

総括・分担研究報告書

極低出生体重児の消化管機能障害診療ガイドライン

平成 26-27 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
“低出生体重児消化管機能障害の疾患概念確立にむけた疫学調査研究”

第 1.0 版

2016.3

目次

序文

ガイドラインサマリー

診療アルゴリズム

用語・略語一覧

作成組織・作成方針

作成組織

作成経過

SCOPE

疾患トピックの基本的特徴

SCOPE

推奨

CQ1

CQ2

CQ3

CQ4

CQ5

CQ6

公開後の取り組み

付録

CQ 設定表

すべての文献検索データベースごとの検索式とフローチャート

エビデンスの評価シート、統合シート

エビデンスの評価方法

推奨の強さの判定

引用文献リスト

外部評価まとめ

パブリックコメントの結果

序文

わが国では、出生数の減少とは対照的に、早産率の上昇に伴い低出生体重児の出生数は増加傾向にある。周産期医療の進歩により、低出生体重児の救命率は改善傾向にあるが、出生体重1500g未満の極低出生体重児においては、種々の臓器の未熟性に起因する合併症が周産期医療における大きな課題となっている。なかでも消化管機能障害は、極低出生体重児によくみられる重篤な合併症であり、生命予後だけでなく長期予後を左右する重要な因子である。しかし、これらの消化管機能障害の発症原因は明らかではなく、有効な予防法や治療法が確立されていない。

極低出生体重児の消化管機能障害は大きく、器質的疾患を伴う場合と伴わない場合に分けられる。器質的疾患を伴う消化管機能障害には先天性腸閉鎖やヒルシュスプルング病などがあり、これらの疾患に対しては、原疾患に対する治療が優先される。一方、器質的疾患を伴わない消化管機能障害には、壊死性腸炎、特発性腸穿孔、胎便関連性腸閉塞などの疾患がある。このうち、壊死性腸炎については、その病態や治療法についての多くの研究が行われている。しかし、壊死性腸炎以外の疾患については、疾患概念自体のコンセンサスが未だ得られておらず、既存の診療ガイドラインもない。近年、本研究班では全国主要施設の極低出生体重児の消化管機能障害に対する手術症例の調査を行い、特発性腸穿孔ならびに胎便関連性腸閉塞の発症頻度は壊死性腸炎と同程度であること、また、その背景因子はそれぞれの疾患毎に異なっていることを報告してきた。このような背景のもと、壊死性腸炎に限定しない極低出生体重児消化管機能障害診療ガイドラインを作成した。

MINDsによる診療ガイドライン作成の手引きに準拠し、可能な限り客観的かつ透明性の高いガイドライン作成を目指した。結果として壊死性腸炎に関してはいくつかの優れた先行研究が存在し、エビデンスレベルの高いシステマティックレビューができた。一方、特発性腸穿孔や胎便関連性腸閉塞については論文自体の数も限られていて、低いエビデンスレベルとなった。これらの疾患をまとめて一つのガイドラインを作成することにやや無理があることは否めないが、CQ (clinical question) は特定の疾患に限定することなく、できるだけ臨床現場の意思決定に役立つように設定した。今後、本ガイドラインを通じて壊死性腸炎以外の疾患にももっと注意が向けられ、その病態や治療法についてよりエビデンスレベルの高い研究成果が発表されることを期待したい。

2016年3月

極低出生体重児の消化管機能障害診療ガイドライン

作成事務局 奥山宏臣

ガイドラインサマリー

CQ1	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母体ステロイド投与は有効か？
推奨文	極低出生体重児においては、母体ステロイド投与は消化管機能障害発症予防に効果があるとするエビデンスはなかった。しかしながら、母体ステロイド投与は現在一般的に広く行われている治療であり、入院中死亡を減少させるなど、その他の予後改善の効果はあるため、行うことを提案する。

CQ2	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？
推奨文	極低出生体重児においては、消化管機能障害とりわけ壊死性腸炎発症を低下するエビデンスがあるため、母乳投与を行うことを提案する。

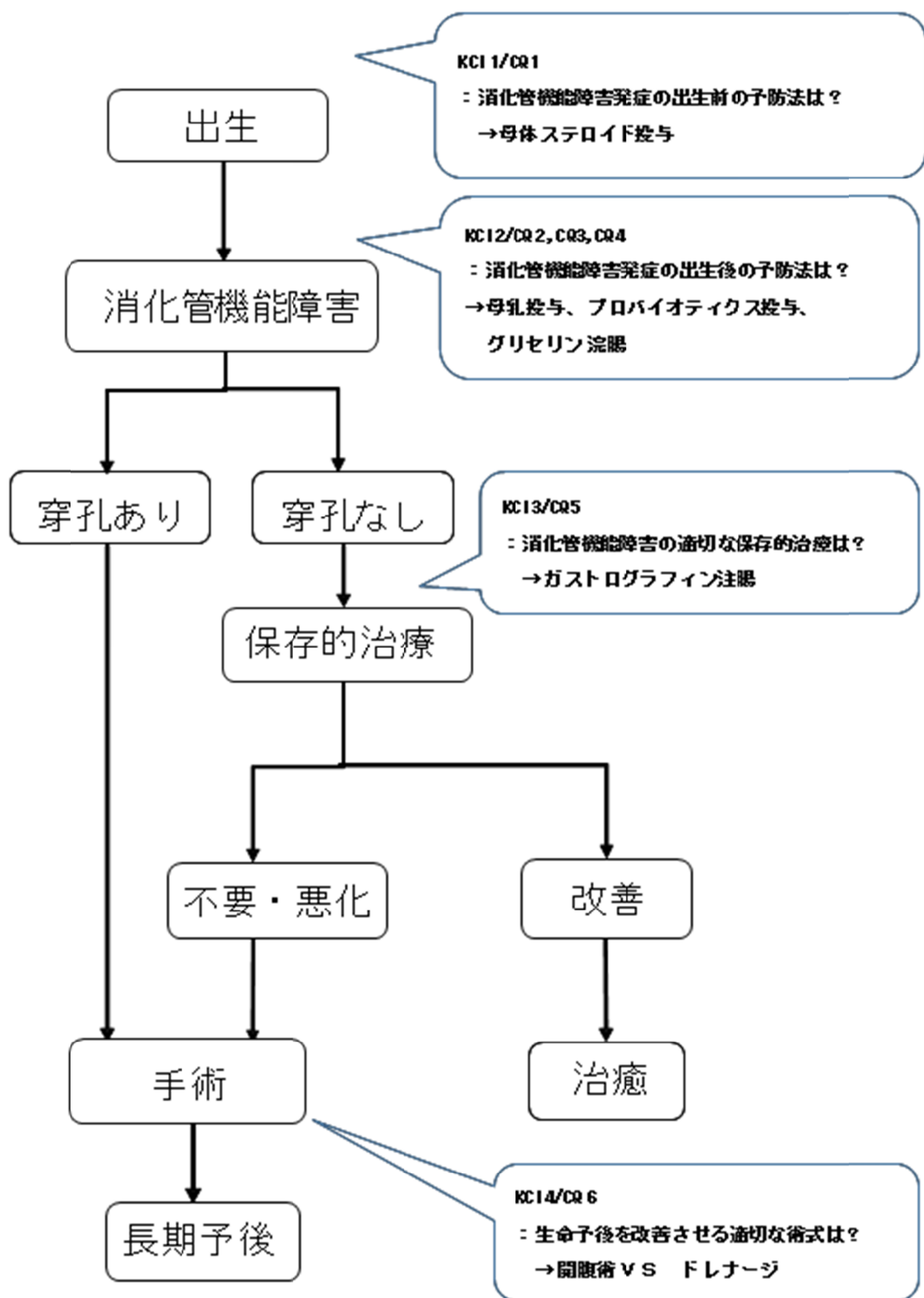
CQ3	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？
推奨文	極低出生体重児においては、消化管機能障害とりわけ壊死性腸炎発症を低下するエビデンスがあるため、プロバイオティクス投与を提案する。

CQ4	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にグリセリン浣腸は有効か？
推奨文	極低出生体重児の消化管機能障害発症予防に対するグリセリン浣腸の有効性は不明である。

CQ5	消化管機能障害を有する極低出生体重児において、保存的治療として、ガストログフィン注腸は有効か？
推奨文	極低出生体重児の消化管機能障害発症予防に対するガストログラフィン注腸の有効性は不明である。

CQ6	極低出生体重児に発症した消化管機能障害において、穿孔例に対する初回手術として、開腹術はドレナージに比べて有効か？
推奨文	極低出生体重児の消化管穿孔に対する初回手術として、開腹術とドレナージでは予後に明らかな差はないが、ドレナージ後に開腹術を要する例も多いことから、患児の状態に応じて術式を選択することを提案する。

診療アルゴリズム



用語・略語一覧

用語名	解説
壊死性腸炎(NEC)	主に新生児期に発症する腸管壊死を伴う重症の腸炎。低出生体重児に多い。
系統的文献検索 (Systematic review; SR)	条件に合致する文献をくまなく網羅的に調査すること。文献データベースに対し、過不足十分な検索式を用いて行なわれることが多い。
コホート研究	分析疫学における手法の1つであり、特定の要因に曝露した集団と曝露していない集団を一定期間追跡し、研究対象となる疾病の発生率を比較することで、要因と疾病発生に関連を調べる観察的研究。
出版バイアス (publication bias)	研究が選択的に出版されることで根底にある益と害の効果が系統的に過小評価または過大評価されることをいう。
推奨文	重大なアウトカムに関するエビデンスの強さ、益と害、価値観や好み、コストや資源の利用などの評価に基づき意思決定を支援する文章。
胎便関連性腸閉塞 (MRI)	粘稠な胎便による腸閉塞。従来の meconium disease、meconium plug syndrome、small left colon syndrome、meconium ileus without mucoviscidosis などを包括した名称。低出生体重児に多い。
多変量解析	単変量解析で良い結果が得られている時にそれらの結果を客観的に要約するための手法。
特発性腸穿孔(FIP)	新生児期に発症する NEC 所見を伴わない腸管穿孔。低出生体重児に多い。Spontaneous intestinal perforation (SIP)、local intestinal perforation (LIP)ともよばれる。
バイアスリスク (Risk of bias)	バイアス(系統的偏り)が研究結果に入り込むリスクのこと。9項目を評価する。
非一貫性 (inconsistency)	アウトカムに関連して抽出されたすべて(複数)の研究をみると、報告により治療効果の推定値が異なる(すなわち、効果の方向性の違いや効果の推定結果に異質性またはばらつきが存在する)ことを示し、根本的な治療効果に真の差異が存在することを示す。
非直接性 (indirectness)	研究の試験参加者(研究対象集団)、介入、比較の違い、アウトカム指標が、現在考えている CQ や臨床状況・集団・条件との相違を示す。
非ランダム化比較試験	治療群と比較対照群の割付がランダムに行われてない比較試験。ランダム化比較試験と比較すると、対象群の重症度などに偏りが発生する可能性が高いため、エビデンスレベルは低くなる。
不精確さ	サンプルサイズやイベント数が少なく、そのために効果推定値の信頼区間

(imprecision)	が幅広いこと。プロトコールに示された予定症例数が達成されていることが必要。
ランダム化比較試験 (RCT)	評価のバイアス（偏り）を避け、客観的に治療効果を評価することを目的とした研究試験の方法。被験者を、治療を施行する治療群と、無治療もしくは比較のための治療を施行する比較対照群に分け、その治療結果を比較する。治療群と比較対照群の割付はランダムに行われる。
meconium disease	臍嚢胞性繊維症を伴わない胎便性腸閉塞。meconium ileus without mucoviscidosis と同一の疾患。
meconium ileus	臍嚢胞性繊維症に伴う外分泌異常に起因する胎便性の腸閉塞。常染色体劣性の遺伝性疾患でアジア人には稀。
meconium plug syndrome	胎便による一過性の機能的腸閉塞。
meconium ileus without mucoviscidosis	臍嚢胞性繊維症を伴わない胎便性腸閉塞。meconium disease と命名された。
small left colon syndrome	胎便による機能的腸閉塞。注腸で結腸の狭小化を伴う。meconium plug syndrome と同じ疾患と考えられている。

略語名	正式名称
CQ	clinical question
ELBW	extreme low birth weight
FIP	focal intestinal perforation
GRADE	Grading of recommendations assessment, development and evaluation
KCI	Key clinical issues
LIP	local intestinal perforation
MRI	meconium related ileus
MA	Meta-analysis
MR	Mental retardation
MI	Meconium ileus
MD	Meconium disease
MPS	Meconium plug syndrome
NEC	Necrotizing enterocolitis
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relative risk
SR	Systematic review
SIP	Spontaneous intestinal perforation
SLCS	Small left colon syndrome
VLBW	Very low birth weight

作成組織・作成方針

作成組織

(1) ガイドライン作成 主体	学会・研究会	平成 26・27 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）“低出生体重児消化管機能障害の疾患概念確立にむけた疫学調査研究”
	関連協学会・研究会名	日本小児外科学会
	関連協学会・研究会名	日本周産期・新生児医学会

(2) ガイドライン統括委員会	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	奥山宏臣	大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科/小児外科	日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成の統括
		漆原直人	静岡県立こども病院小児外科/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成の指示
		早川昌弘	名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成の指示
		横井暁子	兵庫県立こども病院/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成の指示
		白石 淳	大阪府立母子保健総合医療センター/新生児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成の指示
		大藤さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科/公衆衛生学		ガイドライン作成の支援

(3) ガイドライン作成事務局	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	田附裕子	大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科/小児外科	日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会	パブリックコメントビューアー，ガイドラインの開示

(4) ガイドライン作成グループ	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	永田公二	九州大学大学院 医学研究院小児外科学分野/小児外科	日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
		望月響子	神奈川県立こども医療センター	日本小児外科学会、日本	ガイドライン作成

		/外科	周産期新生児医学会	
	藤永英志	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター/新生児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	大橋研介	日本大学医学部付属板橋病院/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成
	天江新太郎	宮城県立こども病院/外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成
	矢内俊裕	茨城県立こども病院/小児外科・小児泌尿器科	日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	古川泰三	京都府立医科大学/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成
	皆川京子	兵庫医科大学 /小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	三宅 啓	静岡県立こども病院/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成
	野上勝司	静岡県立こども病院/新生児未熟児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	大城 誠	名古屋第一赤十字病院 総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	加藤有一	安城更生病院/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	孫田みゆき	名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	鈴木俊彦	名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	松沢 要	名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	岡崎容子	大阪府立母子保健総合医療センター/新生児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	江角元史郎	九州大学大学院医学研究院/小児外科学分野	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	落合正行	九州大学大学院医学研究院/小児科	日本小児外科学会	ガイドライン作成
	大野通暢	国立成育医療研究センター/外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成
	芳本誠司	兵庫県立こども病院/新生児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	三崎真生子	兵庫医科大学/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	野瀬聡子	兵庫医科大学/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成

(5) システマティックレビューチーム	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	漆原直人	静岡県立こども病院小児外科/小児外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		早川昌弘	名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		横井暁子	兵庫県立こども病院/小児外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		白石 淳	大阪府立母子保健総合医療センター/新生児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		永田公二	九州大学大学院 医学研究院/小児外科学分野	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		望月響子	神奈川県立こども医療センター/外科	日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		藤永英志	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター/新生児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		大橋研介	日本大学医学部付属板橋病院/小児外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		天江新太郎	宮城県立こども病院/外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		矢内俊裕	茨城県立こども病院/小児外科・小児泌尿器科	日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		古川泰三	京都府立医科大学/小児外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		皆川京子	兵庫医科大学/小児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		三宅 啓	静岡県立こども病院/小児外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		野上勝司	静岡県立こども病院/新生児未熟児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		大城 誠	名古屋第一赤十字病院総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		加藤有一	安城更生病院/小児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス

		孫田みゆき	名古屋大学医学部附属病院総合 周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		鈴木俊彦	名古屋大学医学部附属病院総合 周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		松沢 要	名古屋大学医学部附属病院総合 周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		岡崎容子	大阪府立母子保健総合医療セン ター/新生児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		江角元史郎	九州大学大学院医学研究院/小児 外科学分野	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		落合正行	九州大学大学院医学研究院/小児 科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		大野通暢	国立成育医療研究センター/外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		芳本誠司	兵庫県立こども病院/新生児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		三崎真生子	兵庫医科大学/小児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		野瀬聡子	兵庫医科大学/小児外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス

(6) 外部評価委 員	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
		森臨太郎	国立成育医療研究センター 研究所 成育政策科学研究 部長	日本周産期新生児医学会	ガイドラインの評価

作成経過

項目	本文
作成方針	本診療ガイドライン作成にあたって重視した全体的な方針を以下に示す． ・ MINDS による「診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠する． ・ 利益相反（COI）に配慮した透明性の高いガイドラインを作成する． ・ 臨床現場の需要に即した CQ を掲げる． ・ 現段階における Evidence を公平な立場から評価し，コンセンサスの形成により結論を導き出す（evidence based consensus guideline）．
使用上の注意	・ 本ガイドラインはあくまでも標準的な指針を提示した参考資料であり，実際の診療において医師の裁量権を規制するものではない． ・ 本ガイドラインで示された治療方針は全ての患者に適したものではない．患児の個々の病態や置かれている状況は異なるため，施設の状況（人員・経験・機器など）や患児や患者家族の個性を加味して最終的に治療法を決定すべきである． ・ 推奨文は簡潔にまとめられているため，推奨に至る背景を理解するために解説文を一読していただくことが望ましい． ・ 作成委員会では本ガイドライン掲載の情報について，正確性を保つために万全を期しているが，利用者が本ガイドラインの情報を利用することにより何らかの不利益が生じたとしても，一切の責任を負うものではない．治療結果に対する責任は直接の治療担当者に帰属するものであり，作成委員会は責任を負わない． ・ 本ガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは，本来の目的から逸脱するものである．
作成資金	平成 26・27 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） “低出生体重児消化管機能障害の疾患概念確立にむけた疫学調査研究”
利益相反	・ 本ガイドラインに関して開示すべき COI はない． ・ 本ガイドラインの作成にかかる事務・運営費用は，上記作成資金より拠出された．

組織編成 （下線部が代表）	ガイドライン統括委員会
	大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科、静岡県立こども病院小児外科、名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター、兵庫県立こども病院小児外科、大阪府立母子保健総合医療センター新生児科、大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
	ガイドライン事務局 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科

	ガイドライン作成グループ 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科、九州大学大学院医学研究院小児科・小児外科学分野、神奈川県立こども医療センター外科、国立成育医療研究センター周産期センター新生児科・小児外科、日本大学医学部付属板橋病院小児外科、宮城県立こども病院外科、茨城県立こども病院小児外科・小児泌尿器科、京都府立医科大学小児外科、兵庫医科大学小児科・小児外科、静岡こども病院小児外科・新生児科、名古屋第一赤十字病院総合周産期母子医療センター小児科、安城更生病院小児科、名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター新生児部門、大阪府立母子保健総合医療センター新生児科、兵庫県立こども病院新生児科・小児外科
	システマティックレビューチーム 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科、九州大学大学院医学研究院小児科・小児外科学分野、神奈川県立こども医療センター外科、国立成育医療研究センター周産期センター新生児科・小児外科、日本大学医学部付属板橋病院小児外科、宮城県立こども病院外科、茨城県立こども病院小児外科・小児泌尿器科、京都府立医科大学小児外科、兵庫医科大学小児科・小児外科、静岡こども病院小児外科・新生児科、名古屋第一赤十字病院総合周産期母子医療センター小児科、安城更生病院小児科、名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター新生児部門、大阪府立母子保健総合医療センター新生児科、兵庫県立こども病院新生児科・小児外科
作成工程	準備 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金【難治性疾患克服研究事業】低出生体重児の消化管機能障害に関する周産期背景因子の疫学調査研究， 平成 26-27 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）“低出生体重児消化管機能障害の疾患概念確立にむけた疫学調査研究” 上記二つの研究結果をもとに、平成 27 年度より極低出生体重児消化管機能障害診療ガイドラインに関する組織の設立とガイドライン作成方法に関する準備を開始した． 2015 年 5 月 28 日 第 1 回班会議．CQ、PICO 作成、SR チーム作成 2015 年 6 月 文献の検索（特定非営利活動法人日本医学図書館協会） 2015 年 7 月～8 月 1、2 次スクリーニング 2015 年 9 月 13 日第 3 回班会議、2 次スクリーニング完了 2015 年 9 月～11 月 システマティックレビュー、エビデンス総体の評価 2015 年 12 月推奨文作成 2015 年 12 月 19 日第 3 回班会議、推奨文作成、ガイドライン草案作成 2015 年 2 月パブリックコメント 2015 年 2-3 月外部評価、最終化

	スコープ ガイドライン統括委員会が中心となり、平成 27 年 5 月にクリニカルクエスチョン設定を開始する際にスコープ作成を開始した。その後、適宜改訂を繰り返し、最終的には平成 27 年 6 月文献検索を開始する際に完成した。 （会議日程と概要） 2015 年 5 月 28 日 第 1 回班会議、CQ、PICO 作成、SR チーム作成 2015 年 9 月 13 日第 2 回班会議、2 次スクリーニング 2015 年 12 月 19 日第 3 回班会議、推奨文作成、ガイドライン草案作成
	システマティックレビュー 2015 年 6 月 文献の検索（特定非営利活動法人日本医学図書館協会） 2015 年 7 月～8 月 1、2 次スクリーニング 2015 年 9 月 13 日第 2 回班会議、2 次スクリーニング 2015 年 9 月～11 月 システマティックレビュー、エビデンス総体の評価
	推奨作成 推奨草案および解説に対して、平成 27 年 12 月 19 日診療ガイドライン作成グループ会議（平成 27 年度 第 3 回班会議）においてインフォーマルコンセンサス形成法による推奨案を作成した。最終化に至るまでの作業工程を確認した。 （総意形成）一般に広く受け入れられる推奨草案にするために研究班事務局である大阪大学小児成育外科のホームページに推奨草案を掲載し、パブリックコメントを募集した。（平成 28 年 2 月 1 日～平成 28 年 2 月 29 日）
	最終化 パブリックコメントに寄せられたご意見について、極低出生体重児の消化管機能障害診療ガイドライン作成グループにおいて内容を吟味した後に回答する。その他、外部評価委員、日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会、Minds による外部評価を受けた後に改訂を行い、最終化する。
	公開 ガイドライン作成事務局である大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科のホームページならびに研究協力施設のホームページで公開する。また、外部評価の後に日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会、Minds のホームページにも公開予定である。

SCOPE

・ 疾患トピックの基本的特徴

< 臨床的特徴 >

周産期医療の進歩により低出生体重児の救命率は改善傾向にあるが、その一方で種々の臓器の未熟性に起因する合併症が周産期医療における大きな課題となってきた。なかでも壊死性腸炎、特発性腸穿孔、胎便関連性腸閉塞といった消化管機能障害は、出生体重 1500g 未満の極低出生体重児によくみられる重篤な消化管合併症であり、生命予後だけでなく長期予後を左右する重要な因子となっている。しかし、これらの消化管機能障害の個々の疾患の要因は未だ明らかでない点が多く、特に特発性腸穿孔と胎便関連性腸閉塞については、疾患概念も確立されていない。個々の疾患の臨床的特徴を述べる。

1. 壊死性腸炎 (Necrotizing enterocolitis, NEC): 未熟腸管に低酸素血症(虚血)、細菌感染、消化管免疫低下、経腸栄養 (浸透圧) などが加わり、粘膜の防御機構が破綻して腸管の壊死性変化を生じる疾患である。発症要因として低出生体重児、新生児仮死、無呼吸発作、新生児呼吸窮迫症候群(IRDS)、動脈管開存、臍カテーテル、人工乳などが報告されている。発症時期は生後 1~20 日頃が最も多い。初発症状は哺乳量低下や活気の低下で、低体温、発熱、無呼吸発作、多呼吸、頻脈・徐脈などの新生児感染症症状が加わる。腹部膨満、胆汁性嘔吐などの腸閉塞症状に始まり、進行すると腹膜炎症状を呈し、敗血症性ショックを併発する。壊死腸管が限局性の場合には絶食と抗生剤投与による保存的治療や外科的治療に反応するが、短時間に全腸管に病変が及ぶ劇症例は救命困難である。病期分類は Bell 分類を基本とする(標準小児外科、第 6 版より一部改訂)。

病期	分類	臨床症状	消化管症状	腹部単純撮影像
I	疑診	無呼吸 徐脈 体温変動	胃残余の増加、便潜血、 軽度の腹満	軽度腸閉塞
IIa	確診 (軽度)	同上	肉眼的血便、著明な腹満、 腸音の消失、圧痛 (+)	腸管拡張、腸管局所壁 在ガス
IIb	確診 (中程度)	さらに、血小板減少(軽度) 代謝性アシドーシス	腹壁浮腫、腸管拡張触知、 圧痛(+)	広範囲腸管壁在ガス、 腹水、門脈内ガス
IIIa	進行 (重症) 穿孔なし	さらに、低血圧、徐脈、 乏尿、凝固異常、重症無呼吸 混合性アシドーシス	腹壁浮腫の悪化、発赤、 硬結	著明な拡張腸管、腹水 増加、気腹像なし
IIIb	進行 (重症) 穿孔あり	さらに、検査値・バイタル サインの悪化傾向、 ショック	腸穿孔	気腹像あり

2. 限局性腸穿孔 (Focal intestinal perforation, FIP): 組織学的および臨床上で壊死性腸炎を認めない限局性腸管穿孔で、Spontaneous intestinal perforation (SIP)、local intestinal perforation (LIP)といった名称も使われている。生後 1 週前後の超低出生体重児に多く、前駆症状に乏しく、突然の腸穿孔で発症する。壊死性腸炎との違いは発症後早期においては血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めないことである。組織学的に腸管の筋層が途絶していることが多い。超低出生体重児に多く、感染よりも腸管の未熟性の関与が強いと考えられる。早期診断と手術により、NEC に比べて良好な救命率が報告されてい

る。

3. 胎便関連性腸閉塞(Meconium related ileus, MRI)：腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞で、腹部 X 線像で腸管ガス像の拡張が認められ、注腸造影において microcolon、回腸末端に胎便貯留が認められる。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める。従来より、外分泌異常に伴う粘稠な胎便が原因となって腸閉塞をきたす腭嚢胞性繊維症には meconium ileus (MI)と呼ばれてきた。しかし、本邦では meconium ileus は極めて稀で、腭嚢胞性繊維症を伴わない胎便による腸閉塞が極低出生体重児によく見られる。これらのうち閉塞部位が主に結腸にあってグリセリン浣腸などの保存的治療に反応するものを胎便栓症候群 (MPS: meconium plug syndrome) 小腸内に粘稠な胎便が充満して保存的治療に反応しにくいものを胎便病 (MD: meconium disease, または meconium ileus without mucoviscidosis) と呼んで区別されてきた。また、胎便による閉塞部位から末梢の結腸が狭いことより small left colon syndrome (SLCS)という呼称が使われたこともある。しかし、胎便そのものが閉塞の原因となる MI を除くと、MPS、MD、SLCS においては粘稠な胎便と腸閉塞との因果関係も明らかにされておらず、それぞれの疾患概念も確立されていない。1995 年に窪田らが、MI を除いたこれらの疾患を一つの疾患群として胎便関連性腸閉塞と呼ぶことを提唱した (窪田ら：周産期センターにおける胎便関連性腸閉塞症例の検討 日本新生児学会雑誌 31:120-127,1995)。本ガイドラインでは NEC、FIP に MRI を加えた 3 つの疾患を対象とした。これら 3 つの疾患は、極低出生体重児における器質的疾患を伴わない消化管機能障害をほぼ網羅していると考えられる。MRI は低出生体重児、特に子宮内発育遅延に特異的に見られ、グリセリン浣腸などの保存的治療に良く反応する軽度のものから、消化管穿孔をきたす重症例まで極めて広範囲のスペクトラムを呈する病態である。

<疫学的特徴>

出生数の減少とは対照的に、早産率の上昇に伴い低出生体重児の出生数は増加傾向にある。日本小児外科学会のアンケート(全国 NICU263 施設を対象、回答率 47%)では、2003-2007 年の 5 年間で超低出生体重児 8282 例中、消化管穿孔発症は 444 例/5 年間(発症率 5.36%)という報告がある。消化管機能障害の多くが超低出生体重児に発症することやアンケートの回答率などを考慮すれば、本邦で年間 200 例前後の発症数があると考えられる。

- 内科的に治癒した症例も含めた NEC の発症率は、欧米で極低出生体重児の 10%、本邦では 1 ~ 2%程度と報告されている。FIP 単独の発症頻度の報告はみられず、内科的治療奏功例を含めた MRI の発症頻度も不明である。
- 本研究班で行った多施設共同研究 (13 施設、2003-2012 年) では、極低出生体重児消化管機能障害手術症例 187 例の内訳は、NEC52、FIP63、MRI50、その他 22 と、NEC、FIP、MRI がほぼ同じ頻度であった (厚生労働科学研究費補助金、難知性疾患等克服研究事業、総括研究報

<診療の全体的な流れ>

1. 原因

NEC、FIP、MRI のほとんどは極低出生体重児に発症することから、腸管の未熟性を背景として、感染やストレスといった種々の周産期因子が関与して発症すると考えられている。NEC については仮死、無呼吸発作、新生児呼吸窮迫症候群(IRDS)、動脈管開存、人工乳などのいくつかの発症要因が報告されているが、発症や重症化の機序は明らかにはなっていない。FIP の病因については腸管の未熟性以外には明らかではない。MRI は低出生体重児のなかでも特に子宮内発育遅延に発症頻度が高いが、その発症機序は不明である。

2. 症状

通常、生後数日から生後 1-2 週間の新生児期に発症する。腸炎症状で発症する場合、腸閉塞症状で発症する場合、突然の腸穿孔で発症する場合など様々である。

通常、NEC は感染徴候を伴う腸閉塞症状で発症する。Bell 分類 1、2 の病期では内科的治療が優先されるが、一旦腸穿孔を起こせば汎発性腹膜炎を併発して敗血症性ショックに陥り全身状態は急速に悪化する。FIP はこうした先行する感染徴候が無く、突然の消化管穿孔で発症する。発症直後は全身状態が保たれていることが多く、腹壁の変色(暗青色)と気腹像により診断される。MRI は、胎便排泄遅延に引き続く腸閉塞症状により発症する。浣腸やガストログラフィン注腸などの保存的治療が有効であるが、無効例で腸閉塞症状が遷延すれば経腸栄養が困難であり、腸穿孔を伴い全身状態は急速に悪化する。

3. 治療法

腸炎症状・腹膜炎症状や腸閉塞症状が先行する場合は、絶食、抗生剤投与といった保存的治療の適応となる。MRI が疑われる場合は、浣腸やガストログラフィン注腸などの保存的治療が試みられる。こうした保存的治療が有効でなく全身状態が悪化する場合や腸穿孔を併発した場合は手術適応となる。NEC ならびに FIP については、消化管穿孔が明らかになった時点で緊急手術の適応となる。全身状態が不良の場合はベッドサイドでのドレナージ術が行われる。全身状態が許せば、開腹して穿孔部あるいはその上流に腸瘻を造設する。穿孔部の状態によっては、穿孔部の縫合閉鎖や腸吻合も考慮される。

4. 合併症

周産期管理の進歩とともに、本疾患の迅速な診断・治療により救命率は上昇してきた。しかし、長期フォローに基づく最近の報告では、救命例の半数以上に精神運動発達遅延がみられることが明らかになってきた。そのため個々の疾患の周産期背景因子の解析から、その発症機序を明らかにして予防法を確立することが、低出生体重児全体の予後の改善に不可欠であると考えられる。

・ SCOPE

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害の診療指針
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする 1. 極低出生体重児の消化管機能障害の生命予後 2. 極低出生体重の消化管機能障害の発症予防（発症頻度を減らす）
(3) トピック	極低出生体重児における消化管機能障害（対象疾患は壊死性腸炎、特発性腸穿孔、胎便関連性腸閉塞）
(4) 想定される利用者・利用施設	【利用者】周産期医療に従事する医療従事者，極低出生体重児における消化管機能障害の患者家族 【利用施設】周産期医療施設，総合周産期母子医療センター，地域周産期母子医療センター，日本周産期・新生児医学会新生児研修施設，日本小児外科学会認定施設，教育関連施設
(5) 既存のガイドラインとの関係	壊死性腸炎のガイドライン有り：Evidence-based care guideline for NEC among VLBW infants (Cincinnati Children's Hospital 2010)。 特発性腸穿孔、胎便関連性腸閉塞を対象とした既存ガイドラインなし。 壊死性腸炎の既存のガイドラインを利用しながら、極低出生体重児における消化管機能障害（器質的疾患を伴わない壊死性腸炎、特発性腸穿孔、胎便関連性腸閉塞を含めた疾患群）を対象とした診療ガイドラインを作成する。
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題 1. 極低出生体重児における消化管機能障害発症に関連する出生前の予防法を検討する。 重要臨床課題 2. 極低出生体重児における消化管機能障害発症に関連する出生後の予防法を検討する。 重要臨床課題 3. 極低出生体重児に発症した消化管機能障害において、穿孔が無い場合、消化管機能障害を改善する適切な保存的治療を検討する。 重要臨床課題 4. 極低出生体重児に発症した消化管機能障害において、穿孔がある場合または保存的治療が無効な場合、予後を改善する適切な術式を検討する。
(7) ガイドラインがカバーする範囲・しない範囲	【本ガイドラインがカバーする範囲】 本邦における極低出生体重児（出生体重 1.5kg 未満、早産児）に発症した消化管機能障害 【本ガイドラインでカバーしない範囲】

	体重 1.5kg 以上の低出生体重児、満期産児、新生児期以降に発症した消化管機能障害、消化管閉鎖やヒルシュスプルング病などの器質的疾患に伴う消化管機能障害、重症心奇形・染色体異常などにおける消化管機能障害
(8) クリニカルレビュー (CQ)	CQ1. 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母体ステロイド投与は有効か？ CQ2. 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？ CQ3. 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？ CQ4. 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にグリセリン浣腸は有効か？ CQ5. 消化管機能障害を有する極低出生体重児において、保存的治療として、ガストログフィン注腸は有効か？ CQ6. 極低出生体重児に発症した消化管機能障害発症において、穿孔例に対する初回手術として、開腹術はドレナージに比べて有効か？

2 . システマティックレビューに関する事項	
(1) 実施スケジュール	2015 年 5 月 28 日 第 1 回班会議 . CQ、PICO 作成、SR チーム作成、CQ 分担決定 2015 年 6 月 文献の検索 (1 か月) 2015 年 7 月 ~ 8 月 1、2 次スクリーニング 2015 年 9 月 13 日第 2 回班会議、2 次スクリーニング、PICO 作成終了 2015 年 9 月 ~ 11 月 エビデンス総体の評価 (2 か月) 2015 年 12 月推奨文作成 2015 年 12 月 19 日第 3 回班会議、推奨文作成、ガイドライン草案作成
(2) エビデンスの検索	【エビデンスタイプ】 既存の診療ガイドライン、Systematic Review /Meta-analysis 論文 (SR/MA 論文)、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。 【データベース】 個別研究論文については、Pubmed、医中誌、SR/MA 論文については、Pubmed、医中誌、The Cochrane Library、既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse

	【検索の基本方針】 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。すべてのデータベースについて、2015 年 4 月末までを検索対象期間とした。
(3) 文献の選択基準，除外基準	採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在する場合は、それを第一優先とする。 採用条件を満たす CPG、SR 論文がない場合は、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。
(4) エビデンスの評価と統合の方法	エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 作成の手引き 2014」の方法に基づく。エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。

3. 推奨作成から最終化，公開までに関する事項	
(1) 推奨作成の基本方針	推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。一般に広く受け入れられる推奨文にするために事務局である大阪大学小児成育外科のホームページに推奨草案を掲載し、パブリックコメントを募集する。(平成 28 年 2 月 1 日～平成 28 年 2 月 29 日)
(2) 最終化	パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる。その他、外部評価委員、日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会、Minds による外部評価を受けた後に改訂を行い、最終化する。
(3) 外部評価の具体的方法	外部評価委員にシステマティックレビューの科学的妥当性についての評価をいただく。パブリックコメントビュー、日本小児外科学会学術先進医療検討委員会、日本周産期新生児医学会理事会においてガイドラインを提示・報告し、推奨の適用・実現可能性について評価を頂く。また、Minds に提出し、AGREE による評価を受け、推奨および/または診療ガイドラインの形式の妥当性についての評価を受け、外部評価の一環とする。
(4) 公開の予定	ガイドライン作成事務局である大阪大学小児成育外科のホームページならびに研究協力施設のホームページで公開する。また、外部評価の後に日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会、Minds のホームページにも公開予定である。

推奨

CQ1

推奨提示

CQ1	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母体ステロイド投与は有効か？
推奨草案	極低出生体重児においては、母体ステロイド投与は消化管機能障害発症予防に効果があるとするエビデンスはなかった。しかしながら、母体ステロイド投与は現在一般的に広く行われている治療であり、入院中死亡を減少させるなど、その他の予後改善の効果はあるため、行うことを提案する。
エビデンスの強さ	C (弱)
推奨の強さ	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

推奨作成の経過

【CQ 設定の背景】

母体ステロイド投与とは、1972 年に Liggins と Howie が副腎皮質ステロイド(ベタメタゾン)の出生前投与が早産児の呼吸窮迫症候群(RDS)の発症と新生児死亡率を有意に減少させることを初めて報告し、初回投与後 24 時間から 7 日目まで効果が持続し、児の出生週数が 28 週から 34 週である場合に有効性が示された。その後の検討で他の重要な合併症の減少も報告され、Cochrane の 2006 年の Meta-analysis(MA)ではステロイド単回投与群はコントロール群に対し、新生児死亡のみならず、IVH や NEC を有意に減少させたことを報告している。これらを踏まえ ACOG(American Congress of Obstetricians and Gynecologists)では妊娠 24 週～34 週未満で 1 週間以内に早産の可能性が高い症例に対して母体ステロイド投与を推奨しており、また本邦の産婦人科ガイドラインでも、妊娠 22 週以降 34 週未満早産が 1 週間以内に予想される場合はベタメタゾン 12mg を 24 時間ごと、計 2 回、筋肉内投与することが勧められている。本研究では、極低出生体重児に対し、母体ステロイド投与により消化管機能障害の発症が抑制されるか、また生命予後を改善させるかについて検討を行った。

【文献検索とスクリーニング】

のべ 295 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。そのうち 23 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に基準を満たした文献は 12 編であり、内訳は RCT1 編、コホート研究 9 編、症例対象研究 2 編であった。このうち PICO に合致すると考えられる RCT1 編、コホート研究 6 編、症例対象研究 1 編で検討を行った。

また消化管機能障害の発症予防のアウトカムに関しては、前述の Cochrane の 2006 年の MA を採

用するか検討した。その MA に採用された RCT の一つのみが、母体ステロイド投与が NEC の発症予防に効果があるとの結果であり、それが MA 全体のおよそ半分の割合を占めることで、MA 全体で母体ステロイド投与が NEC の発症を有意に低下させる結果となっていた。さらにその RCT が他の RCT の寄せ集め (Collaborative 1981) であり、ほぼすべてが 1980 年代の文献で構成されていた。以上のことから、今回の解析では Cochrane の 2006 年の MA を採用しなかった。

【介入研究の評価】

RCT1 研究 1 (Qublan 2001) は NEC の発症についての評価はあったが、FIP、MRI の評価に関してはなされていなかった。対象は、本研究 (出生体重 1.5kg 以下、早産児) の対象とおよそ半数が該当すると考えられたが、全例が前期破水合併例であった。また介入はデキサメタゾン 6mg を 12 時間ごと、計 4 回を筋肉注射で投与していたが、1 週間以内に出生しない場合は再度母体ステロイド投与を行っており、58% の母体がステロイドを複数回使用していた。母体ステロイドの複数回投与に関しては、過去の報告からも単回投与群に比べ、RDS をはじめとした児の予後改善に有意差を認めない報告が多数を占める。このため ACOG および本邦の産婦人科ガイドラインでも母体ステロイド投与の複数回使用は推奨されていない。今回の解析でも複数回投与に関しては、アウトカムに重要な影響を与えないと考えた。その結果、消化管機能障害の発症は母体ステロイド投与群で有意差を認めなかった。 (RR0.08 [0.00-1.50] p=0.09)

生命予後のアウトカムに関しては、入院中死亡例で検討していた。ここでは『生命予後の改善』を短期予後としての入院中死亡例の減少、として解析を行った。その結果、入院中死亡は母体ステロイド投与群で有意に少なかった。 (RR0.48 [0.32-0.72] p=0.0004)

1 研究のみであるが、症例数が少なく (介入群 72 例、対照群 67 例)、95% 信頼区間の範囲が広く、不正確性が高いと判断した。また盲検化されておらず、ITT の原則に則って解析が行われていないことから、重大なバイアスリスクがあると判断した。

【観察研究の評価】

消化管機能障害発症予防のアウトカムに関しては、このアウトカムが設定されていないコホート研究 1 編を除く、コホート研究 5 編、症例対象研究 1 編で検討を行った。Kai 2005 は NEC を除く消化管穿孔の発症を評価しているが、Oseki 2012 は消化管穿孔とあるが文献中に評価の記載がなかった。他の文献は全て NEC の発症についての評価はあったが、FIP、MRI の評価に関してはなされていなかった。対象は全ての文献で本研究の対象と一致していたが、Song 2005 は全例が前期破水合併例であった。介入は Kai 2005、Rolnitsky 2015 は文献中に記載がなかったが、他の文献はベタメタゾン 12mg を 24 時間ごと、計 2 回またはデキサメタゾン 6mg を 12 時間ごと、計 4 回、いずれも筋肉注射で投与していた。その結果、消化管機能障害の発症は母体ステロイド投与群で有意差を認めなかった。 (RR0.90 [0.58-1.32] p=0.62)

また生命予後のアウトカムに関しては、このアウトカムが設定されていない症例対象研究 1 編を除くコホート研究 6 編で検討を行った。アウトカムについては Lorraine 1999 では 36 週時点での死亡例で検討しているのに対し、他の文献では入院中死亡例で検討していた。ここでは『生命予後の

改善』を短期予後としての入院中死亡例(36 週時点での死亡を含む)の減少、として解析を行った。その結果、入院中死亡例は母体ステロイド投与群で有意に少なかった。(観察研究 RR0.63 [0.45-0.88] p=0.0007)

7 研究の中では症例数が少ない文献が半数以上を占め、(Smith 2000 介入群 53 例、対照群 80 例、Kai 2005 介入群 8 例、対照群 103 例、Song 2005 介入群 20 例、対照群 39 例、Oseki 2012 介入群 125 例、対照群 80 例)、また症例数が多い文献でも、介入群と対照群との症例数に差がみられた。また前述のように消化管機能障害発症予防のアウトカムに関しては、その評価が一定していない可能性がある。上記のため信頼区間の幅が広く、重大な不精確性があると判断した。また非一貫性を認めたが、研究間で、集団、介入、追跡期間、研究方法に相違はなく、異質性の原因は不明であった。

【まとめ】

以上から、今回の解析では、極低出生体重児における母体ステロイド投与は、消化管機能障害発症予防に有効とするエビデンスは認めなかったが、その科学的根拠は極めて低いという結果が得られた。

多くの文献が消化管機能障害の評価として NEC(Bell 分類 2 度以上)としていたが、 Kai 2005 は NEC を除く消化管穿孔の発症を評価しており、また Oseki 2012 は消化管穿孔とあるが文献中に評価の記載がなかった。これらのアウトカム評価のバラつきも、今回の解析結果に影響した可能性も無視できないと考えられる。

また極低出生体重児における母体ステロイド投与は、生命予後改善に対し有効性が認められた。こちらも科学的根拠は極めて低い、過去に同様の結果を報告している文献は多い。今回は『生命予後改善』を短期予後である『入院中死亡例の減少』と規定して解析した。その入院中死亡例の死因は極低出生体重児に限れば、NEC をはじめとした消化管機能障害、脳室内出血など、早産児特有の合併症がほとんどを占めていると考えられる。今回の解析では前出のとおり、母体ステロイド投与は、消化管機能障害発症予防に有効とするエビデンスはなかった。しかしながら NEC をはじめとした消化管機能障害の原因は多因子であり、母体ステロイド投与が直接的ではないが間接的に消化管機能障害予防に関与している可能性はあると考える。

いずれにしろ、早産出生児に対する母体ステロイド投与自体は、米国および本邦ではガイドラインで実施されている治療であり、臨床現場ではほぼルーチン化されている医療行為である。このため消化管機能障害発症予防効果の有無に関係なく、母体ステロイド投与自体は早産出生児に対して、今後も行われる治療介入であることに変わりはないと考える。

参考文献

- 1) Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics. 1972 Oct; 50(4):515-25. PubMed PMID: 4561295.

- 2) Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lungmaturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19; (3):CD004454. Review. PubMed PMID: 16856047.
- 3) ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 475: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol*. 2011 Feb; 117(2 Pt 1):422-4. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820eee00. PubMed PMID: 21252775.
- 4) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会(編)：産婦人科診療ガイドライン -産科編 2014-p134-138
- 5) Qublan HS, Malkawi HY, Hiasat MS, Hindawi IM, Al-Taani MI, Abu-Khait SA, Al-Maaitah JF. The effect of antenatal corticosteroid therapy on pregnancies complicated by premature rupture of membranes. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2001; 28(3):183-6. PubMed PMID: 11530870.
- 6) 甲斐 克秀(宮崎大学医学部附属病院 周産母子センター), 池田 智明, 山下 理絵, 道方 香織, 金子 政時, 鮫島 浩, 茨 聡, 池ノ上 克, 極低出生体重児と外科疾患 在胎22～27週で出生した新生児の特発性消化管穿孔に関する周産期因子の検討 *日本周産期・新生児医学会雑誌* (1348-964X)41 巻 4 号 Page816-820(2005.12)
- 7) 大関 一裕, 松井 紗智子, 島村 直紀, 荻野 寛子, 高下 敦子, 岡田 真衣子, 大橋 祥子, 藤中 義史, 増永 健, 瀧川 逸朗, 超早産児における出生前ステロイド投与と新生児予後： *日本周産期・新生児医学会雑誌* (1348-964X)48 巻 4 号 Page840-844(2012.12)
- 8) Song GA, Han MS. Effect of antenatal corticosteroid and antibiotics in pregnancies complicated by premature rupture of membranes between 24 and 28 weeks of gestation. *J Korean Med Sci*. 2005 Feb; 20(1):88-92. PubMed PMID: 15716610; PubMed Central PMCID: PMC2808584
- 9) Rolnitsky A, Lee SK, Piedbouf B, Harrison A, Shah PS; Canadian Neonatal Network. Prophylactic Interventions in Neonatology: How Do They Fare in Real Life? *Am J Perinatol*. 2015 Oct; 32(12):1098-104. doi: 10.1055/s-0035-1556882. Epub 2015 Jul 14. PubMed PMID: 26171598.
- 10) Wells LR, Papile LA, Gardner MO, Hartenberger CR, Merker L. Impact of antenatal corticosteroid therapy in very low birth weight infants on chronic lung disease and other morbidities of prematurity. *J Perinatol*. 1999 Dec; 19(8 Pt1):578-81. PubMed PMID: 10645523.
- 11) Wong D, Abdel-Latif M, Kent A; NICUS Network. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 Jan; 99(1):F12-20. doi: 10.1136/archdischild-2013-304705. Epub 2013 Oct 18. PubMed PMID: 24142624.

- 12) Smith LM, Qureshi N, Chao CR. Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks' gestation. J Matern Fetal Med. 2000 Mar-Apr; 9(2):131-5. PubMed PMID: 10902829.

CQ1 一般向けサマリー

母体ステロイド投与とは、1970 年代に報告され、早産出生が予想される母体に対してステロイド(ベタメタゾンまたはデキサメタゾン)投与を行うことです。実際は胎盤を通して胎児にステロイドを投与し、出生後の呼吸状態の安定や生存率の増加に効果があることが報告され、現在では米国および本邦の産科ガイドラインで推奨されています。

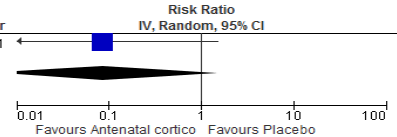
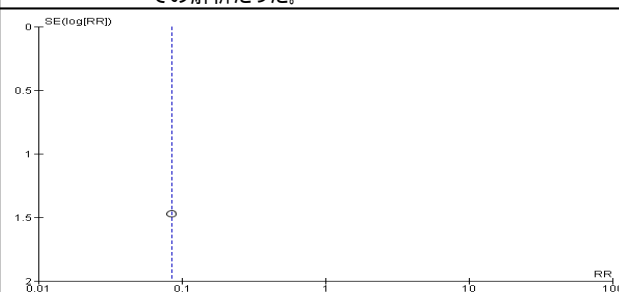
今回、母体ステロイド投与が極低出生体重児に対して、消化管機能障害予防に効果を認めるかどうかを調べました。結果として現状では母体ステロイド投与は極低出生体重児の消化管障害予防に効果があるとするエビデンスは認めませんでした。一方で母体ステロイド投与により極低出生体重児の生命予後(今回の解析では入院中死亡例の減少に相当する)は改善していました。この生命予後の改善自体は過去に多く報告されていて、母体ステロイド投与は消化管機能障害を含む他の合併症も予防するという報告もあります。

以上のことから、母体ステロイド投与によって、生命予後の改善をはじめとしたその他の合併症の予防効果はありと考えて、「極低出生体重児において母体ステロイド投与を行う方がよい」と提案しました。

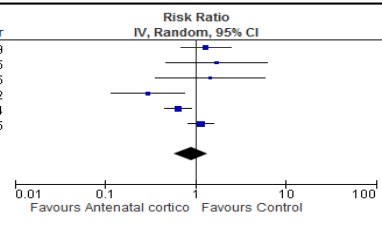
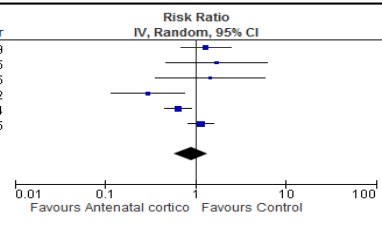
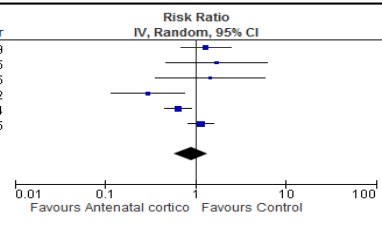
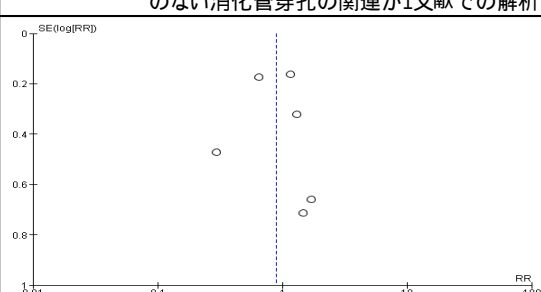
CQ1 定性的システマティックレビュー

CQ	1	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母体ステロイド投与は有効か？
P	極低出生体重児（出生体重1.5kg以下、早産児）	
I	母体ステロイド投与あり	
C	母体ステロイド投与なし	
臨床的文脈		本研究では、極低出生体重児に対し、母体ステロイド投与により消化管機能障害の発症が抑制されるか、また生命予後を改善させるかについて検討を行った。 2次スクリーニングに残った文献12編を対象として検討を行った。内訳はRCT1編、コホート研究9編、症例対象研究2編であった。このうちPICOに合致すると考えられるRCT1編、コホート研究6編、症例対象研究1編で検討を行った。
O1	消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)の予防	
非直接性のまとめ	介入研究における対象は、本研究(出生体重1.5kg以下、早産児)の対象とおおよそ半数が該当すると考えられたが、全例が前期破水合併例であった。介入は1週間以内に出生しない場合は再度母体ステロイド投与を行っていた。アウトカムについてはNECの発症についての評価はあったが、FIP、MRIの評価に関してはなされていなかった。 観察研究はこのアウトカムが設定されていないコホート研究1編を除く6編で検討を行った。対象は全ての文献で本研究の対象と一致していたが、Song 2005は全例が前期破水合併例であった。介入はKai 2005、Rolnitsky 2015は文献中に記載がなかったが、他の文献はベタメタゾン12mgを24時間ごと、計2回またはデキサメタゾン6mgを12時間ごと、計4回、いずれも筋肉注射で投与していた。アウトカムについてはKai 2005はNECを除く消化管穿孔の発症を評価しているが、Oseki 2012は消化管穿孔とあるが文献中に評価の記載がなかった。他の文献は全てNECの発症についての評価はあったが、FIP、MRIの評価に関してはなされていなかった。	
バイアスリスクのまとめ	介入研究において盲検化はされていなかった。またITTの原則に則って解析が行われていなかった。以上から重大なバイアスリスクがあると判断した。	
非一貫性その他のまとめ	観察研究では非一貫性を認めた。研究間で、集団、介入、追跡期間、研究方法に相違はなく、異質性の原因は不明であった。 介入研究ではサンプルサイズが小さく、信頼区間の幅が広いため、重大な不正確性があると判断した。また観察研究でも信頼区間の幅が広いため、重大な不正確性があると判断した。	
コメント	総合判断として、エビデンスの強さは介入試験ではlow、観察研究ではvery lowである。	
O2	生命予後を改善(死亡)	
非直接性のまとめ	介入研究はO1と同じである。 観察研究はこのアウトカムが設定されていない症例対象研究1編を除く6編で検討を行った。対象と介入はO1と同様であった。アウトカムについてはLorraine 1999では36週時点での死亡例で検討しているのに対し、他の文献では入院中死亡例で検討していた。	
バイアスリスクのまとめ	O1と同じである。	
非一貫性その他のまとめ	O1と同じである。	
コメント	総合判断として、エビデンスの強さは介入試験ではlow、観察研究ではvery lowである。	

CQ1 メタアナリシス(1)

CQ		CQ1:極低出生 体重児の消化管機能障害発症の予防に母体ステロイド投与は有効か？																																											
P	極低出生 体重児 (出生体重1.5kg以下、早産児)			I	母体ステロイド投与あり																																								
C	母体ステロイド投与なし			O	消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)の予防(発症)																																								
研究デザイン	RCT		文献数	1	コード Qublan 2001																																								
モデル	ランダム効果		方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																									
効果指標	リスク比		統合値	0.08 (0.00 - 1.50) P= 0.09																																									
Forest plot	<table><thead><tr><th>Study or Subgroup</th><th>Antenatal corticosteroid Events</th><th>Total</th><th>Placebo Events</th><th>Total</th><th>Weight</th><th>Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th><th>Year</th></tr></thead><tbody><tr><td>Qublan 2001</td><td>0</td><td>72</td><td>5</td><td>67</td><td>100.0%</td><td>0.08 [0.00, 1.50]</td><td>2001</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>72</td><td></td><td>67</td><td>100.0%</td><td>0.08 [0.00, 1.50]</td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td>0</td><td></td><td>5</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="8">Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.68 (P = 0.09)</td></tr></tbody></table> 					Study or Subgroup	Antenatal corticosteroid Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Qublan 2001	0	72	5	67	100.0%	0.08 [0.00, 1.50]	2001	Total (95% CI)		72		67	100.0%	0.08 [0.00, 1.50]		Total events	0		5					Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.68 (P = 0.09)							
Study or Subgroup	Antenatal corticosteroid Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year																																						
Qublan 2001	0	72	5	67	100.0%	0.08 [0.00, 1.50]	2001																																						
Total (95% CI)		72		67	100.0%	0.08 [0.00, 1.50]																																							
Total events	0		5																																										
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.68 (P = 0.09)																																													
	コメント: 検索した文献では、母体ステロイド投与とMRI,FIPの関連を述べたものではなく、NECの発症のみ、についての解析だった。																																												
Funnel plot																																													
その他の解析	施行せず。				コメント:																																								
メタリグレーション																																													
感度分析																																													

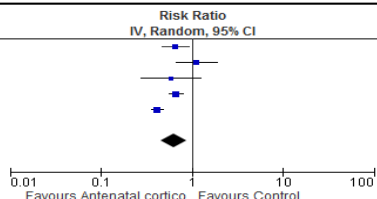
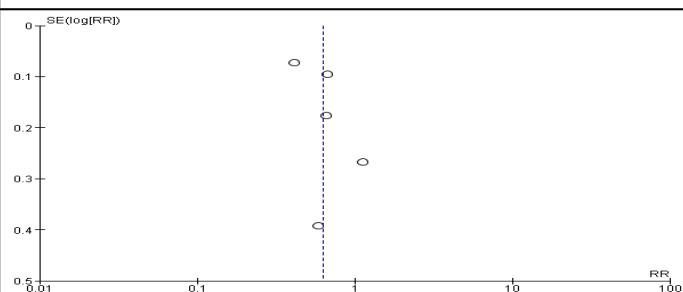
CQ1 メタアナリシス(2)

CQ		CQ1:極低出生 体重児の消化管機能障害発症の予防に母体ステロイド投与は有効か？																																																																																																					
P	極低出生 体重児 (出生体重1.5kg以下、早産児)			I	母体ステロイド投与あり																																																																																																		
C	母体ステロイド投与なし			O	消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)の予防(発症)																																																																																																		
研究デザイン	観察研究		文献数	6	コード Lorraine 1999 Kai 2005 Song 2005 Oseki 2012 Wong 2014 Rolnitsky 2015																																																																																																		
モデル	ランダム効果		方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																																																			
効果指標	リスク比		統合値	0.90 (0.58 - 1.38) P= 0.62																																																																																																			
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Antenatal corticosteroid</th><th colspan="2">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th><th rowspan="2">Year</th><th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Lorraine 1999</td><td>15</td><td>223</td><td>23</td><td>445</td><td>18.8%</td><td>1.30 [0.69, 2.44]</td><td>1999</td><td rowspan="6"></td></tr><tr><td>Kai 2005</td><td>2</td><td>8</td><td>15</td><td>103</td><td>8.2%</td><td>1.72 [0.47, 6.22]</td><td>2005</td></tr><tr><td>Song 2005</td><td>3</td><td>20</td><td>4</td><td>39</td><td>7.3%</td><td>1.46 [0.36, 5.91]</td><td>2005</td></tr><tr><td>Oseki 2012</td><td>6</td><td>125</td><td>13</td><td>80</td><td>12.8%</td><td>0.30 [0.12, 0.75]</td><td>2012</td></tr><tr><td>Wong 2014</td><td>163</td><td>2230</td><td>36</td><td>319</td><td>26.2%</td><td>0.65 [0.46, 0.91]</td><td>2014</td></tr><tr><td>Rolnitsky 2015</td><td>278</td><td>2900</td><td>39</td><td>469</td><td>26.7%</td><td>1.15 [0.84, 1.59]</td><td>2015</td></tr><tr><td colspan="2">Total (95% CI)</td><td></td><td>5506</td><td>1455</td><td>100.0%</td><td>0.90 [0.58, 1.38]</td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="2">Total events</td><td>467</td><td></td><td>130</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="9">Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 14.16, df = 5 (P = 0.01); I² = 65%</td></tr><tr><td colspan="9">Test for overall effect: Z = 0.50 (P = 0.62)</td></tr></tbody></table> コメント: 母体ステロイド投与とNECの発症の関連が4文献、NECを除く消化管穿孔の関連が1文献、評価の記載のない消化管穿孔の関連が1文献での解析となった。					Study or Subgroup	Antenatal corticosteroid		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Lorraine 1999	15	223	23	445	18.8%	1.30 [0.69, 2.44]	1999		Kai 2005	2	8	15	103	8.2%	1.72 [0.47, 6.22]	2005	Song 2005	3	20	4	39	7.3%	1.46 [0.36, 5.91]	2005	Oseki 2012	6	125	13	80	12.8%	0.30 [0.12, 0.75]	2012	Wong 2014	163	2230	36	319	26.2%	0.65 [0.46, 0.91]	2014	Rolnitsky 2015	278	2900	39	469	26.7%	1.15 [0.84, 1.59]	2015	Total (95% CI)			5506	1455	100.0%	0.90 [0.58, 1.38]			Total events		467		130					Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 14.16, df = 5 (P = 0.01); I² = 65%									Test for overall effect: Z = 0.50 (P = 0.62)								
Study or Subgroup	Antenatal corticosteroid		Control		Weight		Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																																																														
	Events	Total	Events	Total																																																																																																			
Lorraine 1999	15	223	23	445	18.8%	1.30 [0.69, 2.44]	1999																																																																																																
Kai 2005	2	8	15	103	8.2%	1.72 [0.47, 6.22]	2005																																																																																																
Song 2005	3	20	4	39	7.3%	1.46 [0.36, 5.91]	2005																																																																																																
Oseki 2012	6	125	13	80	12.8%	0.30 [0.12, 0.75]	2012																																																																																																
Wong 2014	163	2230	36	319	26.2%	0.65 [0.46, 0.91]	2014																																																																																																
Rolnitsky 2015	278	2900	39	469	26.7%	1.15 [0.84, 1.59]	2015																																																																																																
Total (95% CI)			5506	1455	100.0%	0.90 [0.58, 1.38]																																																																																																	
Total events		467		130																																																																																																			
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 14.16, df = 5 (P = 0.01); I² = 65%																																																																																																							
Test for overall effect: Z = 0.50 (P = 0.62)																																																																																																							
Funnel plot																																																																																																							
その他の解析	施行せず。				コメント:																																																																																																		
メタリグレーション																																																																																																							
感度分析																																																																																																							

CQ1 メタアナリシス(3)

CQ		CQ1:極低出生 体重児の消化管機能障害発症の予防に母体ステロイド投与は有効か？																																																				
P	極低出生 体重児 (出生体重1.5kg以下、早産児)				I	母体ステロイド投与あり																																																
C	母体ステロイド投与なし				O	生命予後を改善																																																
研究デザイン		RCT		文献数	1	コード Qublan 2001																																																
モデル		ランダム効果		方法 Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																		
効果指標		リスク比		統合値 0.48 (0.32 - 0.72) P= 0.0004																																																		
Forest plot		<table><thead><tr><th>Study or Subgroup</th><th>Antenatal steroid Events</th><th>Antenatal steroid Total</th><th>Placebo Events</th><th>Placebo Total</th><th>Weight</th><th>Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th><th>Year</th></tr></thead><tbody><tr><td>Qublan 2001</td><td>21</td><td>72</td><td>41</td><td>67</td><td>100.0%</td><td>0.48 [0.32, 0.72]</td><td>2001</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>72</td><td></td><td>67</td><td>100.0%</td><td>0.48 [0.32, 0.72]</td><td></td></tr><tr><td colspan="8">Total events 21 41</td></tr><tr><td colspan="8">Heterogeneity: Not applicable</td></tr><tr><td colspan="8">Test for overall effect: Z = 3.57 (P = 0.0004)</td></tr></tbody></table> コメント:入院中死亡例を用いた解析となった					Study or Subgroup	Antenatal steroid Events	Antenatal steroid Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Qublan 2001	21	72	41	67	100.0%	0.48 [0.32, 0.72]	2001	Total (95% CI)		72		67	100.0%	0.48 [0.32, 0.72]		Total events 21 41								Heterogeneity: Not applicable								Test for overall effect: Z = 3.57 (P = 0.0004)							
Study or Subgroup	Antenatal steroid Events	Antenatal steroid Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year																																															
Qublan 2001	21	72	41	67	100.0%	0.48 [0.32, 0.72]	2001																																															
Total (95% CI)		72		67	100.0%	0.48 [0.32, 0.72]																																																
Total events 21 41																																																						
Heterogeneity: Not applicable																																																						
Test for overall effect: Z = 3.57 (P = 0.0004)																																																						
Funnel plot																																																						
その他の解析		施行せず。				コメント:																																																
メタリグレーション																																																						
感度分析																																																						

CQ1 メタアナリシス(4)

CQ		CQ1:極低出生 体重児の消化管機能障害発症の予防に母体ステロイド投与は有効か？																																																																			
P	極低出生 体重児 (出生体重1.5kg以下、早産児)			I	母体ステロイド投与あり																																																																
C	母体ステロイド投与なし			O	生命予後を改善																																																																
研究デザイン	観察研究		文献数	5	コード Lorraine 1999 Smith 2000 Oseki 2012 Wong 2014 Rolnitsky 2015																																																																
モデル	ランダム効果		方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																	
効果指標	リスク比		統合値	0.63 (0.45 - 0.88) P= 0.007																																																																	
Forest plot	<table><thead><tr><th>Study or Subgroup</th><th>Antenatal corticosteroid Events</th><th>Total</th><th>Control Events</th><th>Total</th><th>Weight</th><th>Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th><th>Year</th></tr></thead><tbody><tr><td>Lorraine 1999</td><td>35</td><td>223</td><td>106</td><td>445</td><td>21.1%</td><td>0.66 [0.47, 0.93]</td><td>1999</td></tr><tr><td>Smith 2000</td><td>17</td><td>53</td><td>23</td><td>80</td><td>16.5%</td><td>1.12 [0.66, 1.88]</td><td>2000</td></tr><tr><td>Oseki 2012</td><td>11</td><td>125</td><td>12</td><td>80</td><td>11.3%</td><td>0.59 [0.27, 1.27]</td><td>2012</td></tr><tr><td>Wong 2014</td><td>450</td><td>2230</td><td>96</td><td>319</td><td>25.1%</td><td>0.67 [0.56, 0.81]</td><td>2014</td></tr><tr><td>Rolnitsky 2015</td><td>461</td><td>2900</td><td>180</td><td>469</td><td>26.0%</td><td>0.41 [0.36, 0.48]</td><td>2015</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>5531</td><td></td><td>1393</td><td>100.0%</td><td>0.63 [0.45, 0.88]</td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td>974</td><td></td><td>417</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table> Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 27.06, df = 4 (P < 0.0001); I² = 85% Test for overall effect: Z = 2.68 (P = 0.007) 					Study or Subgroup	Antenatal corticosteroid Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Lorraine 1999	35	223	106	445	21.1%	0.66 [0.47, 0.93]	1999	Smith 2000	17	53	23	80	16.5%	1.12 [0.66, 1.88]	2000	Oseki 2012	11	125	12	80	11.3%	0.59 [0.27, 1.27]	2012	Wong 2014	450	2230	96	319	25.1%	0.67 [0.56, 0.81]	2014	Rolnitsky 2015	461	2900	180	469	26.0%	0.41 [0.36, 0.48]	2015	Total (95% CI)		5531		1393	100.0%	0.63 [0.45, 0.88]		Total events	974		417				
Study or Subgroup	Antenatal corticosteroid Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year																																																														
Lorraine 1999	35	223	106	445	21.1%	0.66 [0.47, 0.93]	1999																																																														
Smith 2000	17	53	23	80	16.5%	1.12 [0.66, 1.88]	2000																																																														
Oseki 2012	11	125	12	80	11.3%	0.59 [0.27, 1.27]	2012																																																														
Wong 2014	450	2230	96	319	25.1%	0.67 [0.56, 0.81]	2014																																																														
Rolnitsky 2015	461	2900	180	469	26.0%	0.41 [0.36, 0.48]	2015																																																														
Total (95% CI)		5531		1393	100.0%	0.63 [0.45, 0.88]																																																															
Total events	974		417																																																																		
コメント： 1文献のみ36週時点での死亡数だったが、他の文献では入院中死亡例を用いた解析となった。																																																																					
Funnel plot																																																																					
その他の解析	施行せず。				コメント：																																																																
メタリグレーション																																																																					
感度分析																																																																					

CQ1 SR レポートのまとめ

極低出生体重児の消化管機能障害発症予防における母体ステロイド投与の有効性に関する文献は、2 次スクリーニングの結果 12 編が基準を満たした。その内訳は RCT1 編、コホート研究 9 編、症例対象研究 2 編であった。このうち PICO に合致すると考えられる RCT1 編、コホート研究 6 編、症例対象研究 1 編で検討を行った。

まず消化管機能障害の発症のアウトカムに関しては、介入研究 1 編は NEC の発症についての評価はあったが、FIP、MRI の評価に関してはなされていなかった。また観察研究はこのアウトカムが設定されていないコホート研究 1 編を除く 6 編で検討を行い、Kai 2005 は NEC を除く消化管穿孔の発症を評価しているが、Oseki 2012 は消化管穿孔とあるが文献中に評価の記載がなかった。他の文献は全て NEC の発症についての評価はあったが、FIP、MRI の評価に関してはなされていなかった。その結果、消化管機能障害の発症は母体ステロイド投与群で有意差を認めず(介入研究 RR0.08 [0.00-1.50] p=0.09)、(観察研究 RR0.90 [0.58-1.32] p=0.62)、母体ステロイド投与は消化管機能障害を予防しないと考えられた。

介入研究における対象は、本研究(出生体重 1.5kg 以下、早産児)の対象とおおよそ半数が該当すると考えられたが、全例が前期破水合併例であった。また介入はデキサメタゾン 6mg を 12 時間ごと、計 4 回を筋肉注射で投与していたが、1 週間以内に出生しない場合は再度母体ステロイド投与を行っており、58%の母体がステロイドを複数回使用していた。母体ステロイドの複数回投与に関しては、過去の報告からも複数回投与群が短回投与群より、RDS をはじめとした児の予後改善に有意差を認めない報告が多数を占める。このため ACOG また本邦の産婦人科ガイドラインでも母体ステロイド投与の複数回使用は推奨されていない。今回の解析でも複数回投与の関しては、アウトカムに重要な影響を与えないと考えた。

観察研究における対象は全ての文献で本研究の対象と一致していたが、Song 2005 は全例が前期破水合併例であった。介入は Kai 2005、Rolnitsky 2015 は文献中に記載がなかったが、他の文献はベタメタゾン 12mg を 24 時間ごと、計 2 回またはデキサメタゾン 6mg を 12 時間ごと、計 4 回、いずれも筋肉注射で投与していた。

また生命予後のアウトカムに関しては、介入研究は入院中死亡例で検討していた。観察研究はこのアウトカムが設定されていない症例対象研究 1 編を除く 6 編で検討を行い、アウトカムについては Lorraine 1999 では 36 週時点での死亡例で検討しているのに対し、他の文献では入院中死亡例で検討していた。ここでは『生命予後の改善』を短期予後としての入院中死亡(36 週時点での死亡を含む)の減少として、解析を行った。その結果入院中死亡は母体ステロイド投与群で有意に少なく(介入研究 RR0.48 [0.32-0.72] p=0.0004)、(観察研究 RR0.63 [0.45-0.88] p=0.0007)、母体ステロイド投与は生命予後を改善すると考えられた。

各研究とも非直接性やバイアスリスク、不精確性などにおいて、いずれかもしくはすべてに問題があるため、極低出生体重児の消化管機能障害発症予防における母体ステロイド投与の有効性についての科学的根拠は不十分である。そのため、総合判断として、エビデンスの強さは介入研

究では low , 観察研究では very low とした。また生命予後の改善に関しても、前述同様であり、エビデンスの強さは介入研究では low , 観察研究では very low とした。

CQ1 Future research question

母体ステロイド投与は、早産児の RDS の発症および新生児死亡率を有意に減少させるため、早産の可能性が高い症例に対する投与に関しては、米国および本邦でも推奨されており、実際の臨床の現場ではほぼルーチン化されているのが現状である。今回の解析では、母体ステロイド投与は消化管機能障害の発症を予防しない、という結果となった。これらを証明するための方法のひとつとして、質の高い RCT を行うことが考えられる。しかし、前述のように、母体ステロイド投与自体が早産出生児に対しルーチン化された治療であり、また今回解析した生命予後のアウトカムの解析結果から、母体ステロイド投与は入院中死亡を有意に減少させることが示された。以上のことから前述の RCT の設定自体が困難であると考えられる。

今回の CQ は母体ステロイド投与という、経胎盤的薬剤投与による極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防の解析を行った。消化管機能障害(NEC、FIP、MRI)の発症については、多くの因子が絡み合っており、母体ステロイド投与はそのなかの薬剤投与のひとつである。今後は他の薬剤(児へのステロイド投与やインドメタシン投与など)も検討する必要があると考えられる。

CQ 2

推奨提示

CQ2	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？
推奨草案	極低出生体重児においては、消化管機能障害、とりわけ壊死性腸炎の発症率を下げるというエビデンスがあることから、母乳投与を行うことを提案する。
エビデンスの強さ	B (中)
推奨の強さ	1 (強い) : 「実施する」, または, 「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」, または, 「実施しない」ことを提案する

推奨作成の経過

【CQ 設定の背景】

過去の研究から未熟児に対する母乳栄養に様々な利点があるという報告は複数なされており、さらに、母乳栄養を行った未熟児において調合ミルクで栄養された児よりも NEC の発症が少なかった、という報告もなされている¹⁾。しかし、今回検討の対象としている超低出生体重児において、消化管機能障害に対する予防の観点からの母乳投与によるメリットがあるのかどうかについては、既出の systematic review (SR)でも検討は行われているが、明らかな優位性は示されていない²⁻⁴⁾。今回我々は、出生体重 1500g 以下の極低出生体重児に対する栄養法として、ミルクを使用すべきか母乳を使用すべきかについて、消化管機能障害予防の観点から、最新の研究報告を集めて meta-analysis (MA)を行い、母乳栄養の利点についての検討を行った。

【文献検索とスクリーニング】

本研究班の SR においては、1 次スクリーニングを経た文献 39 編に対し 2 次スクリーニングを行い、文献 14 編と、その引用文献 1 編を対象とした。対象文献を詳細に検討し、最終的に、比較的エビデンスが高いと考えられる RCT3 編を対象として解析を行った。

【介入研究の評価項目】

今回、2 次解析スクリーニング以降に解析対象とした文献においては、NEC の発症・治療についてはアウトカムとして設定されていたが、FIP、MRI の発症や、死亡、その他の合併症については検討対象とされておらず、解析を行うことができなかった。したがって、介入の評価は NEC の発症・症状についてのみ行った。

【介入についての制約事項】

本検討の最大の制限事項は、非直接性であった。対象とした 3 つの RCT のうち、2 つは「母親の母乳が使用できない場合、ドナー母乳とミルクのどちらを使用するか？」についての RCT (Cristofalo⁵⁾ 2013、Schanler⁶⁾ 2005) であり、残りの 1 つは「母乳栄養に加える栄養剤を母乳由来とするか、ミルク (牛乳) 由来とするか？」について検討を行ったもの (Sullivan⁷⁾ 2010) であった。現在、本邦では母由来でない母乳 (ドナー母乳) の使用については完全にはコンセンサスが

なく、実際には施設間での差が大きい状況であると推測され、また、海外と異なり本邦においてはヒト母乳由来の母乳強化剤は市販されてない。以上より、今回 SR にて採用した文献は、比較的大きい非直接性を有すると考えられたため、本邦のガイドラインにこれらの RCT によるエビデンスを適用可能かについては、慎重な判断が必要であると考えられた。

【MA と推奨文の作成】

以上の経過で、3 つの RCT における、母乳投与と NEC の発症について検討を行った。3RCT の結果を MA にて統合すると、母乳（由来の成分栄養）投与と、ミルク（由来の成分栄養）投与を選択できる状況においては、母乳投与を選択した群が母乳投与を選択しなかった群よりも NEC 発症の頻度が有意に低いという解析結果となった（ $P=0.004$ ）。これは、母乳投与を選択することは NEC の発症率を下げ、その結果、予後を改善するという内容を支持するエビデンスであると考えられた。

上記背景、非直接性、MA の結果をもとに、研究班全体で検討を行った結果、総合的に判断して、CQ2 における、極低出生体重児に対する母乳投与が NEC の発症を抑えるというエビデンスは比較的強いと判断し、本ガイドラインでは、母乳投与を弱く推奨する方針とした。

参考文献

- 1) Schanler, R. J., Shulman, R. J., & Lau, C. (1999). Feeding Strategies for Premature Infants: Beneficial Outcomes of Feeding Fortified Human Milk Versus Preterm Formula. *PEDIATRICS*, 103(6), 1150–1157. <http://doi.org/10.1542/peds.103.6.1150>
- 2) Henderson, G., Anthony, M., & McGuire, W. (2001). Formula milk versus preterm human milk for feeding preterm or low birth weight infants. In G. Henderson (Ed.), *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD002971). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD002972>
- 3) McGuire, W., & Anthony, M. Y. (2001). Formula milk versus term human milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online), (4), CD002971. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD002971>
- 4) Henderson, G., Anthony, M. Y., & McGuire, W. (2007). Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. In G. Henderson (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD002971). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD002972.pub2>
- 5) Cristofalo, E. A., Schanler, R. J., Blanco, C. L., Sullivan, S., Trawoeger, R., Kiechl-Kohlendorfer, U., Abrams, S. (2013). Randomized Trial of Exclusive Human Milk versus Preterm Formula Diets in Extremely Premature Infants. *The Journal of Pediatrics*, 163(6), 1592–1595.e1. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.011>
- 6) Schanler, R. J. (2005). Randomized Trial of Donor Human Milk Versus Preterm Formula as Substitutes for Mothers' Own Milk in the Feeding of Extremely Premature Infants.

PEDIATRICS, 116(2), 400–406. <http://doi.org/10.1542/peds.2004-1974>

- 7) Sullivan, S., Schanler, R. J., Kim, J. H., Patel, A. L., Trawöger, R., Kiechl-Kohlendorfer, U., Lucas, A. (2010). An Exclusively Human Milk-Based Diet Is Associated with a Lower Rate of Necrotizing Enterocolitis than a Diet of Human Milk and Bovine Milk-Based Products. *The Journal of Pediatrics*, 156(4), 562–567.e1. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.040>

CQ 2 一般向けサマリー

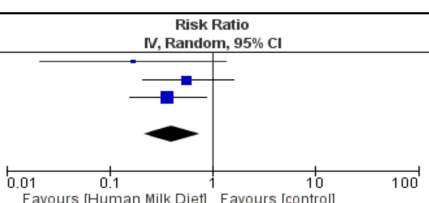
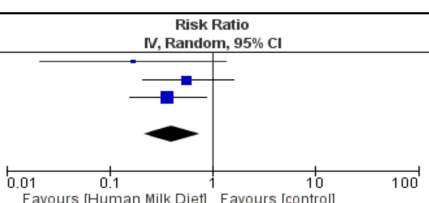
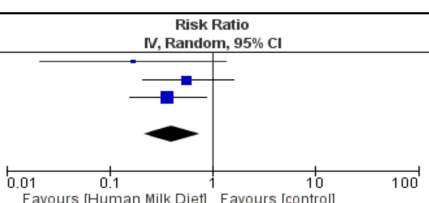
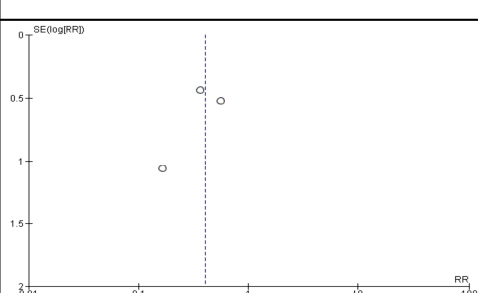
生まれたばかりの赤ちゃんをお母さんの母乳栄養で育てることは、現在の日本では様々な理由から推奨されています。しかし、出生した体重が 1500g 以下であり、自分で哺乳できないくらい未熟な赤ちゃんに対して、鼻や口からチューブを胃まで入れて行う栄養においては、母乳栄養が良いのか？人工乳での栄養が良いのか？については、個々の研究データは報告されているものの、それらをまとめた研究はありませんでした。今回、我々の研究班では、上記のような特に未熟な状態で出生したお子さんに対する母乳栄養の利点の有無について、腸の機能の観点から、最新の研究成果を集めて検討を行いました。まず、人工乳で栄養されたお子さんと母乳で栄養されたお子さんを比較した最新の報告（文献）をできるだけ集めました。単純に人工乳と母乳を比較すると言っても、それぞれのお子さん・お母さんの都合、その研究された国の状況の都合があり、純粹に比較をすることはなかなか難しいことです。そこで、ミルク・母乳どちらにするかの選択を背景にかかわらず無作為に選んだ文献を選定しました。こうすることで、個々のお子さんの状況や治療環境の都合の影響を最小限にしています。この選定基準を満たす報告（文献）は 3 つありました。

今回の検討の結果、母乳と人工乳を選択できる状態にあるお子さんが、母乳を選択した場合、NEC の発症する割合が下がることが確認されました。上記の研究 3 つが、日本の状況と同じではなく、最終的に元気に育っているかどうかまで解析されていませんが、研究成果を総合的に判断して、本研究班では「極低出生体重児であっても、母乳が選べるときは母乳で栄養したほうが良い」と提案しました。

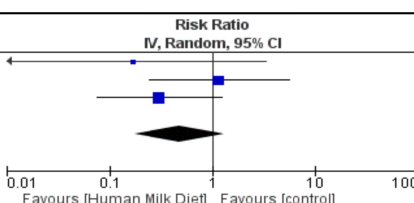
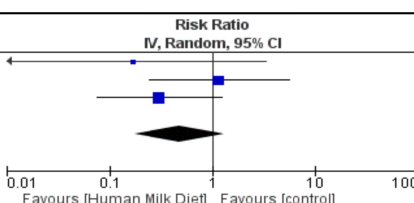
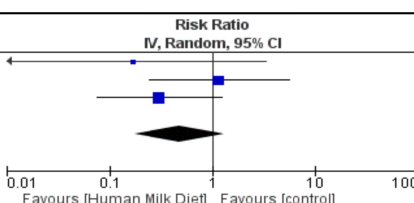
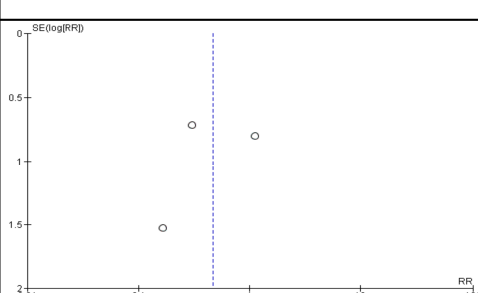
CQ2 定性的システマティックレビュー

CQ	2	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？
P	極低出生体重児(出生体重1.5kg以下、早産児)	
I	母乳投与	
C	母乳投与をしない(ミルク)	
臨床的文脈	極低出生体重児における消化管機能障害の発症は児の予後に大きな影響を及ぼす。この場合の消化管機能障害には、器質的要因を伴ういわゆる先天的に発生するものと、器質的要因を伴わない後天的・環境的に発症するものがある。器質的要因を伴わない消化管機能障害、とりわけNECでは、早期の母乳投与によりその発症が抑制される可能性が示唆されているが、極低出生体重児に特に注目した検討は少ない。本研究では、極低出生体重児においても、母乳投与により消化管機能障害の発症が抑制されるか、また、生命予後を改善しうるかについて検討を行った。 2次スクリーニングに残った文献13編と、その引用文献1編を加えた14編を対象として検討をおこなった。内訳はシステマティックレビュー4編、RCT5編、コホート研究4編、症例対象研究1編であった。システマティックレビュー4編は最も新しいもので2007年のものであり、内容も検討できるStudyがないと結論していた。RCT5編について、RCT2編(Ghandehari 2012, Lucas 1996)はPICOに合致しないと考えられたため、RCT3編での検討を行った。	
O1	消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)の予防	
非直接性のまとめ	対象となる3文献の対象は、いずれも本研究(出生体重1.5kg以下、早産児)の対象と完全に一致はしていないが、その対象の過半数が該当すると考えられた。介入は、Cristofalo 2013、Schanler 2005 については母乳が使えない場合を前提として設定され、人工乳(牛乳由来のもの)を使用するか、ドナー母乳(母親のものでない母乳)を使用するか2群について、RCTが行われていた。また、Sullivan 2010 では、母乳栄養を希望された児を対象として、母乳強化剤としてヒト母乳由来の製剤を使うか、ウシ(牛乳)由来の製剤を使うかについてRCTが行われていた。アウトカムについては、NECの発症についての評価はあったが、FIP、MRIについての評価はなされていなかった。また、3文献の対象となる施設では、FIPの発生時など、外科的な介入の必要性が発生した場合は、搬送などによりStudyの検討圏外に移動してしまう場合があり、NEC発症以外の検討項目については検討不能であると考えられた。 この3編のRCTの検討では、「介入群」は母乳投与群という意味にとどまらず、ウシ由来の栄養成分を使用しない群を意味することになると考えられたが、Sullivan 2010では、この研究単独でNECの発症に有意な差が示されていた。したがってガイドラインの推奨文中には母乳投与の有無のみならず、牛乳由来の成分を含む母乳強化剤の使用についても触れる必要があると考えられた。	
バイアスリスクのまとめ	3編はRCTではあるが盲検化はなされておらず、Sullivan 2010では、各群の人種構成に有意差を生じていた。しかし、RCTの割り付けはランダム化の手順に則って行われていた。また、母乳不足などの外来的な要因により、実際の栄養が割り付けの通りにならなかった場合もあるが、ITTの原則に則って解析が行われており、重大なバイアスリスクはないと判断した。	
非一貫性その他のまとめ	3編のRCTのすべてで、介入群のNEC発症は減少しており、非一貫性は存在しないと判断した。	
コメント		
O2	生命予後を改善(死亡) →基本的にはO1と同じだが、生命予後が長期予後を意味するのに対し、研究期間に限定した比較的短期の予後の検討しか行われていなかった。また、転医搬送などの症例については、研究の検討圏外となり、生命予後についても確認が取れていない可能性があると考えられた。	
O3	母乳に関連した腸閉塞(ミルクカードなど)の発症 →これらについて検討を行ったStudyはなく、今回は検討不能と判断した。	

CQ2 メタアナリシス(1)

CQ		CQ2:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？																																																																				
P	極低出生体重児（出生体重1.5kg以下、早産児）			I	母乳投与																																																																	
C	母乳投与をしない（ミルク）			O	消化管機能障害（NEC/MRI/FIP）の予防（発症）																																																																	
研究デザイン		RCT	文献数	3	コード Cristofalo 2013 Schanler 2005 Sullivan 2010																																																																	
モデル	ランダム効果		方法		Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																	
効果指標	リスク比		統合値		0.40（0.21 - 0.75）P= 0.004																																																																	
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Human Milk Diet</th><th colspan="2">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th><th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Cristofalo 2013</td><td>1</td><td>29</td><td>5</td><td>24</td><td>9.2%</td><td>0.17 [0.02, 1.32]</td><td rowspan="4"></td></tr><tr><td>Schanler 2005</td><td>5</td><td>78</td><td>10</td><td>88</td><td>37.5%</td><td>0.56 [0.20, 1.58]</td></tr><tr><td>Sullivan 2010</td><td>8</td><td>138</td><td>11</td><td>69</td><td>53.3%</td><td>0.36 [0.15, 0.86]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>245</td><td></td><td>181</td><td>100.0%</td><td>0.40 [0.21, 0.75]</td></tr><tr><td colspan="2">Total events</td><td>14</td><td colspan="2">26</td><td colspan="3"></td></tr><tr><td colspan="8">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.17, df = 2 (P = 0.56); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="8">Test for overall effect: Z = 2.86 (P = 0.004)</td></tr></tbody></table>					Study or Subgroup	Human Milk Diet		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Cristofalo 2013	1	29	5	24	9.2%	0.17 [0.02, 1.32]		Schanler 2005	5	78	10	88	37.5%	0.56 [0.20, 1.58]	Sullivan 2010	8	138	11	69	53.3%	0.36 [0.15, 0.86]	Total (95% CI)		245		181	100.0%	0.40 [0.21, 0.75]	Total events		14	26					Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.17, df = 2 (P = 0.56); I² = 0%								Test for overall effect: Z = 2.86 (P = 0.004)							
	Study or Subgroup	Human Milk Diet		Control			Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																													
Events		Total	Events	Total																																																																		
Cristofalo 2013	1	29	5	24	9.2%	0.17 [0.02, 1.32]																																																																
Schanler 2005	5	78	10	88	37.5%	0.56 [0.20, 1.58]																																																																
Sullivan 2010	8	138	11	69	53.3%	0.36 [0.15, 0.86]																																																																
Total (95% CI)		245		181	100.0%	0.40 [0.21, 0.75]																																																																
Total events		14	26																																																																			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.17, df = 2 (P = 0.56); I² = 0%																																																																						
Test for overall effect: Z = 2.86 (P = 0.004)																																																																						
コメント： 検索した文献においては、母乳とMRI、FIPの関連を述べたものではなく、NECの発症のみ、についての解析となった。																																																																						
Funnel plot																																																																						
その他の解析	施行せず コメント：																																																																					
メタリグレーション																																																																						
感度分析																																																																						

CQ2 メタアナリシス(2)

CQ		CQ2:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？																																																																							
P	極低出生体重児(出生体重1.5kg以下、早産児)			I	母乳投与																																																																				
C	母乳投与をしない(ミルク)			O	生命予後を改善(死亡)																																																																				
研究デザイン	RCT		文献数	3	コード Cristofalo 2013 Schanler 2005 Sullivan 2010																																																																				
モデル	ランダム効果		方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																					
効果指標	リスク比		統合値	0.47 (0.17 – 1.29) P= 0.15																																																																					
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Human Milk Diet</th><th colspan="2">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Risk Ratio</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>IV, Random, 95% CI</th><th>Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Cristofalo 2013</td><td>0</td><td>29</td><td>2</td><td>24</td><td>11.2%</td><td>0.17 [0.01, 3.31]</td><td rowspan="3"></td></tr><tr><td>Schanler 2005</td><td>3</td><td>78</td><td>3</td><td>88</td><td>39.6%</td><td>1.13 [0.23, 5.43]</td></tr><tr><td>Sullivan 2010</td><td>3</td><td>138</td><td>5</td><td>69</td><td>49.3%</td><td>0.30 [0.07, 1.22]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>245</td><td></td><td>181</td><td>100.0%</td><td>0.47 [0.17, 1.29]</td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td>6</td><td></td><td>10</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="8">Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 2.05, df = 2 (P = 0.36); I² = 2%</td></tr><tr><td colspan="8">Test for overall effect: Z = 1.46 (P = 0.15)</td></tr></tbody></table> コメント: 検索したStudyのセッティングでは、外科的治療が必要になった場合は転院(調査対象圏外への移動)となる場合が多く、死亡の全エピソードを確認できていないと推測された。					Study or Subgroup	Human Milk Diet		Control		Weight	Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Cristofalo 2013	0	29	2	24	11.2%	0.17 [0.01, 3.31]		Schanler 2005	3	78	3	88	39.6%	1.13 [0.23, 5.43]	Sullivan 2010	3	138	5	69	49.3%	0.30 [0.07, 1.22]	Total (95% CI)		245		181	100.0%	0.47 [0.17, 1.29]		Total events	6		10					Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 2.05, df = 2 (P = 0.36); I² = 2%								Test for overall effect: Z = 1.46 (P = 0.15)							
Study or Subgroup	Human Milk Diet		Control		Weight		Risk Ratio																																																																		
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																																		
Cristofalo 2013	0	29	2	24	11.2%	0.17 [0.01, 3.31]																																																																			
Schanler 2005	3	78	3	88	39.6%	1.13 [0.23, 5.43]																																																																			
Sullivan 2010	3	138	5	69	49.3%	0.30 [0.07, 1.22]																																																																			
Total (95% CI)		245		181	100.0%	0.47 [0.17, 1.29]																																																																			
Total events	6		10																																																																						
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 2.05, df = 2 (P = 0.36); I² = 2%																																																																									
Test for overall effect: Z = 1.46 (P = 0.15)																																																																									
Funnel plot																																																																									
その他の解析	施行せず コメント:																																																																								
メタリグレーション																																																																									
感度分析																																																																									

CQ2 SR レポートのまとめ

極低出生体重児における母乳投与に関して、2 次スクリーニングに残った文献 13 編と、その引用文献 1 編を加えた 14 編を対象として検討をおこなった。内訳はシステマティックレビュー 4 編、RCT 5 編、コホート研究 4 編、症例対象研究 1 編であった。システマティックレビュー 4 編は最も新しいもので 2007 年のものであったが、検討できるスタディがないとして、最終的な結論に至っていなかったため、本検討では結果を利用できないと判断した。次に、RCT 5 編について検討を行った。RCT 2 編 (Ghandehari 2012, Lucas 1996) は PICO に合致しないと考えられたため、検討対象から除外した。RCT 3 編での検討を行った。

【CQ2 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？】

3 編の RCT を対象に、消化管機能障害の発症の有無、死亡、ミルクカードなどのイレウスの発症の有無の各 Outcome に関する SR を行った。

まず、消化管機能障害の発症の Outcome については、今回対象とした 3 編の文献中には、NEC、FIP、MRI のなかで NEC についてしか検討をされていないため、NEC 発症を Outcome として検討を行った。FIP、MRI を扱った文献がないことは 2 次スクリーニングの文献選定時点で判明し、本 SR では FIP、MRI についての検討はできないと判断した。NEC の発症については、外科手術が必要な NEC、または、BELL 分類で Stage 2 以上の診断基準を満たす症例に相当する症例を NEC 発症症例と設定して解析を行った。その結果、NEC 発症は母乳投与群で有意に少なく (RR 0.40 [0.21-0.75] $p=0.004$)、母乳投与 (または、ウシ由来の栄養投与の回避) は NEC の発症を抑制すると考えられた。

3 編の RCT の対象患者は、いずれも本ガイドライン (出生体重 1.5kg 以下、早産児) の対象と完全に一致はしていないものの、過半数は対象と一致すると考えられた。介入については、Cristofalo 2013、Schanler 2005 は対象を母乳が使えない児に限定しており、その上で、人工乳 (牛乳由来のもの) を使用するか、ドナー母乳 (母親のものでない母乳) を使用するかの 2 群について、RCT が行われていた。また、Sullivan 2010 では、母乳栄養を希望され、母乳栄養が可能な児を対象として、その上で、母乳強化剤としてヒト母乳由来の製剤を使うか、ウシ (牛乳) 由来の製剤を使うかについて RCT が行われていた。また、3 文献の対象となる施設では、外科的な介入の必要性が発生した場合は、搬送などにより Study の検討圏外に移動する場合があり、NEC 発症以外の検討項目については脱落症例となってしまうことから正確性の高い検討は不能であると考えられた。

この 3 編の RCT の検討における「介入」は母乳を使用することであるが、Sullivan 2010 においては、母乳の存在による Benefit よりもウシ由来の栄養成分を使用することによる Risk に注目し、母乳投与群をウシ由来の成分の栄養剤を除外した群として設定していた。この研究は単独で NEC の発症に有意な差を示しており、ウシ由来の栄養成分が経腸栄養として使われることが、NEC の発症要因となっている可能性が示唆された。

また、生命予後の Outcome については、対象とした 3 編の RCT では研究観察期間中の死亡のみ

について記載しており、一般に予後として検討したい長期予後についての情報はなかった。短期予後について MA で検討したところ、上記母乳群で死亡率が低い傾向はあったものの、有意差は認めなかった。(RR 0.47 [0.17-1.29] p=0.15) セッティング上、転医・搬送症例が脱落してしまうことから、死亡症例全例のピックアップができないと考えられたため、死亡 Outcome のエビデンスは低いと考えられた。

最後に母乳に関連した腸閉塞(ミルクカードなど)の発症の Outcome であるが、これについては評価した文献が見つからず、現時点での SR での評価はできないと考えられた。

CQ 2 Future research question

極低出生体重児における早期からの母乳栄養は、現在、一般には母乳に分泌された免疫成分の移行が期待されるとされ、NEC などの感染をベースとした腸管機能障害の発症には抑制的に働くと考えられている。そのため、一般に母乳の投与は推奨され、否定はされることが少ない。本 CQ の検討においても、結果として、母乳投与による NEC の発症が抑制効果を確認し、母乳投与は利益が多いという結論に到達した。しかし、一方で、Sullivan 2010 のように、母乳投与の利益よりも、ウシ(牛乳)由来のタンパク成分が投与されることの不利益に着目し、RCT で有意差を示している研究もある。また、今回、最終検討の対象とならなかった観察研究には、同じ母乳投与群であっても、早期に母乳投与をすすめ PN を早く離脱した群のほうが NEC の発症が多かった、とした文献もあり、NEC の発症についてはまだまだ多くの因子が複雑に絡み合っていると推測される。

また、今回、該当する Study がなく検討できなかった FIP、MRI について、また、母乳投与の長期予後への影響、ミルクカードなどの腸閉塞症状への影響などについては、今後の課題項目として検討される必要があると考えられた。

CQ 3

推奨提示

CQ3	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？
推奨草案	極低出生体重児においては、消化管機能障害とりわけ壊死性腸炎発症を低下するエビデンスがあるため、プロバイオティクス投与を提案する。
エビデンスの強さ	B (中)
推奨の強さ	1 (強い) : 「実施する」, または, 「実施しない」ことを推奨する ② (弱い) : 「実施する」, または, 「実施しない」ことを提案する

推奨作成の経過

【CQ 設定の背景】

本邦の新生児医療においてプロバイオティクス投与は、標準的に汎用されている治療のひとつである。しかし、極低出生体重児において、消化管機能障害（NEC、FIP、MRI）においての予防に対する有効性は依然明らかではない。そのため、「極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？」というCQにおいて、NECの発症の低下および死亡率の改善を益とし、プロバイオティクスによる敗血症を害とし、プロバイオティクス投与の現段階における知見を整理した。

【文献検索とスクリーニング】

すでに、8編のシステマティックレビュー（SR）^{1) - 8)}により、プロバイオティクスの投与によるNECの発症予防効果が見られている。しかし、Minds2014のGrade評価に基づく論文が1つのみ⁷⁾であり、近年報告された4つの介入研究および観察研究4編も追加して、再度、介入研究を評価することとなった。

【介入研究の評価】

25の介入研究よりSRをおこなった。消化管機能障害（NEC、FIP、MRI）発症、特にNECの発症および、生命予後の改善の各アウトカムにおいては、中程度の質のエビデンスが得られた。しかし、MRI/FIPの合併症については検討対象とされておらず、解析を行うことができなかった。

唯一、NECの発症については、プロバイオティクス投与を選択した群が投与しなかった群よりも有意に頻度が低いという解析結果となった（ $P < 0.00001$ ）。これは、プロバイオティクス投与を選択することはNECの発症率を下げ、その結果、予後を改善するという内容を支持するエビデンスであると考えられた。

本検討の最大の制限事項は、非直接性であった。対象としたRCTにおいてそれぞれのプロバイオティクスの使用については完全にはコンセンサスがなく、実際には施設間での差が大きい状況であると考えられた。本邦でも一部のプロバイオティクスは現在も提供を受けている製品でもある⁹⁾。そ

のためプロバイオティクス投与の有無による評価を行う本検討においては、無視できない非直接性であると考えられた。一方、有意差はないが、敗血症の報告はゼロではなかった。

【観察研究の評価】

介入研究と同様に、NECの予防と死亡率低下が関連している結果を得た。しかし、介入研究と同様にプロバイオティクスの使用については研究・施設間でのコンセンサスは得られなかった。一方、害もあるため、児の状況に応じた適切なプロバイオティクスの使用を行うことが適切と思われた。

【まとめ】

プロバイオティクス投与を選択した群で、有意にNECの発症頻度とともに死亡率が低下していた。一方、極低出生体重児においては、プロバイオティクスが因果関係は不明であっても害がないという確証もないため、児の状況に応じてプロバイオティクスを適切に使用するべきと思われた。

参考文献

- 1) . Lau CS, Chamberlain. Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis. J Pediatr Surg 2015.
- 2) . Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. Lactobacillus reuteri DSM 17938 as a Probiotic for Preterm Neonates: A Strain-Specific Systematic Review. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2015.20(10) 1-12.
- 3) . Parker R. Probiotic guideline for necrotizing enterocolitis prevention in very low-birth-weight neonates. Adv Neonatal Care 2014.14(2) 88-95.
- 4) . Yang Y, Guo Y, Kan Q, Zhou XG, Zhou XY, Li. A meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. Braz J Med Biol Res 2014.47(9) 804-810
- 5) . AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants (Review). Cochrane Database Syst Rev 2014.4 CD005496
- 6). Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw. Probiotics, prebiotics infant formula use in preterm or low birth weight infants: a systematic review. Nutr J 2012.11.58
- 7). Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, Puder. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2012.36(5) 506-23.
- 8). Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, Moreno LA, Pohlandt F, Puntis J, Shamir R, Stadtmuller U, Szajewska H, Turck D, van Goudoever. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. Clin Nutr 2012. 31(1) 6-15.
- 9). Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, Yuki N, Takayama H, Fujimura M. Early administration of Bifidobacterium breve to preterm infants: randomised controlled trial. Archives of Disease in

CQ3 一般向けサマリー

プロバイオティクスという整腸剤は、日本の極低出生体重児の入院中には標準的に使用されている治療薬です。このプロバイオティクスの投与により、重篤な病気である壊死性腸炎（NEC）の発症数とともに死亡数が大きく減っています。しかし、プロバイオティクスの種類はとても多く、また投与量や投与時期、方法など決まったものではありません。赤ちゃんの状態によっては投与できない場合や、まれにプロバイオティクス投与による敗血症が生じる可能性もあります。そのため、「赤ちゃんのお腹の状況に応じて、適切にプロバイオティクスを使用することがよい」と提案しました。

CQ3 定性的システマティックレビュー

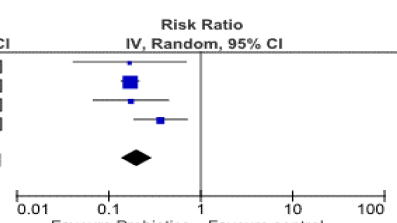
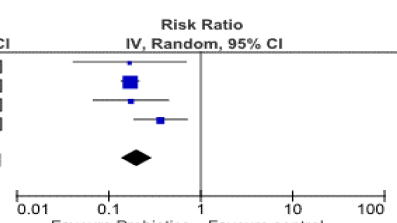
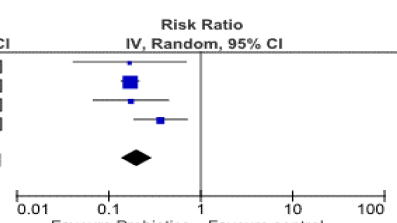
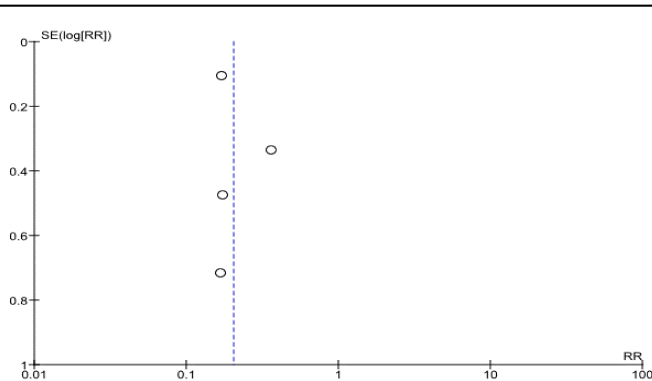
CQ	3	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？
P	消化管機能障害を発症した極低出生体重児	
I	プロバイオティクス	
C	無治療 / プロバイオティクス投与なし	
臨床的文脈		消化管機能障害を発症した極低出生体重児に対する適切なプロバイオティクスの検討である

O1	消化管機能障害 (NEC/MRI/FIP) の予防
非直接性のまとめ	いずれの研究もエンドポイントをNECとしてアウトカムを設定していたため、消化管機能障害 (NEC/MRI/FIP) としての非直接性はあると考えられた。
バイアスリスクのまとめ	いずれの研究も中程度のバイアスリスクが存在すると判断された
非一貫性その他のまとめ	NECとしてアウトカムを設定しているため、非一貫性はある程度存在すると考えられた
コメント	エビデンスとしては比較的信頼できる(中程度)と評価した。結果としてプロバイオティクス投与によるNEC発生率に有意な差を認めた評価が多かった。

O2	生命予後の改善
非直接性のまとめ	いずれの研究もエンドポイントを死亡率としてアウトカムを設定していたため、非直接性は比較的低いと考えられた。
バイアスリスクのまとめ	いずれの研究も中程度のバイアスリスクが存在すると判断された
非一貫性その他のまとめ	研究によりどの時点での死亡であるかの設定などが異なり、非一貫性はある程度存在すると考えられた
コメント	エビデンスとしては比較的信頼できる(中程度)と評価した。結果としてプロバイオティクス投与による死亡率の低下に有意な差を認めた評価が多かった。

O3	敗血症 (プロバイオティクス関連)
非直接性のまとめ	今回のレビューで敗血症に関してエビデンスを評価するに足る研究はなかった。
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは中程度であると判断した
非一貫性その他のまとめ	研究により敗血症との関連性の有無が不明であり、非一貫性はある程度存在すると考えられた
コメント	プロバイオティクスによる敗血症が発生している結果もあり、安全性の確保についての評価は不可能であった。

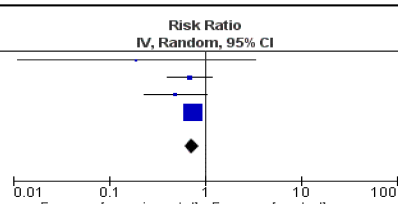
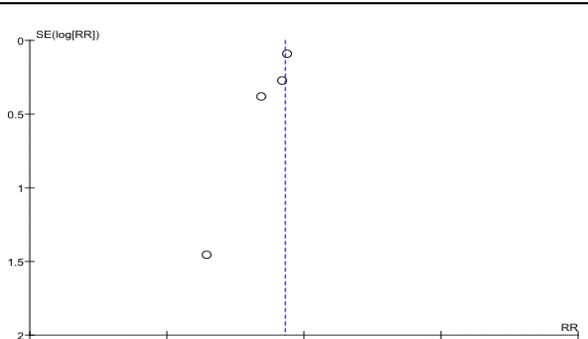
CQ3 メタアナリシス(1)

CQ		CQ3:極低出生 体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？																																																					
P	極低出生 体重児 (出生体重1.5kg以下、早産児)			I	プロバイオティクス																																																		
C	無治療群・プロバイオティクス投与無し			O	消化管機能障害 (NEC/MRI/FIP)の予防																																																		
研究デザイン	観察	文献数	4	コード	Hartel 2014, Janvier 2014, Bonsante 2014, Hunter 2012																																																		
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																				
効果指標	リスク比	統合値	0.20 (0.14 - 0.30) P= <0.00001																																																				
Forest plot	<table><thead><tr><th>Study or Subgroup</th><th>Priobiotics Events Total</th><th>Control Events Total</th><th>Weight</th><th>Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th><th>Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Hunter 2012</td><td>2 79</td><td>35 232</td><td>7.0%</td><td>0.17 [0.04, 0.68]</td><td rowspan="5"></td></tr><tr><td>Hartel 2014</td><td>116 3789</td><td>280 1562</td><td>55.7%</td><td>0.17 [0.14, 0.21]</td></tr><tr><td>Janvier 2014</td><td>5 294</td><td>31 317</td><td>14.0%</td><td>0.17 [0.07, 0.44]</td></tr><tr><td>Bonsante 2014</td><td>10 347</td><td>62 783</td><td>23.3%</td><td>0.36 [0.19, 0.70]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td>4509</td><td>2894</td><td>100.0%</td><td>0.20 [0.14, 0.30]</td></tr><tr><td colspan="4">Total events 133 408</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td colspan="6">Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 4.67, df = 3 (P = 0.20); I² = 36%</td></tr><tr><td colspan="6">Test for overall effect: Z = 7.93 (P < 0.00001)</td></tr></tbody></table> コメント: NECのみで評価					Study or Subgroup	Priobiotics Events Total	Control Events Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Hunter 2012	2 79	35 232	7.0%	0.17 [0.04, 0.68]		Hartel 2014	116 3789	280 1562	55.7%	0.17 [0.14, 0.21]	Janvier 2014	5 294	31 317	14.0%	0.17 [0.07, 0.44]	Bonsante 2014	10 347	62 783	23.3%	0.36 [0.19, 0.70]	Total (95% CI)	4509	2894	100.0%	0.20 [0.14, 0.30]	Total events 133 408						Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 4.67, df = 3 (P = 0.20); I² = 36%						Test for overall effect: Z = 7.93 (P < 0.00001)					
Study or Subgroup	Priobiotics Events Total	Control Events Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																		
Hunter 2012	2 79	35 232	7.0%	0.17 [0.04, 0.68]																																																			
Hartel 2014	116 3789	280 1562	55.7%	0.17 [0.14, 0.21]																																																			
Janvier 2014	5 294	31 317	14.0%	0.17 [0.07, 0.44]																																																			
Bonsante 2014	10 347	62 783	23.3%	0.36 [0.19, 0.70]																																																			
Total (95% CI)	4509	2894	100.0%	0.20 [0.14, 0.30]																																																			
Total events 133 408																																																							
Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 4.67, df = 3 (P = 0.20); I² = 36%																																																							
Test for overall effect: Z = 7.93 (P < 0.00001)																																																							
Funnel plot	 コメント: NECのみで評価																																																						
その他の解析					コメント:																																																		
メタリグレーション																																																							
感度分析																																																							

CQ3 メタアナリシス(2)

CQ		CQ3:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？																																																																																																																																																																																																																																																																																					
P	極低出生体重児(出生体重1.5kg以下、早産児)			I	プロバイオティクス																																																																																																																																																																																																																																																																																		
C	無治療群・プロバイオティクス投与無し			O	消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)の予防																																																																																																																																																																																																																																																																																		
研究デザイン	RCT		文献数	25	コード Nandhini 2015, Dilli 2015, Oncel 2014, Patole 2014, Saengtawesin 2014, Mansoni 2014, Totsu 2014, Jacobs 2013, Demirel 2013, Serce 2013, Fernandez-Carrocer 2013, Al-Hosni 2012, Rojas 2012, Sari 2011, Braga 2011, Mihatsch 2010, Samanta 2009, Rouge 2009, Lin 2008, Manzoni 2008, Manzoni 2006, Lin 2005, Bin-Nun 2005, Dani 2002, Kitajima 1997																																																																																																																																																																																																																																																																																		
モデル	ランダム効果		方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																																																																																																																																																																																																																																			
効果指標	リスク比		統合値	0.46 (0.36 - 0.60) P= < 0.000001																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Probiotics</th><th colspan="2">Placebo</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th><th rowspan="2">Year</th><th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Dilli 2015</td><td>6</td><td>200</td><td>30</td><td>200</td><td>8.3%</td><td>0.20 [0.09, 0.47]</td><td>2015</td><td></td></tr><tr><td>Nandhini 2015</td><td>8</td><td>108</td><td>16</td><td>110</td><td>9.3%</td><td>0.51 [0.23, 1.14]</td><td>2015</td><td></td></tr><tr><td>Patole 2014</td><td>0</td><td>77</td><td>1</td><td>76</td><td>0.6%</td><td>0.33 [0.01, 7.95]</td><td>2014</td><td></td></tr><tr><td>Oncel 2014</td><td>8</td><td>200</td><td>10</td><td>200</td><td>7.4%</td><td>0.80 [0.32, 1.99]</td><td>2014</td><td></td></tr><tr><td>Mansoni 2014</td><td>0</td><td>238</td><td>14</td><td>258</td><td>0.8%</td><td>0.04 [0.00, 0.62]</td><td>2014</td><td></td></tr><tr><td>Saengtawesin 2014</td><td>1</td><td>31</td><td>1</td><td>29</td><td>0.9%</td><td>0.94 [0.06, 14.27]</td><td>2014</td><td></td></tr><tr><td>Totsu 2014</td><td>0</td><td>153</td><td>0</td><td>130</td><td></td><td>Not estimable</td><td>2014</td><td></td></tr><tr><td>Jacobs 2013</td><td>11</td><td>548</td><td>24</td><td>551</td><td>12.0%</td><td>0.46 [0.23, 0.93]</td><td>2013</td><td></td></tr><tr><td>Serce 2013</td><td>7</td><td>104</td><td>7</td><td>104</td><td>6.0%</td><td>1.00 [0.36, 2.75]</td><td>2013</td><td></td></tr><tr><td>Demirel 2013</td><td>6</td><td>135</td><td>7</td><td>136</td><td>5.4%</td><td>0.86 [0.30, 2.50]</td><td>2013</td><td></td></tr><tr><td>Fernandez-Carrocer 2013</td><td>6</td><td>75</td><td>12</td><td>75</td><td>7.1%</td><td>0.50 [0.20, 1.26]</td><td>2013</td><td></td></tr><tr><td>Al-Hosni 2012</td><td>3</td><td>50</td><td>4</td><td>51</td><td>3.0%</td><td>0.77 [0.18, 3.25]</td><td>2012</td><td></td></tr><tr><td>Rojas 2012</td><td>6</td><td>176</td><td>10</td><td>184</td><td>6.3%</td><td>0.63 [0.23, 1.69]</td><td>2012</td><td></td></tr><tr><td>Braga 2011</td><td>0</td><td>119</td><td>4</td><td>112</td><td>0.7%</td><td>0.10 [0.01, 1.92]</td><td>2011</td><td></td></tr><tr><td>Sari 2011</td><td>6</td><td>110</td><td>10</td><td>111</td><td>6.4%</td><td>0.61 [0.23, 1.61]</td><td>2011</td><td></td></tr><tr><td>Mihatsch 2010</td><td>2</td><td>93</td><td>4</td><td>90</td><td>2.2%</td><td>0.48 [0.09, 2.58]</td><td>2010</td><td></td></tr><tr><td>Samanta 2009</td><td>5</td><td>91</td><td>15</td><td>95</td><td>6.5%</td><td>0.35 [0.13, 0.92]</td><td>2009</td><td></td></tr><tr><td>Rouge 2009</td><td>2</td><td>45</td><td>1</td><td>49</td><td>1.1%</td><td>2.18 [0.20, 23.21]</td><td>2009</td><td></td></tr><tr><td>Lin 2008</td><td>4</td><td>217</td><td>14</td><td>217</td><td>5.1%</td><td>0.29 [0.10, 0.85]</td><td>2008</td><td></td></tr><tr><td>Manzoni 2008</td><td>0</td><td>151</td><td>10</td><td>168</td><td>0.8%</td><td>0.05 [0.00, 0.90]</td><td>2008</td><td></td></tr><tr><td>Manzoni 2006</td><td>1</td><td>39</td><td>3</td><td>41</td><td>1.3%</td><td>0.35 [0.04, 3.23]</td><td>2006</td><td></td></tr><tr><td>Lin 2005</td><td>2</td><td>180</td><td>10</td><td>187</td><td>2.8%</td><td>0.21 [0.05, 0.94]</td><td>2005</td><td></td></tr><tr><td>Bin-Nun 2005</td><td>1</td><td>72</td><td>10</td><td>73</td><td>1.5%</td><td>0.10 [0.01, 0.77]</td><td>2005</td><td></td></tr><tr><td>Dani 2002</td><td>4</td><td>295</td><td>8</td><td>290</td><td>4.4%</td><td>0.49 [0.15, 1.61]</td><td>2002</td><td></td></tr><tr><td>Kitajima 1997</td><td>0</td><td>46</td><td>0</td><td>45</td><td></td><td>Not estimable</td><td>1997</td><td></td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>3553</td><td></td><td>3582</td><td>100.0%</td><td>0.46 [0.36, 0.60]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td></td><td>89</td><td></td><td>225</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="9">Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 22.51, df = 22 (P = 0.43); I² = 2%</td></tr><tr><td colspan="9">Test for overall effect: Z = 5.99 (P < 0.00001)</td></tr></tbody></table> 0.01 0.1 1 10 100 Favours Probiotics Favours Placebo					Study or Subgroup	Probiotics		Placebo		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Dilli 2015	6	200	30	200	8.3%	0.20 [0.09, 0.47]	2015		Nandhini 2015	8	108	16	110	9.3%	0.51 [0.23, 1.14]	2015		Patole 2014	0	77	1	76	0.6%	0.33 [0.01, 7.95]	2014		Oncel 2014	8	200	10	200	7.4%	0.80 [0.32, 1.99]	2014		Mansoni 2014	0	238	14	258	0.8%	0.04 [0.00, 0.62]	2014		Saengtawesin 2014	1	31	1	29	0.9%	0.94 [0.06, 14.27]	2014		Totsu 2014	0	153	0	130		Not estimable	2014		Jacobs 2013	11	548	24	551	12.0%	0.46 [0.23, 0.93]	2013		Serce 2013	7	104	7	104	6.0%	1.00 [0.36, 2.75]	2013		Demirel 2013	6	135	7	136	5.4%	0.86 [0.30, 2.50]	2013		Fernandez-Carrocer 2013	6	75	12	75	7.1%	0.50 [0.20, 1.26]	2013		Al-Hosni 2012	3	50	4	51	3.0%	0.77 [0.18, 3.25]	2012		Rojas 2012	6	176	10	184	6.3%	0.63 [0.23, 1.69]	2012		Braga 2011	0	119	4	112	0.7%	0.10 [0.01, 1.92]	2011		Sari 2011	6	110	10	111	6.4%	0.61 [0.23, 1.61]	2011		Mihatsch 2010	2	93	4	90	2.2%	0.48 [0.09, 2.58]	2010		Samanta 2009	5	91	15	95	6.5%	0.35 [0.13, 0.92]	2009		Rouge 2009	2	45	1	49	1.1%	2.18 [0.20, 23.21]	2009		Lin 2008	4	217	14	217	5.1%	0.29 [0.10, 0.85]	2008		Manzoni 2008	0	151	10	168	0.8%	0.05 [0.00, 0.90]	2008		Manzoni 2006	1	39	3	41	1.3%	0.35 [0.04, 3.23]	2006		Lin 2005	2	180	10	187	2.8%	0.21 [0.05, 0.94]	2005		Bin-Nun 2005	1	72	10	73	1.5%	0.10 [0.01, 0.77]	2005		Dani 2002	4	295	8	290	4.4%	0.49 [0.15, 1.61]	2002		Kitajima 1997	0	46	0	45		Not estimable	1997		Total (95% CI)		3553		3582	100.0%	0.46 [0.36, 0.60]			Total events		89		225					Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 22.51, df = 22 (P = 0.43); I ² = 2%									Test for overall effect: Z = 5.99 (P < 0.00001)								
Study or Subgroup	Probiotics		Placebo		Weight		Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																														
	Events	Total	Events	Total																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Dilli 2015	6	200	30	200	8.3%	0.20 [0.09, 0.47]	2015																																																																																																																																																																																																																																																																																
Nandhini 2015	8	108	16	110	9.3%	0.51 [0.23, 1.14]	2015																																																																																																																																																																																																																																																																																
Patole 2014	0	77	1	76	0.6%	0.33 [0.01, 7.95]	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																
Oncel 2014	8	200	10	200	7.4%	0.80 [0.32, 1.99]	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																
Mansoni 2014	0	238	14	258	0.8%	0.04 [0.00, 0.62]	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																
Saengtawesin 2014	1	31	1	29	0.9%	0.94 [0.06, 14.27]	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																
Totsu 2014	0	153	0	130		Not estimable	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																
Jacobs 2013	11	548	24	551	12.0%	0.46 [0.23, 0.93]	2013																																																																																																																																																																																																																																																																																
Serce 2013	7	104	7	104	6.0%	1.00 [0.36, 2.75]	2013																																																																																																																																																																																																																																																																																
Demirel 2013	6	135	7	136	5.4%	0.86 [0.30, 2.50]	2013																																																																																																																																																																																																																																																																																
Fernandez-Carrocer 2013	6	75	12	75	7.1%	0.50 [0.20, 1.26]	2013																																																																																																																																																																																																																																																																																
Al-Hosni 2012	3	50	4	51	3.0%	0.77 [0.18, 3.25]	2012																																																																																																																																																																																																																																																																																
Rojas 2012	6	176	10	184	6.3%	0.63 [0.23, 1.69]	2012																																																																																																																																																																																																																																																																																
Braga 2011	0	119	4	112	0.7%	0.10 [0.01, 1.92]	2011																																																																																																																																																																																																																																																																																
Sari 2011	6	110	10	111	6.4%	0.61 [0.23, 1.61]	2011																																																																																																																																																																																																																																																																																
Mihatsch 2010	2	93	4	90	2.2%	0.48 [0.09, 2.58]	2010																																																																																																																																																																																																																																																																																
Samanta 2009	5	91	15	95	6.5%	0.35 [0.13, 0.92]	2009																																																																																																																																																																																																																																																																																
Rouge 2009	2	45	1	49	1.1%	2.18 [0.20, 23.21]	2009																																																																																																																																																																																																																																																																																
Lin 2008	4	217	14	217	5.1%	0.29 [0.10, 0.85]	2008																																																																																																																																																																																																																																																																																
Manzoni 2008	0	151	10	168	0.8%	0.05 [0.00, 0.90]	2008																																																																																																																																																																																																																																																																																
Manzoni 2006	1	39	3	41	1.3%	0.35 [0.04, 3.23]	2006																																																																																																																																																																																																																																																																																
Lin 2005	2	180	10	187	2.8%	0.21 [0.05, 0.94]	2005																																																																																																																																																																																																																																																																																
Bin-Nun 2005	1	72	10	73	1.5%	0.10 [0.01, 0.77]	2005																																																																																																																																																																																																																																																																																
Dani 2002	4	295	8	290	4.4%	0.49 [0.15, 1.61]	2002																																																																																																																																																																																																																																																																																
Kitajima 1997	0	46	0	45		Not estimable	1997																																																																																																																																																																																																																																																																																
Total (95% CI)		3553		3582	100.0%	0.46 [0.36, 0.60]																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Total events		89		225																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 22.51, df = 22 (P = 0.43); I ² = 2%																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Test for overall effect: Z = 5.99 (P < 0.00001)																																																																																																																																																																																																																																																																																							
コメント: NECのみで評価																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Funnel plot	SE(log(RR)) 0.5 1 1.5 2 0.01 0.1 1 10 100 RR																																																																																																																																																																																																																																																																																						
コメント: NECのみで評価																																																																																																																																																																																																																																																																																							
その他の解析					コメント:																																																																																																																																																																																																																																																																																		
メタリグレーション																																																																																																																																																																																																																																																																																							
感度分析																																																																																																																																																																																																																																																																																							

CQ3 メタアナリシス(3)

CQ		CQ3:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？																																																																									
P	極低出生体重児 (出生体重1.5kg以下、早産児)			I	プロバイオティクス																																																																						
C	無治療群・プロバイオティクス投与無し			O	生命予後の改善																																																																						
研究デザイン	観察	文献数	4	コード	Hartel 2014, Janvier 2014, Bonsante 2014, Hunter 2012																																																																						
モデル	ランダム効果		方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																							
効果指標	リスク比		統合値	0.72 (0.61 - 0.86) P= 0.0002																																																																							
Forest plot	<table><thead><tr><th>Study or Subgroup</th><th>Probiotics Events</th><th>Total</th><th>Control Events</th><th>Total</th><th>Weight</th><th>Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th><th>Year</th></tr></thead><tbody><tr><td>Hunter 2012</td><td>0</td><td>79</td><td>7</td><td>232</td><td>0.4%</td><td>0.19 [0.01, 3.36]</td><td>2012</td></tr><tr><td>Janvier 2014</td><td>20</td><td>294</td><td>31</td><td>317</td><td>9.8%</td><td>0.70 [0.41, 1.19]</td><td>2014</td></tr><tr><td>Bonsante 2014</td><td>8</td><td>347</td><td>37</td><td>783</td><td>5.0%</td><td>0.49 [0.23, 1.04]</td><td>2014</td></tr><tr><td>Hartel 2014</td><td>291</td><td>3789</td><td>160</td><td>1562</td><td>84.8%</td><td>0.75 [0.62, 0.90]</td><td>2014</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>4509</td><td></td><td>2894</td><td>100.0%</td><td>0.72 [0.61, 0.86]</td><td></td></tr><tr><td colspan="2">Total events</td><td>319</td><td colspan="2">235</td><td colspan="3"></td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.03, df = 3 (P = 0.57); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 3.73 (P = 0.0002)</td></tr></tbody></table>  0.01 0.1 1 10 100 Favours [experimental] Favours [control]					Study or Subgroup	Probiotics Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Hunter 2012	0	79	7	232	0.4%	0.19 [0.01, 3.36]	2012	Janvier 2014	20	294	31	317	9.8%	0.70 [0.41, 1.19]	2014	Bonsante 2014	8	347	37	783	5.0%	0.49 [0.23, 1.04]	2014	Hartel 2014	291	3789	160	1562	84.8%	0.75 [0.62, 0.90]	2014	Total (95% CI)		4509		2894	100.0%	0.72 [0.61, 0.86]		Total events		319	235					Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.03, df = 3 (P = 0.57); I ² = 0%							Test for overall effect: Z = 3.73 (P = 0.0002)						
	Study or Subgroup	Probiotics Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year																																																																			
Hunter 2012	0	79	7	232	0.4%	0.19 [0.01, 3.36]	2012																																																																				
Janvier 2014	20	294	31	317	9.8%	0.70 [0.41, 1.19]	2014																																																																				
Bonsante 2014	8	347	37	783	5.0%	0.49 [0.23, 1.04]	2014																																																																				
Hartel 2014	291	3789	160	1562	84.8%	0.75 [0.62, 0.90]	2014																																																																				
Total (95% CI)		4509		2894	100.0%	0.72 [0.61, 0.86]																																																																					
Total events		319	235																																																																								
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.03, df = 3 (P = 0.57); I ² = 0%																																																																											
Test for overall effect: Z = 3.73 (P = 0.0002)																																																																											
	コメント: 死亡率として評価																																																																										
Funnel plot	 SE(log(RR)) 0 0.5 1 1.5 2 0.01 0.1 1 10 100 RR																																																																										
	コメント: 死亡率として評価																																																																										
その他の解析					コメント:																																																																						
メタリグレーション																																																																											
感度分析																																																																											

CQ3 メタアナリシス(4)

CQ		CQ3:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？																																																																																																																																																																																																																																																																																					
P	極低出生体重児(出生体重1.5kg以下、早産児)			I	プロバイオティクス																																																																																																																																																																																																																																																																																		
C	無治療群・プロバイオティクス投与無し			O	生命予後の改善																																																																																																																																																																																																																																																																																		
研究デザイン	RCT	文献数	25	コード	Nandhini 2015, Dilli 2015, Oncel 2014, Patole 2014, Saengtawesin 2014, Mansoni 2014, Totsu 2014, Jacobs 2013, Demirel 2013, Serce 2013, Fernandez-Carrocer 2013, Al-Hosni 2012, Rojas 2012, Sari 2011, Braga 2011, Mihatsch 2010, Samanta 2009, Rouge 2009, Lin 2008, Manzoni 2008, Manzoni 2006, Lin 2005, Bin-Nun 2005, Dani 2002, Kitajima 1997																																																																																																																																																																																																																																																																																		
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																																																																																																																																																																																																																																				
効果指標	リスク比	統合値	0.69 (0.56 - 0.85) P= <0.0004																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Probiotics</th><th colspan="2">Placebo</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th><th rowspan="2">Year</th><th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Dilli 2015</td><td>6</td><td>200</td><td>14</td><td>200</td><td>4.2%</td><td>0.43 [0.17, 1.09]</td><td>2015</td><td></td></tr><tr><td>Nandhini 2015</td><td>10</td><td>108</td><td>9</td><td>110</td><td>4.9%</td><td>1.13 [0.48, 2.68]</td><td>2015</td><td></td></tr><tr><td>Oncel 2014</td><td>12</td><td>200</td><td>17</td><td>200</td><td>6.6%</td><td>0.71 [0.35, 1.44]</td><td>2014</td><td></td></tr><tr><td>Saengtawesin 2014</td><td>0</td><td>31</td><td>0</td><td>29</td><td></td><td>Not estimable</td><td>2014</td><td></td></tr><tr><td>Totsu 2014</td><td>2</td><td>153</td><td>0</td><td>130</td><td>0.5%</td><td>4.25 [0.21, 87.80]</td><td>2014</td><td></td></tr><tr><td>Patole 2014</td><td>0</td><td>77</td><td>0</td><td>76</td><td></td><td>Not estimable</td><td>2014</td><td></td></tr><tr><td>Mansoni 2014</td><td>9</td><td>238</td><td>18</td><td>258</td><td>5.7%</td><td>0.54 [0.25, 1.18]</td><td>2014</td><td></td></tr><tr><td>Jacobs 2013</td><td>27</td><td>548</td><td>28</td><td>551</td><td>10.6%</td><td>0.97 [0.58, 1.62]</td><td>2013</td><td></td></tr><tr><td>Fernandez-Carrocer 2013</td><td>1</td><td>75</td><td>7</td><td>75</td><td>1.0%</td><td>0.14 [0.02, 1.13]</td><td>2013</td><td></td></tr><tr><td>Serce 2013</td><td>5</td><td>104</td><td>4</td><td>104</td><td>2.4%</td><td>1.25 [0.35, 4.52]</td><td>2013</td><td></td></tr><tr><td>Demirel 2013</td><td>5</td><td>135</td><td>5</td><td>136</td><td>2.6%</td><td>1.01 [0.30, 3.40]</td><td>2013</td><td></td></tr><tr><td>Al-Hosni 2012</td><td>3</td><td>50</td><td>4</td><td>51</td><td>1.9%</td><td>0.77 [0.18, 3.25]</td><td>2012</td><td></td></tr><tr><td>Rojas 2012</td><td>48</td><td>176</td><td>54</td><td>184</td><td>17.4%</td><td>0.93 [0.67, 1.29]</td><td>2012</td><td></td></tr><tr><td>Braga 2011</td><td>26</td><td>119</td><td>27</td><td>112</td><td>11.9%</td><td>0.91 [0.56, 1.45]</td><td>2011</td><td></td></tr><tr><td>Sari 2011</td><td>3</td><td>110</td><td>3</td><td>111</td><td>1.6%</td><td>1.01 [0.21, 4.89]</td><td>2011</td><td></td></tr><tr><td>Mihatsch 2010</td><td>2</td><td>91</td><td>1</td><td>89</td><td>0.7%</td><td>1.96 [0.18, 21.19]</td><td>2010</td><td></td></tr><tr><td>Rouge 2009</td><td>2</td><td>45</td><td>4</td><td>49</td><td>1.5%</td><td>0.54 [0.10, 2.83]</td><td>2009</td><td></td></tr><tr><td>Samanta 2009</td><td>4</td><td>91</td><td>14</td><td>95</td><td>3.3%</td><td>0.30 [0.10, 0.87]</td><td>2009</td><td></td></tr><tr><td>Manzoni 2008</td><td>6</td><td>151</td><td>12</td><td>168</td><td>4.1%</td><td>0.56 [0.21, 1.45]</td><td>2008</td><td></td></tr><tr><td>Lin 2008</td><td>2</td><td>217</td><td>9</td><td>217</td><td>1.7%</td><td>0.22 [0.05, 1.02]</td><td>2008</td><td></td></tr><tr><td>Manzoni 2006</td><td>5</td><td>39</td><td>6</td><td>41</td><td>3.2%</td><td>0.88 [0.29, 2.64]</td><td>2006</td><td></td></tr><tr><td>Bin-Nun 2005</td><td>3</td><td>72</td><td>8</td><td>73</td><td>2.4%</td><td>0.38 [0.11, 1.38]</td><td>2005</td><td></td></tr><tr><td>Lin 2005</td><td>7</td><td>180</td><td>20</td><td>187</td><td>5.1%</td><td>0.36 [0.16, 0.84]</td><td>2005</td><td></td></tr><tr><td>Dani 2002</td><td>0</td><td>295</td><td>2</td><td>290</td><td>0.5%</td><td>0.20 [0.01, 4.08]</td><td>2002</td><td></td></tr><tr><td>Kitajima 1997</td><td>7</td><td>46</td><td>20</td><td>45</td><td>6.0%</td><td>0.34 [0.16, 0.73]</td><td>1997</td><td></td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>3551</td><td></td><td>3581</td><td>100.0%</td><td>0.69 [0.56, 0.85]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td>195</td><td></td><td>286</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="9">Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 26.08, df = 22 (P = 0.25); I² = 16%</td></tr><tr><td colspan="9">Test for overall effect: Z = 3.54 (P = 0.0004)</td></tr></tbody></table>					Study or Subgroup	Probiotics		Placebo		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Dilli 2015	6	200	14	200	4.2%	0.43 [0.17, 1.09]	2015		Nandhini 2015	10	108	9	110	4.9%	1.13 [0.48, 2.68]	2015		Oncel 2014	12	200	17	200	6.6%	0.71 [0.35, 1.44]	2014		Saengtawesin 2014	0	31	0	29		Not estimable	2014		Totsu 2014	2	153	0	130	0.5%	4.25 [0.21, 87.80]	2014		Patole 2014	0	77	0	76		Not estimable	2014		Mansoni 2014	9	238	18	258	5.7%	0.54 [0.25, 1.18]	2014		Jacobs 2013	27	548	28	551	10.6%	0.97 [0.58, 1.62]	2013		Fernandez-Carrocer 2013	1	75	7	75	1.0%	0.14 [0.02, 1.13]	2013		Serce 2013	5	104	4	104	2.4%	1.25 [0.35, 4.52]	2013		Demirel 2013	5	135	5	136	2.6%	1.01 [0.30, 3.40]	2013		Al-Hosni 2012	3	50	4	51	1.9%	0.77 [0.18, 3.25]	2012		Rojas 2012	48	176	54	184	17.4%	0.93 [0.67, 1.29]	2012		Braga 2011	26	119	27	112	11.9%	0.91 [0.56, 1.45]	2011		Sari 2011	3	110	3	111	1.6%	1.01 [0.21, 4.89]	2011		Mihatsch 2010	2	91	1	89	0.7%	1.96 [0.18, 21.19]	2010		Rouge 2009	2	45	4	49	1.5%	0.54 [0.10, 2.83]	2009		Samanta 2009	4	91	14	95	3.3%	0.30 [0.10, 0.87]	2009		Manzoni 2008	6	151	12	168	4.1%	0.56 [0.21, 1.45]	2008		Lin 2008	2	217	9	217	1.7%	0.22 [0.05, 1.02]	2008		Manzoni 2006	5	39	6	41	3.2%	0.88 [0.29, 2.64]	2006		Bin-Nun 2005	3	72	8	73	2.4%	0.38 [0.11, 1.38]	2005		Lin 2005	7	180	20	187	5.1%	0.36 [0.16, 0.84]	2005		Dani 2002	0	295	2	290	0.5%	0.20 [0.01, 4.08]	2002		Kitajima 1997	7	46	20	45	6.0%	0.34 [0.16, 0.73]	1997		Total (95% CI)		3551		3581	100.0%	0.69 [0.56, 0.85]			Total events	195		286						Heterogeneity: Tau ² = 0.04; Chi ² = 26.08, df = 22 (P = 0.25); I ² = 16%									Test for overall effect: Z = 3.54 (P = 0.0004)								
	Study or Subgroup	Probiotics		Placebo			Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																													
Events		Total	Events	Total																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Dilli 2015	6	200	14	200	4.2%	0.43 [0.17, 1.09]	2015																																																																																																																																																																																																																																																																																
Nandhini 2015	10	108	9	110	4.9%	1.13 [0.48, 2.68]	2015																																																																																																																																																																																																																																																																																
Oncel 2014	12	200	17	200	6.6%	0.71 [0.35, 1.44]	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																
Saengtawesin 2014	0	31	0	29		Not estimable	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																
Totsu 2014	2	153	0	130	0.5%	4.25 [0.21, 87.80]	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																
Patole 2014	0	77	0	76		Not estimable	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																
Mansoni 2014	9	238	18	258	5.7%	0.54 [0.25, 1.18]	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																
Jacobs 2013	27	548	28	551	10.6%	0.97 [0.58, 1.62]	2013																																																																																																																																																																																																																																																																																
Fernandez-Carrocer 2013	1	75	7	75	1.0%	0.14 [0.02, 1.13]	2013																																																																																																																																																																																																																																																																																
Serce 2013	5	104	4	104	2.4%	1.25 [0.35, 4.52]	2013																																																																																																																																																																																																																																																																																
Demirel 2013	5	135	5	136	2.6%	1.01 [0.30, 3.40]	2013																																																																																																																																																																																																																																																																																
Al-Hosni 2012	3	50	4	51	1.9%	0.77 [0.18, 3.25]	2012																																																																																																																																																																																																																																																																																
Rojas 2012	48	176	54	184	17.4%	0.93 [0.67, 1.29]	2012																																																																																																																																																																																																																																																																																
Braga 2011	26	119	27	112	11.9%	0.91 [0.56, 1.45]	2011																																																																																																																																																																																																																																																																																
Sari 2011	3	110	3	111	1.6%	1.01 [0.21, 4.89]	2011																																																																																																																																																																																																																																																																																
Mihatsch 2010	2	91	1	89	0.7%	1.96 [0.18, 21.19]	2010																																																																																																																																																																																																																																																																																
Rouge 2009	2	45	4	49	1.5%	0.54 [0.10, 2.83]	2009																																																																																																																																																																																																																																																																																
Samanta 2009	4	91	14	95	3.3%	0.30 [0.10, 0.87]	2009																																																																																																																																																																																																																																																																																
Manzoni 2008	6	151	12	168	4.1%	0.56 [0.21, 1.45]	2008																																																																																																																																																																																																																																																																																
Lin 2008	2	217	9	217	1.7%	0.22 [0.05, 1.02]	2008																																																																																																																																																																																																																																																																																
Manzoni 2006	5	39	6	41	3.2%	0.88 [0.29, 2.64]	2006																																																																																																																																																																																																																																																																																
Bin-Nun 2005	3	72	8	73	2.4%	0.38 [0.11, 1.38]	2005																																																																																																																																																																																																																																																																																
Lin 2005	7	180	20	187	5.1%	0.36 [0.16, 0.84]	2005																																																																																																																																																																																																																																																																																
Dani 2002	0	295	2	290	0.5%	0.20 [0.01, 4.08]	2002																																																																																																																																																																																																																																																																																
Kitajima 1997	7	46	20	45	6.0%	0.34 [0.16, 0.73]	1997																																																																																																																																																																																																																																																																																
Total (95% CI)		3551		3581	100.0%	0.69 [0.56, 0.85]																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Total events	195		286																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Heterogeneity: Tau ² = 0.04; Chi ² = 26.08, df = 22 (P = 0.25); I ² = 16%																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Test for overall effect: Z = 3.54 (P = 0.0004)																																																																																																																																																																																																																																																																																							
コメント： 死亡率として評価																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Funnel plot																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	コメント： 死亡率として評価																																																																																																																																																																																																																																																																																						
その他の解析					コメント：																																																																																																																																																																																																																																																																																		
メタリグレーション																																																																																																																																																																																																																																																																																							
感度分析																																																																																																																																																																																																																																																																																							

CQ3 メタアナリシス(5)

CQ		CQ3:極低出生 体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？																																																	
P	極低出生 体重児 (出生体重1.5kg以下、早産児)			I	プロバイオティクス																																														
C	無治療群・プロバイオティクス投与無し			O	敗血症 (プロバイオティクス関連)																																														
研究デザイン	観察	文献数	3	コード	Hartel 2014, Bonsante 2014, Hunter 2012																																														
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																
効果指標	リスク比	統合値	0.89 (0.76 - 1.03) P= 0.11																																																
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Probiotics</th><th colspan="2">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Bonsante 2014</td><td>0</td><td>347</td><td>0</td><td>783</td><td></td><td>Not estimable</td></tr><tr><td>Hunter 2012</td><td>19</td><td>79</td><td>72</td><td>232</td><td>11.7%</td><td>0.77 [0.50, 1.20]</td></tr><tr><td>Hartel 2014</td><td>427</td><td>3789</td><td>195</td><td>1562</td><td>88.3%</td><td>0.90 [0.77, 1.06]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>4215</td><td></td><td>2577</td><td>100.0%</td><td>0.89 [0.76, 1.03]</td></tr><tr><td>Total events</td><td>446</td><td></td><td>267</td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table> Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.41, df = 1 (P = 0.52); I² = 0% Test for overall effect: Z = 1.58 (P = 0.11) 0.01 0.1 1 10 100 Favours Probiotics Favours control					Study or Subgroup	Probiotics		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Bonsante 2014	0	347	0	783		Not estimable	Hunter 2012	19	79	72	232	11.7%	0.77 [0.50, 1.20]	Hartel 2014	427	3789	195	1562	88.3%	0.90 [0.77, 1.06]	Total (95% CI)		4215		2577	100.0%	0.89 [0.76, 1.03]	Total events	446		267			
	Study or Subgroup	Probiotics		Control			Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																											
Events		Total	Events	Total																																															
Bonsante 2014	0	347	0	783		Not estimable																																													
Hunter 2012	19	79	72	232	11.7%	0.77 [0.50, 1.20]																																													
Hartel 2014	427	3789	195	1562	88.3%	0.90 [0.77, 1.06]																																													
Total (95% CI)		4215		2577	100.0%	0.89 [0.76, 1.03]																																													
Total events	446		267																																																
コメント： 敗血症の原因の不確実さあり																																																			
Funnel plot	SE(log(RR)) RR																																																		
	コメント：																																																		
その他の解析					コメント：																																														
メタリグレーション																																																			
感度分析																																																			

CQ3 メタアナリシス(6)

CQ		CQ3:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？																																																																																																																																																																																																																																	
P	極低出生体重児 (出生体重1.5kg以下、早産児)			I	プロバイオティクス																																																																																																																																																																																																																														
C	無治療群・プロバイオティクス投与無し			O	敗血症 (プロバイオティクス関連)																																																																																																																																																																																																																														
研究デザイン	RCT	文献数	23	コード	Nandhini 2015, Dilli 2015, Patole 2014, Saengtawesin 2014, Totsu 2014, Jacobs 2013, Demirel 2013, Serce 2013 ,Fernandez-Carrocera 2013, Al-Hosni 2012, Rojas 2012, Sari 2011, Braga 2011, Mihatsch 2010, Samanta 2009, Rouge 2009, Lin 2008, Manzoni 2008, Manzoni 2006, Lin 2005, Bin-Nun 2005, Dani 2002, Kitajima 1997																																																																																																																																																																																																																														
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																																																																																																																																																																																
効果指標	リスク比	統合値	0.88 (0.73 - 1.07) P= 0.20																																																																																																																																																																																																																																
Forest plot	<table><thead><tr><th>Study or Subgroup</th><th>Probiotics Events</th><th>Probiotics Total</th><th>Placebo Events</th><th>Placebo Total</th><th>Weight</th><th>Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th><th>Year</th></tr></thead><tbody><tr><td>Nandhini 2015</td><td>18</td><td>108</td><td>7</td><td>110</td><td>3.6%</td><td>2.62 [1.14, 6.02]</td><td>2015</td></tr><tr><td>Dilli 2015</td><td>16</td><td>200</td><td>23</td><td>200</td><td>5.4%</td><td>0.70 [0.38, 1.28]</td><td>2015</td></tr><tr><td>Patole 2014</td><td>0</td><td>77</td><td>0</td><td>76</td><td></td><td>Not estimable</td><td>2014</td></tr><tr><td>Totsu 2014</td><td>6</td><td>153</td><td>10</td><td>130</td><td>2.8%</td><td>0.51 [0.19, 1.36]</td><td>2014</td></tr><tr><td>Saengtawesin 2014</td><td>2</td><td>31</td><td>1</td><td>29</td><td>0.6%</td><td>1.87 [0.18, 19.55]</td><td>2014</td></tr><tr><td>Serce 2013</td><td>19</td><td>104</td><td>25</td><td>104</td><td>6.2%</td><td>0.76 [0.45, 1.29]</td><td>2013</td></tr><tr><td>Jacobs 2013</td><td>0</td><td>548</td><td>0</td><td>551</td><td></td><td>Not estimable</td><td>2013</td></tr><tr><td>Fernandez-Carrocera 2013</td><td>0</td><td>75</td><td>0</td><td>75</td><td></td><td>Not estimable</td><td>2013</td></tr><tr><td>Demirel 2013</td><td>20</td><td>135</td><td>21</td><td>136</td><td>5.8%</td><td>0.96 [0.55, 1.69]</td><td>2013</td></tr><tr><td>Al-Hosni 2012</td><td>13</td><td>50</td><td>16</td><td>51</td><td>5.2%</td><td>0.83 [0.45, 1.54]</td><td>2012</td></tr><tr><td>Rojas 2012</td><td>28</td><td>176</td><td>33</td><td>184</td><td>7.0%</td><td>0.89 [0.56, 1.40]</td><td>2012</td></tr><tr><td>Braga 2011</td><td>40</td><td>119</td><td>42</td><td>112</td><td>8.6%</td><td>0.90 [0.63, 1.27]</td><td>2011</td></tr><tr><td>Sari 2011</td><td>0</td><td>110</td><td>0</td><td>111</td><td></td><td>Not estimable</td><td>2011</td></tr><tr><td>Mihatsch 2010</td><td>28</td><td>91</td><td>29</td><td>89</td><td>7.4%</td><td>0.94 [0.61, 1.45]</td><td>2010</td></tr><tr><td>Samanta 2009</td><td>13</td><td>91</td><td>28</td><td>95</td><td>5.5%</td><td>0.48 [0.27, 0.88]</td><td>2009</td></tr><tr><td>Rouge 2009</td><td>13</td><td>45</td><td>15</td><td>49</td><td>5.2%</td><td>0.94 [0.51, 1.76]</td><td>2009</td></tr><tr><td>Lin 2008</td><td>40</td><td>217</td><td>24</td><td>217</td><td>6.9%</td><td>1.67 [1.04, 2.67]</td><td>2008</td></tr><tr><td>Manzoni 2008</td><td>7</td><td>151</td><td>29</td><td>168</td><td>3.8%</td><td>0.27 [0.12, 0.60]</td><td>2008</td></tr><tr><td>Manzoni 2006</td><td>19</td><td>39</td><td>22</td><td>41</td><td>7.4%</td><td>0.91 [0.59, 1.40]</td><td>2006</td></tr><tr><td>Lin 2005</td><td>22</td><td>180</td><td>36</td><td>187</td><td>6.7%</td><td>0.63 [0.39, 1.04]</td><td>2005</td></tr><tr><td>Bin-Nun 2005</td><td>31</td><td>72</td><td>24</td><td>73</td><td>7.5%</td><td>1.31 [0.86, 2.00]</td><td>2005</td></tr><tr><td>Dani 2002</td><td>14</td><td>295</td><td>12</td><td>290</td><td>4.1%</td><td>1.15 [0.54, 2.44]</td><td>2002</td></tr><tr><td>Kitajima 1997</td><td>0</td><td>46</td><td>1</td><td>45</td><td>0.3%</td><td>0.33 [0.01, 7.80]</td><td>1997</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>3113</td><td></td><td>3123</td><td>100.0%</td><td>0.88 [0.73, 1.07]</td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td></td><td>349</td><td></td><td>398</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 34.73, df = 18 (P = 0.01); I² = 48%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 1.29 (P = 0.20)</td></tr></tbody></table>					Study or Subgroup	Probiotics Events	Probiotics Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Nandhini 2015	18	108	7	110	3.6%	2.62 [1.14, 6.02]	2015	Dilli 2015	16	200	23	200	5.4%	0.70 [0.38, 1.28]	2015	Patole 2014	0	77	0	76		Not estimable	2014	Totsu 2014	6	153	10	130	2.8%	0.51 [0.19, 1.36]	2014	Saengtawesin 2014	2	31	1	29	0.6%	1.87 [0.18, 19.55]	2014	Serce 2013	19	104	25	104	6.2%	0.76 [0.45, 1.29]	2013	Jacobs 2013	0	548	0	551		Not estimable	2013	Fernandez-Carrocera 2013	0	75	0	75		Not estimable	2013	Demirel 2013	20	135	21	136	5.8%	0.96 [0.55, 1.69]	2013	Al-Hosni 2012	13	50	16	51	5.2%	0.83 [0.45, 1.54]	2012	Rojas 2012	28	176	33	184	7.0%	0.89 [0.56, 1.40]	2012	Braga 2011	40	119	42	112	8.6%	0.90 [0.63, 1.27]	2011	Sari 2011	0	110	0	111		Not estimable	2011	Mihatsch 2010	28	91	29	89	7.4%	0.94 [0.61, 1.45]	2010	Samanta 2009	13	91	28	95	5.5%	0.48 [0.27, 0.88]	2009	Rouge 2009	13	45	15	49	5.2%	0.94 [0.51, 1.76]	2009	Lin 2008	40	217	24	217	6.9%	1.67 [1.04, 2.67]	2008	Manzoni 2008	7	151	29	168	3.8%	0.27 [0.12, 0.60]	2008	Manzoni 2006	19	39	22	41	7.4%	0.91 [0.59, 1.40]	2006	Lin 2005	22	180	36	187	6.7%	0.63 [0.39, 1.04]	2005	Bin-Nun 2005	31	72	24	73	7.5%	1.31 [0.86, 2.00]	2005	Dani 2002	14	295	12	290	4.1%	1.15 [0.54, 2.44]	2002	Kitajima 1997	0	46	1	45	0.3%	0.33 [0.01, 7.80]	1997	Total (95% CI)		3113		3123	100.0%	0.88 [0.73, 1.07]		Total events		349		398				Heterogeneity: Tau ² = 0.08; Chi ² = 34.73, df = 18 (P = 0.01); I ² = 48%							Test for overall effect: Z = 1.29 (P = 0.20)						
Study or Subgroup	Probiotics Events	Probiotics Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year																																																																																																																																																																																																																												
Nandhini 2015	18	108	7	110	3.6%	2.62 [1.14, 6.02]	2015																																																																																																																																																																																																																												
Dilli 2015	16	200	23	200	5.4%	0.70 [0.38, 1.28]	2015																																																																																																																																																																																																																												
Patole 2014	0	77	0	76		Not estimable	2014																																																																																																																																																																																																																												
Totsu 2014	6	153	10	130	2.8%	0.51 [0.19, 1.36]	2014																																																																																																																																																																																																																												
Saengtawesin 2014	2	31	1	29	0.6%	1.87 [0.18, 19.55]	2014																																																																																																																																																																																																																												
Serce 2013	19	104	25	104	6.2%	0.76 [0.45, 1.29]	2013																																																																																																																																																																																																																												
Jacobs 2013	0	548	0	551		Not estimable	2013																																																																																																																																																																																																																												
Fernandez-Carrocera 2013	0	75	0	75		Not estimable	2013																																																																																																																																																																																																																												
Demirel 2013	20	135	21	136	5.8%	0.96 [0.55, 1.69]	2013																																																																																																																																																																																																																												
Al-Hosni 2012	13	50	16	51	5.2%	0.83 [0.45, 1.54]	2012																																																																																																																																																																																																																												
Rojas 2012	28	176	33	184	7.0%	0.89 [0.56, 1.40]	2012																																																																																																																																																																																																																												
Braga 2011	40	119	42	112	8.6%	0.90 [0.63, 1.27]	2011																																																																																																																																																																																																																												
Sari 2011	0	110	0	111		Not estimable	2011																																																																																																																																																																																																																												
Mihatsch 2010	28	91	29	89	7.4%	0.94 [0.61, 1.45]	2010																																																																																																																																																																																																																												
Samanta 2009	13	91	28	95	5.5%	0.48 [0.27, 0.88]	2009																																																																																																																																																																																																																												
Rouge 2009	13	45	15	49	5.2%	0.94 [0.51, 1.76]	2009																																																																																																																																																																																																																												
Lin 2008	40	217	24	217	6.9%	1.67 [1.04, 2.67]	2008																																																																																																																																																																																																																												
Manzoni 2008	7	151	29	168	3.8%	0.27 [0.12, 0.60]	2008																																																																																																																																																																																																																												
Manzoni 2006	19	39	22	41	7.4%	0.91 [0.59, 1.40]	2006																																																																																																																																																																																																																												
Lin 2005	22	180	36	187	6.7%	0.63 [0.39, 1.04]	2005																																																																																																																																																																																																																												
Bin-Nun 2005	31	72	24	73	7.5%	1.31 [0.86, 2.00]	2005																																																																																																																																																																																																																												
Dani 2002	14	295	12	290	4.1%	1.15 [0.54, 2.44]	2002																																																																																																																																																																																																																												
Kitajima 1997	0	46	1	45	0.3%	0.33 [0.01, 7.80]	1997																																																																																																																																																																																																																												
Total (95% CI)		3113		3123	100.0%	0.88 [0.73, 1.07]																																																																																																																																																																																																																													
Total events		349		398																																																																																																																																																																																																																															
Heterogeneity: Tau ² = 0.08; Chi ² = 34.73, df = 18 (P = 0.01); I ² = 48%																																																																																																																																																																																																																																			
Test for overall effect: Z = 1.29 (P = 0.20)																																																																																																																																																																																																																																			
コメント: 敗血症の原因の不確実さあり																																																																																																																																																																																																																																			
Funnel plot																																																																																																																																																																																																																																			
コメント:																																																																																																																																																																																																																																			
その他の解析	コメント:																																																																																																																																																																																																																																		
メタリグレーション																																																																																																																																																																																																																																			
感度分析																																																																																																																																																																																																																																			

CQ3 SR レポートのまとめ

極低出生体重児に発症した消化管機能障害において、プロバイオティクス投与は有効か？という CQ に対し、SCOPE の採用条件を策定して文献検索をおこなった結果、対象となった研究は SR8 編、RCT が 4 編、観察研究 4 編が基準を満たした。しかし、消化管機能障害の全般に関する評価（NEC、FIP、MRI）ではなく、最新の SR でも最新の論文をカバーしておらず、体重に規定されるデータ解析やプロバイオティクスの投与量・期間・種類の統一がされていないため、SR をやり直すことになった。患者・家族・医療者にとって最も重要な Outcome として、消化管機能障害（NEC、FIP、MRI）の予防（益）、生命予後の改善（益）、敗血症（プロバイオティクス関連）（害）の計 3 点をアウトカムに設定してシステマティックレビューを行った。なお、消化管機能障害の予防（益）は、その発症（害）として算出し、生命予後は死亡（害）として算出することで、代用の Outcome とした。

アウトカム 1. 消化管機能障害（NEC、FIP、MRI）の予防

今回対象とした RCT25 研究（SR8 編）観察研究 4 編のすべてで NEC の発症としての Outcome が設定されていた。メタアナリシスではプロバイオティクス投与群で NEC の発症が低い傾向があった（0.44 [0.31-0.63] $P < 0.000001$ ）。primary outcome として設定していることもあり、比較的信頼できる結果であると判断した。エビデンスの質としては高いと判断した。結果、プロバイオティクス投与群では NEC においては予防効果があると判断した。

アウトカム 2. 生命予後の改善

今回対象とした RCT25 研究（SR8 編）観察研究 4 編のすべてで 生命予後の改善としての Outcome が、死亡数として設定されていた。メタアナリシスではプロバイオティクス投与群で死亡率が低い傾向があった（0.71 [0.61-0.82] $P < 0.000001$ ）。primary outcome として設定している場合と NEC の発症後の secondary outcome として設定されている場合があるが、比較的信頼できる結果であると判断した。エビデンスの質としては中程度と判断した。結果、プロバイオティクス投与群では生命予後の改善が見込まれると判断した。

アウトカム 3. 敗血症（プロバイオティクス関連）

今回対象とした RCT23 研究（SR8 編）観察研究 3 編のすべてで敗血症の出現としての Outcome が設定されていた。しかし、文献によっては敗血症の原因がプロバイオティクス投与によるものかどうか不明であり、エビデンスの質としては低い印象であった。メタアナリシスではプロバイオティクス投与群で死亡率が低い傾向があった（0.88 [0.76-1.03] $P = 0.10$ ）が、プロバイオティクス投与による害の報告もあった。

以上を踏まえてシステマティックレビューをまとめる。

消化管機能障害（NEC、FIP、MRI）の予防、生命予後の改善の各アウトカムにおいては、中程度の質のエビデンスが得られた。NEC の予防と死亡率も低下が関連している一方、害もあるため、児の状況に応じた適切なプロバイオティクスの使用を行うことが適切と思われた。

CQ3 Future research question

今回のシステマティックレビューでは、消化管機能障害（NEC、FIP、MRI）のうち NEC の予防、生命予後の改善に関して、エビデンスを得た CQ に対する推奨を提案することができた。しかし、プロバイオティクス関連の敗血症に関しては、十分なエビデンスを得ることができなかった。プロバイオティクスの種類・投与方法を統一して、今後はこれらの点の評価を目的とした RCT 研究が行われ、エビデンスを得ることで、CQ に対するより適切な推奨を出すことができるのではないかと考えられた。

CQ 4

推奨提示

CQ4	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にグリセリン浣腸は有効か？
推奨草案	極低出生体重児の消化管機能障害発症予防に対するグリセリン浣腸の有効性は不明である。
エビデンスの強さ	D（非常に弱い）

推奨作成の経過

【CQ 設定の背景】

グリセリン浣腸は本邦では低出生体重児に広く日常的に行われている処置である。極低出生体重児の消化管機能障害（特に MRI）にも予防的に行われているが、使用基剤、使用量、使用方法、使用期間は施設によってさまざまである。今回、グリセリン浣腸の有効性の有無を消化管機能障害（NEC、FIP、MRI）の発症の予防、生命予後の改善、胎便排泄遅延の改善、頭蓋内出血の増加をアウトカムとして設定し解析を行った。

【文献検索とスクリーニング】

2 次スクリーニング解析後の 6 論文の解析を行ったが、対象となった研究は SR1 件、RCT が 3 件、コホートが 1 件であり、SR 一件は以下の 3 件の RCT を含んでいるため、RCT を中心としての検討となった。

【観察研究の評価】

消化管機能（NEC、FIP、MRI）の発症の予防、生命予後の改善、胎便排泄遅延の改善、頭蓋内出血の増加についての検討では、介入方法（基剤、使用量、期間）など各種バイアスの存在、検討数が少ないこともあり、エビデンスの質は低かった。MA の結果からは CQ の求めるものとは異なるが、消化管機能障害の発症に関しては NEC のみが対象疾患であり、生命予後に関しては 3 つの RCT では死亡率に明らかな差はないが、胎便排泄遅延の改善には寄与する可能性が示唆された。頭蓋内出血の発症も明らかな差は認めなかったが、検討を行っている研究論文は一つしか存在せず、さらなる検討が必要と思われる。

【まとめ】

当研究班全体で総合的に検討を行った結果、CQ4 におけるグリセリン浣腸の消化管機能障害（NEC、FIP、MRI）発症予防についての有効性は不明であった。

参考文献：

- 1) Livingston MH, Shawyer AC, et al. Glycerin Enemas and Suppositories in Premature Infants: A Meta-analysis. PEDIATRICS 2015.135(6) 1093-106
- 2) Shinde S, Kabra NS, et al. Glycerin suppository for promoting feeding tolerance in

preterm very low birthweight neonates: a randomized controlled trial. Indian Pediatr. 2014 May 51(5) 367-70

- 3) Shim S, Kim HS, et al. Induction of early meconium evacuation promotes feeding tolerance in very low birth weight infants Neonatology. 2007 92(1) 67-72
- 4) Haiden N, Jilma B, et al. Small volume enemas do not accelerate meconium evacuation in very low birth weight infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007 Feb 44(2) 270-3
- 5) Khadr S, Ibhanebhor S, et al. Randomized controlled trial: impact of glycerin suppositories on time to full feeds in preterm infants. Neonatology. 2011 100(2) 169-76

CQ4 一般向けサマリー

今回世界中の過去の研究からグリセリン浣腸が消化管機能障害を予防するかどうかを調べましたが、グリセリン浣腸に関する報告が少ないこと、また、浣腸の使用方法（基剤、使用量、期間）などが違うため、メリットもデメリットも不明でした。

けれども、日本では、グリセリン浣腸は、極低出生体重児だけでなく腸の動きの悪い赤ちゃんに標準的に行っている治療なので、これからも児の症状、全身状態を考えて適切に使用してください。

CQ4 定性的システマティックレビュー

CQ	4	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に浣腸は有効か？
P	極低出生体重児(出生体重1.5kg以下、早産児)	
I	グリセリン浣腸(もしくは坐剤)	
C	グリセリン浣腸(もしくは坐剤)を行わなかった群	
臨床的文脈		極低出生体重児の消化管機能障害の予防に関する検討項目である

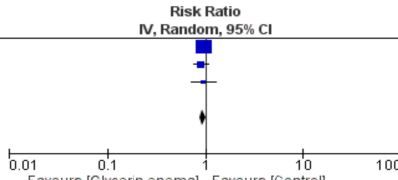
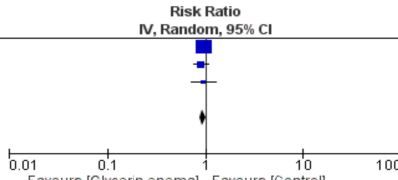
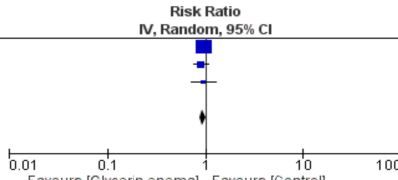
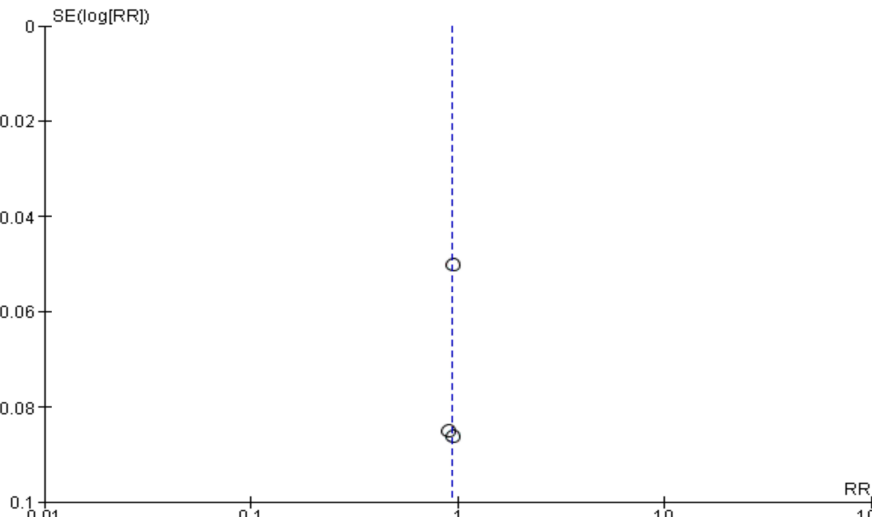
O1	極低出生体重児に対するグリセリン浣腸(もしくは坐剤)は、消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)の発症を予防する
非直接性のまとめ	採用論文はいずれもNECの発症のみをアウトカムとしており、臨床でグリセリン浣腸を行う主な目的となるMRIの発症の予防については言及されていない
バイアスリスクのまとめ	盲検化がなされていないstudyがあることなどよりバイアスリスクは中程度に存在する
非一貫性その他のまとめ	studyによりプロトコルが異なること、NECの判定基準が明確でないものもあることから、非一貫性は高い
コメント	アウトカムの設定が対象論文と異なるため、エビデンスの強度は低くせざるを得ないが、介入群でNECが多い傾向は認められた

O2	極低出生体重児に対するグリセリン浣腸(もしくは坐剤)は、生命予後を改善する
非直接性のまとめ	対象が論文により異なること、日本では使用不可能な坐剤のデータであることから、非直接性は中程度にある
バイアスリスクのまとめ	ランダム化について記載のない論文があったため、バイアスリスクがある可能性がある
非一貫性その他のまとめ	対象症例数が少なく、また死亡率も少ないため、正確な評価は困難である
コメント	少ない症例数ではあるが、グリセリン浣腸(もしくは坐剤)の使用の有無での生存率には差がない結果となっている

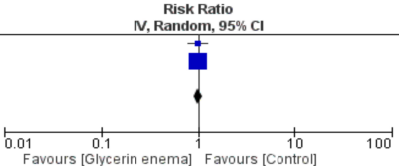
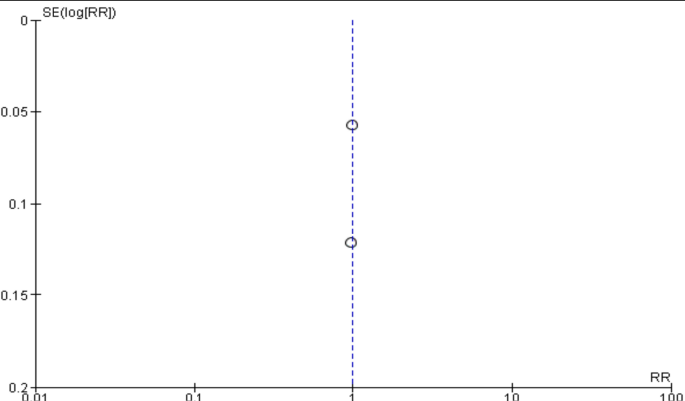
O3	極低出生体重児に対するグリセリン浣腸(もしくは坐剤)は、胎便排泄遅延の発生を改善する
非直接性のまとめ	唯一データが利用可能であったstudyでは、坐剤を使用しており、非直接性は相応にある
バイアスリスクのまとめ	対象となった論文で盲検化に関してバイアスリスクが存在する
非一貫性その他のまとめ	対象studyが一つのみであり、非一貫性、非確実性に関して評価は不可能である
コメント	対象studyが一つのみであり、エビデンスとしては弱いですが、グリセリン坐剤は胎便排泄遅延を改善することが示唆された

O4	極低出生体重児に対するグリセリン浣腸(もしくは坐剤)は、頭蓋内出血の発症を増加させる
非直接性のまとめ	唯一データが利用可能であったstudyでは、坐剤を使用しており、非直接性は相応にある
バイアスリスクのまとめ	対象となった論文で盲検化に関してバイアスリスクが存在する
非一貫性その他のまとめ	対象studyが一つのみであり、非一貫性、非確実性に関して評価は不可能である
コメント	対象studyが一つのみであり、エビデンスとしては弱いですが、グリセリン坐剤の害の一つである可能性のある頭蓋内出血を増加させないことが示唆された

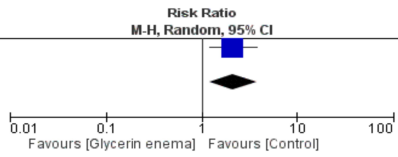
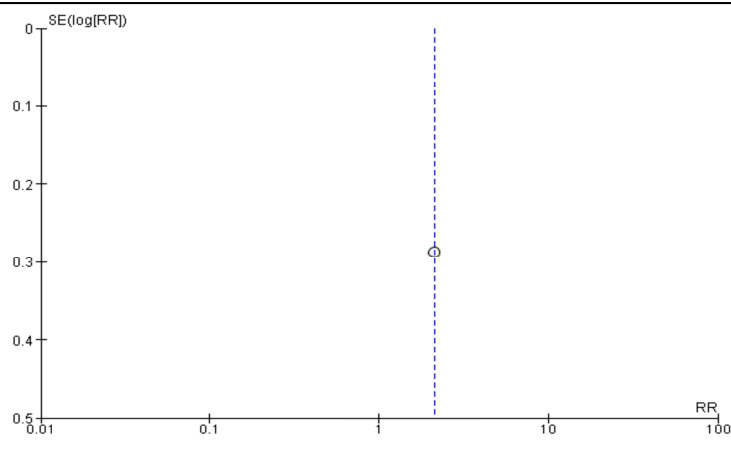
CQ4 メタアナリシス(1)

CQ		CQ4:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に浣腸は有効か？																																																																															
P	低出生体重児				I	グリセリン浣腸																																																																											
C	無治療				O	消化管機能障害 (NEC/MRI/FIP) の予防																																																																											
研究デザイン		RCT		文献数	3	コード	Heiden 2007, Khadr 2011, Shinde 2014																																																																										
モデル		ランダム効果		方法		Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																											
効果指標		リスク比		統合値		0.94 (0.87 - 1.02) P= 0.13																																																																											
Forest plot		<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Glycerin enema</th><th colspan="2">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th><th rowspan="2">Year</th><th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Heiden 2007</td><td>39</td><td>42</td><td>30</td><td>39</td><td>60.5%</td><td>0.95 [0.06, 1.05]</td><td>2007</td><td rowspan="3"></td></tr><tr><td>Khadr 2011</td><td>25</td><td>29</td><td>24</td><td>25</td><td>23.9%</td><td>0.90 [0.76, 1.06]</td><td>2011</td></tr><tr><td>Shinde 2014</td><td>19</td><td>25</td><td>20</td><td>25</td><td>7.6%</td><td>0.95 [0.71, 1.28]</td><td>2014</td></tr><tr><td colspan="2">Total (95% CI)</td><td colspan="2">96</td><td colspan="2">89</td><td>100.0%</td><td>0.94 [0.87, 1.02]</td><td></td></tr><tr><td colspan="2">Total events</td><td colspan="2">83</td><td colspan="2">82</td><td colspan="3"></td></tr><tr><td colspan="9">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.37, df = 2 (P = 0.83); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="9">Test for overall effect: Z = 1.51 (P = 0.13)</td></tr></tbody></table>						Study or Subgroup	Glycerin enema		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Heiden 2007	39	42	30	39	60.5%	0.95 [0.06, 1.05]	2007		Khadr 2011	25	29	24	25	23.9%	0.90 [0.76, 1.06]	2011	Shinde 2014	19	25	20	25	7.6%	0.95 [0.71, 1.28]	2014	Total (95% CI)		96		89		100.0%	0.94 [0.87, 1.02]		Total events		83		82					Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.37, df = 2 (P = 0.83); I ² = 0%									Test for overall effect: Z = 1.51 (P = 0.13)								
		Study or Subgroup	Glycerin enema		Control		Weight		Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																																						
			Events	Total	Events	Total																																																																											
		Heiden 2007	39	42	30	39	60.5%	0.95 [0.06, 1.05]	2007																																																																								
		Khadr 2011	25	29	24	25	23.9%	0.90 [0.76, 1.06]	2011																																																																								
Shinde 2014	19	25	20	25	7.6%	0.95 [0.71, 1.28]	2014																																																																										
Total (95% CI)		96		89		100.0%	0.94 [0.87, 1.02]																																																																										
Total events		83		82																																																																													
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.37, df = 2 (P = 0.83); I ² = 0%																																																																																	
Test for overall effect: Z = 1.51 (P = 0.13)																																																																																	
コメント: NECの発生のみを評価している																																																																																	
Funnel plot																																																																																	
		コメント: Publication biasはないと考えてよい																																																																															
その他の解析		施行せず																																																																															
メタリグレーション																																																																																	
感度分析																																																																																	

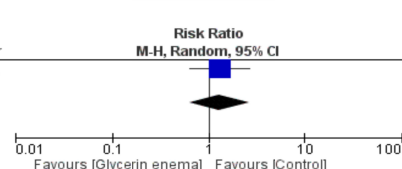
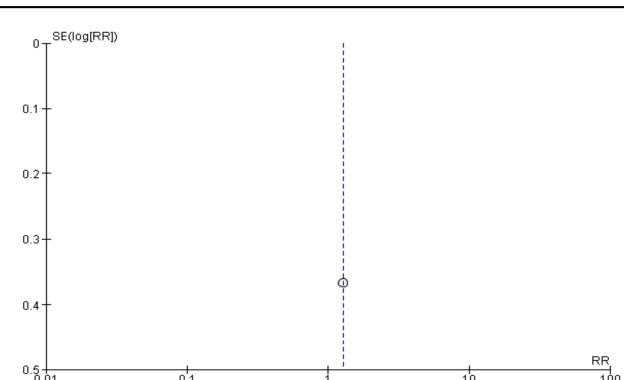
CQ4 メタアナリシス(2)

CQ		CQ4:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に浣腸は有効か？																																																																									
P	低出生体重児				I	グリセリン浣腸																																																																					
C	無治療				O	生命予後を改善																																																																					
研究デザイン	RCT		文献数	3		コード	Heiden 2007, Khadr 2011, Shinde 2014																																																																				
モデル	ランダム効果		方法		Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																						
効果指標	リスク比		統合値		1.00 (0.90 - 1.00) P= 0.96																																																																						
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Glycerin enema</th><th colspan="2">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Risk Ratio</th><th rowspan="2">Year</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>IV, Random, 95% CI</th><th>IV, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Khadr 2011</td><td>24</td><td>29</td><td>21</td><td>25</td><td>18.4%</td><td>0.99 [0.78, 1.25]</td><td></td><td>2011</td></tr><tr><td>Shinde 2014</td><td>24</td><td>25</td><td>24</td><td>25</td><td>81.6%</td><td>1.00 [0.89, 1.12]</td><td></td><td>2014</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>54</td><td></td><td>50</td><td>100.0%</td><td>1.00 [0.90, 1.10]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td>48</td><td></td><td>45</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="9">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.91); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="9">Test for overall effect: Z = 0.05 (P = 0.96)</td></tr></tbody></table> 						Study or Subgroup	Glycerin enema		Control		Weight	Risk Ratio		Year	Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	Khadr 2011	24	29	21	25	18.4%	0.99 [0.78, 1.25]		2011	Shinde 2014	24	25	24	25	81.6%	1.00 [0.89, 1.12]		2014	Total (95% CI)		54		50	100.0%	1.00 [0.90, 1.10]			Total events	48		45						Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.01, df = 1 (P = 0.91); I ² = 0%									Test for overall effect: Z = 0.05 (P = 0.96)								
	Study or Subgroup	Glycerin enema		Control		Weight		Risk Ratio		Year																																																																	
Events		Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI		IV, Random, 95% CI																																																																				
Khadr 2011	24	29	21	25	18.4%	0.99 [0.78, 1.25]		2011																																																																			
Shinde 2014	24	25	24	25	81.6%	1.00 [0.89, 1.12]		2014																																																																			
Total (95% CI)		54		50	100.0%	1.00 [0.90, 1.10]																																																																					
Total events	48		45																																																																								
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.01, df = 1 (P = 0.91); I ² = 0%																																																																											
Test for overall effect: Z = 0.05 (P = 0.96)																																																																											
コメント: 有意差なし																																																																											
Funnel plot																																																																											
	コメント: Publication biasはないと考えてよい																																																																										
その他の解析		施行せず					コメント:																																																																				
メタリグレーション																																																																											
感度分析																																																																											

CQ4 メタアナリシス(3)

CQ		CQ4:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に浣腸は有効か？																																																											
P	低出生体重児				I	グリセリン浣腸																																																							
C	無治療				O	胎便排泄遅延の改善																																																							
研究デザイン		RCT		文献数	3	コード Heiden 2007, Khadr 2011, Shinde 2014																																																							
モデル		ランダム効果		方法		Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																							
効果指標		リスク比		統合値		2.11 (1.20 - 3.69) P= 0.009																																																							
Forest plot		<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Glycerin enema</th><th colspan="2">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Risk Ratio</th><th rowspan="2">Year</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>M-H, Random, 95% CI</th><th>M-H, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Khadr 2011</td><td>22</td><td>29</td><td>9</td><td>25</td><td>100.0%</td><td>2.11 [1.20, 3.69]</td><td>2011</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>29</td><td></td><td>25</td><td>100.0%</td><td>2.11 [1.20, 3.69]</td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td>22</td><td></td><td>9</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="8">Heterogeneity: Not applicable</td></tr><tr><td colspan="8">Test for overall effect: Z = 2.60 (P = 0.009)</td></tr></tbody></table> 					Study or Subgroup	Glycerin enema		Control		Weight	Risk Ratio		Year	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	Khadr 2011	22	29	9	25	100.0%	2.11 [1.20, 3.69]	2011	Total (95% CI)		29		25	100.0%	2.11 [1.20, 3.69]		Total events	22		9					Heterogeneity: Not applicable								Test for overall effect: Z = 2.60 (P = 0.009)							
Study or Subgroup	Glycerin enema		Control		Weight	Risk Ratio		Year																																																					
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI																																																						
Khadr 2011	22	29	9	25	100.0%	2.11 [1.20, 3.69]	2011																																																						
Total (95% CI)		29		25	100.0%	2.11 [1.20, 3.69]																																																							
Total events	22		9																																																										
Heterogeneity: Not applicable																																																													
Test for overall effect: Z = 2.60 (P = 0.009)																																																													
コメント:		該当studyが一つのみであった																																																											
Funnel plot																																																													
コメント:		Publication biasはないと考えてよい																																																											
その他の解析		施行せず				コメント:																																																							
メタリグレーション																																																													
感度分析																																																													

CQ4 メタアナリシス(4)

CQ		CQ4:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に浣腸は有効か？																																																											
P	低出生体重児			I	グリセリン浣腸																																																								
C	無治療			O	頭蓋内出血の増加																																																								
研究デザイン		RCT		文献数	3	コード Heiden 2007, Khadr 2011, Shinde 2014																																																							
モデル		ランダム効果		方法		Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																							
効果指標		リスク比		統合値		1.29 (0.63 – 2.65) P= 0.48																																																							
Forest plot		<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Glycerin enema</th><th colspan="2">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Risk Ratio</th><th rowspan="2">Year</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>M-H, Random, 95% CI</th><th>M-H, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Khadr 2011</td><td>12</td><td>29</td><td>8</td><td>25</td><td>100.0%</td><td>1.29 [0.63, 2.65]</td><td>2011</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>29</td><td></td><td>25</td><td>100.0%</td><td>1.29 [0.63, 2.65]</td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td>12</td><td></td><td>8</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="8">Heterogeneity: Not applicable</td></tr><tr><td colspan="8">Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.48)</td></tr></tbody></table> 					Study or Subgroup	Glycerin enema		Control		Weight	Risk Ratio		Year	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	Khadr 2011	12	29	8	25	100.0%	1.29 [0.63, 2.65]	2011	Total (95% CI)		29		25	100.0%	1.29 [0.63, 2.65]		Total events	12		8					Heterogeneity: Not applicable								Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.48)							
		Study or Subgroup	Glycerin enema		Control			Weight	Risk Ratio		Year																																																		
Events	Total		Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI																																																							
Khadr 2011	12	29	8	25	100.0%	1.29 [0.63, 2.65]	2011																																																						
Total (95% CI)		29		25	100.0%	1.29 [0.63, 2.65]																																																							
Total events	12		8																																																										
Heterogeneity: Not applicable																																																													
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.48)																																																													
コメント: 対象studyが一つのみであった																																																													
Funnel plot																																																													
		コメント: 対象studyが一つのみであり、publication biasの評価は困難であった																																																											
その他の解析		施行せず				コメント:																																																							
メタリグレーション																																																													
感度分析																																																													

CQ4 SR レポートのまとめ

極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に浣腸は有効か？という CQ に対し、益として消化管機能障害(NEC、FIP、MRI)の発症の予防、生命予後の改善、胎便排泄遅延の改善、害として頭蓋内出血の増加の計 4 点をアウトカムに設定してシステマティックレビューを行った。対象となった研究は RCT が 3 件、コホートが 1 件であり、RCT を中心として検討を行った。

初めにアウトカムごとに結果を述べる。

アウトカム 1. 消化管機能障害の発症の予防

対象の 3study すべてにおいて検討されていたが、いずれもアウトカムが NEC のみの発症率であった。介入の有無で NEC の発症率に有意差は認めなかったが、各種バイアスも相応にあると判断し、本 CQ の求めるアウトカムとしてのエビデンスは弱いと判断した。我が国においてグリセリン浣腸は MRI の発症を予防する目的で使用されることが多いと思われるが、特に諸外国においては MRI の疾患概念が確立しておらず、アウトカムとしての評価がなされていないことが問題と考えられた。

アウトカム 2. 生命予後の改善

対象の 3study すべてで検討されており、死亡率に有意な差は認めない結果となった。各種バイアスが中程度に存在し、エビデンスの強度としては中程度と判断した。

アウトカム 3. 胎便排泄遅延の改善

対象のうち、検討されていた study は 1 つのみであり、グリセリン坐剤によって胎便排泄遅延が改善することが示唆される結果であったが、エビデンスの強度としては弱いと判断した。

アウトカム 4. 頭蓋内出血の増加

グリセリン浣腸の害としての頭蓋内出血の増加を評価するものであったが、検討されていた study は 1 つのみであり、エビデンスの強度としては弱いと判断した。内容としては、グリセリン坐剤では頭蓋内出血は増加しないことを示唆するものであった。

以上を踏まえてシステマティックをまとめる。各アウトカムにおいて、各種バイアスの存在、検討 study が少ないこともあり、エビデンスの質は低くせざるを得なかった。MA の結果からは、対象疾患が NEC のみであり本 CQ の求めるものとは異なるが、グリセリン浣腸(もしくは坐剤)の使用は消化管機能障害の発症、死亡率に差はないが、胎便排泄遅延の改善には寄与する可能性が示唆された。グリセリン浣腸(坐剤)の害としての頭蓋内出血の発症は有意差を認めなかったが、検討を行っている study が 1 つしか存在せず、さらなる検討が必要と思われる。

CQ4 Future research question

今回のシステマティックレビューの結果から、グリセリン浣腸(坐剤)の使用に関しては、その主な目的である MRI の発症に関する検討が行われておらず、今後大規模な RCT が行われることが必要である。その前提として、全世界的に MRI という疾患概念の確立することが必要である。また、グリセリン浣腸の予防的治療としての妥当性を評価する上では、頭蓋内出血などの害に関してもさ

らなる検討が望まれる。

CQ 5

推奨提示

CQ5	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にガストログラフィン注腸は有効か？
推奨草案	極低出生体重児の消化管機能障害発症予防に対するガストログラフィン注腸の有効性は不明である。
エビデンスの強さ	D（非常に弱い）

推奨作成の経過

【CQ 設定の背景】

ガストログラフィン注腸は消化管機能障害を有する極低出生体重児、特に MRI に対して本邦では慣習的に行われているが、その使用量、使用方法、使用時期は施設判断によることが多い。

【文献検索とスクリーニング】

消化管機能障害を有する極低出生体重児における、保存的治療としてのガストログラフィン注腸の有効性に対し消化管機能の改善、生命予後の改善、胎便排泄の改善、頭蓋内出血の増加、医原性の腸穿孔をアウトカムに設定し、システマティックレビューを行った。二次スクリーニングの結果 RCT1 件、コホート研究 2 件が対象となった。

【対象文献の評価】

対象となっただけの研究も、本 CQ の求める対象に対する適切な介入を行っておらず、評価が不可能であった。

【まとめ】

ガストログラフィン注腸を推奨するエビデンスは存在せず、その有効性は不明と判定した。しかし、ガストログラフィン注腸は本邦において広く行われている治療法であり（低出生体重児消化管機能障害の疾患概念確立に向けた疫学調査研究 平成 26 年度総括分担研究報告書 p10）今後エビデンスを有する研究報告がなされるまで、同治療を各施設の判断で実施することは問題がないと考えられる。

参考文献

- 1) Garza-Cox,S Keeney, SE et al. Meconium obstruction in the very low birth weight premature infant.Pediatrics2004.114(1)285-90
- 2) Endo ,D Yamamoto,Y et al. Precipitating Cause of Meconium Related Ileus in IUGR Infants Weighing Less than 1,000 grams at Birth. 日本新生児学会雑誌 2002. 38(3),502-505
- 3) Haiden N, Norooz F, et al. The effect of an osmotic contrast agent on complete meconium evacuation in preterm infants. Pediatrics.2012 130(6)e1600-6

CQ5 一般向けサマリー

極低出生体重児に発症した消化管機能障害に対する保存的治療（非手術的治療）として、ガストログラフィン注腸が広く行われています。現在この治療の有効性を科学的に証明する研究は行われておらず有効性は不明ですが、ガストログラフィン治療の有効性を否定するものではないので、今後も各施設の判断で同治療が行われることに問題はありません。

CQ 5 定性的システマティックレビュー

CQ	5	低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にガストログラフィン注腸は有効か？
P	器質的疾患を伴わない消化管機能障害 (NEC/MRI/FIP) を有する極低出生体重児	
I	ガストログラフィン投与 (注腸または胃内)	
C	ガストログラフィン投与を行わない消化管機能障害を有する極低出生体重児	
臨床的文脈		消化管機能障害を有する極低出生体重児に対する有効な保存的治療に関する検討である

O1	消化管機能障害の改善
非直接性のまとめ	消化管機能障害を発症した児に対するガストログラフィンの投与介入を行った報告はRCT、コホートともなく、評価が不可能であった。
バイアスリスクのまとめ	CQの求める適切な介入を行った報告がなく、バイアスの評価も不可能であった。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性の評価も不可能であった。
コメント	上記より、本アウトカムに対するエビデンスの評価は不可能であった。

O2	生命予後を改善
非直接性のまとめ	消化管機能障害を発症した児に対するガストログラフィンの投与介入を行った報告はRCT、コホートともなく、評価が不可能であった。
バイアスリスクのまとめ	CQの求める適切な介入を行った報告がなく、バイアスの評価も不可能であった。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性の評価も不可能であった。
コメント	上記より、本アウトカムに対するエビデンスの評価は不可能であった。

O3	胎便排泄の改善
非直接性のまとめ	消化管機能障害を発症した児に対するガストログラフィンの投与介入を行った報告はRCT、コホートともなく、評価が不可能であった。
バイアスリスクのまとめ	CQの求める適切な介入を行った報告がなく、バイアスの評価も不可能であった。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性の評価も不可能であった。
コメント	上記より、本アウトカムに対するエビデンスの評価は不可能であった。

O4	頭蓋内出血増加
非直接性のまとめ	消化管機能障害を発症した児に対するガストログラフィンの投与介入を行った報告はRCT、コホートともなく、評価が不可能であった。
バイアスリスクのまとめ	CQの求める適切な介入を行った報告がなく、バイアスの評価も不可能であった。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性の評価も不可能であった。
コメント	上記より、本アウトカムに対するエビデンスの評価は不可能であった。

O5	医原性の腸穿孔
非直接性のまとめ	消化管機能障害を発症した児に対するガストログラフィンの投与介入を行った報告はRCT、コホートともなく、評価が不可能であった。
バイアスリスクのまとめ	CQの求める適切な介入を行った報告がなく、バイアスの評価も不可能であった。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性の評価も不可能であった。
コメント	上記より、本アウトカムに対するエビデンスの評価は不可能であった。

CQ5 SR レポートのまとめ

消化管機能障害を有する極低出生体重児において、保存的治療として、ガストログラフィン注腸は有効か？という CQ に対し、益として消化管機能障害の改善、生命予後を改善、胎便排泄の改善、害として頭蓋内出血増加、医原性の腸穿孔をアウトカムに設定しシステマティックレビューを行った。2 次スクリーニングの結果 RCT1 件、コホート研究 2 件が対象となった。しかしながら、いずれの study も本 CQ の求める対象に対する適切な介入を行っておらず、すべてのアウトカムに関して評価が不可能であった。よってエビデンスの評価を行うことも不可能であり、当然ながらいずれのアウトカムに関してもメタアナリシスの施行は不可能であった。

CQ5 Future research question

今回の評価結果より本 CQ に対するエビデンスは未だ存在しないと判断した。今後はエビデンスの確立のためにガストログラフィン注腸の有用性を評価する RCT などの study が必要となる。本治療は特に MRI に対して慣習的に行われることが多く、その評価は早急に求められる。

CQ 6

推奨提示

CQ6	極低出生体重児に発症した消化管機能障害において、穿孔例に対する初回手術として、開腹術はドレナージに比べて有効か？
推奨草案	極低出生体重児の消化管穿孔に対する初回手術として、開腹術とドレナージでは予後に明らかな差はないが、ドレナージ後に開腹術を要する例も多いことから、患児の状態に応じて術式を選択することを提案する。
エビデンスの強さ	D（非常に弱い）
推奨の強さ	1（強い） ：「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2（弱い） ：「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

推奨作成の経過

【CQ 設定の背景】

極低出生体重児の消化管機能障害において、絶食、抗生剤投与などの保存的治療が有効でなく、全身状態が悪化する場合や腸穿孔を併発した場合は手術適応となる。しかし、消化管機能障害により全身状態が不良となっている極低出生体重児には、手術を行うこと自体が高侵襲となる可能性もある。そのため、今回、消化管機能障害発症後の穿孔例において、予後を改善する適切な術式(初回手術)を検討することとした。具体的な術式としては、これまでの全国調査や文献上、開腹術とドレナージ術があげられたため、この 2 つの術式間での比較検討を行うこととした。しかし、ドレナージ後に開腹術を行う場合もある。そのため、この CQ では、対象とした極低出生体重児に発症した消化管機能障害において、穿孔例に対する初回手術として、開腹術を行うべきか、ドレナージを行うべきかについて検討を行った。

【文献検索とスクリーニング】

本研究班のシステマティックレビューにおいて、2 次スクリーニング後の文献 10 編を対象として解析を行った。対象文献を検討した結果、対象に合致しないものを除き、比較的エビデンスの高い RCT2 編とコホート 4 編を対象として解析を行った。

【文献の解析および評価】

今回、2 次解析スクリーニング以降に解析対象とした文献においては、NEC や FIP で穿孔した症例に対し、初回手術として開腹術もしくはドレナージを行っていた。生命予後、経腸栄養の早期確立についてはアウトカムとして設定されていたが、再手術の回避については検討対象とされておらず、解析を行うことができなかった。また、入院期間の短縮については詳細なデータの提示はなかったが、RCT2 編において、初回手術が開腹術とドレナージで入院期間に有意差がなかったとする結果が示されていた。生命予後の改善、経腸栄養の早期確立についてはどちらも MA の結果、有意差なしと判断された。しかし、極低出生体重児に発症した消化管機能障害の穿孔例に対する初回ド

レナージを行った症例の 35～47%の症例が、その後開腹術を要しているという結果も示されていた。

【まとめ】

研究班全体で検討を行った結果、極低出生体重児に発症した消化管機能障害の穿孔例に対する初回手術として、開腹術は、生命予後の改善、再手術の回避、入院期間の短縮、経腸栄養の早期確立において、ドレナージに比べ有効であるというエビデンスは認められなかった。しかし、ドレナージ後に開腹術を要する症例も多いことから、本ガイドラインでは、患児の状態に応じて術式を選択することを推奨する方針とした。

参考文献：

- 1) Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. N Eng J Med 2006. 352(21) 2225-2234
- 2) Rees CM, Eaton S, Kiely EM, et al. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. Ann Surg 2008. 248(1) 44-51
- 3) Bonnard A, Zamakhshary M, Ein S, et al. The use of the score for neonatal acute physiology-perinatal extension in perforated necrotizing enterocolitis: could it guide therapy in newborns less than 1500g. J Pediatr Surg 2008. 43(6) 1170-1174.
- 4) Sharma R, Tepas JJ 3rd, Mollitt DL, et al. Surgical management of bowel perforations and outcome in very low birth weight infants (< or =1,200 g). J Pediatr Surg 2004. 190-194.
- 5) Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. Pediatrics 2006. 117(4) e680-687.
- 6) Azarow KS, Ein SH, Shandling B, et al. Laparotomy or drain for perforated necrotizing enterocolitis; who gets what and why? Pediatr Surg Int 1997. 12(2-3) 137-139.

CQ6 一般向けサマリー

消化管（腸）が破れた極低出生体重児では、手術が必要になります。初めに行う手術の方法には大きく分けて二つあり、一つは小さな傷でお腹の中に管を入れ汚物を外に出す道并确保するドレナージ術、もう一つは大きめにお腹を開けて破れた部分・傷んだ部分の腸を取り去ってしまう開腹術です。開腹術では多くの場合破れた部分、腸の傷んだ部分を取り除いた残りの部分を人工肛門としてお腹の外に出して便の出口にします。

ドレナージ術は小さな傷、少ない時間で行うことが可能ですが、腸の破れた部分はそのままなので、体の状態が落ち着いときに改めて腸の破れた部分に対する手術が必要です。一方開腹術では破れた部分、傷んだ部分を一度に取り除きますが、手術時間が長くなるため、全身の状態のよくない患児の場合は負担が大きくなりすぎる可能性があります。それでは、どちらの手術方法が適切なのか？という疑問に関して調べました。

どちらの手術方法が適切かを評価するために、世界中から集めた両者の治療成績を比較している過去の研究結果から、生存率、再度手術が必要になる可能性、点滴が必要なくなるまでの期間、入院期間などの観点から検討しましたが、結果としてドレナージ術と開腹術のどちらが優れているのか、現時点でははっきりと優劣をつけることはできませんでした。そのため、現時点では、患児の状態に応じてより良いと思われる手術の方法を選択することを提案しました。

CQ6 定性的システマティックレビュー

CQ	6	極低出生体重児に発症した消化管機能障害発症において、穿孔または保存的治療が無効な場合、開腹術はドレナージに比べて予後を改善するか。
P	消化管機能障害を発症した極低出生体重児	
I	開腹手術	
C	ドレナージ	
臨床的文脈		消化管機能障害を発症した極低出生体重児に対する適切な外科的初期介入の検討である

O1	生命予後の改善
非直接性のまとめ	いずれの研究もエンドポイントを生存率としてアウトカムを設定していたため、非直接性は比較的低いと考えられた。
バイアスリスクのまとめ	いずれの研究も中程度のバイアスリスクが存在すると判断された
非一貫性その他のまとめ	研究によりどの時点での生存率であるかの設定などが異なり、非一貫性はある程度存在すると考えられた
コメント	非一貫性に関して若干評価を下げざるを得ないが、エビデンスとしては比較的信頼できる(中程度)と評価した。結果として術式による生存率に有意な差は認めなかった。

O2	再手術の回避
非直接性のまとめ	再手術の回避をアウトカムとして評価した研究はなかった
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは中程度であると判断した
非一貫性その他のまとめ	再手術の回避をアウトカムとして評価した研究はなく、非一貫性の評価も不可能であった。
コメント	再手術の回避をアウトカムとして設定した研究が存在せず、エビデンスの評価は不可能であった。

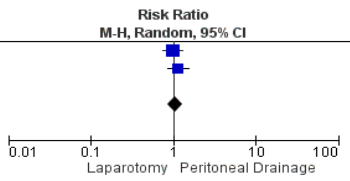
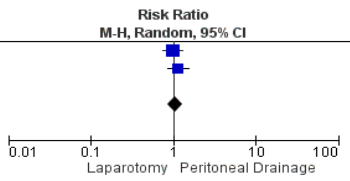
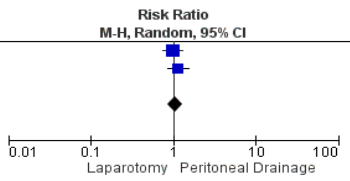
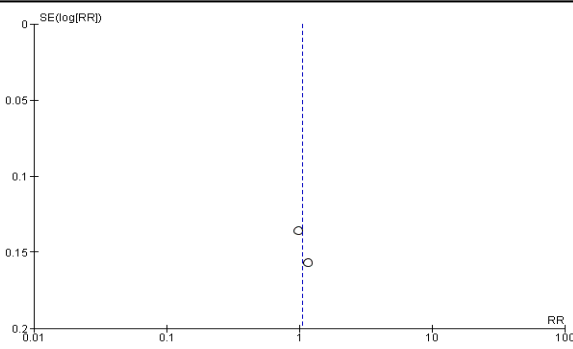
O3	入院期間の短縮
非直接性のまとめ	今回のレビューで入院期間の短縮に関してエビデンスを評価するに足る研究はなかった。
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは中程度であると判断した
非一貫性その他のまとめ	今回のレビューで入院期間の短縮に関してエビデンスを評価するに足る研究はなく、非一貫性の評価も不可能であった。
コメント	入院期間の短縮をアウトカムに設定した研究のエビデンスの評価は不可能であった。

O4	経腸栄養の早期確立
非直接性のまとめ	経腸栄養の早期確立を評価する指標として、TPNの離脱の有無を検討した研究が評価の対象となった。その点で若干の非直接性が存在すると思われた。
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは中程度に存在すると判断した。
非一貫性その他のまとめ	対象となった研究では、RCTでTPNの遷延を評価する日数が異なり、非一貫性は高いという判断をした。
コメント	エビデンスの質を下げる問題が比較的多く、エビデンスとしての質は低いという評価となったが、術式による経腸栄養の早期確立に有意差は認めなかった。

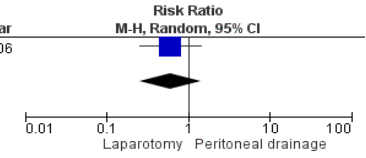
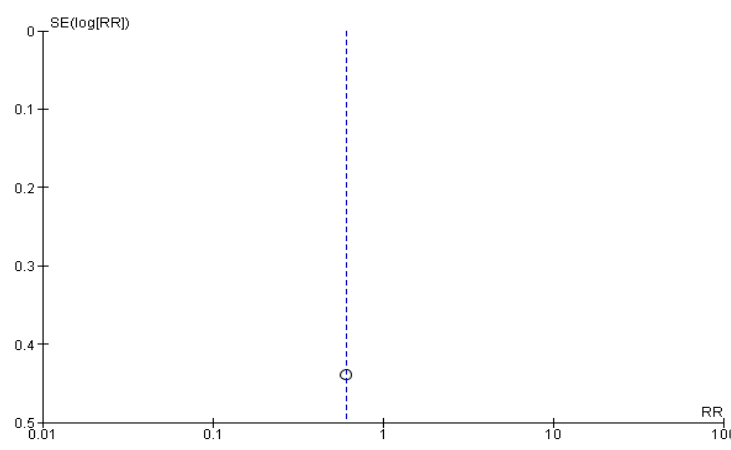
CQ6 メタアナリシス(1)

CQ		CQ6:極低出生 体重児に発症した消化管機能障害発症において、穿孔または保存的治療が無効な場合、開腹術はドレナージに比べて予後を改善するか。																																																																																		
P	消化管機能障害を有する極低出生 体重児			I	開腹手術																																																																															
C	ドレナージ			O	生命予後の改善																																																																															
研究デザイン		コホート	文献数	4	コード Azarow 1997, Blakely 2006, Bonnard 2008, Sharma 2004																																																																															
モデル	ランダム効果		方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																																
効果指標	リスク比		統合値	1.10 (0.91 - 1.34) P= 0.33																																																																																
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Laparotomy</th><th colspan="2">Peritoneal drainage</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Risk Ratio</th><th rowspan="2">Year</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>M-H, Random, 95% CI</th><th></th></tr></thead><tbody><tr><td>Azarow 1997</td><td>24</td><td>42</td><td>26</td><td>44</td><td>30.1%</td><td>0.97 [0.68, 1.38]</td><td>1997</td></tr><tr><td>Sharma 2004</td><td>26</td><td>46</td><td>17</td><td>32</td><td>22.8%</td><td>1.06 [0.70, 1.61]</td><td>2004</td></tr><tr><td>Blakely 2006</td><td>43</td><td>76</td><td>37</td><td>80</td><td>41.0%</td><td>1.22 [0.90, 1.66]</td><td>2006</td></tr><tr><td>Bonnard 2008</td><td>8</td><td>19</td><td>7</td><td>20</td><td>6.1%</td><td>1.20 [0.54, 2.67]</td><td>2008</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>183</td><td></td><td>176</td><td>100.0%</td><td>1.10 [0.91, 1.34]</td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td colspan="2">101</td><td colspan="2">87</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="8">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.03, df = 3 (P = 0.79); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="8">Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)</td></tr></tbody></table> コメント: 開腹群で生存率は多少高かったが、有意差なし					Study or Subgroup	Laparotomy		Peritoneal drainage		Weight	Risk Ratio		Year	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI		Azarow 1997	24	42	26	44	30.1%	0.97 [0.68, 1.38]	1997	Sharma 2004	26	46	17	32	22.8%	1.06 [0.70, 1.61]	2004	Blakely 2006	43	76	37	80	41.0%	1.22 [0.90, 1.66]	2006	Bonnard 2008	8	19	7	20	6.1%	1.20 [0.54, 2.67]	2008	Total (95% CI)		183		176	100.0%	1.10 [0.91, 1.34]		Total events	101		87					Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 1.03, df = 3 (P = 0.79); I ² = 0%								Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)							
Study or Subgroup	Laparotomy		Peritoneal drainage		Weight		Risk Ratio		Year																																																																											
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI																																																																														
Azarow 1997	24	42	26	44	30.1%	0.97 [0.68, 1.38]	1997																																																																													
Sharma 2004	26	46	17	32	22.8%	1.06 [0.70, 1.61]	2004																																																																													
Blakely 2006	43	76	37	80	41.0%	1.22 [0.90, 1.66]	2006																																																																													
Bonnard 2008	8	19	7	20	6.1%	1.20 [0.54, 2.67]	2008																																																																													
Total (95% CI)		183		176	100.0%	1.10 [0.91, 1.34]																																																																														
Total events	101		87																																																																																	
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 1.03, df = 3 (P = 0.79); I ² = 0%																																																																																				
Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)																																																																																				
Funnel plot	コメント: 出版バイアスの存在を示唆する結果ではなかった。																																																																																			
その他の解析					コメント:																																																																															
メタリグレーション																																																																																				
感度分析																																																																																				

CQ6 メタアナリシス(2)

CQ		CQ6:極低出生 体重児に発症した消化管機能障害発症において、穿孔または保存的治療が無効な場合、開腹術はドレナージに比べて予後を改善するか。																																																																														
P	消化管機能障害を有する極低出生 体重児			I	開腹手術																																																																											
C	ドレナージ			O	生命予後の改善																																																																											
研究デザイン		RCT	文献数	2	コード Moss 2006, Rees 2008																																																																											
モデル		ランダム効果	方法 Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																													
効果指標		リスク比	統合値 1.05 (0.86 - 1.29) P= 0.61																																																																													
Forest plot		<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Laparotomy</th><th colspan="2">Peritoneal drainage</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Risk Ratio</th><th rowspan="2">Year</th><th rowspan="2">Risk Ratio M-H, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>M-H, Random, 95% CI</th><th>M-H, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Moss 2006</td><td>40</td><td>62</td><td>36</td><td>55</td><td>57.1%</td><td>0.99</td><td>[0.76, 1.29]</td><td>2006</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>Rees 2008</td><td>25</td><td>33</td><td>23</td><td>35</td><td>42.9%</td><td>1.15</td><td>[0.85, 1.57]</td><td>2008</td></tr><tr><td colspan="2">Total (95% CI)</td><td colspan="2">95</td><td colspan="2">90</td><td>100.0%</td><td colspan="2">1.05 [0.86, 1.29]</td><td></td></tr><tr><td colspan="2">Total events</td><td colspan="2">65</td><td colspan="2">59</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td colspan="10">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.57, df = 1 (P = 0.45); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="10">Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)</td></tr></tbody></table> コメント: 有意差なし				Study or Subgroup	Laparotomy		Peritoneal drainage		Weight	Risk Ratio		Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	Moss 2006	40	62	36	55	57.1%	0.99	[0.76, 1.29]	2006		Rees 2008	25	33	23	35	42.9%	1.15	[0.85, 1.57]	2008	Total (95% CI)		95		90		100.0%	1.05 [0.86, 1.29]			Total events		65		59						Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.57, df = 1 (P = 0.45); I² = 0%										Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)									
Study or Subgroup	Laparotomy		Peritoneal drainage		Weight		Risk Ratio		Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI																																																																						
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI																																																																									
Moss 2006	40	62	36	55	57.1%	0.99	[0.76, 1.29]	2006																																																																								
Rees 2008	25	33	23	35	42.9%	1.15	[0.85, 1.57]	2008																																																																								
Total (95% CI)		95		90		100.0%	1.05 [0.86, 1.29]																																																																									
Total events		65		59																																																																												
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.57, df = 1 (P = 0.45); I² = 0%																																																																																
Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)																																																																																
Funnel plot		 コメント: 出版 バイアスはないと考えてよいと思われる																																																																														
その他の解析					コメント:																																																																											
メタリグレッ ション																																																																																
感度分析																																																																																

CQ6 メタアナリシス(3)

CQ		CQ6:極低出生 体重児に発症した消化管機能障害発症において、穿孔または保存的治療が無効な場合、開腹術はドレナージに比べて予後を改善するか。																																											
P	消化管機能障害を有する極低出生 体重児			I	開腹手術																																								
C	ドレナージ			O	経腸栄養の早期確立																																								
研究デザイン		コホート	文献数	4	コード Azarow 1997, Blakely 2006, Bonnard 2008, Sharma 2004																																								
モデル	ランダム効果		方法 Inverse-variance method (RevMan5.3)																																										
効果指標	リスク比		統合値 0.60 (0.25 - 1.42) P= 0.25																																										
Forest plot	<table><thead><tr><th>Study or Subgroup</th><th>Laparotomy Events</th><th>Total</th><th>Peritoneal drainage Events</th><th>Total</th><th>Weight</th><th>Risk Ratio M-H, Random, 95% CI</th><th>Year</th></tr></thead><tbody><tr><td>Blakely 2006</td><td>7</td><td>43</td><td>10</td><td>37</td><td>100.0%</td><td>0.60 [0.25, 1.42]</td><td>2006</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>43</td><td></td><td>37</td><td>100.0%</td><td>0.60 [0.25, 1.42]</td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td>7</td><td></td><td>10</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="8">Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.25)</td></tr></tbody></table>  コメント: 対象studyが一つのみであるため、エビデンスとしての評価は低い。有意差はなし					Study or Subgroup	Laparotomy Events	Total	Peritoneal drainage Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Blakely 2006	7	43	10	37	100.0%	0.60 [0.25, 1.42]	2006	Total (95% CI)		43		37	100.0%	0.60 [0.25, 1.42]		Total events	7		10					Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.25)							
Study or Subgroup	Laparotomy Events	Total	Peritoneal drainage Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year																																						
Blakely 2006	7	43	10	37	100.0%	0.60 [0.25, 1.42]	2006																																						
Total (95% CI)		43		37	100.0%	0.60 [0.25, 1.42]																																							
Total events	7		10																																										
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.25)																																													
Funnel plot	 コメント: 対象studyが一つのみであるため、参考にならない																																												
その他の解析					コメント:																																								
メタリグレーション																																													
感度分析																																													

CQ6 メタアナリシス(4)

CQ		CQ6:極低出生 体重児に発症した消化管機能障害発症において、穿孔または保存的治療が無効な場合、開腹術はドレナージに比べて予後を改善するか。																																																																													
P	消化管機能障害を有する極低出生体重児			I	開腹手術																																																																										
C	ドレナージ			O	経腸栄養の早期確立																																																																										
研究デザイン		RCT	文献数	2	コード Moss 2006, Rees 2008																																																																										
モデル		ランダム効果	方法		Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																										
効果指標		リスク比	統合値		1.11 (0.79 - 1.58) P= 0.54																																																																										
Forest plot		<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Laparotomy</th><th colspan="2">Peritoneal drainage</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Risk Ratio</th><th rowspan="2">Year</th><th rowspan="2">Risk Ratio M-H, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>M-H, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Moss 2006</td><td>24</td><td>40</td><td>19</td><td>36</td><td>75.7%</td><td>1.14</td><td>[0.76, 1.69]</td><td>2006</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>Rees 2008</td><td>9</td><td>21</td><td>9</td><td>22</td><td>24.3%</td><td>1.05</td><td>[0.52, 2.12]</td><td>2008</td></tr><tr><td colspan="2">Total (95% CI)</td><td colspan="2">61</td><td colspan="2">58</td><td>100.0%</td><td colspan="2">1.11 [0.79, 1.58]</td><td></td></tr><tr><td colspan="2">Total events</td><td colspan="2">33</td><td colspan="2">28</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td colspan="10">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.04, df = 1 (P = 0.84); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="10">Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)</td></tr></tbody></table> コメント: 有意差なし				Study or Subgroup	Laparotomy		Peritoneal drainage		Weight	Risk Ratio		Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	Moss 2006	24	40	19	36	75.7%	1.14	[0.76, 1.69]	2006		Rees 2008	9	21	9	22	24.3%	1.05	[0.52, 2.12]	2008	Total (95% CI)		61		58		100.0%	1.11 [0.79, 1.58]			Total events		33		28						Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.04, df = 1 (P = 0.84); I ² = 0%										Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)									
Study or Subgroup	Laparotomy		Peritoneal drainage		Weight		Risk Ratio		Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI																																																																					
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI																																																																									
Moss 2006	24	40	19	36	75.7%	1.14	[0.76, 1.69]	2006																																																																							
Rees 2008	9	21	9	22	24.3%	1.05	[0.52, 2.12]	2008																																																																							
Total (95% CI)		61		58		100.0%	1.11 [0.79, 1.58]																																																																								
Total events		33		28																																																																											
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.04, df = 1 (P = 0.84); I ² = 0%																																																																															
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)																																																																															
Funnel plot		コメント: 出版 バイアスなどはないと考えてえ良いと思われる																																																																													
その他の解析					コメント:																																																																										
メタリグレッ ション																																																																															
感度分析																																																																															

CQ6 SR レポートのまとめ

極低出生体重児に発症した消化管機能障害において、穿孔または保存的治療が無効な場合、開腹術はドレナージに比べて予後を改善するか？という CQ に対し、益として生命予後の改善、再手術の回避、入院期間の短縮、経腸栄養の早期確立の計四点をアウトカムに設定して SR を行った。対象となった研究は RCT が 2 件、コホートが 4 件であり、RCT およびコホートそれぞれに関して検討を行った。初めにアウトカムごとに結果を述べる。

アウトカム 1. 生命予後の改善

今回対象とした RCT2 研究、コホート 4 研究のすべてでアウトカムとして設定されていた。メタアナリシスでは開腹群で生存率が高い傾向があったが、有意水準には達していなかった。RCT では若干のバイアスを認めるもの、エンドポイントの設定などでの非一貫性は認めたが、primary outcome として設定していることもあり、エビデンスの質としては中程度と判断した。また、コホート研究では累積症例数は比較的多いものの、バイアスが大きく、エビデンスの質は低いと判断した。

アウトカム 2. 再手術の回避

対象とした RCT、コホートともにアウトカムとしての正確な評価はなく、エビデンスを得ることはできなかった。ただし、RCT2 研究では、ドレナージ群でのみ再手術率を示しており、47.8%という結果であった。コホート研究では 1 研究においてのみ、ドレナージ群で再手術率が 35%という結果であった。

アウトカム 3. 入院期間の短縮

対象とした RCT、コホートともアウトカムとしての正確な評価はなく、エビデンスを得ることはできなかった。ただし RCT2 研究において、開腹、ドレナージ両群で入院期間に有意差なしというデータが示されていた。

アウトカム 4. 経腸栄養の早期確立

RCT で 2 研究、コホートで 1 研究において検討されていた。メタアナリシスの結果では経腸栄養の確立において開腹、ドレナージの両群に有意差は認めない結果となった。しかし、各研究において症例数は小さく、RCT では評価のエンドポイントが異なるなどバイアスも大きく、エビデンスの質は低いと判断した。

以上を踏まえて SR をまとめる。再手術の回避、入院期間の短縮の各アウトカムにおいては、対象とした研究でアウトカムとしての評価がされておらず、エビデンスを見出すことは不可能であった。経腸栄養の早期確立に関しても対象研究が少なく、質の高いエビデンスを得ることは困難であった。今回の SR で最も重要度の高いアウトカムであった生命予後の改善という点に関しては、中程度の質のエビデンスが得られ、メタアナリシスでは両群間で有意差はないという結果であった。つまり、開腹群、ドレナージ群において生命予後、再手術の回避、入院期間の短縮、経腸栄養の早期確立に明らかな差は認められなかった。しかし、ドレナージ群においては 35～47%の症例でドレナージ後に開腹手術を行われており、これらの研究の検討は一時的ドレナージと開腹との比較ともとらえられ、ドレナージ単独と開腹との比較がなされていないと判断せざるをえない。今後、本

CQ の求めるアウトカムに応じた、より多症例での前向き研究を行うことがより良い質のエビデンスを得るために必要であると思われる。

CQ6 Future research question

今回の SR では、あらかじめ設定されたアウトカムのうち、再手術の回避、入院日数の短縮、経腸栄養の早期確立に関して十分なエビデンスを得ることができなかった。今後、これらの点の評価を目的とした適切なエンドポイントを設定した上での大規模な前向き研究が行われ、エビデンスを得ることで、CQ に対する適切な推奨を出すことができるのではないかと思われた。また、ドレナージ群の中には初回開腹時に根治術を行っている症例も多く、厳密にはドレナージ単独と開腹術との比較研究を行うべきと考えられた。

公開後の取り組み

公開後の組織体制

組織名称	公開後の対応
ガイドライン統括委員会	本ガイドライン統括委員会の代表は大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科学とする。 本ガイドラインの改訂を 5 年後に予定し、改訂グループの組織体制構築に関しては、大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科学が中心となり、新たにガイドライン改訂グループを組織する。 推奨文を大幅に変更する必要があると委員会が判断した場合には、ガイドライン作成グループを招集し、協議の後に、本ガイドラインの使用の一時中止もしくは改訂をウェブサイトで勧告し、全面改訂を実施する予定である。ガイドライン失効に関する協議は、ガイドライン作成事務局、ガイドライン作成グループとともに協議する。
ガイドライン作成事務局	本ガイドラインの代表は大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科学とする。 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科学のホームページにて本ガイドラインを公開する。ガイドライン改訂の必要性が生じた際には統括委員会へ報告する。
ガイドライン作成グループ	研究協力施設のホームページにて本ガイドラインを公表する。改訂の必要性が生じた際に統括委員会に報告し、協議をおこなう。また、5 年後の改訂の際には委員会の招集に応じ、ガイドライン改訂グループを組織する際に協力する。
システムティックレビューチーム	本ガイドラインの策定とともに一旦解散する。しかし、将来的な本ガイドラインの改訂の際には、新たな改訂グループに協力し、ガイドライン作成経験に基づく助言をおこなう。

導入

要約版の作成	要約版は医療者向けの解説文と一般向けの解説文として作成したものをガイドライン作成事務局のホームページで公開する。
多様な情報媒体の活用	医療者向けの解説文、一般向けの解説文を無料公開予定（日本小児外科学会ホームページ、日本周産期・新生児医学会ホームページ、Minds ホームページ、本ガイドライン事務局ホームページ、研究協力施設ホームページ） 新聞・雑誌・インターネットなどのメディア媒体を活用して社会認識の向上に努める。

診療ガイドラインの活用 の促進要因と阻害要因	(促進要因)社会認識の向上, 家族会の設立, 社会保障制度の確立, 症例の集約化 (阻害要因)慣習的医療行為
---------------------------	---

有効性評価

評価方法	具体的方針
後方視的研究	ガイドライン公開以降症例を対象とした極低出生体重児の消化管機能障害の短期予後・長期予後に関する全国調査を行い, Historical control を用いて予後を再検討する.
前方視的研究	ガイドラインに基づく治療の標準化の実施と有効性を評価する多施設共同施設による前方視的研究を行う.

改訂

項目	方針
実施方法	5 年後をめぐりにガイドライン改訂グループを組織する. 但し, 関連医学会もしくは厚生労働省難治性疾患克服事業からの資金援助が得られない場合にはその限りではない.
実施時期	2021 年 4 月 ~ 2023 年 3 月
実施体制	本ガイドラインのガイドライン統括委員会, ガイドライン事務局, ガイドライン作成グループが協力してガイドライン改訂グループを再編成する.

有効期限

項目	方針
有効期限	本ガイドラインの有効期限は 5 年とし, 改訂がなされない限り, 本ガイドラインは失効する. ガイドライン統括委員会が失効を宣言し, ガイドライン事務局ならびに研究協力施設のホームページで失効を宣言する.

付録

CQ 設定表

すべての文献検索データベースごとの検索式とフローチャート

エビデンスの評価シート、統合シート

エビデンスの評価方法

推奨の強さの判定

引用文献リスト

外部評価まとめ

パブリックコメントの結果

CQ 設定表

<CQ1>

【3-4 クリニカルクエスションの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
1. 極低出生体重児における消化管機能障害発症に関連する危険因子を明らかにする。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	極低出生体重児 (出生体重1.5kg以下、早産児)			
疾患・病態	器質的疾患を伴わない消化管機能障害 (NEC/MRI/FIP)			
地理的要件	指定なし			
その他				
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
母体ステロイド投与				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	消化管機能障害 (NEC/MRI/FIP) の予防	益	9 点	○
O2	生命予後を改善	益	9 点	○
O3	易感染性	害	4 点	×
O4	神経学的予後の悪化	害	5 点	×
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
CQ1: 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母体ステロイド投与は有効か？				

<CQ2>

【3-4 クリニカルクエスションの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
2. 極低出生体重児における消化管機能障害発症に関連する予防法を検討する。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	極低出生体重児 (出生体重1.5kg以下、早産児)			
疾患・病態	器質的疾患を伴わない消化管機能障害 (NEC/MRI/FIP)			
地理的要件	指定なし			
その他				
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
母乳投与				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	消化管機能障害 (NEC/MRI/FIP) の予防	益	9 点	○
O2	生命予後を改善	益	9 点	○
O3	母乳を介した感染症	害	4 点	×
O4	母乳に関連した腸閉塞 (ミルクカードなど)	害	7 点	○
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
CQ2: 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？				

<CQ3>

【3-4 クリニカルクエスションの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
2. 極低出生体重児における消化管機能障害発症に関連する予防法を検討する。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	極低出生体重児 (出生体重1.5kg以下、早産児)			
疾患・病態	器質的疾患を伴わない消化管機能障害 (NEC/MRI/FIP)			
地理的要件	指定なし			
その他				
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
プロバイオティクス				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	消化管機能障害 (NEC/MRI/FIP) の予防	益	9 点	○
O2	生命予後を改善	益	9 点	○
O3	敗血症 (プロバイオティクス関連)	害	8 点	○
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
CQ3: 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？				

<CQ4>

【3-4 クリニカルクエスションの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
2. 極低出生体重児における消化管機能障害発症に関連する予防法を検討する。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	極低出生体重児 (出生体重1.5kg以下、早産児)			
疾患・病態	器質的疾患を伴わない消化管機能障害 (NEC/MRI/FIP)			
地理的要件	指定なし			
その他				
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
グリセリン浣腸				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	消化管機能障害 (NEC/MRI/FIP) の予防	益	9 点	○
O2	生命予後を改善	益	9 点	○
O3	胎便排泄遅延の改善	益	8 点	○
O4	頭蓋内出血の増加	害	7 点	○
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
CQ4:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に浣腸は有効か？				

<CQ5>

【3-4 クリニカルクエスションの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
3. 消化管機能障害を有する極低出生体重児において、穿孔が無い場合の保存的治療の検討。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	極低出生体重児(出生体重1.5kg以下、早産児)			
疾患・病態	器質的疾患を伴わない消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)			
地理的要件	指定なし			
その他				
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
ガストログフィン投与(注腸または胃内) (SRレポートでは、注腸と胃内別に記載する)				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	消化管機能障害の改善	益	9 点	○
O2	生命予後を改善	益	9 点	○
O3	胎便排泄の改善	益	8 点	○
O4	頭蓋内出血増加	害	8 点	○
O5	医原性の腸穿孔	害	8 点	○
O6	脱水	害	3 点	×
O7	甲状腺機能低下	害	3 点	×
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
CQ5:消化管機能障害を有する極低出生体重児において、保存的治療として、ガストログフィン注腸は有効か？				

<CQ6>

【3-4 クリニカルクエスションの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
4. 極低出生体重児に発症した消化管機能障害発症において、穿孔または保存的治療が無効な場合、予後を改善する適切な術式を検討する。				
比べて				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	極低出生体重児(出生体重1.5kg以下、早産児)			
疾患・病態	器質的疾患を伴わない消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)			
地理的要件	指定なし			
その他	手術症例			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
Intervention: 開腹 Comparison: ドレナージ				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	生命予後の改善	益	9 点	○
O2	再手術の回避	益	8 点	○
O3	入院期間の短縮	益	7 点	○
O4	手術による出血	害	4 点	×
O5	頭蓋内出血	害	4 点	×
O6	経腸栄養の早期確立	益	7 点	○
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
CQ6:極低出生体重児に発症した消化管機能障害発症において、穿孔または保存的治療が無効な場合、開腹術はドレナージに比べて予後を改善するか。				

すべての文献検索データベースごとの検索式とフローチャート

< PubMed 検索式 >

CQ1 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母体ステロイド投与は有効か？

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ1 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母体ステロイド投与は有効か？
データベース	PubMed
日付	2015/12/17
検索者	FK/HY

#	検索式	文献数
#1	"Infant, Newborn"[MH] OR "Infant, Newborn, Diseases"[MH] OR infant*[TIAB] OR newborn*[TIAB] OR neonat*[TIAB]	898,948
#2	"Enterocolitis, Necrotizing"[MH] OR "Intestinal Perforation"[MH] OR "necrotizing enterocolitis"[TIAB] OR necrotising[TIAB] OR "intestinal perforation"[TIAB] OR "meconium related ileus"[TIAB] OR "meconium disease"[TIAB] OR "meconium obstruction"[TIAB] OR "meconium ileus"[TIAB] OR "meconium plug"[TIAB] OR "small left colon"[TIAB] OR ("Intestinal Diseases"[MH] AND (meconium[TW] OR ileus[TW] OR perforat*[TIAB] OR obstruct*[TIAB]))	59,029
#3	English[LA] OR Japanese[LA]	21,448,581
#4	Animals[MH] NOT Humans[MH]	4,158,806
#5	#1 and #2 and #3 not #4	8,459
#6	Steroids[MH] OR steroid[TW] OR steroids[TW] OR "corticosteroids"[TW] OR "Adrenal Cortex Hormones"[MH] OR "Glucocorticoids"[PA] OR betamethasone[TW]	934,848
#7	"Maternal Exposure"[Mesh] OR antenatal[TW] OR prenatal[TW]	156,495
#8	#6 and #7	8,851
#9	#5 and #8	205

CQ2 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ2 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？
データベース	PubMed
日付	2015/12/17
検索者	FK/HY

	検索式	文献数
#1	"Infant, Newborn"[MH] OR "Infant, Newborn, Diseases"[MH] OR infant*[TIAB] OR newborn*[TIAB] OR neonat*[TIAB]	898,948
#2	"Enterocolitis, Necrotizing"[MH] OR "Intestinal Perforation"[MH] OR "necrotizing enterocolitis"[TIAB] OR necrotising[TIAB] OR "intestinal perforation"[TIAB] OR "meconium related ileus"[TIAB] OR "meconium disease"[TIAB] OR "meconium obstruction"[TIAB] OR "meconium ileus"[TIAB] OR "meconium plug"[TIAB] OR "small left colon"[TIAB] OR ("Intestinal Diseases"[MH] AND (meconium[TW] OR ileus[TW] OR perforat*[TIAB] OR obstruct*[TIAB]))	59,029
#3	English[LA] OR Japanese[LA]	21,448,581
#4	Animals[MH] NOT Humans[MH]	4,158,806
#5	#1 and #2 and #3 not #4	8,459
#6	"Milk, Human"[MH] OR "breast milk"[TW] OR "mother milk"[TW] OR "donor milk"[TW]	20,819
#7	#5 and #6	391

CQ3 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ3 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？
データベース	PubMed
日付	2015/12/17
検索者	FK/HY

	検索式	文献数
#1	"Infant, Newborn"[MH] OR "Infant, Newborn, Diseases"[MH] OR infant*[TIAB] OR newborn*[TIAB] OR neonat*[TIAB]	898,948
#2	"Enterocolitis, Necrotizing"[MH] OR "Intestinal Perforation"[MH] OR "necrotizing enterocolitis"[TIAB] OR necrotising[TIAB] OR "intestinal perforation"[TIAB] OR "meconium related ileus"[TIAB] OR "meconium disease"[TIAB] OR "meconium obstruction"[TIAB] OR "meconium ileus"[TIAB] OR "meconium plug"[TIAB] OR "small left colon"[TIAB] OR ("Intestinal Diseases"[MH] AND (meconium[TW] OR ileus[TW] OR perforat*[TIAB] OR obstruct*[TIAB]))	59,029
#3	English[LA] OR Japanese[LA]	21,448,581
#4	Animals[MH] NOT Humans[MH]	4,158,806
#5	#1 and #2 and #3 not #4	8,459
#6	"Probiotics"[TW] OR "Bifidobacterium"[TW] OR "Lactobacillus"[TW]	38,767
#7	#5 and #6	307

CQ4 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に浣腸は有効か？

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ4 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に浣腸は有効か？
データベース	PubMed
日付	2015/12/17
検索者	FK/HY

	検索式	文献数
#1	"Infant, Newborn"[MH] OR "Infant, Newborn, Diseases"[MH] OR infant*[TIAB] OR newborn*[TIAB] OR neonat*[TIAB]	898,948
#2	"Enterocolitis, Necrotizing"[MH] OR "Intestinal Perforation"[MH] OR "necrotizing enterocolitis"[TIAB] OR necrotising[TIAB] OR "intestinal perforation"[TIAB] OR "meconium related ileus"[TIAB] OR "meconium disease"[TIAB] OR "meconium obstruction"[TIAB] OR "meconium ileus"[TIAB] OR "meconium plug"[TIAB] OR "small left colon"[TIAB] OR ("Intestinal Diseases"[MH] AND (meconium[TW] OR ileus[TW] OR perforat*[TIAB] OR obstruct*[TIAB]))	59,029
#3	English[LA] OR Japanese[LA]	21,448,581
#4	Animals[MH] NOT Humans[MH]	4,158,806
#5	#1 and #2 and #3 not #4	8,459
#6	enema[TW] OR glycerol[TW] OR glycerin[tw] OR glycerine[TW] OR defecation[TW] OR GE[TW]	85,538
#7	#5 and #6	317

CQ5 消化管機能障害を有する極低出生体重児において、保存的治療として、ガストログラフィン注腸は有効か？

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ5 消化管機能障害を有する極低出生体重児において、保存的治療として、ガストログラフィン注腸は有効か？
データベース	PubMed
日付	2015/12/17
検索者	FK/HY

	検索式	文献数
#1	"Infant, Newborn"[MH] OR "Infant, Newborn, Diseases"[MH] OR infant*[TIAB] OR newborn*[TIAB] OR neonat*[TIAB]	898,948
#2	"Enterocolitis, Necrotizing"[MH] OR "Intestinal Perforation"[MH] OR "necrotizing enterocolitis"[TIAB] OR necrotising[TIAB] OR "intestinal perforation"[TIAB] OR "meconium related ileus"[TIAB] OR "meconium disease"[TIAB] OR "meconium obstruction"[TIAB] OR "meconium ileus"[TIAB] OR "meconium plug"[TIAB] OR "small left colon"[TIAB] OR ("Intestinal Diseases"[MH] AND (meconium[TW] OR ileus[TW] OR perforat*[TIAB] OR obstruct*[TIAB]))	59,029
#3	English[LA] OR Japanese[LA]	21,448,581
#4	Animals[MH] NOT Humans[MH]	4,158,806
#5	#1 and #2 and #3 not #4	8,459
#6	enema[TW] OR "diatrizoate meglumine"[TW] OR "meglumine sodium amidotrizoate"[TW] OR "amidotrizoic acid"[TW] OR gastrogra*[TW] OR "water soluble"[TW] OR "contrast media"[TW]	118,233
#7	#5 and #6	344

CQ6 極低出生体重児に発症した消化管機能障害において、穿孔または保存的治療が無効な場合、開腹術はドレナージに比べて予後を改善するか。

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ6 極低出生体重児に発症した消化管機能障害において、穿孔または保存的治療が無効な場合、開腹術はドレナージに比べて予後を改善するか？
データベース	PubMed
日付	2015/12/17
検索者	FK/HY

#	検索式	文献数
#1	"Infant, Newborn"[MH] OR "Infant, Newborn, Diseases"[MH] OR infant*[TIAB] OR newborn*[TIAB] OR neonat*[TIAB]	898,948
#2	"Enterocolitis, Necrotizing"[MH] OR "Intestinal Perforation"[MH] OR "necrotizing enterocolitis"[TIAB] OR necrotising[TIAB] OR "intestinal perforation"[TIAB] OR "meconium related ileus"[TIAB] OR "meconium disease"[TIAB] OR "meconium obstruction"[TIAB] OR "meconium ileus"[TIAB] OR "meconium plug"[TIAB] OR "small left colon"[TIAB] OR ("Intestinal Diseases"[MH] AND (meconium[TW] OR ileus[TW] OR perforat*[TIAB] OR obstruct*[TIAB]))	59,029
#3	English[LA] OR Japanese[LA]	21,448,581
#4	Animals[MH] NOT Humans[MH]	4,158,806
#5	#1 and #2 and #3 not #4	8,459
#6	"Surgical Procedures, Operative"[MH] OR laparotomy[TW] OR "Surgical Stomas"[MH] OR enterostomy[TW] OR ileostomy[TW] OR colostomy[TW] OR jejunostomy[TW] OR "bowel resection"[TW] OR "peritoneal drainage"[TW] OR "Drainage"[MH]	2,613,931
#7	"Treatment Outcome"[MH] OR "Prognosis"[MH] OR "Mortality"[MH] OR "survival rate"[TW] OR death[TW]	1,888,771
#8	#6 and #7	540,092
#9	#5 and #8	711

PubMed SR まとめ検索

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	SRまとめ検索
データベース	PubMed
日付	2015/12/17
検索者	FK/HY

#	検索式	文献数
#1	"Infant, Newborn"[MH] OR "Infant, Newborn, Diseases"[MH] OR infant*[TIAB] OR newborn*[TIAB] OR neonat*[TIAB]	898,948
#2	"Enterocolitis, Necrotizing"[MH] OR "Intestinal Perforation"[MH] OR "necrotizing enterocolitis"[TIAB] OR necrotising[TIAB] OR "intestinal perforation"[TIAB] OR "meconium related ileus"[TIAB] OR "meconium disease"[TIAB] OR "meconium obstruction"[TIAB] OR "meconium ileus"[TIAB] OR "meconium plug"[TIAB] OR "small left colon"[TIAB] OR ("Intestinal Diseases"[MH] AND (meconium[TW] OR ileus[TW] OR perforat*[TIAB] OR obstruct*[TIAB]))	59,029
#3	English[LA] OR Japanese[LA]	21,448,581
#4	Animals[MH] NOT Humans[MH]	4,158,806
#5	#1 and #2 and #3 not #4	8,459
#6	systematic[SB] OR Meta-Analysis[PT]	270,089
#9	#5 and #6	390

< Cochrane >

CQ1 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母体ステロイド投与は有効か？

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ1 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母体ステロイド投与は有効か？
データベース	The Cochrane Library
日付	2015/12/10
検索者	FK/HY

#	検索式	文献数
#1	"infant" or "baby":ti,ab,kw	36,637
#2	necrotizing enterocolitis or "NEC":ti,ab,kw	1,047
#3	"intestinal perforation":ti,ab,kw	193
#4	"meconium":ti,ab,kw	430
#5	obstruct* or "ileus":ti,ab,kw	20,798
#6	#2 or #3 or (#4 and #5)	1,247
#7	#1 and #6	895
#8	"steroid*" or "corticosteroids" or "glucocorticoids" or "betamethasone":ti,ab,kw	30,675
#9	"prenatal" or "antenatal":ti,ab,kw	5,222
#10	#8 and #9	496
#11	#7 and #10	82

CDSR: 50件 CCTR: 27件

CQ2 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ2 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？
データベース	The Cochrane Library
日付	2015/12/10
検索者	FK/HY

#	検索式	文献数
#1	"infant" or "baby":ti,ab,kw	36,637
#2	necrotizing enterocolitis or "NEC":ti,ab,kw	1,047
#3	"intestinal perforation":ti,ab,kw	193
#4	"meconium":ti,ab,kw	430
#5	obstruct* or "ileus":ti,ab,kw	20,798
#6	#2 or #3 or (#4 and #5)	1,247
#7	#1 and #6	895
#8	"breast milk" or "mother milk" or "donor milk":ti,ab,kw	1,287
#9	#7 and #8	119

CDSR: 59件 CCTR: 51件

CQ3 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ3 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？
データベース	The Cochrane Library
日付	2015/12/10
検索者	FK/HY

#	検索式	文献数
#1	"infant" or "baby":ti,ab,kw	36,637
#2	necrotizing enterocolitis or "NEC":ti,ab,kw	1,047
#3	"intestinal perforation":ti,ab,kw	193
#4	"meconium":ti,ab,kw	430
#5	obstruct* or "ileus":ti,ab,kw	20,798
#6	#2 or #3 or (#4 and #5)	1,247
#7	#1 and #6	895
#8	"probiotics" or "bifidobacterium" or "lactobacillus":ti,ab,kw	3,225
#9	#7 and #8	72

CDSR: 6件 CCTR: 54件

CQ4 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に浣腸は有効か？

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ4 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に浣腸は有効か？
データベース	The Cochrane Library
日付	2015/12/10
検索者	FK/HY

#	検索式	文献数
#1	"infant" or "baby":ti,ab,kw	36,637
#2	necrotizing enterocolitis or "NEC":ti,ab,kw	1,047
#3	"intestinal perforation":ti,ab,kw	193
#4	"meconium":ti,ab,kw	430
#5	obstruct* or "ileus":ti,ab,kw	20,798
#6	#2 or #3 or (#4 and #5)	1,247
#7	#1 and #6	895
#8	"enema" or "defecation" or "glycerine enema" or "GE":ti,ab,kw	3,629
#9	#7 and #8	10

CDSR: 4件 CCTR: 5件

CQ5 消化管機能障害を有する極低出生体重児において、保存的治療として、ガストログラフィン注腸は有効か？

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ5 消化管機能障害を有する極低出生体重児において、保存的治療として、ガストログラフィン注腸は有効か？
データベース	The Cochrane Library
日付	2015/12/10
検索者	FK/HY

#	検索式	文献数
#1	"infant" or "baby":ti,ab,kw	36,637
#2	necrotizing enterocolitis or "NEC":ti,ab,kw	1,047
#3	"intestinal perforation":ti,ab,kw	193
#4	"meconium":ti,ab,kw	430
#5	obstruct* or "ileus":ti,ab,kw	20,798
#6	#2 or #3 or (#4 and #5)	1,247
#7	#1 and #6	895
#8	"diatrizoate meglumine" or "meglumine sodium amidotrizoate" or "amidotrizoic acid" or "gastrogra*" or "contrast media" or "contrast agent":ti,ab,kw	3,313
#9	#7 and #8	3

CDSR: 1件 CCTR: 2件

CQ6 極低出生体重児に発症した消化管機能障害において、穿孔または保存的治療が無効な場合、開腹術はドレナージに比べて予後を改善するか。

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ6 極低出生体重児に発症した消化管機能障害において、穿孔または保存的治療が無効な場合、開腹術はドレナージに比べて予後を改善するか？
データベース	The Cochrane Library
日付	2015/12/10
検索者	FK/HY

#	検索式	文献数
#1	"infant" or "baby":ti,ab,kw	36,637
#2	necrotizing enterocolitis or "NEC":ti,ab,kw	1,047
#3	"intestinal perforation":ti,ab,kw	193
#4	"meconium":ti,ab,kw	430
#5	obstruct* or "ileus":ti,ab,kw	20,798
#6	#2 or #3 or (#4 and #5)	1,247
#7	#1 and #6	895
#8	"surgery" or "laparotomy" or "surgical stomas" or "enterostomy" or "ileostomy" or "colostomy" or "jejunostomy" or "bowel resection" or "peritoneal drainage" or "drainage":ti,ab,kw	137,415
#9	"outcome" or "prognosis" or "mortality" or "survival rate" or "death":ti,ab,kw	254,920
#10	#8 and #9	58,047
#11	#7 and #10	158

CDSR: 129件 CCTR: 22件

< 医中誌 >

CQ1 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母体ステロイド投与は有効か？

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ1 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母体ステロイド投与は有効か？
データベース	医中誌Web
日付	2015.12.10
検索者	FK/HY

#	検索式	文献数
#1	新生児疾患/TH or 新生児/TH or 新生児/AL	173,100
#2	腸炎-壊死性/TH or 壊死性腸炎/AL or 胎便/AL or メコニウム/AL or 腸穿孔/TH or 腸穿孔/AL or 消化管機能障害/AL or 消化管合併症/AL or 消化器疾患/TH	1,207,708
#3	PT=会議録除く	4,256,280
#4	Betamethasone/TH or ベタメサゾン/AL	4,404
#5	ステロイド/AL or Steroids/TH or 副腎皮質ホルモン/TH	255,032
#6	#4 or #5	255,102
#7	#1 and #2 and #3 and #6	257

CQ2 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ2 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？
データベース	医中誌Web
日付	2015/12/10
検索者	FK/HY

	検索式	文献数
#1	新生児疾患/TH or 新生児/TH or 新生児/AL	173,100
#2	腸炎-壊死性/TH or 壊死性腸炎/AL or 胎便/AL or メコニウム/AL or 腸穿孔/TH or 腸穿孔/AL or 消化管機能障害/AL or 消化管合併症/AL or 消化器疾患/TH	1,207,708
#3	PT=会議録除く	4,256,280
#4	母乳/TH or 母乳/AL	14,407
#5	#1 and #2 and #3 and #4	238

CQ3 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ3 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？
データベース	医中誌Web
日付	2015/12/10
検索者	FK/HY

	検索式	文献数
#1	新生児疾患/TH or 新生児/TH or 新生児/AL	173,100
#2	腸炎-壊死性/TH or 壊死性腸炎/AL or 胎便/AL or メコニウム/AL or 腸穿孔/TH or 腸穿孔/AL or 消化管機能障害/AL or 消化管合併症/AL or 消化器疾患/TH	1,207,708
#3	PT=会議録除く	4,256,280
#4	(プロバイオティクス/TH or プロバイオティクス/AL) or (Bifidobacterium/TH or ビフィズス菌/AL) or (乳酸菌/TH or 乳酸菌/AL) or (ヨーグルト/TH or ヨーグルト/AL) or (腸内細菌叢/TH or 腸内細菌/AL)	14,256
#5	#1 and #2 and #3 and #4	107

CQ4 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に浣腸は有効か？

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ4 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に浣腸は有効か？
データベース	医中誌Web
日付	2015/12/10
検索者	FK/HY

	検索式	文献数
#1	新生児疾患/TH or 新生児/TH or 新生児/AL	173,100
#2	腸炎-壊死性/TH or 壊死性腸炎/AL or 胎便/AL or メコニウム/AL or 腸穿孔/TH or 腸穿孔/AL or 消化管機能障害/AL or 消化管合併症/AL or 消化器疾患/TH	1,207,708
#3	PT=会議録除く	4,256,280
#4	(浣腸/TH or 浣腸/AL) or (排便ケア/AL)	2,190
#5	#1 and #2 and #3 and #4	66

CQ5 消化管機能障害を有する極低出生体重児において、保存的治療として、ガストログラフィン注腸は有効か？

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ5 消化管機能障害を有する極低出生体重児において、保存的治療として、ガストログラフィン注腸は有効か？
データベース	医中誌Web
日付	2015/12/10
検索者	FK/HY

	検索式	文献数
#1	新生児疾患/TH or 新生児/TH or 新生児/AL	173,100
#2	腸炎-壊死性/TH or 壊死性腸炎/AL or 胎便/AL or メコニウム/AL or 腸穿孔/TH or 腸穿孔/AL or 消化管機能障害/AL or 消化管合併症/AL or 消化器疾患/TH	1,207,708
#3	PT=会議録除く	4,256,280
#4	("Diatrizoate Meglumine"/TH or ガストログラフィン/AL) or (浣腸/TH or 直腸内投与/TH or 注腸造影/TH) or (造影剤/TH)	33,100
#5	#1 and #2 and #3 and #4	175

CQ6 極低出生体重児に発症した消化管機能障害において、穿孔または保存的治療が無効な場合、開腹術はドレナージに比べて予後を改善するか。

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	CQ6 極低出生体重児に発症した消化管機能障害において、穿孔または保存的治療が無効な場合、開腹術はドレナージに比べて予後を改善するか？
データベース	医中誌Web
日付	2015/12/10
検索者	FK/HY

	検索式	文献数
#1	新生児疾患/TH or 新生児/TH or 新生児/AL	173,100
#2	腸炎-壊死性/TH or 壊死性腸炎/AL or 胎便/AL or メコニウム/AL or 腸穿孔/TH or 腸穿孔/AL or 消化管機能障害/AL or 消化管合併症/AL or 消化器疾患/TH	1,207,708
#3	PT=会議録除く	4,256,280
#4	(開腹術/TH or 開腹/AL) or (外科手術/TH or 術後合併症/TH or 外科的ストーマ/TH or 新生児外科/TH) or (ドレナージ/TH or 腹腔ドレナージ/TH)	1,698,891
#5	予後/TH or 予後/AL	627,205
#6	#1 and #2 and #3 and #4 and #5	383

医中誌 SR まとめ検索

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	SRまとめ検索
データベース	医中誌Web
日付	2015/12/17
検索者	FK/HY

#	検索式	文献数
#1	新生児疾患/TH or 新生児/TH or 新生児/AL	173,840
#2	腸炎-壊死性/TH or 壊死性腸炎/AL or 胎便/AL or メコニウム/AL or 腸穿孔/TH or 腸穿孔/AL or 消化管機能障害/AL or 消化管合併症/AL or 消化器疾患/TH	1,210,175
#3	PT=会議録除く	4,260,728
#4	システマティックレビュー/TH or メタアナリシス/TH	5,995
#5	#1 and #2 and #3 and #4	5

< 米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse >

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	既存のガイドライン検索
データベース	International Guideline Library
日付	2015/12/8
検索者	FK/HY

	検索式	文献数
#1	((necrotising or necrotizing) and enterocolitis) or "meconium related ileus" or "focal intestinal perforation"	3 (2件は英語, 1件はドイツ語で現在Under review)

< Guideline International Network の Internatinal Guideline Library >

タイトル	極低出生体重児における消化管機能障害ガイドライン
CQ	既存のガイドライン検索
データベース	International Guideline Library
日付	2015/12/8
検索者	FK/HY

	検索式	文献数
#1	((necrotising or necrotizing) and enterocolitis) or "meconium related ileus" or "focal intestinal perforation"	3 (2件は英語, 1件はドイツ語で現在Under review)

エビデンスの評価シート、統合シート

CQ1 エビデンス総体（観察研究）

診療ガイドライン	極低出生体重児における消化管機能障害
対象	極低出生体重児
介入	母体ステロイド投与
対照	母体ステロイド投与なし

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
 ** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体		リスク人数(アウトカム率)												効果指標(信頼)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)						
消化管機能障害(NEC/MRI/EIP)の発症	コホート研究	-2	-2	-2	-2	0	0	1455	130	8.93	5506	467	8.48	RR	0.95	0.789 - 1.144	非常に弱(D)	9	
生命予後を改善(死亡)	コホート研究	-2	-2	-2	-1	0	0	1393	417	29.9	5531	974	17.6	RR	0.59	0.534 - 0.649	非常に弱(D)	9	

コメント(該当するセルに記入)

消化管機能障害(NEC/MRI/EIP)の発症			原因不明	信頼区間	対象、アウト														
生命予後を改善(死亡)			原因不明	信頼区間	対象														

CQ1 エビデンス総体（介入研究）

診療ガイドライン	極低出生体重児における消化管機能障害
対象	極低出生体重児
介入	母体ステロイド投与あり
対照	母体ステロイド投与なし

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
 ** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体		リスク人数(アウトカム率)												効果指標(信頼)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)						
消化管機能障害(NEC/MRI/EIP)の発症	RCT/1	-2	0	-1	-2	0		67	5	7.46	72	0	0	RR	0	0 - 0.69	弱(C)	9	
生命予後を改善(死亡)	RCT/1	-2	0	-1	-2	0		67	41	61.2	72	21	29.2	RR	0.26	0.129 - 0.527	弱(C)	9	

コメント(該当するセルに記入)

消化管機能障害(NEC/MRI/EIP)の発症		盲検化など		サンプリングバイアス	NECのみ														
生命予後を改善(死亡)		盲検化など		サンプリングバイアス	NECのみ														

CQ2 エビデンス総体（介入研究）

診療ガイドライン	CQ2 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？ 極低出生体重児（出生体重1.5kg以下、早産児）
対象	母乳投与
介入	母乳投与
対照	母乳投与をしない（ミルク）

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
消化管機能障害 (NEC/MRI/EIP)の予防	RCT/3	0	0	-1	-1	0		181	26	14.4	245	14	5.71	RR	0.4	0.21-0.75	中(B)	9	
生命予後を改善 (死亡)	RCT/3	-2	0	-2	-1	0		181	10	5.52	245	6	2.45	RR	0.47	0.17-1.29	弱(C)	9	
母乳に関連した腸閉塞(ミルクカードなど)の発症	該当なし																	7	

コメント(該当するセルに記入)

消化管機能障害 (NEC/MRI/FIP)の予防	NECのみ脱落あり	NEC診断脱落あり	対象、介入、対象、介入																
生命予後を改善 (死亡)																			

CQ3 エビデンス総体（介入研究）

診療ガイドライン	極低出生体重児における消化管機能障害
対象	極低出生体重児（出生体重1.5kg以下、早産児）
介入	Proiotics投与
対照	無治療 / Proiotics投与なし

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
NECの発症	RCT25/親	-1	0	0	0	0	+1	6476	632	9.76	8062	246	3.05	RR	0.44	0.31-0.63	中(B)	9	
生存率(死亡率で代用)	RCT25/親	-1	0	-1	0	0	+1	6475	522	8.06	8060	514	6.38	RR	0.71	0.61-0.82	中(B)	9	
Probiotics関連敗血症	RCT23/親	-1	-1	-2	-2	0	0	5264	665	12.6	7764	795	10.2	RR	0.88	0.76-1.03	弱(C)	8	

コメント(該当するセルに記入)

NECの発症			投与量・種類の不一致性																
生存率 (死亡率で代用)			投与量・種類の不一致性																
Proiotics関連敗血症			投与量・種類の不一致性	敗血症との関連性不正確	敗血症との関連性不正確														

CQ 4 エビデンス総体（観察研究）

診療ガイドライン	グリセリン浣腸の有効性
対象	低出生体重児
介入	グリセリン浣腸orサガ
対照	無治療

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
 ** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体										リスク人数(アウトカム率)									
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(信頼区間)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)の予防	コホート研究	-1	0	-1	-1	-1	0	44	38	86.4	39	38	97.4	RR	1.13	0.99-1.28	弱(C)	9	NECの発生率のみを考慮している
生命予後を改善	コホート研究	-1	0	-2	-2	0	0	44	NA	NA	39	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	9	結果なし
胎便排泄遅延の改善	コホート研究	-1	0	-2	-2	0	0	44	NA	NA	39	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	結果なし
頭蓋内出血の増加	コホート研究	-1	0	-2	-2	0	0	44	NA	NA	39	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	結果なし

コメント(該当するセルに記入)

CQ 4 エビデンス総体（介入研究）

診療ガイドライン	グリセリン浣腸の有効性
対象	低出生体重児
介入	グリセリン浣腸orサガ
対照	無治療

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
 ** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体										リスク人数(アウトカム率)									
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(信頼区間)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)の予防	RCT/3	-1	-1	-2	-2	0	0	89	82	92.1	96	83	86.5	RR	0.94	0.87-1.02	弱(C)	9	NECのみの発生率である
生命予後を改善	RCT/3	-1	-1	-1	-1	0	0	50	45	90	54	48	88.9	RR	1	0.90-1.10	中(B)	9	
胎便排泄遅延の改善	RCT/3	-1	-2	-2	-1	-1	0	25	9	36	29	22	75.9	RR	2.11	1.20-3.69	弱(C)	8	アウトカムが一つのレポートしかない
頭蓋内出血の増加	RCT/3	-1	-2	-2	-1	-1	0	25	8	32	29	12	41.4	RR	1.29	0.63-2.65	弱(C)	7	アウトカムが一つのレポートしかない

コメント(該当するセルに記入)

CQ 5 エビデンス総体（観察研究）

診療ガイドライン	グリセリン浣腸の有用性
対象	消化管機能障害を発症した極低出生体重児
介入	ガストログラフィン投与
対照	無治療

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(偏倚研究)*	対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
消化管機能障害の改善	コホート/2	-2	-2	-2	-2	0	0	16	NA	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	9	アウトカムの評価なし
生命予後を改善	コホート/2	-2	-2	-2	-2	0	0	16	NA	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	9	アウトカムの評価なし
胎便排泄の改善	コホート/2	-2	-2	-2	-2	0	0	16	NA	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	アウトカムの評価なし
頭蓋内出血増加	コホート/2	-2	-2	-2	-2	0	0	16	NA	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	アウトカムの評価なし
医原性の腸穿孔	コホート/2	-2	-2	-2	-2	0	0	16	NA	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	アウトカムの評価なし

コメント(該当するセルに記入)

CQ 5 エビデンス総体（介入研究）

診療ガイドライン	グリセリン浣腸の有用性
対象	消化管機能障害を発症した極低出生体重児
介入	ガストログラフィン投与
対照	無治療

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体							リスク人数(アウトカム率)												
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(偏倚研究)*	対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
消化管機能障害の改善	RCT/1	0	0	-2	-2	0	0	49	NA	NA	47	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	9	介入群の設定がCCの求めるものと異なる
生命予後を改善	RCT/1	0	0	-2	-2	0	0	49	42	NA	47	39	NA	NA	NA	NA	弱(C)	9	介入群の設定がCCの求めるものと異なる
胎便排泄の改善	RCT/1	0	0	-2	-2	0	0	49	NA	NA	47	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	8	介入群の設定がCCの求めるものと異なる
頭蓋内出血増加	RCT/1	0	0	-2	-2	0	0	49	33	NA	47	35	NA	NA	NA	NA	弱(C)	8	介入群の設定がCCの求めるものと異なる
医原性の腸穿孔	RCT/1	0	0	-2	-2	0	0	49	NA	NA	47	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	8	介入群の設定がCCの求めるものと異なる

コメント(該当するセルに記入)

CQ 6 エビデンス総体（観察研究）

診療ガイドライン	適切な術式
対象	穿孔症例
介入	開腹
対照	ドレナージ

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
 ** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体								リスク人数(アウトカム率)												
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)	効果指標(信頼)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント	
生命予後の改善	コホート/4	-2	-2	-2	-1	0	0	176	87	49.4	183	101	55.2	RR	1.1	0.91-1.34	弱(C)	9		
再手術の回避	コホート/4	-2	-2	-2	-2	0	0	176	NA	NA	183	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	評価したstudyなし	
入院期間の短縮	コホート/4	-2	-2	-2	-2	0	0	176	NA	NA	183	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	111 ± 64vs75 ± 51(p=0.01)	
経腸栄養の早期確立	コホート/4	-2	-2	-2	-1	0	0	37	10	27	43	7	16	RR	0.6	0.25-1.42	弱(C)	7	対象study一つである	

コメント(該当するセルに記入)

CQ 6 エビデンス総体（介入研究）

診療ガイドライン	適切な術式
対象	穿孔症例
介入	開腹
対照	ドレナージ

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
 ** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体								リスク人数(アウトカム率)															
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント				
生命予後の改善	RCT/2	-1	-1	0	-1	0	0	90	59	65.6	95	65	74.1	RR	1.05	0.86-1.29	中(B)	9					
再手術の回避	RCT/2	-1	-2	-2	-1	0	0	90	43	47.8	NA	95	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	比較なし				
入院期間の短縮	RCT/2	-1	-1	-2	-1	0	0	78	NA	NA	87	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	対象studyなし				
経腸栄養の早期確立	RCT/2	-1	-2	-2	-1	0	0	58	28	48.3	61	33	54.1	RR	1.11	0.79-1.58	弱(C)	7	カットラインの異なる2study				

コメント(該当するセルに記入)

エビデンスの評価方法

(文献の評価～エビデンス総体の評価～エビデンスの統合)

エビデンスの強さは研究デザインのみで決定せず、報告内容を詳細に検討し、統合解析を行い評価した。

エビデンス総体:CQ に対し収集しえた研究報告を、アウトカムごと、研究デザインごとに評価し、その結果をまとめたもの。

【全体の流れ】

・CQ に対し収集した研究報告を、アウトカムごと、研究デザインごとに評価する。
・個々の論文について、バイアスリスク、非直接性(indirectness)を評価し、対象人数を抽出する。



・研究デザインごとにそれぞれの文献集合をまとめ、エビデンス総体として、バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確さ、出版バイアスなどを評価する



・アウトカムごとにエビデンス総体として、エビデンスの強さを決定する。



・各アウトカムに対するエビデンスの総体評価結果を統合する。



・CQ に対する全体のエビデンスレベルを 1 つ決定する。

【文献の評価】

各論文に対する評価

・バイアスリスク(Risk of bias): 9 項目

・非直接性(indirectness)

(観察研究では上記 2 つに加えて)

・エビデンスの強さの評価を上げる項目

・バイアスリスク(Risk of bias): 9 項目(～)

・選択バイアス: 研究対象の割付の偏りにより生じるバイアス
ランダム系列生成

患者の割付がランダム化されているかについて詳細に記載されているか、
コンシールメント(割付の隠蔽)

患者を組み入れる担当者に患者の隠蔽化がなされているか、

・実行バイアス

比較される群で、介入・ケアの実行に系統的な差がある場合に生じるバイアス
盲検化

被検者は盲検化されているか、ケア供給者は盲検化されているか、

・検出(測定)バイアス

比較される群でアウトカム測定に系統的な差がある場合に生じるバイアス
盲検化

アウトカム評価者は盲検化されているか

・症例減少バイアス

比較される群で解析対象となる症例の減少に系統的な差がある場合に生じるバイアス、

ITT

ITT (Intention-to-treat) 解析の原則をかかげながらも、追跡からの脱落者に対してその原則を遵守していない、

アウトカム不完全報告

それぞれの主アウトカムに対するデータが完全に報告されていない(解析における採用・除外データを含め)、

・その他

選択アウトカム報告

研究計画書に記載されているにもかかわらず、報告しているアウトカムと報告していないアウトカムがある、

早期試験中止

利益があったとして試験を早期中止する、

その他のバイアス

“患者にとって重要なアウトカム”が妥当ではない、

クロスオーバー試験における持ち越し(carry-over) 効果がある、

クラスターランダム化比較試験における組入れバイアスがある、等

< バイアスリスク判定方法 >

1. 評価法: バイアスリスク 9 項目について、

「なし/低(0)」、「中/疑い(-1)」、「高(-2)」とリスクを評価、

なし以外はコメントも記載、

2. 判定表記

・ほとんどが-2:「まとめ」→ very serious risk (-2)

・3種が混じる:「まとめ」→ serious risk (-1)

・ほとんどが0:「まとめ」→ risk なし (0)

「-2」が「-1」の2倍低いという意味ではなく、「-2(とても深刻な問題)」、「-1(深刻な問題)」という程度を示す指標として用いる。

・非直接性 (indirectness)

ある研究から得られた結果が現在考えているCQや臨床状況・集団・条件へ 適応しうる程度を示す。検討項目は以下の4項目である。

研究対象集団の違い (applicability): (例) 年齢が異なる

介入の違い (applicability): (例) 薬剤の投与量, 投与方法が異なる

比較の違い: (例) コントロールか, 別の介入か

アウトカム測定の違い (surrogate outcomes)

< 非直接性判定方法 >

・very serious indirectness (-2)

・serious indirectness (-1)

・indirectness なし (0)

・エビデンスの強さの評価を上げる項目

観察研究では, エビデンスの強さを「弱」から評価を開始するため, 評価を上げる項目も評価した。ただし, グレードをあげることができるのは, 研究の妥当性に問題ない(何らかの理由で評価が下げられていない)観察研究に限った。

効果が大きい (large effect)

大きい (large) $RR > 2$ or < 0.5 , 非常に大きい (very large) $RR > 5$ or < 0.2

(例) 介入(治療)を行うとほとんど救命され, 行わないとほとんど死亡する

用量-反応勾配あり (dose-dependent gradient)

(例) もっと多くの量(回数, 投与方法)を投与すれば, 有意差がでただろう

可能性のある交絡因子が提示された効果を減弱させている (plausible confounder)

(例) 介入を行った群には, 高齢者が多く, 糖尿病の患者が多かったため, 効果としての死亡率がわずかしこ改善しなかった。もし, 背景が均一化されれば, 大きな有意差が出ていただろう。

< 上昇要因判定方法 >

「低(0)」,「中(+1)」,「高(+2)」と評価.

【エビデンス総体の評価】

・研究デザイン毎に,それぞれのアウトカムで,全論文に対して以下のグレードを下げる5要因を評価した.

バイアスリスク(risk of bias 9項目)

非直接性

非一貫性(inconsistency)

アウトカムに関連して抽出されたすべて(複数)の研究をみると,報告により治療効果の推定値が異なる(すなわち,結果に異質性またはばらつきが存在する)ことを示し,根本的な治療効果に真の差異が存在する

不精確さ(imprecision)

サンプルサイズやイベント数が少なく,そのために効果推定値の信頼区間が幅広い.プロトコールに示された予定症例数が達成されていることが必要.

出版バイアス(publication bias)

研究が選択的に出版されることで,根底にある益と害の効果が系統的に過小評価または過大評価されることをいう

< 判定方法 >

・very serious (-2)

・serious (-1)

・no serious (0)

・観察研究ではエビデンス上昇3要因についても評価する.

効果が大い (large effect)

用量-反応勾配あり (dose-dependent gradient)

可能性のある交絡因子が提示された効果を減弱させている (plausible confounder)

エビデンスの質(強さ)の評価

エビデンスの質	定義
High (強)	真の効果が効果推定値に近いという確信がある.
Moderate (中)	効果推定値に対し,中等度の確信がある.真の効果が効果推定値に近いと考えられるが,大幅に異なる可能性もある.
Low (弱)	効果推定値に対する確信には限界がある.真の効果は効果

	推定値とは大幅に異なる可能性がある。
Very Low (とても弱い)	効果推定値に対しほとんど確信がもてない。真の効果は効果推定値とは大幅に異なるものと考えられる。

- ・初期評価のエビデンスの質(強さ)は、RCT は High (強)から、観察研究(コホート研究や症例対照研究)は Low(弱)から評価を開始し、評価を下げる項目、上げる項目(観察研究のみ)を評価検討し、エビデンスの質(強さ)を決定した。

【エビデンスの統合】

- ・アウトカム毎に評価されたエビデンスの強さを統合し、CQ に対するエビデンスの総括(overall evidence)を提示した。
- ・重大なアウトカム全般においてエビデンスの質が異なり、かつ各アウトカムが異なる方向を示す場合(利益の方向と害の方向)は、いかなる重大なアウトカムに関しても最も低いエビデンスを全体的なエビデンスの質とした。
- ・重大なアウトカム全般においてエビデンスの質が異なり、かつ全てのアウトカムが同じ方向を示す場合(利益の方向または害の方向のいずれか)は、重大なアウトカムのうち、最も高いエビデンスの質で、また単独でも介入を推奨するのに十分なアウトカムによって全体的なエビデンスの質が決定した。ただし、利益と不利益のバランスが不確実ならば、エビデンスの質が最も低いものとした。

推奨の強さの判定

- ・推奨の強さは「1.強い」、「2.弱い」と記載した。明確な推奨ができない場合、推奨の強さは「なし」とした。
- ・推奨の強さはシステマティックレビューチームが作成したサマリーレポートの結果を基に判定し、その際、重大なアウトカムに関するエビデンスの強さ、益と害、価値観や好み、コストや資源の利用なども十分に考慮した。

推奨度の定義とガイドライン利用者別の意味

	強い推奨	弱い推奨
定義	介入の望ましい効果(利益)が望ましくない効果(害・負担・コスト)を上回る、または下回る確信が強い。	介入の望ましい効果(利益)が望ましくない効果(害・負担・コスト)を上回る、または下回る確信が弱い。
患者にとって	この状況下にあるほぼ全員が推奨される行動を望み、望まない人はごくわずかである。	この状況下にある人の多くが提案される行動を望むが、望まない人も多い。
臨床医にとって	ほぼ全員が推奨される行動を受け取るべきである。ガイドラインに準じた推奨を遵守しているかどうかは、医療の質の基準やパフォーマンス指標としても利用できる。個人の価値観や好みに一致した決断を下すために正式な決断支援ツールを必要とすることはないと考えられる。	患者によって選択肢が異なることを認識し、各患者が自らの価値観や好みに一致したマネジメント決断を下せるよう支援しなくてはならない。個人の価値観や好みに一致した決断を下すための決断支援ツールが有効であると考えられる。
政策決定者にとって	ほとんどの状況下で、当該推奨事項を、パフォーマンス指標として政策に採用できる。	政策決定のためには多数の利害関係者を巻き込んで実質的な議論を重ねる必要がある。パフォーマンス指標においては、管理選択肢について十分な検討がなされたかという事実に着目する必要がある。

推奨の強さの決定に影響する要因

エビデンスの質

全体的なエビデンスが強いほど、推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。

望ましい効果(益)と望ましくない効果(害)のバランス（コストは含まず）

益と害の差が大きいほど、推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。

価値観や好み

価値観や好みに确实性(一貫性)があるほど、「強い」とされる可能性が高くなる。

正味の利益がコストや資源に見合うかどうか

コストに見合った利益があることが明らかであるほど、「強い」とされる可能性が高くなる。

引用文献リスト（採用論文、不採用論文リスト）

CQ1

採用論文

Wong 2014	"Wong D, Abdel-Latif M, Kent", Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study. ,Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed,2014,99(1),F12-20
Romejko 2013	"Romejko-Wolniewicz E, Oleszczuk L, Zar?ba-Szczudlik J, Czajkowski K", Dosage regimen of antenatal steroids prior to preterm delivery and effects on maternal and neonatal outcomes.,Journal of maternal-fetal & neonatal medicine,2013,26(3),237-41
大関 2012	"大関 一裕, 松井 紗智子, 島村 直紀, 荻野 寛子, 高下 敦子, 岡田 真衣子, 大橋 祥子, 藤中 義史, 増永 健, 瀧川 逸朗", 超早産児における出生前ステロイド投与と新生児予後,日本周産期・新生児医学会雑誌,2012,48(4),840-844
Smith 2012	"Smith PB, Ambalavanan N, Li L, Cotten CM, Laughon M, Walsh MC, Das A, Bell EF, Carlo WA, Stoll BJ, Shankaran S, Laptook AR, Higgins RD, Goldberg ", Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: relationship to outcomes of more-mature infants. ,Pediatrics,2012,129(6),e1508-16
Gulcan 2006	"Gulcan H, Gungor S, Tiker F, Kilicdag ", "Effect of perinatal factors on time of first stool passage in preterm newborns: An open, prospective study. ", Curr Ther Res Clin Exp,2006,67(3),214-25
Attridge 2006	"Attridge JT, Clark R, Gordon ", New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set (3): antenatal steroids have no adverse association with spontaneous intestinal perforation. ,J Perinatol,2006,26(11),667-70
甲斐 2005	"甲斐 克秀, 池田 智明, 山下 理絵, 道方 香織, 金子 政時, 鮫島 浩, 茨 聡, 池ノ上 克", 極低出生体重児と外科疾患 在胎22～27週で出生した新生児の特発性消化管穿孔に関する周産期因子の検討,日本周産期・新生児医学会雑誌,2005,41(4),816-820
Song 2005	"Song GA, Han ", Effect of antenatal corticosteroid and antibiotics in pregnancies complicated by premature rupture of membranes between 24 and 28 weeks of gestation. ,J Korean Med Sci,2005,20(1),88-92
Qublan 2001	"Qublan HS, Malkawi HY, Hiasat MS, Hindawi IM, Al-Taani MI, Abu-Khait SA, Al-Maaitah ", The effect of antenatal corticosteroid therapy on pregnancies complicated by premature rupture of membranes. ,Clin Exp Obstet Gynecol,2001,28(3),183-6
Wells 1999	"Wells LR, Papile LA, Gardner MO, Hartenberger CR, Merker ", Impact of antenatal corticosteroid therapy in very low birth weight infants on chronic lung disease and other morbidities of prematurity. ,J Perinatol,1999,19(8 Pt 1),578-81

不採用論文

Rolnitsky 2015	"Rolnitsky A, Lee SK, Piedbouf B, Harrison A, Shah ", Prophylactic Interventions in Neonatology: How Do They Fare in Real Life? ,Am J Perinatol,2015,,
澤田 2014	澤田 祐季, 浅野 智子, 吉原 紘行, 小島 龍司, 小川 紫野, 松本 洋介, 井口 純子, 岡田 英幹, 松原 寛和, 大嶋 勉 出生前母体ステロイドの投与間隔による新生児の合併症発症率についての検討 東海産科婦人科学会雑誌 2014 50 49-52
Murthy 2014	"Murthy K, Yanowitz TD, DiGeronimo R, Dykes FD, Zaniletti I, Sharma J, Sullivan KM, Mirpuri J, Evans JR, Wadhawan R, Piazza A, Adams-Chapman I, Asselin JM, Short BL, Padula MA, Durand DJ, Pallotto EK, Reber ", Short-term outcomes for preterm infants with surgical necrotizing enterocolitis. ,J Perinatol,2014,34(10),736-40
Dodd 2013	"Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther ", Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. ,Cochrane Database Syst Rev,2013,7,CD004947

Crowther 2012	"Crowther CA, Aghajafari F, Askie LM, Asztalos EV, Brocklehurst P, Bubner TK, Doyle LW, Dutta S, Garite TJ, Guinn DA, Hallman M, Hannah ME, Hardy P, Maurel K, Mazumder P, McEvoy C, Middleton PF, Murphy KE, Peltoniemi OM, Peters D, Sullivan L, Thom EA, Voysey M, Wapner RJ, Yelland L, Zhang", Repeat prenatal corticosteroid prior to preterm birth: a systematic review and individual participant data meta-analysis for the PRECISE study group (prenatal repeat corticosteroid international IPD study group: assessing the effects using the best level of evidence) – study protocol. ,Syst Rev,2012,1,12
Torrance 2009	Torrance HL, Derks JB, Scherjon SA, Wijnberger LD, Visser ,Is antenatal steroid treatment effective in preterm IUGR fetuses? ,Acta Obstet Gynecol Scand,2009,88(10),1068–73
Smrcek 2005	"Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M, Berg C, Geipel A, Krapp M, Diedrich K, Ludwig",Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. ,Arch Gynecol Obstet,2005,271(1),26–32
Harding 2001	"Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins ",Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? ,Am J Obstet Gynecol,2001,184(2),131–9
Smith 2000	"Smith LM, Qureshi N, Chao ",Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks' gestation. ,J Matern Fetal Med,2000,9(2),131–5
Elimian 1999	"Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani",Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. ,Obstet Gynecol,1999,93(2),174–9
Tucker 1995	"Tucker L, Hoff C, Peevy K, Brost B, Holland S, Calhoun ",The effects of antenatal steroid use in premature rupture of membranes. ,Aust N Z J Obstet Gynaecol,1995,35(4),390–2
Halac 1990	"Halac E, Halac J, Begue EF, Casanas JM, Indiveri DR, Petit JF, Figueroa MJ, Olmas JM, Rodriguez LA, Obregon RJ, et a",Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. ,J Pediatr,1990,117(1 Pt 1),132–8
Bauer 1984	"Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, Korones SB, Boehm JJ, Rigatto H, Zachman RD",A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy.,Pediatrics,1984,73(5),682–8

CQ2

採用論文

Herrmann 2014	"Herrmann K, Carroll",An exclusively human milk diet reduces necrotizing enterocolitis. ,Breastfeed Med,2014,9(4),184-90
Cristofao 2013	"Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Dudell G, Rechtman DJ, Lee ML, Lucas A, Abrams S",Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants.,The Journal of pediatrics,2013,163(6),1592-1595.e1
Ganapathy 2012	"Ganapathy V, Hay JW, Kim ",Costs of necrotizing enterocolitis and cost-effectiveness of exclusively human milk-based products in feeding extremely premature infants. ,Breastfeed Med,2012,7(1),29-37
Maayan 2012	"Maayan-Metzger A, Avivi S, Schushan-Eisen I, Kuint",Human milk versus formula feeding among preterm infants: short-term outcomes. ,Am J Perinatol,2012,29(2),121-6
Ghandehari 2012	"Ghandehari H, Lee ML, Rechtman ",An exclusive human milk-based diet in extremely premature infants reduces the probability of remaining on total parenteral nutrition: a reanalysis of the data. ,BMC Res Notes,2012,5,188
Henderson 2009	"Henderson G, Craig S, Brocklehurst P, McGuire",Enteral feeding regimens and necrotising enterocolitis in preterm infants: a multicentre case-control study. ,Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed,2009,94(2),F120-3
Sisk 2007	Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea ,Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. ,J Perinatol,2007,27(7),428-33
Henderson 2007	Henderson Ginny, Anthony Mary Y, McGuire William,Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants,Cochrane Database of Systematic Reviews,2007,-4,
Schanler 2005	Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith ,Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. ,Pediatrics,2005,116(2),400-6
McGuire 2003	McGuire W, Anthony ,Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. ,Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed,2003,88(1),F11-4
McGuire 2001	McGuire W, Anthony ,Formula milk versus term human milk for feeding preterm or low birth weight infants. ,Cochrane Database Syst Rev,2001,-4,CD002971
McGuire 2001	McGuire W, Anthony ,Formula milk versus preterm human milk for feeding preterm or low birth weight infants. ,Cochrane Database Syst Rev,2001,-3,CD002972
Lucas 1996	Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Lucas PJ, Baker BA, Lister G, Bishop ,Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. ,Am J Clin Nutr,1996,64(2),142-51

不採用論文

五味 2010	五味 明, 窪田 昭男, 野口 啓幸, 奥山 直樹, 石井 智浩, 川原 央好, 小室 広昭, 中村 哲郎, 増本 幸二, 八木 実, 田中 芳明, 古村 眞, 板橋 家頭夫, 日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会 . 超低出生体重児における消化管穿孔の実態調査 . 日本小児外科学会雑誌 . 2010 46(4) 791-796 小児外科 2009 41(5) 500-503
奥山 2000	奥山 宏臣, 佐々木 隆士, 清水 義之, 窪田 昭男, 川原 央好, 長谷川 利路, 米田 光宏, 野瀬 恵介, 三谷 泰之, 野村 元成, 白石 淳, 北島 博之 【出生前診断の倫理と実際】 子宮内発育遅延症例における胎便関連性腸閉塞 2000 36(3) 500-505 臨床小児医学 1997 45(2) 73-77

堀内 1987	堀内 勁, 宝樹 真理 新生児壊死性腸炎の発生状況 1982～1983年におけるアンケート調査 日本新生児学会雑誌 1987 23(2) 431-438
松田 1982	松田 博雄, 萩野 恵里子, 志村 浩二 新生児壊死性腸炎および極小未熟児の腹部レントゲン所見の検討 日本新生児学会雑誌 1982 18(4) 714-723
白井	白井 勝, 真鍋 博美, 石井 朋子, 立花 幸晃, 佐藤 敬, 小久保 雅代, 坂田 宏, 丸山 静男, 宮本 和俊 超低出生体重児の腸穿孔6例のまとめ 日本新生児学会雑誌
曾根	曾根 滋巳, 新飯田 裕一, 本間 真二郎, 他 極小未熟児の消化管穿孔14例についての臨床的検討
Colaizy 2015	Colaizy , "Donor human milk for very low birth weights: patterns of usage, outcomes, and unanswered questions. ", Curr Opin Pediatr, 2015, 27(2), 172-6
Pammi 2015	Pammi M, Abrams , Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. , Cochrane Database Syst Rev, 2015, -2, CD007137
Rochow 2015	Rochow N, Landau-Crangle E, Fusch, Challenges in breast milk fortification for preterm infants. , Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2015, 18(3), 276-84
Salas 2015	Salas AA, Cuna A, Bhat R, McGwin G Jr, Carlo WA, Ambalavanan, A randomised trial of re-feeding gastric residuals in preterm infants. , Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015, 100(3), F224-8
Saengtawesin 2014	Saengtawesin V, Tangpolkaiwalsak R, Kanjanapattankul, Effect of oral probiotics supplementation in the prevention of necrotizing enterocolitis among very low birth weight preterm infants. , J Med Assoc Thai, 2014, 97 Suppl 6, S20-5
Thoene 2014	Thoene M, Hanson C, Lyden E, Dugick L, Ruybal L, Anderson-Berry, Comparison of the effect of two human milk fortifiers on clinical outcomes in premature infants. , Nutrients, 2014, 6(1), 261-75
Bigger 2014	Bigger HR, Fogg LJ, Patel A, Johnson T, Engstrom JL, Meier , Quality indicators for human milk use in very low-birthweight infants: are we measuring what we should be measuring? , J Perinatol, 2014, 34(4), 287-91
Quigley 2014	Quigley M, McGuire, Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. , Cochrane Database Syst Rev, 2014, 4, CD002971
Morgan 2013	Morgan J, Bombell S, McGuire, Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. , Cochrane Database Syst Rev, 2013, 3, CD000504
Arslanoglu 2013	Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever, Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. , J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 57(4), 535-42
Menon 2013	Menon G, Williams , "Human milk for preterm infants: why, what, when and how? ", Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2013, 98(6), F559-62
Fallon 2012	Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, Puder, A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. , JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2012, 36(5), 506-23
Downard 2012	Downard CD, Renaud E, St Peter SD, Abdullah F, Islam S, Saito JM, Blakely ML, Huang EY, Arca MJ, Cassidy L, Aspelund, Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. , J Pediatr Surg, 2012, 47(11), 2111-22

Adamkin 2012	Adamkin ,”Mother’s milk, feeding strategies, and lactoferrin to prevent necrotizing enterocolitis. ”,JPEN J Parenter Enteral Nutr,2012,36(1 Suppl),25S–9S
Thoene 2011	Thompson A, Bizzarro M, Yu S, Diefenbach K, Simpson BJ, Moss ,Risk factors for necrotizing enterocolitis totalis: a case–control study. ,J Perinatol,2011,31(11),730–8
Meinzen 2009	Meinzen–Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan ,Role of human milk in extremely low birth weight infants’ risk of necrotizing enterocolitis or death. ,J Perinatol,2009,29(1),57–62
Quigley 2007	Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire,Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. ,Cochrane Database Syst Rev,2007,–4,CD002971
Maayan 2004	Maayan–Metzger A, Itzhak A, Mazkereth R, Kuint,Necrotizing enterocolitis in full–term infants: case–control study and review of the literature. ,J Perinatol,2004,24(8),494–9
Furman 2003	Furman L, Taylor G, Minich N, Hack,The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low–birth–weight infants. ,Arch Pediatr Adolesc Med,2003,157(1),66–71
Schanler 1994	Schanler RJ, Atkinson ,Effects of nutrients in human milk on the recipient premature infant. ,J Mammary Gland Biol Neoplasia,1999,4(3),297–307
Caplan 1993	Caplan MS, MacKendrick,Necrotizing enterocolitis: a review of pathogenetic mechanisms and implications for prevention. ,Pediatr Pathol,1993,13(3),357–69

CQ 3

採用論文

Lau 2015	Lau CS, Chamberlain RS. Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis. J Pediatr Surg. 2015 Aug;50(8):1405-12
Totsu 2014	Satsuki Totsu,1 Chika Yamasaki,2 Masaki Terahara,3 Atsushi Uchiyama1 and Satoshi Kusuda,1 on behalf of Probiotics Study Group in Japan. 1Maternal and Perinatal Center, Tokyo Women's Medical University, 2Department of Neonatology, Aiku Hospital, Tokyo and 3Food Science Institute, Meiji Dairies Corporation, Odawara, Japan. Bifidobacterium and enteral feeding in preterm infants: Cluster-randomized trial. Pediatrics International (2014) 56, 714-719
Serce 2013	Serce O, Benzer D, Gursoy T, Karatekin G, Ovali F. Efficacy of Saccharomyces boulardii on necrotizing enterocolitis or sepsis in very low birth weight infants: a randomised controlled trial. Early Hum Dev. 2013 Dec;89(12):1033-6.
Demirel 2013	Demirel G1, Erdevi O, Celik IH, Dilmen U. Saccharomyces boulardii for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a randomized, controlled study. Acta Paediatr. 2013 Dec;102(12):e560-5.
Al-Hosni 2012	M Al-Hosni, M Duenas, M Hawk, LA Stewart, RA Borghese, M Cahoon, L Atwood, D Howard, K Ferrelli and R Soll, 8. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. Journal of Perinatology (2012) 32, 253-259
Mihatsch 2012	Mihatsch WA1, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, Moreno LA, Pohlandt F, Puntis J, Shamir R, Stadtmüller U, Szajewska H, Turck D, van Goudoever JB. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. Clin Nutr. 2012 Feb;31(1):6-15
Mary 2012	Mary N Mugambi, Alfred Musekiwa, Martani Lombard, Taryn Young and Reneé Blaauw. Probiotics, prebiotics infant formula use in preterm or low birth weight infants: a systematic review. Mugambi et al. Nutrition Journal 2012, 11:58
Braga 2011	Braga TD, da Silva GA, de Lira PI, de Carvalho Lima M. Efficacy of Bifidobacterium breve and Lactobacillus casei oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. Am J Clin Nutr 2011;93:81-6.
Sari 2011	FN Sari, EA Dizdar, S Oguz, O Erdevi, N Uras and U Dilmen. Oral probiotics: Lactobacillus sporogenes for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a randomized, controlled trial. European Journal of Clinical Nutrition (2011) 65, 434-439

Carole 2009	Carole Rouge´ , Hugues Piloquet, Marie-Jose´ Butel, Bernard Berger, Florence Rochat, Laurent Ferraris, Clotilde Des Robert, Arnaud Legrand, Marie-France de la Cochetie`re, Jean-Michel N´ Guyen, Michel Vodovar, Marcel Voyer, Dominique Darmaun, and Jean-Christophe Roze´ . Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr 2009;89:1828–35.
Bin-Nun 2005	Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, Hammerman C. Oral Probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. J Pediatr. 2005 Aug;147(2):192-6.
Dani 2002	Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. Biol Neonate. 2002 Aug;82(2):103-8.

不採用論文

CQ4

採用論文

Livingston 2015	Livingston MH, Shawyer AC, Rosenbaum PL, Williams C, Jones SA, Walton. Glycerin enemas and suppositories in premature infants: a meta-analysis. Pediatrics 2015;135(6):1093-1106
Shinde 2014	Shinde S, Kabra NS, Sharma SR, Avasthi BS, Ahmed. Glycerin suppository for promoting feeding tolerance in preterm very low birthweight neonates: a randomized controlled trial. Indian Pediatr2014;51(5):367-370
Khadr 2011	Khadr SN, Ibhanesebhor SE, Rennix C, Fisher HE, Manjunatha CM, Young D, Abara. Randomized controlled trial: impact of glycerin suppositories on time to full feeds in preterm infants. Neonatology2011;100(2):169-176
Haiden 2007	Haiden N, Jilma B, Gerhold B, Klebermass K, Prusa AR, Kuhle S, Rohrmeister K, Kohlhauser-Vollmuth C, PollakJ. Small volume enemas do not accelerate meconium evacuation in very low birth weight infants. Pediatr Gastroenterol Nutr2007;44(2):270-273

不採用論文

孫田 2008	孫田 みゆき, 岸 泰子, 横塚 太郎, 安田 彩子, 鬼頭 修, 鈴木 千鶴子, 津田 峰行. 胎便関連性腸閉塞の診断と治療 外科的介入を要した胎便関連性腸閉塞についての臨床学的検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2008;44(4):939-942
---------	---

CQ5

採用論文

Haiden 2012	Haiden N, Norooz F, Klebermass-Schrehof K, Horak AS, Jilma B, Berger A, Repa. The effect of an osmotic contrast agent on complete meconium evacuation in preterm infants. <i>Pediatrics</i> 2012; 130(6); 1600–6
Garza 2004	Garza-Cox S, Keeney SE, Angel CA, Thompson LL, Swischuk. Meconium obstruction in the very low birth weight premature infant. <i>Pediatrics</i> 2004; 114(1); 285–90
遠藤 2002	遠藤 大一, 山本 和歌子, 中島 やよひ, 与田 仁志, 川上 義, 吉野 浩之, 上井 義之, 横森 欣司. IUGRの超低出生体重児における胎便関連性腸閉塞症の増悪因子についての検討. <i>日本新生児学会雑誌</i> 2002; 38(3); 502–505

不採用論文

Cho 2015	Cho HH, Cheon JE, Choi YH, Lee SM, Kim WS, Kim IO, Shin SM, Kim EK, Kim HS, Choi JH, You. Ultrasound-guided contrast enema for meconium obstruction in very low birth weight infants: Factors that affect treatment success. <i>Eur J Radiol</i> 2015.
Koshinaga 2011	Koshinaga T, Inoue M, Ohashi K, Sugito K, Ikeda T, Tomita. Therapeutic strategies of meconium obstruction of the small bowel in very-low-birthweight neonates. <i>Pediatr Int</i> 2011; 53(3); 338–44.
Nakaoka 2009	Nakaoka T, Shiokawa C, Nishihara M, Tamai H, Funato M, Uemura. Iopamidol enema treatment for meconium obstruction of prematurity in extremely low-birth weight infants: a safe and effective method. <i>Pediatr Surg Int</i> 2009; 25(3); 273–6.
Shinohara 2007	Shinohara T, Tsuda M, Koyama. Management of meconium-related ileus in very low-birthweight infants. <i>Pediatr Int</i> 2007; 49(5); 641–4.
Shim 2007	Shim SY, Kim HS, Kim DH, Kim EK, Son DW, Kim BI, Choi. Induction of early meconium evacuation promotes feeding tolerance in very low birth weight infants. <i>Neonatology</i> 2007; 92(1); 67–72.
Krasna 1996	Krasna IH, Rosenfeld D, Salerno. Is it necrotizing enterocolitis, microcolon of prematurity, or delayed meconium plug? A dilemma in the tiny premature infant. <i>J Pediatr Surg</i> 1996; 31(6); 855–8.

今治 2014	今治 玲助, 加藤 怜子, 橋本 晋太郎, 向井 亘, 佐伯 勇, 秋山 卓士. 出生体重児における胎便関連性腸閉塞症の検討. 外科学会雑誌 2014; 50(6); 1005-1010.	超低 日本小児
春本 2011	春本 研, 塩川 智司, 権 英寿, 山道 拓, 辻本 嘉助. 出生体重児の重症胎便関連性腸閉塞症に対する外科的治療戦略. 児外科学会雑誌 2011; 47(1); 20-25	超低 日本小
河野 2008	河野 達夫. 児新生児学会雑誌第19巻第2号85(251)頁 ~ 88(254)頁2007年 寺田 明佳他論文「極低出生体重児の胎便関連性腸閉塞症に対するガストログラフィン胃内投与の効果」について ガストログラフィン胃内投与の危険性. 学会雑誌 2008; 20(1); 156.	日本未熟 日本未熟児新生児
寺田 2007	寺田 明佳, 市場 博幸, 郡山 健, 田中 裕子, 森 啓之, 大西 聡, 江原 英治. 極低出生体重児の胎便関連性腸閉塞症に対するガストログラフィン胃内投与の効果. 日本未熟児新生児学会雑誌 2007; 19(2); 251-254.	極 日本
鈴木 2007	鈴木 完, 仁科 孝子, 村越 孝次, 新井 真理, 佐藤 かおり, 近藤 昌敏, 柿沼 亮太, 岡崎 薫. 極低出生体重児に発症した胎便排泄遅延に対する造影剤治療の検討(早期に開始することの有効性について) 日本周産期・新生児医学会雑誌 2007; 43(1); 56-61.	
藤谷 2007	藤谷 しのぶ, 三浦 文宏, 水谷 佳世, 井上 真理, 水野 克巳, 竹内 敏雄, 板橋 家頭夫. 当院で経験した胎便関連性腸閉塞4症例における検討. 日本未熟児新生児学会雑誌 2007; 19(1); 70-75.	日
向井 2006	向井 基, 茨 聡, 丸山 有子, 徳久 琢也, 藤江 由夏, 松井 貴子, 佐々木 恒, 中澤 祐介, 野口 啓幸, 坂本 浩一, 高松 英夫.【極・超低出生体重児の外科】 極・超低出生体重児における胎便性腸閉塞の治療と予後. 小児外科 2006; 38(1); 86-90.	
住田 2006	住田 裕, 藤村 正哲. に対するガストログラフィン注腸 その至適量に関する検討. 未熟児新生児学会雑誌 1998; 10(2); 191-195.	胎便病 日本
雨海 1992	雨海 照祥, 監物 久夫, 城 一也. 小児外科疾患とNon-Open Surgery ガストログラフィンの挟み撃ちによるmeconium diseaseの治療. 小児外科 1992; 24(5); 573-580.	小

CQ6

採用論文

Rees 2008	Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation?
Bonnard A 2008	The use of the score for neonatal acute physiology-perinatal extension in perforated necrotizing enterocolitis could it guide therapy in newborns less than 1500g?
Moss 2006	Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation
Blakely M 2006	Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age
Sharma R 2004	Surgical management of bowel perforations and outcome in very low birth weight infants
Azarow KS	Laparotomy or drain for perforated necrotizing enterocolitis who gets what and why?

不採用論文

Downard 2012	Treatment of necrotizing enterocolitis : an american pediatric surgical association outcomes and clinical trials committee systematic review
Rao 2011	Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants
Rees 2010	Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET trial
Sola 2010	Peritoneal drainage versus laparotomy for necrotizing enterocolitis and intestinal perforation: a meta-analysis.

資料

1. 疾患概要
2. 研究業績
 - (ア)学会発表
 - (イ)論文発表
3. 発表論文 PDF
4. ガイドライン外部評価結果
5. 研究者名簿