

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 border="1"> <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> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</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>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>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> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td colspan="2">48</td> <td colspan="2">45</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.91); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 0.05 (P = 0.96)</td> </tr> </tbody> </table>				Study or Subgroup	Glycerin enema		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Events	Total	Events	Total	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 IV, Random, 95% CI	Year																																																									
Events		Total	Events	Total																																																													
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						<p>コメント: Publication biasはないと考えてよい</p>																																																											
	コメント: 施行せず																																																																
その他の解析	メタリグレッション				コメント:																																																												
	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 border="1"> <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 M-H, 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>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> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 2.60 (P = 0.009)</p>					Study or Subgroup	Glycerin enema		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Events	Total	Events	Total	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				
	Study or Subgroup	Glycerin enema		Control			Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year																																
Events		Total	Events	Total																																					
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																																						
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 border="1"> <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 M-H, 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>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>12</td> <td>29</td> <td>8</td> <td>25</td> <td>100.0%</td> <td>1.29 [0.63, 2.65]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.48)</p>					Study or Subgroup	Glycerin enema		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Events	Total	Events	Total	Khadr 2011	12	29	8	25	100.0%	1.29 [0.63, 2.65]	2011	Total (95% CI)	12	29	8	25	100.0%	1.29 [0.63, 2.65]	
	Study or Subgroup	Glycerin enema		Control			Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year																								
Events		Total	Events	Total																													
Khadr 2011	12	29	8	25	100.0%	1.29 [0.63, 2.65]	2011																										
Total (95% CI)	12	29	8	25	100.0%	1.29 [0.63, 2.65]																											
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:																												
メタリグレッション																																	
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】

対象となったいずれの研究も、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ム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

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を確認するドレナージ術、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での、体の状態が落ち着く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 border="1"> <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 colspan="2">Risk Ratio</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>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> <td></td> <td></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> <td></td> <td></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> <td></td> <td></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> <td></td> <td></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> <td></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> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="11">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.03, df = 3 (P = 0.79); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="11">Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント: 開腹群で生存率は多少高かったが、有意差なし</p>				Study or Subgroup	Laparotomy		Peritoneal drainage		Weight	Risk Ratio		Year	Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	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		Risk Ratio																																																																																												
	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI		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	<p>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。</p>																																																																																																						
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 border="1"> <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>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 [0.76, 1.29]</td> <td>2006</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 [0.85, 1.57]</td> <td>2008</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>95</td> <td></td> <td>90</td> <td>100.0%</td> <td>1.05 [0.86, 1.29]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td colspan="2">65</td> <td colspan="2">59</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.57, df = 1 (P = 0.45); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)</td> </tr> </tbody> </table>				Study or Subgroup	Laparotomy		Peritoneal drainage		Weight	Risk Ratio		Year	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: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.57, df = 1 (P = 0.45); I ² = 0%								Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)								コメント: 有意差なし
Study or Subgroup	Laparotomy		Peritoneal drainage			Weight	Risk Ratio		Year																																																											
	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: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.57, df = 1 (P = 0.45); I ² = 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:																																																															
メタリグレーション																																																																				
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 border="1"> <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>M-H, Random, 95% CI</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 colspan="9">Total events: 7 (Laparotomy), 10 (Peritoneal drainage)</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: Not applicable</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.25)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>				Study or Subgroup	Laparotomy		Peritoneal drainage		Weight	Risk Ratio		Year	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	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 (Laparotomy), 10 (Peritoneal drainage)									Heterogeneity: Not applicable									Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.25)								
Study or Subgroup	Laparotomy		Peritoneal drainage			Weight	Risk Ratio		Year																																																					
	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI		M-H, Random, 95% CI																																																							
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 (Laparotomy), 10 (Peritoneal drainage)																																																														
Heterogeneity: Not applicable																																																														
Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.25)																																																														
Funnel plot	<p>コメント: 対象studyが一つのみであるため、参考にならない</p>																																																													
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 border="1"> <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>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 [0.76, 1.69]</td> <td>2006</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 [0.52, 2.12]</td> <td>2008</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>61</td> <td></td> <td>58</td> <td>100.0%</td> <td>1.11 [0.79, 1.58]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Total events:</td> <td>33</td> <td>28</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.04, df = 1 (P = 0.84); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント: 有意差なし</p>				Study or Subgroup	Laparotomy		Peritoneal drainage		Weight	Risk Ratio		Year	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	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																																																													
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	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		<p>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</p>																																																																				
その他の解析		<p>メタリグレーション</p> <p>感度分析</p> <p>コメント:</p>																																																																				

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大きくなく、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。

IV 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	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
ガイドライン作成事務局	<p>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。</p> <p>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。</p>
ガイドライン作成グループ	<p>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。</p>
システムティックレビューチーム	<p>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。</p>

導入

要約版の作成	<p>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。</p>
多様な情報媒体の活用	<p>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)</p> <p>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。</p>

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年後をめど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.