

CQ1 未熟児動脈管開存症(PDA)の危険因子は何か？

推奨

水分過剰投与は未熟児動脈管開存症の発症率を増加させるため、避けるべきである。

[推奨グレード B]

呼吸窮迫症候群に対するサーファクタント投与により、未熟児動脈管開存症の離間率を増加させたという報告はなく、むしろ減少させたという報告もあることから、呼吸窮迫症候群の際にはサーファクタント投与を含めた治療戦略が奨められる。

[推奨グレード A]

呼吸窮迫症候群を発症した児において、利尿薬投与とプラセボまたは無投与では未熟児動脈管開存症の発症率に差はないが、クロロサイアザイドの頓用 (20mg/kg)と比較して、フロセミドの頓用 (1mg/kg)は未熟児動脈管開存症の発症率を増加させる可能性があるため、フロセミドを頓用する際には慎重に行うことが奨められる。

[推奨グレード C]

出生前ステロイド投与は呼吸窮迫症候群だけでなく、未熟児動脈管開存症の罹患率も減少させたという報告もあるため、早産の場合、出生前ステロイド投与を行うことが奨められる。

[推奨グレード C]

出生後の慢性肺疾患予防のための全身ステロイド投与は未熟児動脈管開存症への影響の科学的根拠が弱い一方で、消化管穿孔や長期神経学的予後への懸念から、合併症のリスクを充分考慮し、使用の際には慎重に投与することが奨められる。

[推奨グレード B]

下記の治療行為の未熟児動脈管開存症への影響についての科学的根拠は弱く、いずれの治療も単独では未熟児動脈管開存症の危険因子とはいえない。したがって、各治療が必要と判断された場合、未熟児動脈管開存症への影響はあえて考慮せずに、本来の治療目的のために施行することを奨める。

- ✓ 臍帯の遅延クランプ [推奨グレード C]
- ✓ サーファクタント投与 [推奨グレード C]
- ✓ 高頻度振動換気法(HFO) [推奨グレード C]
- ✓ 持続的強制換気法(CMV) [推奨グレード C]
- ✓ 従量式換気法 [推奨グレード C]
- ✓ 一酸化窒素(NO)吸入療法 [推奨グレード C]
- ✓ 持続的陽圧換気(DPAP、N-CPAP) [推奨グレード C]
- ✓ permissive hypercapnia [推奨グレード C]
- ✓ 吸入ステロイド療法 [推奨グレード C]

✓ 甲状腺ホルモン補充	[推奨グレード C]
✓ 血管作動薬	[推奨グレード C]
✓ 脂肪投与	[推奨グレード C]
✓ アルブミン補充	[推奨グレード C]
✓ 光線療法	[推奨グレード C]
✓ 鎮静薬	[推奨グレード C]

背景

急性期の未熟児動脈管開存症(PDA)の発症については、母体因子を含んだ出生前因子と、新生児の管理方法等の出生後因子が関与すると考えられており、その発症予防には、可能な限り危険因子を排除することが重要であると考えられる。これまでに、PDA発症の危険因子については数多くの検討がなされているが、研究手法から系統立てて吟味されたエビデンスレベルの高い臨床研究は少ない。そのために、PDA発症のリスク因子の判断については苦慮することが多い。

検索した危険因子

新生児医療関連のメーリングリストでの質問票とガイドライン策定委員会により策定されたクリニカル・クエスチョン(CQ)に基づき、2名の医学図書館司書により Medline、EMBASE、Chochrane Database、医学中央雑誌の医療系文献データベースを使用して網羅的に検索した。検索の結果 217 編の研究がヒットし、そのうち、162 編の研究を手配し、さらに論文の批判的吟味を行い、49 編の研究を採用した。

さまざまな制約の中での検討であったため、非介入因子(36 因子)は検討できなかった。介入因子の一部は質の高い研究がなかったため検討ができなかったものが 16 因子あった。最終的には 18 の危険因子について検討を行った。

下記に検索を試みた暴露因子を示す。検討できなかった暴露因子は網掛けで示した。

《検索した因子》 検討できなかった因子は網掛けで示す。

出生前因子(非介入因子)

多胎	喫煙	前期破水	子宮内感染
母体合併症	子宮内胎児発育遅延	切迫早産	絨毛膜羊膜炎
母体年齢	初産・経産	Apgar Score	院外出生

出生後因子(非介入因子)

出生時体重	貧血・多血	無呼吸発作	脳室内出血
在胎週数	高血糖・低血糖	気胸	壊死性腸炎
性別	電解質異常	一過性多呼吸	経腸栄養の確立
新生児仮死	アシドーシス	呼吸窮迫症候群	腎不全
循環不全	気胸・エアリーク	肺出血	乏尿
感染	遷延性肺高血圧症	光線療法	甲状腺機能低下症

出生前因子(介入因子)

不妊治療	母体ステロイド	分娩様式	臍帯クランプ遅延
母体薬物投与(インダシン、硫酸マグネシウムなど)			

出生後因子(介入因子)

体重増加率	高頻度振動換気	気管支拡張薬	GI療法
血管作動薬	持続的強制換気法	一酸化窒素吸入	アルブミン補充
利尿薬	従量式換気法	出生後ステロイド	輸血
水分過剰投与	permissive hypercapnia	甲状腺ホルモン補充	エリスロポエチン製剤
インダシン予防投与	持続陽圧換気法	鎮静薬	早期授乳
交換輸血	早期抜管	重炭酸塩	脂肪投与
動脈血酸素分圧	酸素	グルコン酸カルシウム	光線療法
サーファクタント			

危険因子の科学的根拠のまとめ

[1] 出生前ステロイド投与

【科学的根拠の詳細】

出生前ステロイド投与に関する論文は RCT3 編であった。

Amorim, M. M.ら(1999)の研究では、重症子癩症の母体で、在胎 26–34 週で出生した児を対象とし、各群は 100 名ずつで検討した。プラセボ投与群に比べるとコルチコステロイド投与による PDA の発症は RR 0.27、95%CI 0.08–0.95、NNH 12.5、95%CI 6.673–98.509 であった。

Eronen, M.ら(1993)の研究では、在胎 24 週から 31.9 週の切迫徴候があり、子宮収縮と子宮頸部変化(軟化、開大、頸管長 2–5cm)あるいは子癩前症が認められるものを対象に、デキサメサゾン投与群(28 名)とプラセボ群(29 名)での比較で、投与群はプラセボ群に比べ、有意に出生在胎週数が若く、出生体重も小さく、2 群間の背景に有意差があった。在胎 30 週以下では投与群(17 名)とプラセボ群(11 名)で PDA の発症は RR 0.64, 95%CI 0.455–0.919, $p=0.028$, NNH 2.833, 95%CI 1.724–7.951 であった。そのうち、無治療の症例は 0vs9%(死亡症例)、インドメタシン投与症例は RR 1.22, 95%CI 0.93–1.62、インダシン投与および結紮術症例は 0vs9%であった。在胎 30.1 週から 34.9 週では投与群(11 名)とプラセボ群(18 名)で PDA 発症は RR 0.55, 95%CI 0.13–2.24 で有意差なく、そのうち、インダシン投与症例は RR 0.82, 95%CI 0.26–2.64、結紮術症例はいずれの群でもいなかった。

Morales, W. J. ら(1989)の研究では、妊娠 26–34 週の単胎で、前期破水を合併した妊婦を対象に無投与群(group I)、コルチコステロイドの投与群(group II)、抗生剤投与群(group III)、抗生剤およびコルチコステロイド投与群(group IV)に分けて比較検討した。対象症例は 165 名で、コルチコステロイドの投与の有無で比較すると、PDA の発症は投与群(group II+IV)と非投与群(group I+III)では RR 0.32, 95%CI 0.121–0.848 ($p<0.05$), NNH 8.196, 95%CI 4.541–42.006 であり、group 別での比較では、group I、II、III、IV では 17 vs 3 vs 19 vs 9%で有意差はなかった。

【科学的根拠のまとめ】

いずれの研究でも出生前ステロイド投与は PDA の発症率を有意に減少させる結果ではあったが、採用文献が少ないこと、1989–1999 年と研究年数が古いこと、サンプルサイズが小さいことを考慮すると、科学的根拠としては不十分である。

【科学的根拠から推奨へ】

グルココルチコイドはプロスタグランジン合成の阻害、動脈管の筋層のプロスタグランジン E2 の感受性低下させ、動脈管を閉鎖させる作用があるといわれている。今

回の検討では出生前母体ステロイド投与によって PDA の発症は減少させることが示唆された。

【文献】

1) Amorim, M. M., Santos, L. C. and Faundes, A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 1999;180(5):1283-8

2) Eronen, M., Kari, A., Pesonen, E. and Hallman, M. The effect of antenatal dexamethasone administration on the fetal and neonatal ductus arteriosus. A randomized double-blind study. American journal of diseases of children, 1993; 147(2):187-92

3) Morales, W. J., Angel, J. L., O'Brien, W. F. and Knuppel, R. A. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. Obstet.Gynecol.1898;73(5Pt1):721-6

[2] 臍帯の遅延クランプ

【科学的根拠の詳細】

臍帯クランプについては RCT1 編で検討した。対象は出生体重 501～1250g、在胎期間 24 週以上 29 週未満の早産児 32 例で、臍帯クランプを遅延した群とそうでない群で PDA 発症の比較をすると、RR 0.67,95%CI 0.23-1.92 (p=0.44)であった。

【科学的根拠のまとめ】

臍帯クランプを遅延させることが未熟児動脈管開存症の発症に有意差を生じさせる、という科学的根拠は認められなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

臍帯クランプの遅延は循環血液量を増し、生後の循環動態の安定化が得られ、生後早期の貧血も回避できるという報告が散見されるが、PDA への影響について検討した研究は少ない。今回は観察研究を含めた検討ができておらず、サンプルサイズの小さい RCT1 編のみでの検討であることから、科学的根拠は不十分である。

【文献】

1) Ibrahim, H. M., Krouskop, R. W., Lewis, D. F. and Dhanireddy, R. Placental transfusion: umbilical cord clamping and preterm infants. J.Perinatol.2000;20(6):351-4

[3] サーファクタント投与

【科学的根拠のまとめ】

サーファクタント投与に関連する論文は全部で 14 編あり、systematic review が 8 編、またこれらの systematic review に含まれない RCT が 6 編だった。

《呼吸窮迫症候群の発症の有無に関わらないサーファクタント投与》

呼吸窮迫症候群の発症の有無にかかわらずサーファクタントを投与した論文は systematic review で 2 編、RCT が 3 編であった。

Soll R.F. (2000a)の systematic review では 1985-1991 年の米国(5編)、カナダ(3編)の RCT から、在胎 30 週未満の早産児、合計 988 名を抽出し、サーファクタントの投与による PDA の発症を無投与群に対し検討したところ PDA の発症率に差が出るという明らかな根拠は認められなかった。(typical RR 1.08、95%CI 0.94~1.24、typical RD 0.03、95%CI -0.03~0.09)

Soll R.F. (2000b)の systematic review では 1984-1992 年の米国(4 編)、カナダ(3 編)の RCT から、在胎 30 週未満の早産児、合計 1560 名を抽出し、サーファクタントの投与による PDA の発症を無投与群に対し検討したところ PDA の発症率に差が出るという明らかな根拠は認められなかった。(typical RR 1.11、95%CI 1.00~1.22、typical RD 0.05、95%CI 0.00~0.10)。

Stevenson Dら(1992)の研究では 1987-1989 年に米国 23 施設、500-699g の児 215 名に対しサーファクタントの投与による PDA の発症を無投与群に対し検討したところ PDA の発症率に差が出るという明らかな根拠は認められなかった。(53/109vs57/106 名で RR 1.085、95%CI 0.839-1.403)

Gortner, Lら (1992)の研究では 1987-1988 年にドイツの 7 施設、25~30 週の児 110 名に対しサーファクタントの投与による PDA の発症を無投与群に対し検討したところ 9/34vs14/35 名、RR 0.662 95%CI 0.331~1.322 と有意差を認めなかった。

Corbet, A. Jら (1991)の研究では 1986-1988 年に米国 1 施設、700-1350g の児 208 名に対しサーファクタントの投与による PDA の発症を無投与群に対し検討したところ 97/109vs93/109 名で p=0.167 で有意差を認めなかった。(RR 1.043 95%CI 0.942~1.155)

《呼吸窮迫症候群の児のみを対象にサーファクタントを投与》

呼吸窮迫症候群の児のみを対象にサーファクタントを投与した論文は systematic review で 5 編、RCT が 4 編であった。そのうちサーファクタントの投与の有無による PDA 発症の差を検討できる研究は systematic review で 2 編、RCT が 4 編であり、サーファクタントの投与方法による PDA 発症の差について検討できる研究は systematic

review で3編であった。

Soll R.F. (2000c)の systematic review では 1991-1995 年の米国/カナダ共同(2 編)、カナダの多施設(2 編)、米国の 1 施設の RCT から、呼吸窮迫症候群の児、合計 2328 名を抽出し、サーファクタントの投与による PDA の発症を無投与群に対し検討したところ RR 0.90(95%CI:0.84~0.97)、RD -0.06(95%CI:-0.10~-0.02)であり未熟児動脈管開存症を減少させた(NNT 16.67)。同論文内で脳室内出血・新生児死亡率の危険性の減少など他の症状の改善も認めたと記載されており、呼吸窮迫症候群に対する合成サーファクタント投与は有用と考えられる。

Hennes, H (1991)らの同質性の低い(Cochran's Q テストで $Q=13.58$ ($p=0.03$)) systematic review では 1975 年-1989 年の米国(4 論文)、英国(1 論文)、カナダ(1 論文)、ヨーロッパ各国(1 論文)の計 7 つの RCT から、呼吸窮迫症候群の児、合計 540 名を抽出し、サーファクタントの投与による PDA の発症を無投与群に対し検討したところ PDA の発症率はリスク差 0.073、95%CI(-0.06~0.2)であり PDA の発症率に差が出るという明らかな根拠は認められなかった。

ランダム化比較検討試験では Fujiwara, T ら(1990)の日本での多施設研究の 100 例、Reller M D ら(1990)のアメリカの 36 例、Horbor J D ら(1989)のアメリカでの多施設研究の 159 名、Heldt G P ら(1989)のアメリカでの 1 施設でのランダム化比較検討試験では、在胎 24~29 週、出生体重 450-1580g の児 61 例において、サーファクタントの投与により PDA の発症率に差が出るという明らかな根拠は認められなかった。(Fujiwara; 出生体重 750-1749g: 46vs37%, RR 1.253 95%CI 0.78~2.013, 出生体重 750-1249g: 50vs36% RR 1.375 95%CI 0.695~2.721。Reller ; PDA による心雑音 13/22(50%) vs 4/14(29%), RR 2.068, 95%CI 0.842~5.078、インドメタシン治療 10/22(43%) vs 6/14 (45%), RR 1.061, 95%CI 0.497~2.265、早期閉鎖 9/17(53%) vs 6/12 (50%), RR 1.059, 95%CI 0.514~2.179。Horbor 39/80 (49%) vs 32/76 (42%), RR 1.158, 95%CI 0.819~1.637、Heldt; 41/49 (83.7%) vs 6/12 (50%), RR 1.673, 95%CI 0.938~2.986)

Stevens ら(2004)の systematic review では 37 週未満の呼吸窮迫症候群の発症児または 32 週未満の呼吸窮迫症候群発症リスクの高い児に対し、早期サーファクタントを行い短期間の人工呼吸管理を行った場合と、選択的にサーファクタント投与を行った後も人工呼吸管理を継続した場合を自然抽出、合成に関係なく比較検討した。1994-2004 年に発行された米国/カナダ共同(1 編)、米国(1 編)、デンマーク/スウェーデン共同(1 編)の 4 編の研究を採用。計 250 症例で早期投与・早期抜管群(生後 15 分以内にサーファクタント投与を行い、1 時間以内に抜管、nasal CPAP に移行した場合)と、選択的投与・挿管継続群(サーファクタントが必要と判断・投与された症例で、

投与後も1時間以上人工呼吸管理を行った場合)で全体ではPDAの発症率に差が出るという明らかな根拠は認められなかった(人工呼吸管理継続群に対する早期サーファクタント投与・早期抜管群の動脈管開存症の発症:RR 1.52(95%CI:0.90~2.57)、RD 0.08(95%CI:-0.02~0.17))。但し、必要としたFiO₂で層別化すると、FiO₂が0.45以下の場合RR 0.73(95%CI:0.3~1.78)、RD -0.10(95%CI:-0.35~0.15)、FiO₂が0.45より高い時のRRは2.15(95%CI:1.09~4.23)、RD 0.12(95%CI:0.02~0.22)とFiO₂高値が必要な症例では、早期サーファクタント投与・早期抜管とするよりも、継続した人工呼吸管理がPDA発症のリスクを減少させた(NNH 8.33)。

Yost,Cら(2000)のsystematic reviewで呼吸窮迫症候群の発症リスクの高い児に対し、サーファクタントの予防投与と呼吸窮迫症候群を発症した場合の選択的投与を比較した。1992-1998年に発行された米国、英国、ドイツ、日本の4つのランダム化比較検討試験を採用しており、生後2時間以内に呼吸窮迫症候群の早産児に3469人において、合成、および自然抽出サーファクタント各々、また両者を併せた場合サーファクタントを予防投与してもPDAの発症率に差が出るという明らかな根拠は認められなかった。(合成サーファクタント:3120人、2つのRCT RR1.20、95%CI 0.91~1.14 自然抽出サーファクタント:349人、2つのRCT RR 1.17、95%CI 0.78~1.76。両サーファクタント:3469人、4つのRCT RR 1.03、95%CI 0.92~1.15、typical RD 0.01、95%CI -0.02~0.02)

Soll R Fら(2000d)はsystematic reviewで呼吸窮迫症候群の発症児に対し、サーファクタントを複数回投与と単数回投与との効果の比較を検討した。1990-1992年に発行されたドイツの多施設、カナダの単一施設での2つのランダム化比較検討試験を採用しており、呼吸窮迫症候群の早産児に394人において、サーファクタントの複数回投与と単数回投与ではPDAの発症率に差がでるという根拠は認められなかった。(RR 1.12、95%CI 0.93~1.36)

Soll R.F. (2001)のsystematic reviewでは1991-1996年の米国、英国、イタリア、オランダ、フランスのRCTから、在胎24~30週の早産児、合計2515名を抽出し、呼吸窮迫症候群の発症の有無にかかわらずサーファクタントを予防投与した児のPDAの発症を、呼吸窮迫症候群を発症した児に選択的に投与した群に対し検討したところサーファクタントの予防投与と選択的投与ではPDAの発症率に差がでるという根拠は認められなかった。(typical RR 0.96、95%CI 0.85~1.09、typical RD -0.01、95%CI -0.04~0.02)

【科学的根拠のまとめ】

症例を呼吸窮迫症候群の児に限った場合のサーファクタント投与は PDA を減少させるが、呼吸窮迫症候群の発症の有無に関わらないサーファクタントの予防投与は無投与群と比べ PDA の発症率に差が出るという強い科学的根拠は認められなかった。またサーファクタント投与後の早期抜管は特に高濃度酸素($FiO_2 > 0.45$)を要する症例では PDA を増悪させた。

【科学的根拠から推奨へ】

サーファクタント投与により PDA を増悪させる根拠はなく、むしろ呼吸窮迫症候群の児のサーファクタント投与は PDA を減少させ、サーファクタント投与後の早期抜管は特に高濃度酸素($FiO_2 > 0.45$)を要する症例では PDA を増悪させることからサーファクタント投与による適切な治療が必要と考えられる。

【文献】

- 1) Stevens, T. P., Blennow, M. and Soll, R. F. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2004 ; (3) : CD003063.
- 2) Soll, R. F. and Morley, C. J. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2001 ; (2) : CD000510.
- 3) Yost, C. C. and Soll, R. F. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2000 ; (2) : CD001456
- 4) Soll, R. F. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2000a ; (2) : CD000511.
- 5) Soll, R. F. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2000b ; (2) : CD001079.
- 6) Soll, R. F. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2000c ; (2) : CD001149
- 7) Soll, R. F. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2000d ; (2) : CD000141.
- 8) Gortner, L., Bartmann, P., Pohlandt, F., et al. Early treatment of respiratory distress syndrome with bovine surfactant in very preterm infants: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatr.Pulmonol.* 1992 ; 14 : 4-9.

- 9) Stevenson, D., Walther, F., Long, W., et al. Controlled trial of a single dose of synthetic surfactant at birth in premature infants weighing 500 to 699 grams. The American Exosurf Neonatal Study Group I. The Journal of pediatrics 1992 ; 120 : S3-S12
- 10) Corbet, A. J., Long, W. A., Murphy, D. J., et al. Reduced mortality in small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant. J.Paediatr.Child Health 1991 ; 27 : 245-249.
- 11) Hennes, H. M., Lee, M. B., Rimm, A. A., et al. Surfactant replacement therapy in respiratory distress syndrome. Meta-analysis of clinical trials of single-dose surfactant extracts. Am.J.Dis.Child 1991 ; 145 : 102-104.
- 12) Fujiwara, T., Konishi, M., Chida, S., et al. Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: final analysis of a multicenter, double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. The Surfactant-TA Study Group. Pediatrics 1990 ; 86 : 753-764.
- 13) Horbar, J. D., Soll, R. F., Sutherland, J. M., et al. A multicenter randomized, placebo-controlled trial of surfactant therapy for respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 1989 ; 320 : 959-965.
- 14) Heldt, G. P., Pesonen, E., Merritt, T. A., Elias, W., et al. Closure of the ductus arteriosus and mechanics of breathing in preterm infants after surfactant replacement therapy. Pediatric research 1989 ; 25 : 305-310.
- 15) Reller, M. D., Buffkin, D. C., Colasurdo, M. A., et al. Ductal patency in neonates with respiratory distress syndrome. A randomized surfactant trial. American journal of diseases of children 1991 ; 145 : 1017-1020.

[4] 高頻度振動換気法(HFO)

【科学的根拠の詳細】

HFO と間欠的陽圧換気(CMV)の比較した RCT3 編で検討を行った。

Van,Reempts P.ら(2003)の研究では呼吸窮迫症候群を呈する在胎 32 週未満の児(計 300 名)を対象に、生後早期からの HFO と CMV で比較すると PDA の発症率は OR 1.1(CI 0.97,1.26), $p=0.1$ という結果であった。

Keszler,M.ら(1991)の研究では出生体重 750g 以上の早産の間質性肺気腫の児(計 144 名)を対象にしたもので、HFO と CMV で比較すると PDA の発生率は RR 1.135, 95%CI 0.524-2.457 ($p=0.93$)という結果であった。

Gestmann,D.R.ら(1996)の呼吸窮迫症候群の早産児(在胎<35 週、計 91 名)を対象

にした研究では、HFO と CMV で比較すると PDA 発症率は RR 1.124, 95%CI 0.700-1.807 であった。

【科学的根拠のまとめ】

早産児に対する生後早期からの高頻度振動換気法での呼吸管理が、PDA の発症率に差を生じさせるという根拠は認められなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

生後早期からの高頻度振動換気法は、換気条件によっては循環に影響を与えることは知られているが、動脈管に対する直接の影響は明らかではない。また、盲検化ができない比較検討であり、サンプルサイズも小さいことから、科学的根拠は不十分である。

【文献】

- 1) Van, Reempts P., Borstlap, C., Laroche, S. and Van der Auwera, J. C. Early use of high frequency ventilation in the premature neonate. Eur.J.Pediatr.,2003;162(4):216-226.
- 2) Keszler, M., Donn, S. M., Bucciarelli, R. L., Alverson, D. C., Hart, M., Lunyong, V., Modanlou, H. D., Noguchi, A., Pearlman, S. A., Puri, A. , et al. Multicenter controlled trial comparing high-frequency jet ventilation and conventional mechanical ventilation in newborn infants with pulmonary interstitial emphysema. J.Pediatr.,1991;119(1)Pt 1:85-93.
- 3) Gerstmann, D. R., Minton, S. D., Stoddard, R. A., Meredith, K. S., Monaco, F., Bertrand, J. M., Battisti, O., Langhendries, J. P., Francois, A. and Clark, R. H. The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome, Gerstmann, D. R. Pediatrics, 1996;98(6)Pt 1: 1044-1057

[5] 持続的強制換気法

【科学的根拠の詳細】

持続的強制換気 (Conventional intermittent mandatory ventilation; CMV) と同期的間欠的強制換気 (Synchronized intermittent mandatory ventilation; SIMV) の 2 つの呼吸管理法と PDA の発症に関して下記の 1 つの RCT について検討した。

Bernstein G ら (1996) の検討では、人工呼吸管理を受けた出生体重 500g 以上の新生児 327 例 (1000g 未満: 90 例, 1000~1499g: 92 例, 1500~2000g: 52 例, 2001g 以

上: 93 例)を対象に、CMV で管理した群と SIMV で管理した群に分け、CMV 群をコントロールとして SIMV による呼吸管理が PDA の発症率に与える影響について検討した。その結果、インドメタシン治療を要した PDA の発症率は 1000g 未満で CMV 群 69%、SIMV 群 62% (リスク比: 0.903, 95%CI:0.669~1.220), 1000~1499g で CMV 群 55%, SIMV 群 52% (リスク比: 0.955, 95%CI:0.651~1.400), 1500~2000g で CMV 群 5%, SIMV 群 9% (リスク比: 1.667, 95%CI:0.646~4.302), 2001g 以上で CMV 群 2%, SIMV 群 4% (リスク比: 1.957, 95%CI:0.184~20.852)、全体で CMV 群 38%, SIMV 群 38% (リスク比: 1.005, 95%CI:0.763~1.324)で、全ての体重層で両群間において動脈管の発症率に有意差を認めなかった。

【科学的根拠のまとめ】

CMV と SIMV による呼吸管理を比較し PDA の発症率に有意差は認められず、SIMV で呼吸管理を行うことによって PDA の発症率に有意差を認めるという科学的根拠は認められなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

SIMV による呼吸管理の PDA への生理的影響は明らかではなく、PDA の発症率に影響するという科学的根拠は認められなかった。

【文献】

1) Bernstein G, Mannino FL, Heldt GP, Callahan JD, Bull DH, Sola A, Ariagno RL, Hoffman GL, Frantz ID, Troche BI, Roberts JL, Dela Cruz TV, Costa E. Randomized multicenter trial comparing synchronized and conventional intermittent mandatory ventilation in neonates. J. Pediatr 1996; 128: 453-463

[6] 従量式換気法)

【科学的根拠の詳細】

MacCallion N ら(2005)の Cochrane システマティック・レビューでは、1997 年に報告されたアメリカとポーランドの RCT(各 1 編)、2004 年に報告されたイタリアの RCT(1 編)、以上 3 つの RCT から人工呼吸管理を要した新生児 160 例を抽出し、従量式換気法で管理した群と従量式換気法で管理した群に分け、従量式換気法をコントロールとして、従量式換気法が PDA の発症率に与える影響について検討した。その結果、リスク比(typical RR) 0.83 (95%CI: 0.61~1.14)で、統計学的有意差を認めなかった。

【科学的根拠のまとめ】

従来の従圧式換気法と従量式換気法を比較し PDA の発症率に有意差は認められず、従量式換気法で呼吸管理を行うことによって PDA の発症率に有意差を生じさせるという科学的根拠は認められなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

従量式換気法が従来の従圧式換気法と比較して PDA の発症に及ぼす影響は明らかではなく、PDA の発症率に影響するという科学的根拠は認められなかった。

【文献】

1) MacGillion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate (review). Cochrane Database Systematic Review, 2005; Number 3, pages CD003666.

[7] 一酸化窒素(NO)吸入療法

【科学的根拠の詳細】

NO 吸入療法に関する論文は RCT1 編のみであった。

Hascoet, J. M.ら(2005)は在胎 32 週未満の 860 名を対象とし、全例人工換気を施行し、サーファクタント投与を行っており、生後 6-48 時間に低酸素性呼吸不全が認められた児であった。NO 吸入群とコントロール群で比較した研究である。NO 吸入量は 5-10ppm とし、NO 吸入群での PDA の発症は RR 0.92, 95%CI 0.77-1.10 と有意差は認められなかった。

【科学的根拠のまとめ】

一酸化窒素吸入療法が PDA の発症に差を生じさせるという根拠は認められなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

動脈管の開存維持は、在胎 24 週頃までは一酸化窒素の作用が強く、早産児における一酸化窒素の PDA への影響は興味深いところである。ただし、今回は RCT1 編のみでの検討であり、一酸化窒素が動脈管に作用するか否かの科学的根拠としては不十分である。

【文献】

1) Hascoet, J. M., Fresson, J., Claris, O., Hamon, I., Lombet, J., Liska, A., Cantagrel, S.,

Al, Hosri J., Thiriez, G., Valdes, V., Vittu, G., EgretEAU, L., Henrot, A., Buchweiller, M. C. and Onody, P. The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants. J.Pediatr. 2005;146(3):318-323.

[8] 持続的陽圧換気 (DPAP、N-CPAP)

【科学的根拠の詳細】

N-CPAP(nasal-continuous positive airway pressure)に関する研究は RCT1 編のみであった。

対象は在胎 24-32 週で呼吸窮迫症候群あるいは未熟肺で人工換気を要した児計 58 例で、抜管後に呼吸状態が悪化した群(レスキュー群)と抜管直後から N-CPAP を装着する群(ウィーニング群)とで比較検討した場合、PDA の発症率は RR 0.090, 95%CI 0.66-1.25(p=0.8)であった。

【科学的根拠のまとめ】

抜管後の N-CPAP 装着のタイミングによって PDA の発症率に差がでるとい科学根拠は認められなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

PDA に対する持続的陽圧換気の影響は、その生物学的作用が明らかではない。抜管後の持続的陽圧換気の有無といった検討がなされていないこと、サンプルサイズの小さな古い研究でしか検討ができなかったことから、科学的根拠は不十分である。

【文献】

1) Robertson, N. J. and Hamilton, P. A. Randomised trial of elective continuous positive airway pressure (CPAP) compared with rescue CPAP after extubation. Arch.Dis.Child Fetal Neonatal Ed,1998;79(1):F58-F60.

[9] Permissive Hypercapnia

【科学的根拠の詳細】

Permissive hypercapnia に準じた呼吸管理と動脈管開存症の発症に関して、下記の 1 編の RCT について検討した。

Mariani G ら(1999)の検討では、呼吸窮迫症候群の治療のため人工呼吸管理、サーファクタント療法を施行された出生体重 601~1250g の極低出生体重児 49 例を対象と

し、動脈血ガス分析にて PaCO₂ 45～55mmHg かつ pH \geq 7.20 となるように人工呼吸管理した permissive hypercapnia 群と、同じく PaO₂ 35～45mmHg かつ pH \geq 7.25 で管理したコントロール群に分け、permissive hypercapnia に準じた呼吸管理が PDA の発症率に与える影響について検討した。その結果、PDA の発症率は permissive hypercapnia 群 0%、コントロール群 12.0%で、両群間に有意差を認めなかった (p=0.23)。

【科学的根拠のまとめ】

PDA の発症率に有意差は認められず、permissive hypercapnia に準じて呼吸管理することによって PDA の発症率に有意差を認めるという科学的根拠は認められなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

Permissive hypercapnia に準じた呼吸管理の PDA への生理学的影響は明らかではなく、PDA の発症率に影響するという科学的根拠は認められなかった。

【文献】

1) Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: 1082–1088

[10] 出生後ステロイド投与

【科学的根拠の詳細】

出生後ステロイド投与は Cochrane systematic review² 編、メタ解析 1 編、RCT5 編の計 8 編で検討した。

《ステロイドの吸入と全身投与》

Shah, S. S.ら(2003)のシステマティック・レビューでは採用論文は1編のみで、ヨーロッパの国々で 1994 年 2 月から 1998 年 12 月までに登録された出生体重 1500g 以下あるいは在胎 32 週以下の人工換気をしている児(計 278 名)を対象に、慢性肺疾患の予防を目的に、吸入ステロイド投与および全身ステロイド投与とで比較した。吸入ステロイド群ではブデソニド 400mcg/kg を 1 日 2 回、12 日間、全身ステロイド投与群ではデキサメサゾン 0.5mg/kg/日を 1 日 2 回、静脈注射あるいは内服投与で開始し、3 日間ずつ漸減し、計 12 日間投与施行。いずれも生後 72 時間以内に開始とした。全身投与群と比べると吸入ステロイド群では、PDA の発症率は RR 1.64, 95% CI 1.23–2.17; RD 0.21, 95% CI 0.10–0.33), NNH 5, 95%CI 3–10 と吸入ステロイド群で PDA

が有意に増加する結果であった。

Fok TFら(1999)の研究は呼吸窮迫症候群を呈する早産児に対するコルチコステロイドの早期吸入の RCT であり、対象は在胎 32 週以下、出生体重 1.5kg 以下、人工換気を要する児で全症例サーファクタント投与を施行している。投与群では fluticasone を 2puff(250mcg/puff)の吸入を 12 時間毎に 2 週間施行。初回投与は生後 24 時間とした。コントロール群ではプラセボで行った。投与群(27 名)、コントロール群(26 名)の 2 群間で背景に有意差は認められず。PDA の治療率は 17/27 vs 20/26 名で、OR 0.51, 95%CI 0.13-1.97, $p=0.142$ であった。インドメタシン投与は 13/27 vs 19/26 名で、OR 0.34, 95%CI 0.09-1.24, $p=0.116$ であった。外科的結紮術施行例は 4/27 vs 1/26 名で、OR 4.35, 95%CI 0.38-222.5, $p=0.351$ であった。いずれの結果も fluticasone 早期吸入によって PDA の発症に差が生じるという結果ではなかった。

《全身投与とプラセボあるいは無投与での比較》

Halliday, H. L.ら(2003)のシステマティック・レビューでは人工換気を要している在胎 34 週未満、出生体重 2000g 未満を対象とした計 1024 症例からなる 17 編の研究でメタ解析した。解析した研究は 1990-2002 年に発行されたもので、研究された国は米国(10 編)、英国(2 編)、イタリア・ドイツ・イスラエル・チリ・インド(1 編ずつ)でいずれも病院規模の施設で多施設研究は 8 編であった。コルチコステロイド(デキサメサゾンあるいはハイドロコルチゾン)の早期投与とプラセボ投与あるいは無投与での比較では、早期投与群での未熟児動脈管開存症の発症は、RR 0.75, 95%CI 0.68-0.83, NNH 9.655, 95%CI 7.234-14.560 であったが、長期神経予後は悪化するという報告も多く、このため未熟児動脈管開存症の予防として、コルチコステロイドをルーチンで使用するということは奨められないと考えられた。

Arias Camison, J. M.(1999)らの研究では 5 編の論文をメタ解析しており、各論文は米国 3 編、独国 1 編、チリ(1 編)で論文の発行年は 1990-1998 年であった。研究の対象となったのは、慢性肺疾患予防目的で生後 15 日以内からデキサメサゾン投与の効果を検討している。対象は在胎 32 週未満、出生体重 2000g 未満の児を対象にした 5 編の RCT で 532 名で、PDA 発症はデキサメサゾン投与群で RR 0.73, 95%CI 0.40-1.10 であった。投与開始が生後 36 時間以内の研究(4 編)で検討すると、RR 0.61, 95%CI 0.42-0.88 であった。

Outi Peltoniemiら(2005)の RCT では、気管支肺異形成症(BPD)予防に対するハイドロコルチゾンの効果をプラセボ投与と比較検討した。出生体重 501-1250g の児で、在胎 23 ± 0 週から 31 ± 0 週未満で、生後 24 時間以内に人工換気を要した児 51 名を対象とした。治療を要した PDA 発症率は OR 0.21; 95%CI, 0.06-0.68, $p=0.01$, NNH 2.697, 95%CI 1.601-8.558 とハイドロコルチゾン群で有意に多く、インダシン治療に至った症例も有意に少なかった(OR 0.30; 95%CI 0.09-0.94, $p=0.04$, NNH 3.403, 95%CI

1.798-31.785)。しかし、消化管穿孔という重篤な合併症をきたす症例が多かったため、試験途中で中止した研究である。

Anttila, E.(2005)らの RCT では、気管支肺異形成症の予防目的として生後早期にデキサメサゾン投与の効果を出生体重 500~999g, 在胎期間 \leq 31.0 週, 出生 4 時間後までに人工換気や酸素投与を要する児 111 名で検討した。PDA の発症はプラセボ群と比較してデキサメサゾン群で RR 0.80, 95%CI 0.54-1.20, $p=0.32$ であった。本研究は他研究の神経発達予後への悪影響の報告により途中で中止となっている。

Watterberg, Kristi Lら(2004)の RCT では、低用量のヒドロコルチゾン投与によって、生後早期の副腎不全を予防することで、気管支肺異形成症(BPD)の発症率を改善させるかを検討した研究である。出生体重 500-999g の児で、生後 12-48 時間の登録時に人工換気を行っている児 360 名を対象と、プラセボ投与と比較検討した。ヒドロコルチゾン群で PDA 発症は OR 1.12, 95%CI(0.74-1.69)であり、出生体重や施設などの交絡因子を調整すると、OR 1.02, 95%CI (0.63-1.66)であった。

The Vermont Oxford Network Steroid Study Group(2001)の RCT では人工呼吸管理中の出生体重 501-1000g, 在胎 31 週未満の児 542 名を対象にデキサメサゾン投与とプラセボ投与の比較で、PDA 発症は RR 0.78, 95%CI 0.63-0.96, NNH 10.340, 95%CI 5.606-66.525、インダシン投与症例は、RR 0.74, 95%CI 0.64-0.86, NNH 5.856, 95%CI 3.954-11.282 と、デキサメサゾン投与は PDA 発症を有意に減少させたが、消化管合併症が多い結果であった。

P. Morales ら(1998)の RCT では、呼吸窮迫症候群でサーファクタント投与を行った人工換気中の生後 12 時間以内の児 30 名で、プラセボ群に比し、デキサメサゾン群で PDA の発症は OR 0.21, 95%CI(0.04-1.05), $p<0.05$, NNH 2.797, 95%CI 1.460-33.262 であった。本研究では副腎機能に関係なく試験し、母体ステロイド投与についての検討がなされていなかったため、検討が不十分と思われる。

【科学的根拠のまとめ】

出生後のステロイド投与については、全身投与では PDA の発症に差を出すかどうかの結果は一定でなく、長期神経学的予後を考慮すると推奨できる治療ではない。一方、吸入ステロイドは PDA 発症率を増加させる可能性も否定できないが、結果は一定しないため、科学的根拠としては不十分である。

【科学的根拠から推奨へ】

グルココルチコイドは、プロスタグランジン合成の阻害、動脈管の筋層のプロスタグランジン E2 の感受性低下させ、動脈管を閉鎖させる作用があると考えられている。今回の検討では、いずれも気管支肺異形成症や副腎不全予防のためのステロイド投与であり、8 編の研究 5 編でグルココルチコイド投与によって PDA の発症が有意に

減少した。しかし、全身ステロイド投与については消化管の副作用や神経学的予後への悪影響によって試験を中止されていたものがあること、吸入ステロイドについては PDA に対する影響が一定ではないことから、科学的根拠としての扱いに注意が必要である。

【文献】

- 1) Shah, S. S., Ohlsson, A., Halliday, H. and Shah, V. S. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2003; number 1, pages CD002058.
- 2) Fok TF, Lam K, Dolovich M, Ng PC, Wong W, Cheung KL, So KW. Randomised controlled study of early use of inhaled corticosteroid in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999 May;80(3):F203-8.
- 3) Halliday, H. L., Ehrenkranz, R. A. and Doyle, L. W. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, 2003; number 1, pages CD001146.
- 4) Arias Camison, J. M., Lau, J., Cole, C. H. and Frantz, I. D. Meta-analysis of dexamethasone therapy started in the first 15 days of life for prevention of chronic lung disease in premature infants (Structured abstract). *Pediatric Pulmonology*, 1999;28(3):167-174
- 5) Peltoniemi, Outi, Kari, M. Anneli, Heinonen, Kirsti, Saarela, Timo, Nikolajev, Kari, Andersson, Sture, Voutilainen, Raimo and Hallman, Mikko. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *J Pediatr*,2005;146(5):632-637.
- 6) Anttila, E., Peltoniemi, O., Haumont, D., Herting, E., Ter Horst, H., Heinonen, K., Kero, P., Nykanen, P., Oetomo, S. B. and Hallman, M. Early neonatal dexamethasone treatment for prevention of bronchopulmonary dysplasia. Randomised trial and meta-analysis evaluating the duration of dexamethasone therapy. *European Journal of Pediatrics Eur.J.Pediatr.*2005; 164(8): 472-481.
- 7) Watterberg, Kristi L, Gerdes, Jeffrey S, Cole, Cynthia H, Aucott, Susan W, Thilo, Elizabeth H, Mammel, Mark C, Couser, Robert J, Garland, Jeffery S, Rozycki, Henry J, Leach, Corinne L, Backstrom, Conra and Shaffer, Michele L. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics*, 2004;114(6):1649-1657.
- 8) Group, Vermont Oxford Network Steroid Study. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease. *Pediatrics*, 2001;108(3):741-748.

9) Morales, P., Rastogi, A., Bez, M. L., Akintorin, S. M., Pyati, S., Andes, S. M. and Pildes, R. S. Effect of dexamethasone therapy on the neonatal ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol*, 1998;19(3):225-229.

[11] 甲状腺ホルモン補充

【科学的根拠の詳細】

甲状腺ホルモン補充に関する研究は Cochrane systematic review³ 編であった。

《一過性甲状腺機能低下症に対する甲状腺ホルモンの補充》

Osborn D.A.ら(2007)のシステマティック・レビューでは米国の Chowdhry(1984)の研究、1編しか採用しておらず、出生体重 1250g 以下で在胎 25-28 週での早産児(計 23 名)の一過性甲状腺機能低下症に対して甲状腺ホルモンを補充した群とプラセボ群で比較した。治療群では日齢 15 よりサイロキシン 10mcg/kg/日の筋肉注射を約 7 週間投与し、1 週間後に血清 T4 の上昇が認められない場合は 15mcg/kg/日に増量した。治療群における PDA の発症は RR 0.62、95%CI 0.25-1.56 と差を認めない結果であった。

《呼吸窮迫症候群に対する甲状腺ホルモンの補充》

在胎 32 週未満の呼吸窮迫症候群の児(計 23 名)への甲状腺ホルモン投与の有無での比較検討をシステマティック・レビューした Osborn D.A.ら(2007)の研究もスイスの Amato(1989)の研究 1 編の研究しか採用していない。投与群では日齢 1 から L-triiodothyronine 50mcg/kg/日を 1 日 2 回 2 日間静脈注射した。投与群における PDA の発症は RR 1.14、95%CI 0.50-2.61 であった。

《予防的甲状腺ホルモンの補充》

Osborn D.A.ら(2007)のシステマティック・レビューでは 3 編の RCT をシステマティック・レビューしており、米国(2000 年発行)、オランダおよびベルギー(1997 年発行)の研究を採用していた。対象は在胎 32 週未満の早産児(計 287 名)とした。甲状腺ホルモンの予防的投与として、生後 12-48 時間以内より thyroxine 8-20mcg/kg/日の静脈内投与を行い、無投与あるいはプラセボ投与と比較検討した。予防投与群における PDA の発症は RR 0.71、95%CI 0.50-1.02 で明らかな有意差はなく、神経学的予後などの改善は得られないという結果であった。

【科学的根拠のまとめ】

早産児において、一過性甲状腺機能低下症や呼吸窮迫症候群に対する甲状腺ホ

ルモンの補充療法や、予防的な甲状腺ホルモンの補充によって PDA の発症率に差がでるとい科学的根拠は認められなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

動脈管への甲状腺ホルモンの作用は現在のところ明らかではない。システマティック・レビューで採用された研究はいずれも古い研究であり、一過性甲状腺機能低下症や呼吸窮迫症候群に対する甲状腺ホルモン補充や予防的甲状腺ホルモン補充によって PDA の発症に有意差は認められなかったため、PDA の発症に対する甲状腺ホルモンの影響としての科学的根拠は不十分である。

【文献】

- 1) Osborn, D. A. and Hunt, R. W. Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia. Cochrane.Database.Syst.Rev.2007;number 1, pages CD005945.
- 2) Osborn, D. A. and Hunt, R. W. Postnatal thyroid hormones for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane.Database.Syst.Rev.,2007; number 1, pages CD005946.
- 3) Osborn, D. A. and Hunt, R. W. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane.Database.Syst.Rev.,2007;number 1, pages CD005948.

[12] 血管作動薬

【科学的根拠の詳細】

血管作動薬に関しては Valverde,E.ら(2006)のRCT1 編のみであった。

出生体重 1500g 未満あるいは在胎 32 週未満の低血圧を呈した児(計 38 名)において、ドパミン群とエピネフリン群で比較検討した。ドパミンは 2.5-10 μ g/kg/min まで、エピネフリンは 0.125-0.5 μ g/kg/min まで必要に応じて漸増した。PDA の発症率は RR 2.222, 95%CI 0.649-7.610 と有意差はなかった。ただし、ドパミン投与とプラセボの比較検討はなされていなかった。

【科学的根拠のまとめ】

早産児の低血圧に対してドパミン投与群とエピネフリン投与群で比較すると、PDA の発症に差が出るという根拠は認められなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

ドパミンの動脈管への生物学的作用は現在のところ明らかではない。今回はドパミンとプラセボで比較検討はされておらず、血管作動薬自体の動脈管への影響は不明確であり、サンプルサイズも小さいため、科学的根拠は不十分である。

【文献】

1) Valverde, E., Pellicer, A., Madero, R., Elorza, D., Quero, J. and Cabanas, F. Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes. *Pediatrics*,2006;117(6): e1213-e1222.

[13] 利尿薬

【科学的根拠の詳細】

利尿薬について Cochrane systematic review 1 編のみで検討を行った。

Brion, L. P.(2008)のシステマティック・レビューでは日齢 5 以前の呼吸窮迫症候群の早産児に対する利尿薬投与の影響を調査した 5 編の RCT のメタ解析を行なった。メタ解析を行った研究は、米国、英国、イタリアといずれも先進国の単一施設で施行されたもので、論文発行年は 1983-2006 年であった。

Belik(1987)の研究では、生後 24 時間以内にフロセミド 1mg/kg 静注を開始し、12 時間毎に 4 回静注した群とプラセボ群で比較検討した。

Cattarelli(2006)の研究では、生後 24 時間以内にテオフィリン 1mg/kg/日を 3 日間静注した群とプラセボ群で比較検討した。

Green(1988)の研究では、フロセミドの予防投与群と頓用群で比較検討しており、予防投与群では生後 24 時間以内に 1mg/kg 投与を開始し、12 時間毎に 4 回投与した。頓用群では、浮腫・乏尿やうっ血性心不全が認められた場合に同量のフロセミドを投与した。総投与量は予防投与群と頓用群では、 $4.8 \pm 1.4\text{mg/kg}$ 、 $1.5 \pm 1.7\text{mg/kg}$ で $p < 0.001$ であった。

Yeh(1984)の研究では、生後 24 時間以内にフロセミド 1mg/kg 静注を開始し、24 時間毎に 3 回投与した群と、無投与群で比較検討した。

Green(1983)の研究では、フロセミドとクロロサイアザイドの頓用の比較検討で、利尿薬投与の適応は、利尿期に入らず、呼吸状態の改善が不十分なときに新生児科医により判断され、フロセミド(プロスタグランディン E2 産生刺激)を 1mg/kg 頓用する群と、クロロサイアザイド(プロスタグランディン E2 産生刺激しない)を 20mg/kg 頓用する群で比較検討した。利尿薬は日齢 2-4 に開始され、総投与量はフロセミド群では $3.8 \pm 4.3\text{mg/kg}$ 、クロロサイアザイド群では $96 \pm 70\text{mg/kg}$ であった。PDA の発症は出生体重とフロセミド投与量に関連があった。

《フロセミド頓用群とクロロサイアザイド頓用群での比較》

Green(1983)の症例数 66 名の単一研究で、対象は呼吸窮迫症候群で人工換気中の児で、出生体重が 2500g未満の児とした。フロセミド群における PDA 発症率は RR 1.44, 95%CI 1.14-4.44, NNH 3.30, 95%CI 12.677-1.897、研究期間を含めた酸素投与終了後のフォローアップまでの期間(平均 11.5ヵ月後)でPDAの発症率を比較すると、フロセミド投与群におけるPDAの発症率は RR 3.00, 95%CI 1.58-5.68, NNH 2.063, 95%CI 3.650-1.437 であった。

《ルーチンに利尿薬を投与する群と、プラセボ投与あるいは無投与あるいは利尿薬の頓用の群の比較》

(i)生後 24 時間以内では症例数 139 名の 3 つの研究(Belik(1987), Cattarelli(2006), Yeh(1984))でメタ解析すると、RR 0.86, 95%CI 0.50-1.48

(ii)生後 24 時間以降では症例数 69 名の 1 つの研究(Green(1983))で、RR 1.70, 95%CI 0.82-3.53

(iii)ループ利尿薬では症例数 161 名の 3 つの研究(Belik(1987), Green(1983), Yeh(1984))でメタ解析すると、RR 1.08, 95%CI 0.67-1.73

(iv)テオフィリンでは症例数 47 名の 1 つの研究(Cattarelli(2006))で、RR 1.25, 95%CI 0.44-3.54

(v)全体では症例数 208 名の 4 つの研究(Belik(1987), Cattarelli(2006), Green(1983), Yeh(1984))でメタ解析すると、RR 1.11, 95%CI 0.72-1.71

《ルーチンに利尿薬を投与する群と、プラセボ投与あるいは無投与の群での比較》

(i)生後 24 時間以内では症例数 139 名、3 つの研究(Belik(1987), Cattarelli(2006), Yeh(1984))でメタ解析すると、RR 0.86, 95%CI 0.50-1.48

(ii)ループ利尿薬では症例数 82 名で 2 つの研究(Belik(1987), Yeh(1984))でメタ解析すると、RR 0.72, 95%CI 0.38-1.38

(iii)テオフィリンでは症例数 37 名で 1 つの研究(Cattarelli(2006))で、RR 1.25, 95%CI 0.44-3.54

(iv)全体では症例数 139 名で3つの研究(Belik(1987), Cattarelli(2006), Yeh(1984))でメタ解析すると、RR 0.86, 95%CI 0.50-1.48

【科学的根拠のまとめ】

呼吸窮迫症候群の早産児に対して、フロセミドとクロロサイアザイド頓用の比較では、フロセミド投与が有意に PDA 発症を増加させる結果であった。

プラセボ投与あるいは無投与あるいは利尿薬内服と比較して、利尿剤のルーチン

投与によって PDA の発症率に差が出るという科学的根拠は認められなかった。

同様に、プラセボ投与あるいは無投与と比較して、利尿薬のルーチン投与によって PDA の発症率に差が出るという科学的根拠も認められなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

フロセミドは、腎臓においてプロスタグランジン E の産生を促進する可能性があり、動脈管の閉鎖を阻害する可能性があると考えられている。しかし、フロセミド投与の研究は、出生前ステロイド投与やサーファクタント投与、水分制限といった管理をする以前の古い年代の研究であり、また、メタ解析で採用されたすべての研究はサンプルサイズが小さく、単一施設による研究であるため、現在の日本の新生児医療のセッティングにおいて、フロセミドが PDA の発症の危険因子になるという科学的根拠は認められなかった。

【文献】

1) Brion, L. P. and Soll, R. F. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev., 2008; number 2, pages CD001454

[14] 水分過剰投与

【科学的根拠の詳細】

Bell EF ら(2008)の Cochrane システマティック・レビューでは、1980 年と 1982 年に報告されたアメリカの RCT(2 編)、1992 年に報告されたフィンランドの RCT(1 編)、2000 年に報告されたイギリスの RCT(1 編)、以上 4 つの RCT から早産児 526 例を抽出し、水分制限群とコントロール群に分け PDA の発症率を検討した。

Bell EF ら(1980)の検討では、出生体重 751-2000g の児 170 名を対象として、日齢 3 より low-volume 群(尿量、便中水分量、不感蒸泄量、その他の発育に必要な水分量の和から投与水分量を算出した群)と high-volume 群(low-volume 群 +20ml/kg/day の水分量を投与した群)に分けランダム化比較検討試験を行った。結果的に、両群の日齢 3 以降の平均水分投与量は、low-volume 群 122 ± 14 ml/kg/day, high-volume 群 168 ± 20 ml/kg/day となった。心雑音を認める PDA の発症率は、High-volume 群において有意に高く($p < 0.001$)、PDA が原因と考えられるうつ血性心不全の発症率についても High-volume 群において有意に高かった($p = 0.015$)。

Kavvadia V ら(2000)らの検討では、生後 6 時間以内に人工呼吸管理を要した出生体重 1500g 以下の児 168 名を対象として、水分制限群(日齢 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 の水分

投与量をそれぞれ 40, 60, 70, 90, 110, 130, 150ml/kg/day とした群)とコントロール群(日齢 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 の水分投与量をそれぞれ 70, 90, 110, 120, 140, 150, 150ml/kg/day とした群)にわけ、ランダム化比較検討試験を行った。その結果、インドメタシン投与、あるいは外科的手術の適応となった PDA の発症率は、restricted water intake 群 26%, liberal water intake 群 21%で統計学的に有意差を認めなかった。

Lorenz JM ら(1982)の検討では、出生体重 750-1500g の極低出生体重児 88 例を対象として、水分制限群(水分投与量を 65-70ml/kg/day から開始し日齢 5 までの水分投与量を 80ml/kg/day までに留め、最低体重が出生体重の 13-15%減となるように水分量を調節した群)とコントロール群(水分投与量を 80ml/kg/day から開始し日齢 5 の水分量を 140ml/kg/day まで許容し、最低体重が同様に 8-10%減となるように水分制限を行った群)に分けてランダム化比較検討試験を行った。その結果、両群間で PDA の発症率に有意差は認められなかった($p=0.45$)。

Tammla OKT ら(1992)らの検討では、出生体重 1751g 未満の児 100 例を対象として、水分制限群(日齢 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, それ以降の水分投与量をそれぞれ 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150ml/kg/day)とコントロール群(日齢 1, 2, 3, 4-7, それ以降の水分投与量をそれぞれ 80, 100, 120, 150, 200ml/kg/day)に分けてランダム化比較検討試験を行った。その結果、両群間で PDA の発症率に有意な差は認められなかった($p=0.125$)。

以上の 4 編の研究でメタ解析をした結果、水分制限群とコントロール群で、未熟児動脈管開存症の発症率のリスクは、リスク差 (typical RR) 0.52 (95%CI: 0.37~0.73), リスク差 (typical RD) -0.14 (95%CI: -0.21~-0.07)、治療必要数 (NNT) 7 (95%CI: 5~14)で、統計学的有意差を認めた。

【科学的根拠のまとめ】

水分制限により、統計学的有意差をもって PDA の発症率は低下した。しかし、Bell らのシステマティック・レビューにおける水分制限群の水分投与量は日本の標準的水分投与量に比べ同等あるいはわずかに少ない程度であり(開始水分投与量 40-65ml/kg/day)であり、コントロール群の投与水分量は日本の標準的投与水分量に比べ過量投与の傾向がある。

そのため、日本の新生児医療の現状と単純に比較することはできない。

【科学的根拠から推奨へ】

日本の新生児医療の現状を考慮した上で上記のシステマティック・レビューを考察

すると、水分の過量投与により PDA の発症率が高くなる可能性が示唆される。

【文献】

1) Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants (review). Cochrane Database Systematic Review. 2008; Number 1, pages CD000503.

[15] 脂肪投与

【科学的根拠の詳細】

脂肪投与についての研究は Cochrane systematic review の 1 編のみであった。

日齢 5 以内の在胎 37 週未満の計 204 例からなる 3 編の研究でメタ解析した。メタ解析した研究は、米国のもものが 2 編、英国のもものが 1 編でいずれも単一施設での研究で、論文発行年は 1988-1993 年であった。生後早期からの脂肪製剤の経静脈投与した群では日齢 5 以内から脂肪製剤を 0.5-3.0g/kg/日まで漸増した。早期投与群では早期非投与群に比べると、PDA の発症は typical RR 0.84 (95%CI 0.66~1.06)、typical RD -0.10 (95%CI -0.23~0.03) であった。

【科学的根拠のまとめ】

早産児に対する日齢 5 以内の脂肪製剤投与は、PDA の発症率に差をきたすといえる根拠は認められなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

脂肪投与の PDA に対する薬理学的作用は明らかでない。今回の検討では採用研究の 1 編のみであり、メタ解析した論文も 1988-1993 年と古く、栄養管理の変化も近年大きく変化してきていることより、脂肪投与と PDA の発症の関係についての科学的根拠は不十分である。

【文献】

1) Simmer, K. and Rao, S. C. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. Cochrane.Database.Syst.Rev.2005; number 2, pages CD005256.

[16] アルブミン補充

【科学的根拠の詳細】

早産児の低アルブミン血症に対してアルブミン補充をする研究は Cochrane

systematic review の 1 編のみで、メタ解析したのは RCT1 編のみで、Kanerek(1992) の米国における単一施設での研究であった。対象は呼吸窮迫症候群(RDS)で人工換気を要する児で、著明な低血圧、低アルブミン血症を呈する 12 症例で解析した。アルブミン補充量は血清アルブミン値 30g/L 以上に上昇するように計算された量を投与(最大量 1g/kg/日)とした。コントロール群は無投与とした。アルブミン補充による PDA の発症は RR 0.71、95%CI 0.31-1.63 であった。

【科学的根拠のまとめ】

呼吸窮迫症候群を罹患している早産児において、低血圧・低アルブミン血症に対するアルブミン補充は PDA 発症の危険因子といえる科学的根拠は認められなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

アルブミン製剤の動脈管に対する生物学的作用は明らかではない。採用された研究は 1992 年と古いものが 1 編のみで、サンプルサイズも小さく、早産児の低血圧・低アルブミン血症に対するアルブミン補充の動脈管への影響についての科学的根拠としては不十分である。

【文献】

1) Jardine, L. A., Jenkins-Manning, S. and Davies, M. W. Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants. Cochrane.Database.Syst.Rev.2004;number 3, pages CD004208.

[17] 光線療法

【科学的根拠の詳細】

光線療法について 2 編の RCT で検討した。

Rosenfeld, W.ら(1986)の研究では、対象が出生体重 539-1500g、在胎週数 26-32 週であり、呼吸窮迫症候群に対して人工換気中の児 74 名で、光線療法中に前胸部を遮光する群としない群で比較した。PDA の発症率は RR 0.51, 95%CI 0.29-0.88 (p=0.009)で男女差はなし。インダシン投与は RR 0.12, 95%CI 0.02-0.88 (p<0.08) 、外科的治療は 0 vs 2.6%(p=0.08)であった。

Travadi, J.ら(2006)の研究では在胎 29 週未満の児 54 名で、光線療法中に前胸部を遮光する群としない群で PDA の発症率を比較した。PDA 発症率は両群ともに光線療法後に低下し、低下の程度も同等であった(胸部遮蔽群 19 例→12 例, 対照群 21 例→13 例, 治療後アウトカムの群間比較 P=0.58)。光線療法開始後の PDA 発症率

は、遮蔽群で RR 0.92, 95%CI 0.51-1.364 で、インダシン投与は RR 1.00, 95%CI 0.526-1.90 で同等であった。本研究は、1年後に予定された中間解析にて、PDA 発症率および重症度の群間差を検出できる可能性は低いことが明らかとなったため、試験中止が推奨された。

【科学的根拠のまとめ】

採用した2つの研究で結果が異なり、今回の検討では光線療法が未熟児動脈管開存症の発症の危険因子になるか否かを科学的に言及することはできない。

【科学的根拠から推奨へ】

光線療法と動脈管の因果関係については、細胞膜やレセプターの観点やプロスタグランジン代謝の面から分析検討されてきたが、現在のところ光線療法によって動脈管の平滑筋を弛緩させる特異的な機序はまだ明らかになっていない。今回の検討では、一定の結果が得られず、サンプルサイズも小さかったことより、光線療法の動脈管への影響についての科学的根拠は不十分である。

【文献】

- 1) Sadhev, S., Brunot, V., Jhaveri, R., Zabaleta, I. and Evans, H. E. Phototherapy effect on the incidence of patent ductus arteriosus in premature infants: prevention with chest shielding. *Rosenfeld, W. Pediatrics*, 1986;78(1):10-14.
- 2) Travadi, J., Simmer, K., Ramsay, J., Doherty, D. and Hagan, R. Patent ductus arteriosus in extremely preterm infants receiving phototherapy: does shielding the chest make a difference? A randomized, controlled trial. *Acta paediatrica*, 2006;95(11):1418-23.

[18] 鎮静

【科学的根拠の詳細】

鎮静と PDA の発症に関して下記の 2 編の RCT について検討した。

Bhandari Vら(2005)の検討では、23週から32週に出生し生後72時間までに人工呼吸管理を受けた早産児898例を対象に、モルヒネ100 μ g/kgでボース投与し、その後持続投与を行った群とプラセボ群に分け、モルヒネによる鎮静がPDAの発症率に与える影響について検討した。その結果、PDAの発症率はモルヒネ群24.1%、プラセボ群23.0%で、両群間においてPDAの発症率に有意差はなかった($p=0.72$, リスク比:1.049, 95%CI:0.823~1.335)。またインドメタシン治療率についてもモルヒネ群

29.4%、プラセボ群 26.4%で有意差はなかった(p=0.31, リスク比:1.113, 95%CI: 0.901~1.375)。

Quinn Mら(1993)の検討では、在胎34週未満で出生し呼吸窮迫症候群の診断で人工呼吸管理を受けた早産児41例を対象に、モルヒネ100 μ g/kgでボース投与し、その後持続投与を行った群とプラセボ群に分け、モルヒネによる鎮静がPDAの発症率に与える影響について検討した。その結果、PDAの発症率はモルヒネ群19.0%、プラセボ群25.0%で、両群間に有意差を認めなかった(RR 0.762, 95%CI: 0.238~2.439)。

【科学的根拠のまとめ】

いずれの検討でもPDAの発症率に有意差は認められず、モルヒネによる鎮静によって動脈管開存症の発症率に有意差を認めるという科学的根拠は認められなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

呼吸管理を要する児のストレス軽減を目的としたオピオイド系麻薬鎮痛薬投与のPDAへの生理学的影響は明らかではなく、PDAの発症率に影響するという科学的根拠は認められなかった。

【文献】

- 1) Bhandari V, Bergqvist LL, Kronsberg SS, Barton BA, Anand KJ. Morphine administration and short-term pulmonary outcomes among ventilated preterm infants. *Pediatrics* 2005; 116(2): 352-359
- 2) Quin MW, Wild J, Dean HG, Hartley R, Rushforth JA, Puntis JW, Levene MI. Randomised double-blind controlled trial of effect of morphine on catecholamine concentrations in ventilated pre-term babies. *Lancet* 1993; 342: 324-327