

## <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) クリニカルクエスション (CQ)	<p>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> <p>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> <p>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> <p>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？</p> <p>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？</p> <p>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？</p>

<b>2. システマティックレビューに関する事項</b>	
(1) 実施スケジュール	<p>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</p> <p>2015年6月 文献の検索(1か月)</p> <p>2015年7月～8月 1、2次スクリーニング</p> <p>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</p> <p>2015年9月～11月 エビデンス総体の評価(2か月)</p> <p>2015年12月推奨文作成</p> <p>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</p>
(2) エビデンスの検索	<p><b>【エビデンスタイプ】</b></p> <p>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。</p> <p><b>【データベース】</b></p> <p>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</p>

	<p><b>【検索の基本方針】</b></p> <p>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。</p>
(3) 文献の選択基準，除外基準	<p>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。</p> <p>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。</p>
(4) エビデンスの評価と統合の方法	<p>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。</p>

<b>3. 推奨作成から最終化，公開までに関する事項</b>	
(1) 推奨作成の基本方針	<p>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)</p>
(2) 最終化	<p>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。</p>
(3) 外部評価の具体的方法	<p>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 II 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。</p>
(4) 公開の予定	<p>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。</p>

### III 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。こちら科学的根拠は極めて低いですが、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。

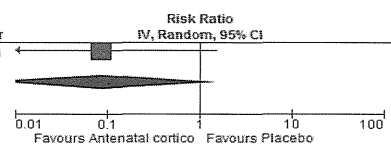
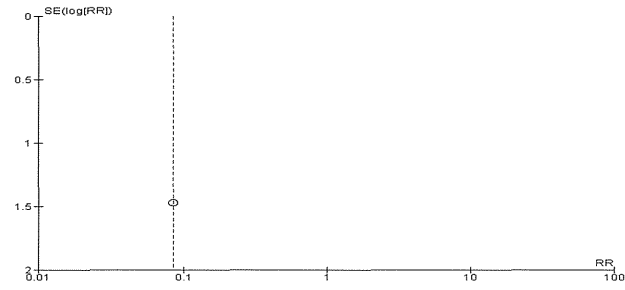
今回、母体ステロイド投与が極低出生体重児に対して、消化管機能障害予防に効果を認めるかどうかを調べました。結果として現状では母体ステロイド投与は極低出生体重児の消化管障害予防に効果があるとするエビデンスは認めませんでした。一方で母体ステロイド投与により極低出生体重児の生命予後(今回の解析では入院中死亡例の減少に相当する)は改善していました。この生命予後の改善自体は過去に多く報告されていて、母体ステロイド投与は消化管機能障害を含む他の合併症も予防するという報告もあります。

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ると考えて、「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	<p>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。</p> <p>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。</p>	
O1	消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)の予防	
非直接性のまとめ	<p>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。</p> <p>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。</p>	
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	<p>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。</p> <p>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と、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と、重大な不正確性があると判断した。</p>	
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	<p>介入研究はO1と同じである。</p> <p>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。</p>	
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 border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Antenatal corticosteroid</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> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</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><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>72</b></td> <td><b>5</b></td> <td><b>67</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>0.08 [0.00, 1.50]</b></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		Placebo		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Events	Total	Events	Total	Qublan 2001	0	72	5	67	100.0%	0.08 [0.00, 1.50]	2001	<b>Total (95% CI)</b>		<b>72</b>	<b>5</b>	<b>67</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.08 [0.00, 1.50]</b>		Total events	0		5					Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.68 (P = 0.09)							
	Study or Subgroup	Antenatal corticosteroid		Placebo			Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year																																								
Events		Total	Events	Total																																													
Qublan 2001	0	72	5	67	100.0%	0.08 [0.00, 1.50]	2001																																										
<b>Total (95% CI)</b>		<b>72</b>	<b>5</b>	<b>67</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.08 [0.00, 1.50]</b>																																											
Total events	0		5																																														
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.68 (P = 0.09)																																																	
<p>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。</p> 																																																	
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 border="1"> <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> </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> </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><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>5506</b></td> <td><b>1455</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td></td> <td><b>0.90 [0.58, 1.38]</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>467</td> <td></td> <td>130</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.15; Chi<sup>2</sup> = 14.16, df = 5 (P = 0.01); I<sup>2</sup> = 65%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 0.50 (P = 0.62)</td> </tr> </tbody> </table>				Study or Subgroup	Antenatal corticosteroid		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	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	<b>Total (95% CI)</b>		<b>5506</b>	<b>1455</b>	<b>100.0%</b>		<b>0.90 [0.58, 1.38]</b>		Total events	467		130					Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.15; Chi <sup>2</sup> = 14.16, df = 5 (P = 0.01); I <sup>2</sup> = 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																																																																																									
	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																																																																																										
<b>Total (95% CI)</b>		<b>5506</b>	<b>1455</b>	<b>100.0%</b>		<b>0.90 [0.58, 1.38]</b>																																																																																											
Total events	467		130																																																																																														
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.15; Chi <sup>2</sup> = 14.16, df = 5 (P = 0.01); I <sup>2</sup> = 65%																																																																																																	
Test for overall effect: Z = 0.50 (P = 0.62)																																																																																																	
<p>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。</p>																																																																																																	
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 border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Antenatal steroid</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> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</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><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>72</b></td> <td></td> <td><b>67</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>0.48 [0.32, 0.72]</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>21</td> <td></td> <td>41</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 = 3.57 (P = 0.0004)</td> </tr> </tbody> </table>				Study or Subgroup	Antenatal steroid		Placebo		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Events	Total	Events	Total	Qublan 2001	21	72	41	67	100.0%	0.48 [0.32, 0.72]	2001	<b>Total (95% CI)</b>		<b>72</b>		<b>67</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.48 [0.32, 0.72]</b>		Total events	21		41					Heterogeneity: Not applicable								Test for overall effect: Z = 3.57 (P = 0.0004)								<p>コメント: 入院中死亡例を用いた解析となった</p>
Study or Subgroup	Antenatal steroid		Placebo			Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year																																																	
	Events	Total	Events	Total																																																					
Qublan 2001	21	72	41	67	100.0%	0.48 [0.32, 0.72]	2001																																																		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>72</b>		<b>67</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.48 [0.32, 0.72]</b>																																																			
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:																																																				
メタリグレッション																																																									
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 border="1"> <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>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> <td></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> <td></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> <td></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> <td></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> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>5531</b></td> <td></td> <td><b>1393</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>0.63 [0.45, 0.88]</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Total events</td> <td>974</td> <td colspan="2">417</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.11; Chi<sup>2</sup> = 27.06, df = 4 (P &lt; 0.0001); I<sup>2</sup> = 85%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: Z = 2.68 (P = 0.007)</td> </tr> </tbody> </table>				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	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		<b>Total (95% CI)</b>		<b>5531</b>		<b>1393</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.63 [0.45, 0.88]</b>			Total events		974	417						Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.11; Chi <sup>2</sup> = 27.06, df = 4 (P < 0.0001); I <sup>2</sup> = 85%									Test for overall effect: Z = 2.68 (P = 0.007)								
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	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																																																																																											
<b>Total (95% CI)</b>		<b>5531</b>		<b>1393</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.63 [0.45, 0.88]</b>																																																																																												
Total events		974	417																																																																																															
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.11; Chi <sup>2</sup> = 27.06, df = 4 (P < 0.0001); I <sup>2</sup> = 85%																																																																																																		
Test for overall effect: Z = 2.68 (P = 0.007)																																																																																																		
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:																																																																																													
メタリグレッション																																																																																																		
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。

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<sup>1)</sup>。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かった<sup>2-4)</sup>。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 RCT<sup>3</sup> 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 (Cristofalo<sup>5)</sup> 2013、Schanler<sup>6)</sup> 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 (Sullivan<sup>7)</sup> 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>

## CQ2 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	<p>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。</p> <p>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。</p>	
O1	消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)の予防	
非直接性のまとめ	<p>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。</p> <p>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。</p>	
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	<p>生命予後を改善(死亡)</p> <p>→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。</p>	
O3	<p>母乳に関連した腸閉塞(ミルクカドなど)の発症</p> <p>→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。</p>	