

外部評価委員コメントとガイドライン作成グループからの回答

Contents

1. 外部評価委員：京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 クリティカルケア
看護学分野 西山知佳先生 2
2. 外部評価委員：東京女子医科大学八千代医療センター 新生児科 佐藤雅彦先生..... 6

1. 外部評価委員：京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 クリ

ティカルケア看護学分野 西山知佳先生

ガイドラインの作成にあたり多大なご尽力をいただきましたすべての先生方に、まずは御礼申し上げます。膨大な時間と労力を費やされたことと察しております。ありがとうございます。

細かすぎるかもしれない点も含めて、気づいたことを以下に記載します。ご検討の程よろしく申し上げます。

1. 2.2. 使用上の注意

「本診療 GL は、早産児の慢性肺疾患の予防・治療における科学的エビデンスに基づいて推奨を作成しているが、医療訴訟などで使用されることは意図していない。」内容に異存ありませんしむしろ記載しておくことに賛同しますが、突然「医療訴訟」と出てくることに少し違和感がありました（大事なことなので最初という考えもあると思います）。この段落の末尾に、このことを記載してはどうでしょうか。例えば「まして医療訴訟などで使用されることは意図していない。」というような書き方はどうでしょうか。

>>ご助言通りに修正させていただきました。

2. 2.3. COI

1) GL 作成メンバーに、本診療 GL 作成に関わる開示すべき COI はない。と記載されましたが、アカデミック COI もありませんか。

2) ガイドライン作成グループとは独立して、COI を管理するメンバーは今回設置されましたか。

>>経済的 COI のみチェックしておりました。今回、執筆者が多数でアカデミック COI は非常に多くなりうるため、アカデミック COI に関しては、再度調査しなおして、別紙としてまとめさせていただく予定です。COI はガイドラインの副統括委員である藤岡一路が担当して評価しました。

3. 2.4. 作成資金

資金からみて、資金提供者の見解がガイドラインの内容に反映されてない旨よくわかるのですが、そのことを一筆書いておくといいかと思いました。

>>そのことを追記しました。

4. 読み手にすると、2.6. 作成工程は、2.1. 作成方針の下に記載してあると、一連の流れで読めるので読みやすいかと思いました。

>> ご助言の通り、順番を変更しました。

5. PDF21 枚目

Neonatal Cardio-Pulmonary Resuscitation は Cardio-Pulmonary か Cardiopulmonary かどちらでしょうか。JRC 蘇生ガイドラインでは、Cardiopulmonary を使っています。

>> CardioPulmonary に変更しました。略語の NCPR の P に相当するため途中の P は大文字にしております。

6. PDF22 枚目

(3) 検索の基本方針：

介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本でときに C も特定する

→これは表中の改行の問題だと思いますが、一瞬読みにくかったです。

例えば「P と I の組み合わせを基本として、C も特定する」でいかがでしょうか。

>> ご助言をもとに検討し、修正いたしました。

7. PDF22 枚目

効果指標の統合は、質的な統合を行った上で、適切な場合は量的な統合も実施する。

→これはメタアナリシスのことを述べておられるように思います。メタアナリシスという用語を使って記述するのはどうでしょうか。何をもって「適切か」をここで書くことは難しいと思いますので、「量的に結果を統合できると判断した場合には、メタアナリシスを行った」ぐらいでいかがでしょうか。

>> ご助言をもとに検討し、修正いたしました。

8. PDF22 枚目

3. システマティックレビューに関する事項で

● 個別研究論文については、MEDLINE, 医中誌 Web, CENTRAL

● SR/MA 論文については、MEDLINE, 医中誌 Web, CDSR

と記載されていますが、CoSTR を見る限り EMBASE も含まれているので、この一覧でも EMBASE を追記しておいたらどうでしょうか。

>> ご助言通りに修正させていただきました。

9. ガイドライン作成グループも推奨決定会議パネリストも、この GL を使うであろう医師以外の職種が含まれている点はとても評価できる。推奨決定会議パネリストに患者家族も加

わって下さっている点が素晴らしいと思いました。

1 0. CQ701 Full SR：高二酸化炭素血症目標戦略では、「人工呼吸管理中の早産児において、高二酸化炭素血症を目標とした呼吸管理を行わないことを提案する（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）。ただし、高二酸化炭素血症を許容する呼吸管理（permissive hypercapnia）の有効性に関しては現時点では不明であるが、状況に応じて検討してもよい（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）。」と提案ごとに、推奨の強さとエビデンスの確実性の程度の評価が記載されている。その一方で、CQ507 Full SR：慢性期一酸化窒素吸入療法では、「重症新生児慢性肺疾患（CLD）および新生児慢性肺疾患に伴う肺高血圧症（CLD-PH）の早産児に対して、iNO 療法を一律には行わないことを提案する。

個々の患児の適応を十分に検討した上で、重症 CLD および CLD-PH の患児に対して iNO 療法を行うことは否定しない。（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）」と末尾に、一つだけ推奨の強さとエビデンスの確実性の程度の評価が記載されているものもある。こういう場合は、最初の提案も同じ、推奨の強さとエビデンスの確実性の程度の評価と捉えてもいいのか。特にこのトピックに関しては、提案ごとに改行されているので、同じ推奨の強さとエビデンスの確実性の程度の評価と捉えていいかどうか、判断に迷いました。

>>それぞれの推奨文において、推奨の強さとエビデンスの確実性が異なる場合があるため、推奨文ごとに推奨の強さとエビデンスの確実性を明示することが望ましいかもしれませんが、それらが同じである場合には、末尾にまとめて記載している場合もございました。今回の版では、統一性を重視して、CQ701 の記載を末尾にまとめて記載するように修正しました。今後の改訂の際には再度検討したいと考えています。

1 1. CQ207 EvUp：FiO2 自動調節

「自動酸素調節システムを使用するかどうかについては、各施設の状況・患者の状況を勘案して検討することを提案する。

ただし、予後に関するデータを含む大規模 RCT が現在進行中であるため、自動酸素調節システムに関する評価はこれらの結果によって変更される可能性がある。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）。この（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）の表記は、自動酸素調節システムを使用するかどうかについては、各施設の状況・患者の状況を勘案して検討することを提案する。の後に記載する方がいいのではないのでしょうか。今後変更がある可能性があることに推奨があるわけではないと思ったためです。

>>ご助言通りに修正させていただきました。

1 2. PDF30 枚目

人工呼吸器管理→管理だけ赤字になっていますね。

>>ご助言通りに修正させていただきました。

1 3. Full SR された CoSTR には、publication 情報も掲載して下さっていますが、PROSPERO の番号が CoSTR に記載されているトピックは、「title:新生児慢性肺疾患発症リスクのある早産児に対してシルデナフィルの予防投与を行うことの有用性と安全性について」だけでした。（見落としていたすみません）。CoSTR に番号を記載しておくのはどうでしょうか。SR のお作法としてちゃんと事前登録しないといけないし、書かないといけないということを、読者に知ってもらうチャンスになるかと思いました。

>> Full SR を行った CoSTR 全てに PROSPERO の番号の記載を追加いたしました。

1 4. 全体的にどうやって GL を作ったのか、図を使ってわかりやすく記載できていると思いました。また定義も表でしっかりと記載できていて、系統的に記載できていると思いました。

1 5. 今回のガイドラインで検討した CQ と推奨が一覧になっているのも良かったです。オレンジと水色の違いは何かありますか。互い違いに並んでいるかなと思ったら、同じ色が続いている箇所もありちょっとだけ気になりました。

>> ご指摘いただいた内容については、ガイドラインサマリーの項の冒頭に記載があります。こちらを参照いただけると背景色の違いについてご理解いただけると考えます。

「表中の背景青色の 10 個の CQ は 0.5 版で既に検討されていた CQ で、背景オレンジの 11 個の CQ が今回新たに検討された CQ である。」

2. 外部評価委員：東京女子医科大学八千代医療センター 新生児科 佐藤

雅彦先生

このたびは素晴らしい診療ガイドラインを読ませて頂き、日本の実情に沿った最新のエビデンスの構築を目指された皆様の能力、努力にただただ感服しております。またこの機会ですらに沢山のことを勉強させて頂きました。

ガイドライン作成に全く携わることのなかった私の立場で、一臨床家として、大変失礼かとは思いますが、ご検討頂ければ良いかもしれないと思う項目を記載させて頂きます。感想であったり、間違いや的外れな部分、逆に御教示いただくような内容もあるかと思いますが、どうぞご容赦ください。少しでもお役に立てれば幸いです。

<全体を通して>

・エビデンスの確実性の Grade 記載

前付では『とても低い』との記載ですが、本文（CQ と推奨、CQ と CoSTR）では『非常に低い』となっておりますので、統一されると良いかと思います。

>> [ご助言通りに修正させていただきました。](#)

・Grade Adolopment

各 CoSTR の序盤で記載されておられますが、採用、適応、新規のどれに該当したのか、一目にわかることで、このガイドラインの新規性（いかに Update されているのか）が際立ち、読み手としても分かりやすいのではないかと感じました。

また適応とした場合には、『既知 S R から●本除外、新たに●本追加（スクリーニング日時）』などと定型文化された方が統一され読みやすいと感じました。

>> [ご助言通りに情報を追加させていただきました。](#)

・C o S T Rでの相対リスクなどの記載方法

全体を通して、記載方法があります。以下いくつか具体例を上げさせていただきます

N=13,n=1621,RR0.79[95%CI0.68,0.93]

N=54, 0/27vs2/27,RR[95%CI 0.04,3.02]

N=7,n=787,RR0.52[95%CI 0.41,0.67],RD-0.17[95%CI -0.23,-0.11],NNT=5.9

RR1.11[95%CI0.70,1.72]

typical RR0.85[95%CI 0.63,1.14] ,typicalRD-0.04[95%CI -0.11,0.03]

読み手としては、少し混乱してしまう気がします。

有意差のあったものについては、症例数詳細(●/●名)またはリスク差を記載して下さることで、

自分でもNNTを計算することができるので（もしくはNNTも併記してもらおう）、分かりやすいです。

一方で有意差のなかったものであれば、記載はなくてもCOSTR詳細文で確認することが可能かと思います。

>> ご助言通りに情報を追加させていただきました。

・傾向があったとの表記

信頼区間1を跨ぐ結果に対して、『傾向があった』という表記の場合、実数(●%vs●%)が記載さ

れている方が、理解しやすいかなと思いました。

>> ご助言通りに情報を追加させていただきました。

・用語・略語一覧

COSTRのまとめ部分で使われている略語に関して、含まれていないものもあるようなので、

再度全体をご確認いただく良いかと思いました。

(例；ROP、FIP、OIS、NCPAP、PEEP、HFNCなど)

呼吸器モードの略語も統一して、この部分に記載する方がスッキリするかもしれません。

また本文中ではすべて略語で記載した方がスッキリするかもしれません。

>> ご助言通りに修正させていただきました。推奨文本文中の略語については、単独で引用されることも多いためこのままの記載としました。

<各パート>

CQ201

『適応』

古典的VCVを除外された検討、とても納得できました。かなり施設間格差のある部分なので、推奨を書くのを大変苦労されたと思います。

推奨の部分を後押しするなら、Summary部分でもう少し全体(Strict群+Hybrid群)の結果を強調しても良いのかもしれませんが。全体として人工呼吸器管理期間を短縮させ、CLDを低下させたと記載した上で、『但しStrict群で検討すると・・・』など。

>> ご助言通りにSummary部分を再構成させていただきました。

CQ202-2

『採用』

『重症CLD（修正36週時点で酸素需要あり）』とありますが、他のCOSTRでは単に『CLD』としているものもありますので、統一されても良いかもしれませんが、
>>ご助言通りに修正させていただきました。

CQ203

『適応』（『新規』でも良いのかとも思いました）

日本の実情に合わせたHigh PEEPの再定義、納得できました。

COQ204-1

『採用』

既知SRの原著者自身が異質性を気にしている点、日本の実臨床での使用頻度の乖離について、本ガイドラインとしてどのように考えるかをsummaryに記載しても良いのかなと思いました。

『推奨』ではなく『提案する』という記載から、随分悩まれたのかなと思うのですが、IVH発生率がAll grade40%弱、Severe15%程度の研究群でもあるので、如何でしょうか？

>>ご指摘を受けて、日本の実臨床での治療選択の現状を踏まえた上で、再度サマリーの内容について検討しました。HFOと他の主要な治療選択肢の間を比べたエビデンスについては不十分であること、今回のSRにおいて用いたデータの患者背景が日本の治療成績とは乖離した部分がありエビデンスの日本への適用には注意が必要であることを追記しました。

今回のガイドライン検索範囲外と思われますが、STA投与症例に絞ったメタアナライズが出ているようです。<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39623024/>

CQ205-1

『採用』

特に指摘点はございません。

CQ206-1

1.1

『採用』

特に指摘点はございません。

1.2

『採用』（28 週未満のサブグループ解析を行っている点は『適応』『新規』なのでしょうか）

推奨文にも反映される内容のため、既知 S R・新規サブグループ解析ともに、Summary 内に統計量を記載して頂くのが良いかと思いました。特に 28 週未満で『C L Dを減らす傾向』があったことについて、統計量を記載して頂くのが良いかもしれません。

>> ご助言通りに情報を追加させていただきました。

1.3

『新規』

特に指摘点はございません

最終段落、3つの C o S T Rのまとめ部分ですが

『抜管後の』⇒『初期治療としての』の誤記載かと思われます。

>> ご助言通りに修正させていただきました。

C Q 2 0 6 -2

2.1

『適応』

治療失敗に関して 28 週サブグループで N C P A P 群が少ない傾向であったという点、統計に慣れていない身としては、R Rのみではイメージが沸きにくいと感じます（●%vs ●%などの方がイメージしやすい。これは私だけかもしれません。）

>> ご助言通りに情報を追加させていただきました。

2.2

『採用』

28 週のサブグループに関しての統計量も、summary に記載して頂くと良いかと思いました。

>> ご助言通りに統計量を追加させていただきました。

抜管後呼吸不全、再挿管、C L D、A i r leak についても一貫し同期式は N C P A P に比べて優れ

ている結果のようなので、サンプル数が少ない点は触れたうえで、同期式 N I P P V の有用性について強調しても良いのかなと感じました。

>> 今回、確かに CPAP に対する効果としては同期式 NIPPV がより優れた結果ではあったのですが、同期式 NIPPV と非同期式 NIPPV とを比較した結果ではないので、純粹に結果に従って、対 CPAP において非同期式 NIPPV では有意差を示さなかったという結果とともに

に、同期式 NIPPV は CLD を減少させたと明確に記載させていただくことで有用性をアピールする方向にさせていただきました。

2.3

『新規』

段落 1 行目、『2016 年に発表された C o c h r a n』は、『2020 年』の誤記載かと思われます。

>> ご助言通りに表現を修正させていただきました。

C Q 2 0 7

『採用』

CoSTR summary の 3 段落 1 行目、『目標とする S p O 2 範囲内にいる時間』⇒『ある時間』の表現

の方が良いでしょうか。

>> ご助言通りに表現を変更させていただきました。

C Q 5 0 1

『適応』（『新規』とって良いのでしょうか？）

推奨文にはエビデンスの確実性が低いと記載されていますが、今回の S R の結果表では『高い』と

なっています。限定地域の論文であったことでの記載でしょうか？

>> CLD に関しては今回解析対象とした多くの研究でアウトカムの評価がなされており 95%信頼区間の幅も狭く、CoE：高と評価しました。一方で、IVH や PDA などの重要と思われる合併症や長期予後については一部の RCT のみでしかアウトカムの評価が行われておらずサンプルサイズが限られ 95%信頼区間もかなり幅広いことから、CoE：低などのものが多く含まれています。

結論として、CLD を減少させる効果については CoE：高ですが、他の安全性に関するアウトカムについてはほとんど CoE：非常に低～中ばかりであり、全体としてエビデンスの確実性が高いとは言い難いと判断しました。さらに、CoSTR 等にも記載した通り、SR を行った当時はアジア地域からの小規模な RCT の報告に限定されており、そのことも踏まえて推奨文全体としてはエビデンスの確実性は低い、としました。

4 時間以内の研究に絞った点に、新規性を感じ重要な点だと思います。

今回の検索期間外となってしまいますが、本文中の B i B trial 以外にも、P L U S S trial

が行われ、結果は否定的ですが、いずれも生後 48 時間以内の投与である点が異なります。また最近 2 つの S R が発表されています。期間外ですが S u m m a r y にコメントをするかどうかご検討下さい。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41430414/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39787118/>

>> PLUSS trial や BiB trial など、この CQ に関連する非常に大規模で重要な RCT が近年 publish されていますが、残念ながらこの推奨文を作成した段階ではいずれも論文は publish されておらず、結果を SR に反映することは難しい状況でした。次回のガイドライン改訂時に update を予定しています。

CQ 5 0 2 - 1

『適応』

特に指摘点はございません。

C Q 5 0 2 - 2

『適応』

特に指摘点はございません。

C Q 5 0 2 - 3

『適応』

特に指摘点はございません。

C Q 5 0 1 - 1

『適応』

特に指摘点はございません。

C Q 5 0 6 - 1

『適応』

iNO 療法の有効性が示されなかった点について、他の C o S T R 同様に統計量の記載の検討をしていただいても良いかと思いました。

>> ご助言通りに統計量の記載を追加させていただきました。

CQ 5 0 7 - 1

『新規』

特に指摘点はございません

C Q 5 0 8

『適応』

特に指摘点はございません

C Q 5 1 0 - 1

『新規』

特に指摘点はございません

C Q 7 0 1

『新規』

N E C のリスクが上がる可能性が否定できない点、●% v s ●%との記載の方が分かりやすいかも

しれません（私だけかもしれません。）

>> ご助言通りに記載を追加させていただきました。

O I S（恐らく初出）を略語集まりで定義して頂くと良いかもしれません。

>> ご助言通りに記載を追加させていただきました。

C Q 7 0 2 - 1

『採用』

臨床的疑問の部分で、③の記載が抜けてしまっているようです。（Low SpO2 範囲でしょうか？）

>> ご助言通りに記載を追加させていただきました。

S u m m a r y 2 段落 4 行目、『修正 36 週での酸素投与』は『C L D』としても良いでしょうか？

>> ここでの定義を明確にするためにそのままとしました。

C Q 7 0 3

『採用』

この部分の統計量記載のみ typical R R とされていますが、意図がありますでしょうか？

>> 特に他との違いがあるわけではないため、削除しました。

C Q 7 0 4

『適応』

特に指摘点はございません。