吸状態の改善が乏しい場合』というのをより具体的に(例えば、投与後〇〇時間たっても呼吸器条件が下げられないなど)目安を提示していただけるとありがたいです。

[CQ9]

【仮推奨 19】について

慢性期の SpO₂ の設定が難しいことについて、推奨文においても言及された方がよいのではないのでしょうか。低 SpO₂ 群の定義が 94% 以下である研究を根拠に、CLD と ROP 手術のリスクの兼ね合いで個々の症例で検討すべきと「科学的根拠から推奨へ」で結論しているのに、「推奨文」では修正 36 週あるいは酸素投与中止まで 94% 以下での管理を推奨されることに違和感があります。

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
「周産期医療の質と安全の向上のための研究」

平成 23 年度
総括・分担研究報告書
別冊 2

平成 24 年（2012）3 月
研究代表者 楠田 聡

東京女子医科大学母子総合医療センター
〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1
TEL/FAX 03-5269-7344

