

CQ 201 Evidence Update CoSTR: 容量目標型換気

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 201 Evidence Update CoSTR: 容量目標型換気	1
CoSTR title:	3
CoSTR authors:	3
Version & date:	3
CoSTR citation:	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical Question (CQ)	3
PICOST	3
既存の推奨:	4
今回の推奨	4
Evidence update CoSTR summary	5
既存の SR に関して	6
既存の SR の Citation	6
既存の SR のまとめ	6
既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ	7
既存の SR の PICOT	8
既存の SR の結果	9
今回の Update 追加論文に関して	9
Update のための文献検索式	9
検索データベース	9
検索期間・検索日	10
対象論文条件	10

文献スクリーニングの詳細	10
対象研究のまとめ	10
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	11
今回の解析において Klingenberg 2017 より除外する研究.....	11
Klingenberg 2017 に含まれる研究のうち今回統合の対象とした研究のまとめ.....	14
リスクバイアス評価	28
結果のまとめ	29
Forest plot of comparison: 1 VTV vs. PLV.....	29
Forest plot of comparison: 2 VTV vs. PLV - infants weighing less than 1000 g.....	33
Grade EP table.....	34
VTV compared to PLV for CLD	34
VTV compared to PLV < 1000g for CLD	44
今回の推奨の再掲	47
エビデンスから推奨へ	47
Summary of judgements.....	47
人工呼吸器のモードの定義について	48
推奨へと至った考え方	48
Knowledge gap	49
参考文献リスト:	50
Supplement（補足資料）	52
Evidence to decision table.....	52

CoSTR title:

容量目標型換気（Volume Targeted Ventilation: VTV）による慢性肺疾患の予防について

CoSTR authors:

田中広輔*、神原正宜、臼田東平、上野大蔵、仲井あや、濱口陽、坂本晴子

*Corresponding author（責任著者）

Version & date:

2023 年 2 月 28 日更新

CoSTR citation:

日本語：田中広輔*，神原正宜，臼田東平，上野大蔵，仲井あや，濱口陽，坂本晴子．容量目標型換気（Volume Targeted Ventilation: VTV）による慢性肺疾患の予防について．早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ201． 2023 年 4 月．

英語：Kosuke Tanaka, Masanori Kambara, Tohei Usuda, Taizou Ueno, Aya Nakai, Yo Hamaguchi, Haruko Sakamoto. Prevention of Chronic Lung Disease in Neonates using Volume Targeted Ventilation (VTV). JEBNeo CoSTR for the Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants (CQ201) Apr 2023.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (CQ)

気管挿管を受け人工呼吸器による陽圧換気を行われた在胎 37 週未満のすべての児に対して、容量目標型換気（Volume Targeted Ventilation: VTV）を用いた人工呼吸管理は、従圧式換気（Pressure-limited ventilation: PLV）を用いた人工呼吸管理と比較して、NICU からの死亡退院や慢性肺疾患などの合併症を減少させるか？

PICOST**Population:**

気管挿管を受け人工呼吸器による陽圧換気を行われた在胎 37 週未満の児

Intervention:

容量目標型換気（Volume Targeted Ventilation: VTV）を用いた人工呼吸管理

Comparators:

従圧式換気（Pressure-limited ventilation: PLV）を用いた人工呼吸管理

Outcomes:

NICU からの死亡退院、慢性肺疾患 (CLD: Chronic Lung Disease, BPD: Bronchopulmonary Dysplasia)、Failure of mode of ventilation、人工呼吸管理期間、壊死性腸炎 (NEC)、神経発達障害 (NDI)、重症脳室内出血 (sIVH)、脳室周囲白質軟化症 (PVL)、Air leak、気胸

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

ランダム化比較試験, 言語規制なし

Definitions, other notes for PICOT:

容量目標型換気（Volume Targeted Ventilation: VTV）：一貫した一回換気量を提供することを目的とした圧制御式の呼吸器モード（Volume Guaranteed mode を含む）

従圧式換気（Pressure-limited ventilation: PLV）：気道圧を主要な規定変数とした呼吸器モード

慢性肺疾患（CLD/BPD）：修正 36 週時点での酸素投与または呼吸圧サポート

重症脳室内出血（sIVH）：Papille's classification において Grades III or IV

壊死性腸炎（NEC）：Bell's criteria $\geq 2a$

神経発達障害（NDI）：脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害

既存の推奨:

新生児慢性肺疾患の診療指針（改訂 2 版）には容量目標型換気（VTV）の使用に関する記載はなかった。

今回の推奨

慢性肺疾患のリスクのある早産児に対して、容量目標型換気（Volume Targeted Ventilation: VTV *1）を実施可能な環境では、従圧式換気（Pressure-Limited Ventilation: PLV *2）を用いた呼吸管理よりは、容量目標型換気を用いた人工呼吸管理を行うことを提案する。ただし、高頻度振動換気法（High Frequency Oscillatory Ventilation: HFOV）や神経調節補助換気（Neurally Adjusted Ventilatory Assist: NAVA）など、その他の肺保護的な呼吸管理との有効性の差に関しては現時点では不明であり、その選択は各施設の判断に委ねられる。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

【補足】VTV モードを用いた呼吸管理が安定して行えない場合、背景の病態や気道及び肺の状態により従来型の従圧式換気を含む他の呼吸管理法を考慮する。

*1 換気量保証換気（Volume Guarantee）など *2 従圧式-同期式間欠的強制換気（Pressure Control-Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation: PC-SIMV）や従圧式-補助調節換気（Pressure Control-Assist Control ventilation: PC-ACV）、圧支持換気（Pressure Support Ventilation : PSV）など

Evidence update CoSTR summary

容量目標型換気（VTV）を用いた人工呼吸管理が、従圧式換気（PLV）を用いた人工呼吸管理と比較して慢性肺疾患の予防に有効であるかに関しては、2017年に Klingenberg らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に掲載された SR がある(Klingenberg 2017)。本研究では、16の並行試験（977人）と4つのクロスオーバー試験（88人）を含む20の無作為化試験が解析の対象となった。メタ解析の結果、新生児における VTV の使用は、PLV と比較して、「死亡または CLD」の複合アウトカム、気胸、低二酸化炭素血症、重度の IVH または PVL、人工呼吸管理期間を減少させることが報告された。

今回、上記 SR の検索実施日（2017年1月13日）以降の研究について、追加の文献検索を行った。同様の検索式を用いて検索を行い、基準に従ってスクリーニングを行ったところ、1本の研究（Liu 2018）が新たに解析の対象に追加された。

上記の Klingenberg らの研究では、容量目標型換気（VTV）群として古典的な従量式換気（Volume Controlled Ventilation: VCV）を使用した研究を解析対象に加えている。しかし、これらの呼吸器モードは現在一般的に用いられている容量目標型換気（VTV）とは明確に異なる様式の人工呼吸器モードと考えられる。そこで、今回の GL 改訂において Klingenberg らの SR と追加論文の結果を統合するにあたって、介入群として従量式換気を用いた研究（3本）は、今回の解析の対象から除外することにした。

アップデート並びに再解析では、Volume targeting だけが人工呼吸器戦略または人工呼吸器の使用に関する唯一の群間差である研究（Strict 群）において、容量目標型換気（VTV）モードが「死亡または CLD」の複合アウトカムのリスクを低下させる効果について、5%有意水準の有意差は示されなかった（N=3, 18/59 vs. 25/52, RR 0.66 [95%CI 0.41-1.05]）。しかし、同群の「死亡または CLD」に関するアウトカムは、研究間の一貫性（Consistency）も高く、有意差を示せなかったのは不十分なサンプルサイズに起因すると考えられた。また、2群間で使用した人工呼吸器または人工呼吸器のトリガーモードが異なる研究(Hybrid 群)を含む全体（Strict 群+Hybrid 群）の解析では有意差が示された（N=6, 76/216 vs. 97/209, RR 0.77 [95%CI 0.61-0.97]）ことから、容量目標型換気（VTV）モードは「死亡または CLD」のリスクを低下させる効果が期待できると判断した。ただし、盲検化が不可能である点や

限られたサンプルサイズなど、エビデンスの確実性に関しては高いとは言えず、低度に留まる点には注意を要する。

また、その他の望ましい効果としては、侵襲的人工呼吸管理期間（duration of ventilation）の短縮において効果が示された。一方、容量目標型換気（VTV）モードを採用することによる従来型の呼吸管理（PLV）と比較した周産期合併症の増加は見られなかった。

ただし、1000g 以下の児を対象としたサブグループ解析では、サンプルサイズが非常に限られた解析ではあるものの、容量目標型換気（VTV）モード「死亡または CLD」の複合アウトカムへの有効性は示されていない（Strict 群+ Hybrid 群: N=3, 39/85 vs. 47/81, RR 0.83 [95%CI 0.62-1.11]）。Klingenberg らの SR において他の周産期合併症の増加も報告されていないため（本ガイドライン内に掲載なし）、超早産児への適応を控えるべきとは言えないが、十分なエビデンスが未だないことは留意する必要がある。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors. : Claus Klingenberg Kevin, I Wheeler Naomi, McCallion Colin, J Morley Peter, G Davis

Title. : Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates

Journal name. : Cochrane Database Syst Rev.

Year : 2017

Volume(Issue)/Pages. : 10(10)

(Klingenberg 2017)

既存の SR のまとめ

背景：肺の過膨張による損傷（volutrauma）は、慢性肺疾患（CLD）の発症に関与しているとされている。設定した一回換気量を目標とした容量目標型換気（VTV）は、早産児の肺損傷を軽減する可能性がある。

目的：新生児において容量目標型換気（VTV）を使用すると従圧式換気（PLV）と比較して、死亡および死亡または慢性肺疾患（CLD）の複合アウトカム、気胸や頭蓋内出血、神経発達予後など他の周産期合併症を減少させるかを明らかとする。

方法：Cochrane Neonatal の標準的な検索戦略を用いて、2017 年 1 月 13 日までの期間において MEDLINE（PubMed）、EMBASE、CINAHL、CENTRAL の各データベースを検索した。修正 44 週未満

の児において VTV と PLV を比較した無作為化試験および準無作為化試験を対象とした。Cochrane の方法論に基づいてバイアスのリスクを評価し、GRADE 基準を用いて各アウトカムのエビデンスの質を評価した。死亡率、CLD の発生率、臨床転帰、長期発達予後を解析した。

結果：16 の並行試験（977 人）と 4 つのクロスオーバー試験（88 人）を含む 20 の無作為化試験が基準を満たした。盲検化された試験はなく、評価されたアウトカムに関するエビデンスの質は中程度から低レベルまで様々であった。

主要アウトカムでは、VTV と PLV を用いた管理によって入院時死亡において差が認められなかった（N=11, 49/397 vs. 61/374, RR 0.75, [95%CI 0.53-1.07]; low quality evidence)が、妊娠 36 週での「死亡または CLD」の複合アウトカムは減少した（N=8, 99/298 vs. 131/286, RR 0.73, [95%CI 0.59-0.89]; moderate quality evidence）。副次アウトカムでは、VTV の使用により以下の項目で減少を認めた；気胸の発生率（N=13, 18/417 vs 36/408, RR 0.52, [95%CI 0.31-0.87]）、人工呼吸管理期間（N=12, 384 vs. 352, MD -1.35 days, [95%CI -1.83- -0.86]）、低二酸化炭素血症（N=3, RR 0.49, 17/48 vs. 36/50, [95%CI 0.33-0.72]）、Grade3 または 4 の重症脳室内出血（N=10, 36/254 vs. 63/240, RR 0.53, [95%CI 0.37-0.77]）、重症脳室内出血または PVL の複合アウトカム（N=6, 17/227 vs. 35/214, RR 0.47, [95%CI 0.27-0.8]）。VTV の使用は有害事象の増加とは関連していなかった。

結論：新生児における VTV の使用は、PLV と比較して、「死亡または CLD」の複合アウトカム、気胸、低二酸化炭素血症、重度の IVH または PVL、人工呼吸管理期間を減少させた。VTV の使用が神経発達予後を改善するか、VTV を他のモードと比較し、適切な治療戦略を確立するにはさらなる研究が必要である。

既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	Yes
2	方法の明示	Partial Yes
3	選択基準	Yes
4	網羅的文献検索	Yes
5	研究選択	Yes
6	データ抽出	Yes
7	除外研究	Yes
8	研究の詳細の記述	Yes
9	ここの研究のバイアスリスク評価 RCT	Yes
10	資金源	No
11	メタ分析手法 RCT	Yes

12	メタ分析バイアスリスク評価	Yes
13	結果解釈バイアスリスク考慮	Yes
14	異質性	Yes
15	出版バイアス	Yes
16	利益相反	Yes

AMSTAR 2 では 15 項目中 1 項目が「No」、重要項目 7 項目では「No」の結果はなかった。

10) 本文中に記載がなかった。

既存の SR の PICOT

Population:

気管挿管を受け人工呼吸器による陽圧換気を行われた修正 44 週までの全ての児。筋弛緩薬の投与を受けている児、受けていない児共に含む。

Intervention:

容量目標型換気（Volume Targeted Ventilation: VTV）を用いた人工呼吸管理
ただし、本 SR の定義する VTV では古典的な従量式換気（VCV）を含む

Comparators:

従圧式換気（Pressure-limited ventilation: PLV）を用いた人工呼吸管理

Outcomes:

主要アウトカム

- ・死亡（入院時死亡、修正 2 歳までの死亡）
- ・死亡または CLD（CLD は酸素投与の必要性で判断、日齢 28、修正 36 週の 2 時点で評価）

副次アウトカム

- ・換気モードの変更
- ・神経筋麻痺
- ・人工呼吸管理に関わる指標
- ・血液ガスデータ
- ・吸入酸素濃度
- ・動脈管開存症
- ・エアリークの発症率
- ・発育指標

- ・頭蓋内病変（IVH、cystic PVL）
- ・神経学的後遺症
- ・慢性肺疾患(CLD)を伴う生存

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

ランダム化比較試験または準ランダム化比較試験, 言語規制なし

文献検索期間・検索日

対象データベース：MEDLINE（PubMed）、EMBASE、CINAHL、CENTRAL

検索日：2017 年 1 月 13 日

既存の SR の結果

今回の EvUp sheet では、本 SR の結果のうち古典的 VCV を対象とした研究を除外したものに Update 検索分を加えて解析を行い、まとめて結果を提示する。

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

```
((("infant, newborn"[MeSH Terms] OR "newborn"[All Fields] OR "neonate"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields] OR "premature"[All Fields] OR "low birth weight"[All Fields] OR "VLBW"[All Fields] OR "LBW"[All Fields] OR "infan*" [All Fields] OR "neonat*" [All Fields]) AND ("ventilation"[All Fields] OR "ventilator"[All Fields] OR "artificial respiration"[All Fields] OR "respiratory support"[All Fields]) AND "volume"[All Fields]) AND ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract])) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) AND 2017/01/14:3000/12/31[Date - Publication]
```

検索データベース

PubMed - MEDLINE

検索期間・検索日

2017 年 1 月 14 日 - 2022 年 9 月 2 日

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数 : 260 論文

1 次スクリーニング結果 : 7 論文

2 次スクリーニング結果 : 1 論文

→ 最終的に 1 本の論文を解析に追加した

除外した 6 論文

論文	除外理由
Nair 2022	VTV と PLV の比較ではなく、VTV と VCV の比較であるため
Unal 2017	VTV と PLV の比較ではなく、VTV と VCV の比較であるため
Hunt 2019	目的のアウトカムが含まれていないため
Schulzke 2022	Review であるため
Ozdemir 2017	VTV 同士の比較であるため
Chen 2019	後方視的研究のため

対象研究のまとめ

今回の Update で見つかった研究のまとめ

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入 モード	介入群の 設定	対照群 モード	対照群の 設定
Liu 2018	single- center in China	20/20	RDS <GA32w 生後 72h 以内に 機械的人工換気 が行われた児	PSV+VG	Derger Babylog 8000 TV 5 mL/kg Ti 0.45s RR 45	SIMV	Derger Babylog 8000 TV 5 mL/kg となるよ うに PIP を調節 Ti 0.45s RR 45

アウトカム毎の結果	セカンダリーアウトカム	結果
人工呼吸器の設定 ・ FiO ₂ 26±3 vs 27±4 (p=0.89) ・ MAP 5.7±0.5 vs 6.4±0.8 (p=0.03) 動脈血液ガス ・ 7.34±0.04 vs 7.35±0.07 (p=0.34) ・ 41±8 vs 42±10 (p=0.68)	・ 抜管に要した時間 23±8 vs 32±11 (p=0.03) ・ NCPAP 装着期間 26±10 vs 46±18 (p=0.01) ・ 抜管失敗 1/20 vs 6/20 (p=0.04) ・ 気胸 1/20 vs 1/20 (p=0.70) ・ PDA 3/20 vs 5/20 (p=1.00) ・ CLD 2/20 vs 1/20 (p=1.00) ・ 死亡 1/20 vs 2/20 (p=1.00)	SIMV+VG は抜管に関連した指標の改善に有効であった。両群で合併症に差は認めなかった。RDS の早産児にとって、PSV+VG モードは離脱期において比較的安全で効果的なモードである可能性がある。

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

Klingenberg 2017 の対象研究のうち、介入群として古典的 VCV を対象とした以下の 3 論文を除外した上で結果を統合する。Klingenberg 2017 における解析を踏襲し、人工呼吸器の条件 (Strict/Hybrid) 及び出生体重 (<1000g) でサブグループ解析を行なった。Strict 群は Volume targeting だけが人工呼吸器戦略または人工呼吸器の使用に関する唯一の群間差である研究であり、本来はこれらの研究に限った解析が望ましいと考えられる。しかし、これらの研究は数が限られているため、2 群間で Volume targeting のみならず使用した人工呼吸器または人工呼吸器のトリガーモードも異なっていた研究を Hybrid 群と定義してサブグループ解析を行った。

人工呼吸器の条件によるサブグループ解析

Strict 群：

Volume targeting だけが人工呼吸器戦略または人工呼吸器の使用に関する唯一の群間差である研究

Hybrid 群：

2 群間で使用した人工呼吸器または人工呼吸器のトリガーモードが異なる研究

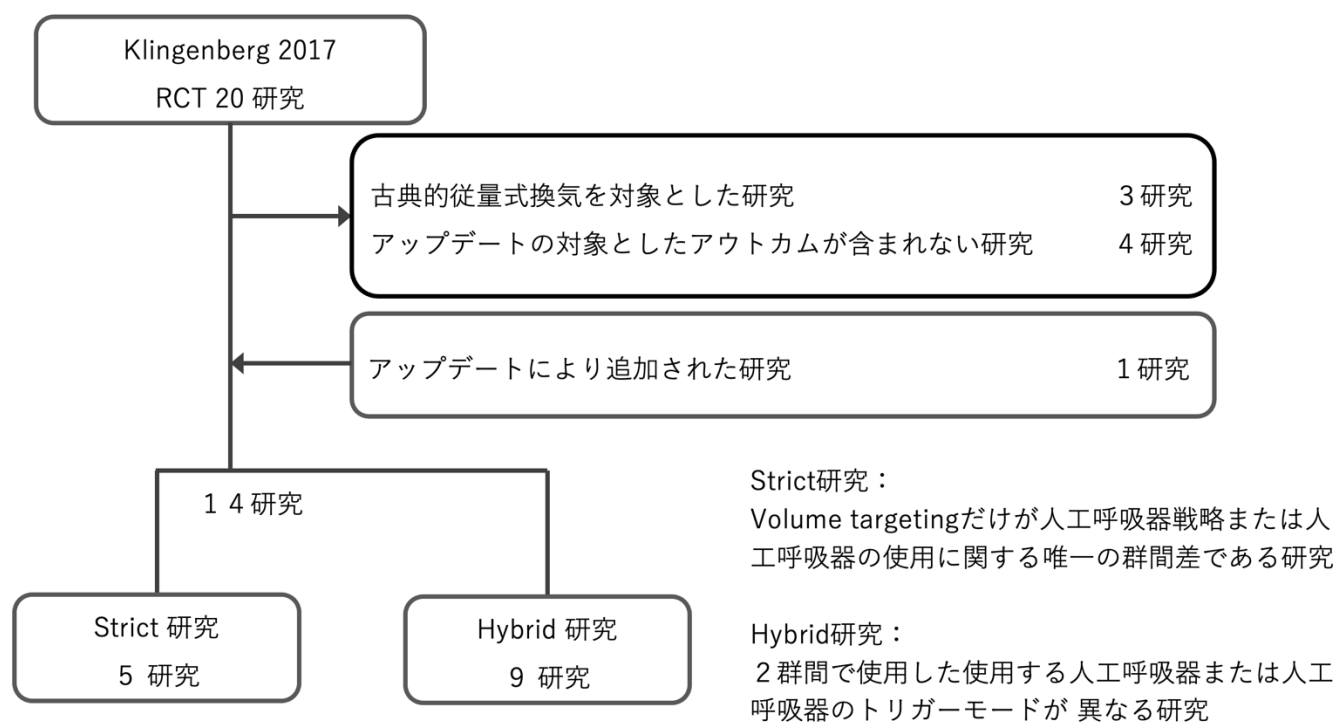
今回の解析において Klingenberg 2017 より除外する研究

① 古典的従量換気を対象とした研究

論文	比較
Hummler 2006	Volume controlled-SIMV vs Pressure controlled-SIMV
Singh 2006	Volume-controlled ventilation vs PLV
Sinha 1997	VC(AC) vs PLV

② 今回の GL において対象としたアウトカムが含まれていないために除外した研究

論文
Cheema 2007
Herrera 2002
Jain 2016
Polimeni 2006



Klingenberg 2017 に含まれる研究のうち今回統合の対象とした研究のまとめ

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入 モード	介入群の 設定	対照群 モード	対照群の 設定	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
Bhat 2016	single- center in UK	20/20	≥GA34w 生後 24h 以内に機械 的人工換気 が行われた 生後 2w 以 内の児	VTV, non- synchronize d mode	SLE 5000 VT 5ml/kg, Ti 0.3-0.4s, 換気回数 40-60/分, PEEP 明記な し。	PLV, non- synchronize d mode	SLE 5000 Ti 0.3-0.4s, 換 気回数 40- 60/分, PEEP 明記なし。 PIP adjusted to achieve PaCO ₂ levels 4.5-7 kPa and pH > 7.25.	抜管成功までの期間 25h(2.5–312) vs 33.5h (1-312) (p=0.461)	呼吸仕事量:経横隔膜圧時間 積(PTPdi) 264.31 (132.15–329.64) vs 201.41 (53.62–493.20)、 呼吸筋強度: Pimax 66.34(16.70–115.86) vs 87.11(29.68–114.2) Pemax 32.88(4.38– 98.00) vs 42.05(14.23– 70.00)、胸腹部非同期性 (TAA) 2.35 (0.35–4.03) vs 2.40 (1.12–3.26)、低 CO ₂ 血症のエピソード median 1.5 (0–8) vs 4 (1–13) (p=0.005)、人工換 気期間 Mean 1.8 日 (SD 2.9) vs 2.8 日 (SD 3.3)	VTV は PLV と比 較して抜管成功 までに要した時 間に違いがなか った。しかしな がら、低 CO ₂ 血 症のエピソード は VTV が PLV よ り有意に少なか った。
Chowd hury 2013	single- center in UK	20/20	<GA34w 生後 1 週 間の間に機 械的人工換 気を要した 児	SIMV+ TTV	SLE5000 VT5ml/kg, Ti 0.3-0.4s, 換気回数 40-60/分, PEEP 明記な し。	SIMV	SLE5000 Ti 0.3-0.4s, 換 気回数 40- 60/分, PEEP 明記な し。	抜管基準に達するまでの 時間 14h(1-1138) vs 23h (6-1679) (p=0.43)	呼吸仕事量: 経横隔膜圧時間 積(PTP) 205.80 (74–225) vs 162.30 (77–295)、呼 吸筋強度: Pimax 38.9 (15.6–58.0) vs 38.1 (5.7– 64.9), Pemax 17.7 (4.2– 45.6) vs 14.5 (7.4–	VTV は PLV と比 較して抜管基準 に達するまでに 要した時間に違 いがなかった。 他のアウトカム にも差はみられ

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入 モード	介入群の 設定	対照群 モード	対照群の 設定	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
									35.4)、低 CO ₂ 血症のエピソード 8 vs 19 (p< 0.001)、death before discharge 2/20 vs 2/20、death or CLD36 8/20 vs 11/20、CLD 36 11/20 vs 14/20、CLD 28 11/20 vs 14/20、sIVH 0/20 vs 3/20、cystic PVL 1/20 vs 0/20、PDA 3/20 vs 9/20、pneumothorax 2/20 vs 0/20、出生後のステロイド使用 2/20 vs 2/20、人工換気期間 Mean 7.9 日 (SD 15.3) n=18 vs 20 日 (SD 24.1) n=19(生存児)、failure of initial ventilation mode: 5/20 vs 3/20	ず、唯一違いがみられたものは低 CO ₂ 血症のエピソードであった。VTV は PLV と比較して、低 CO ₂ 血症のエピソードが有意に少なかった。
D'Angio 2005	dual-center in USA	104/108	BBW 500~1240g and >GA24w 出生時から機械的人工	pressure-regulated, volume-controlled ventilation (PRVC) synchronize	Servo 300 Target VT の明記なし。	SIMV	Servo 300 * Pressure support 0 kPa 同期の間 PEEP のみサ	生後 14 日時点での生存かつ抜管 38/104 vs 44/108	抜管成功までの期間 33 (0-138) vs 24 (0-154)、人工換気期間 27.6 日 (SD 23.8) n=90 vs 24 日 (SD 22.4) n=94 (生存児)、CLD36 27/93 vs 32/92(生存児)、Failure of mode of	PRVC と SIMV の比較において生後 14 日時点での抜管率に違いがなかった。また、人工換気期間、CLD36 罹患

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入 モード	介入群の 設定	対照群 モード	対照群の 設定	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
			換気を要する児	d, pressure- limited AC mode			ポート。 換気回数 40 回/分以上を 要する場合 、The Bird VIP ventilator に 変更。		ventilation 21/104 vs 36/108、生後 14 日時点での生存かつ抜管かつ割り当てられたモードからの変更なし 36/104 vs 42/108、死亡 13/104 vs 13/107、死亡 or CLD36 38/104 vs 45/105、sIVH 8/101 vs 12/102、PVL 2/87 vs 4/86、PIE 8/104 vs 5/108、pneumothorax 6/104 vs 9/108、Air Leak(any) 12/104 vs 11/108、肺出血: 3/104 vs 3/108、PDA 44/104 vs 43/108、NEC(手術を要するもの) 4/100 vs 3/105、ROP 6/77 vs 8/76、HOT 5/91 vs 7/94(生存児)、NICU 入院日数 87 日 (36-201) vs 83 日 (30-195)、NDI: Any abnormality* (*Abnormal neurologic evaluation or MDI score	率も両群で変わらなかった。しかしながら、PRVC は SIMV と比べて、割り当てられた呼吸モードの変更を要することがより少なかった。

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入 モード	介入群の 設定	対照群 モード	対照群の 設定	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
									lower than 70, n=62) 13/62 vs 12/62	
Duman 2012	single center in Turkey	45(23/2 2)	生後 1 時 間以内に気 管挿管さ れ、少なく とも 24 時 間以上重症 RDS のた め人工呼吸 を要した 23-31w の 児	VG AC で開始し weaning phase で SIMV に変更	Babylog800 0 plus VT:4ml/kg で開始し pCO ₂ を保つ ため 0.5ml/kg ず つ増量 Ti:0.3～ 0.4sec PEEP:4～ 6cmH ₂ O SIMV 時の呼 吸数:40 回/ 分	PLV AC で開始し weaning phase で SIMV に変更	Babylog800 0 plus PIP:胸部挙 上が得られ る最小の圧 で VT 4～ 6ml/kg pCO ₂ を維持 するよう 1～ 2cmH ₂ O ず つ増量 Ti:0.3～ 0.4sec PEEP:4～ 6cmH ₂ O SIMV 時の呼 吸数:40 回/ 分	duration of mechanical ventilation for all infants(h):39(25-117) vs 79(38-294) (p=0.19) duration of mechanical ventilation for survivors(h):36(24- 108) vs 96(48-240) (p=0.51)	duration of hospitalization(days):47.5 ±22.9 vs 54.2±22.5 p 0.43 CLD among survivors:3/20 vs 6/15 p 0.09 CLD among all:3/23 vs 7/22 p 0.13 postnatal steroid:2/23 vs 4/22 p 0.41 death:3/23 vs 7/22 0.13 CLD or death:6/23 vs 14/22 p 0.005 pneumothorax:2/23 vs 2/22 p 0.68 PDA(requiring treatment):14/23 vs 14/22 p 0.50 NEC(>stage1):2/23 vs 3/22 p 0.53 sIVH:3/23 vs 7/22 p 0.13 PVL:2/23 vs 4/22 p 0.41	AC、SIMV と VG の組み合わせに よって極低出生 体重児の人工呼 吸管理期間を減 らせる可能性が ある。 死亡率、CLD 発 症率は変わらな かったが複合ア ウトカムでは有 意差をもって VG の方が少なかっ た。

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入 モード	介入群の 設定	対照群 モード	対照群の 設定	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
									ROP(>stage2):2/23 vs 1/22 p 0.58	
Erdemir 2014	single center in Turkey	60(30/30)	33w 未満、または 1500g 未満で出生し RDS のために人工呼吸 管理となった児	SIPPV で開始 weaning 時に PSV+VG	Babylog800 0 plus SIPPV 設定 PIP:pCO ₂ 40-50、pH 7.25-7.40 を維持できる最小圧 Ti:0.4sec PEEP 4cmH ₂ O FiO ₂ :SpO ₂ 88~93%を維持 PS+VG 設定 VT:5ml/kg max Ti:0.5sec PIP limit:15- 20% above the average	SIPPV で開始 weaning 時に SIMV	Babylog800 0 plus SIPPV 設定 PIP:pCO ₂ 40-50、pH 7.25-7.40 を維持できる最小圧 Ti:0.4sec PEEP 4cmH ₂ O FiO ₂ :SpO ₂ 88~93%を維持 SIMV 設定 PIP:16cmH ₂ O PEEP:4cmH ₂ O Ti:0.4sec Rate:40bpm	duration of hospitalization:有意差 なし(p>0.05) mortality: SIMV で高い が有意差なし(p=0.41) requirement for repeated surfactant installations:有意差なし (p>0.05) time in SIPPV(hr):4.4±4.4 vs 7.8±9.8 p 0.09 duration of weaning phase(hr):21.1±23.5 vs 32.4±35.5 (p=0.15) extubation time(hr):25.2±24.4 vs 40.4±40 (p=0.1) weaning phase: mean PIP(cmH ₂ O):11.1±2.9 vs 14.8±1.0 (p<0.001)	CLD36:9/30 vs 9/30 p 0.91 CLD36 or death:14/30 vs 13/30 p 0.79 postintubation atelectasis:1/30 vs 5/30 p 0.08 reintubation:12/30 vs 11/30 p 0.82 PDA:12/30 vs 15/30 p 0.43 IVH:6/30 vs 8/30 p 0.64 ROP:4/30 vs 3/30 p 0.28 pneumothorax:0/30 vs 2/30 p 0.15	PSV+VG は RDS のために人工呼吸 を必要とした 極低出生体重児 の weaning 時の モードとして安全 である可能性 がある 抜管後無気肺が 少なく、PIP を低 く保つことがで きた

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入 モード	介入群の 設定	対照群 モード	対照群の 設定	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
					PIP to achieve the target VT			weaning phase: mean MAP(cmH ₂ O):5.7±0.8 vs 5.3±0.8 p 0.03 weaning phase: mean VT(ml/kg):4.3±0.6 vs 3.9±0.9 (p=0.1) weaning phase: mean RR(breath/min):67.1± 13.5 vs 66.5±12.9 (p=0.85)		
Guven 2013	single center in Turkey	72(42/30)	32w 未 満、または 1500g 未 満で出生し RDS のた め生後 2 時間以内に サーファク タント投与 をされた児	SIMV+VG	Babylog800 0 plus VT:4ml/kg(>1000g), 5ml/kg(<1 000g) PIP limit: SIMV で使用 する PIP+10cmH ₂ O Ti:0.3- 0.4sec Rate:60 回/ 分	SIMV	Babylog800 0 plus Ti:0.3- 0.4sec Rate:60 回/ 分 PIP:VT 4- 5ml/kg とな るよう設定 目標 pH 7.25-7.35. pCO ₂ 45- 55mmHg, pO ₂ 50- 70mmHg	duration of mechanical ventilation(day):3.02± 6.76 vs 6.93±7.81 (p=0.001) duration of CPAP(day):4.63±7.44 vs 1.20±1.30 p 0.005 duration of supplemental oxygen(day):4.45±15. 27 vs 4.73±7.44 (p=0.003) duration of hospital stay(day):45.50±31.4	air leak:0/42 vs 0/30 CLD(grade2, 3):2/42 vs 9/30 p 0.003 ROP(>stage2):3/42 vs 12/30 p 0.001 sIVH: 4/42 vs 13/30 p 0.001 NEC(>grade1):4/42 vs 7/30 p 0.10 PDA:4/42 vs 4/30 p 0.71 PVL:0/42 vs 2/30 p 0.11 neonatal Sepsis:16/42 vs 9/30 p 0.47 neonatal pneumonia:8/42 vs 9/30 p 0.28	RDS のある早産 児において SIMV+VG は SIMV と比較して 有意に人工呼吸 管理期間、CPAP 装着日数、酸素 投与期間を短縮 し、CLD、 ROP、IVH を減 らす。

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入 モード	介入群の 設定	対照群 モード	対照群の 設定	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
					PEEP:4-5cmH ₂ O FiO ₂ :SpO ₂ 88-94%維持を目標に 設定 定常 流:8l/min トリガー:最大感度		maxPIP:25cmH ₂ O PEEP:4-5cmH ₂ O 定常 流:8l/min トリガー:最大感度 FiO ₂ :SpO ₂ 88-94%維持を目標に 設定	3 vs 40.00±31.24 (p=0.465)	mortality:3/42 vs 5/30 p 0.26	
Keszler 2004	Single center in USA	9/9	<GA34w 生後6時間 以内に人工 呼吸が必要 な RDS	AC + VG、 生後 72 時間 または抜管 まで	Babylog 8000+, with set backup rate 40/min Target: PaCO ₂ of 35-45 torr (mmHg), VTtarget 5 mL/kg, adjusted by 0.5 mL/kg	conventional assist/control (A/C) ventilation 、生後 72 時間 または抜管 まで	Babylog 8000+, with set backup rate 40/min Target: PaCO ₂ of 35-45 torr (mmHg), PIP set to achieve 4-6 mL/kg VT, using PIP	血液ガスデータ、一回換 気量	death before discharge 1/9 vs 1/9, death or CLD 36 3/9 vs 6/9, CLD36 2/8 vs 5/8, 生存児での平均 人工呼吸管理期間 4.5days(SD7.3) vs 15.6days(SD18.4), 筋弛緩 剤使用 0/9 vs 0/9, any air leak 0/9 vs 0/9, pulmonary interstitial emphysema 0/9 vs 0/9, pneumothorax 0/9 vs 0/9, any IVH 0/8 vs 1/8, sIVH	VG は、低炭酸ガ ス血症及び過度 な一回換気量の 増加を有意に減 少させる

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入 モード	介入群の 設定	対照群 モード	対照群の 設定	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
					to maintain target PaCO ₂		changes of 1-2 cmH ₂ O to maintain target PaCO ₂		0/8 vs 1/8, PVL 0/8 vs 0/8, 1000g 未満サブグループ death before discharge 1/2 vs 1/4, death or CLD36 2/2 vs 4/4, CLD 36 1/1 vs 3/3, 生存児での 平均人工呼吸管理期間 5.7days(SD0) vs 37.3days(SD6.7), pneumothorax 0/2 vs 0/4, PIE 0/2 vs 0/4, any IVH 0/1 vs 1/3, sIVH 0/1 vs 1/3, PVL 0/1 vs 1/3	
Lista 2004	Two center s in Italy	30/23	在胎 25- 32 週、最 低 1 コー スの出生前 ステロイド 投与あり、 生後 24 時 間以内に重 症 RDS の ため呼吸管 理	PSV + VG	Babylog 8000plus with set backup rate 40/min, PEEP 3.5-4 cmH ₂ O, mean inspiratory time 0.4- 0.5 sec,	PSV	Babylog 8000plus with set backup rate 40/min, PEEP 3.5-4 cmH ₂ O, mean inspiratory time 0.4- 0.5 sec,	気管気管支吸引液中の炎 症性サイトカイン	death before discharge 5 /30 vs 6/23, death or CLD36 7/30 vs 8/23, CLD28 3/30 vs 4/23, CLD36 3/30 vs 4/23, 生存 児での平均人工呼吸管理期 8.4days(SD4.1) vs 11.7days(SD3.8), イブブ ロフェン治療を要した PDA 22/30 vs 20/23, DEX 投与 を要した 10/30 vs 8/23,	VTV は RDS の早 産児の急性炎症 反応を減少させ る可能性があ る。

研究 ID	セッ テ ィ ン グ	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入 モード	介入群の 設定	対照群 モード	対照群の 設定	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
					mean inspiratory flow 6l/min, Target: SpO ₂ 90- 96%, pH > 7.25, PaO ₂ 50-75 mmHg, PaCO ₂ 40- 65 mmHg, VTtarget 5 mL/kg throughout study		mean inspiratory flow 6l/min, Target: SpO ₂ 90- 96%, pH > 7.25, PaO ₂ 50-75 mmHg, PaCO ₂ 40- 65 mmHg, PIP set manually to achieve VT of 5 mL/kg		サーファクタント投与回数 中央値 1 vs 1, any air leak 2/30 vs 3/23, PIE 2/30 vs 2/23, pneumothorax 0/30 vs 3/23, sIVH 1/30 vs 2/23, PVL 1/30vs2/23, ROP(>2) 2/30 vs 1/23, 1000g 未満サブグループ death before discharge 2/12 vs 2/5, death or CLD36 4/12 vs 2/5, CLD36 2/12 vs 1/5, 生存 児での平均人工呼吸管理期 間 9.9days(SD5.4) vs 9.7days(SD2.9), PDA 12/12 vs 5/5, any air leak 2/12 vs 1/5, pneumothorax 0/12 vs 1/5, PIE 2/12 vs 1/5, sIVH 0/12 vs 2/5, PVL 0/12 vs 1/5	
Liu 2011	Single center in China	30/31	グレード III または IV の neonatal	SIPPV+VG 、介入期間 は不明	Babylog 8000Plus, VTtarget 4.0-6.0	IMV	VIP Bird, PIP 20-25 cmH ₂ O, rate 30-	プライマリーアウトカム は明らかでない。	Death 2/31 vs3/30, 平均酸 素投与時間 142h(SD40) vs 183h(SD37), 平均人工呼吸 管理期間 115h(SD27) vs	SIPPV+VG は、 酸素化を速やか に改善し、酸素 投与期間や人工

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入 モード	介入群の 設定	対照群 モード	対照群の 設定	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
			RDS、気管挿管と人工呼吸補助が必要、定義した血液ガス分析基準を満たす、生後 12 時間以内、サーファクタント投与の同意あり		mL/kg, rate 30-40/min, PEEP4-5cmH ₂ O, inspiratory time0.3-0.5s, inspiratory flow8-10L/min, Target: PaO ₂ 50-80mmHg, PaCO ₂ 40-50mmHg, pH7.25-7.40		40/min, PEEP4-5cmH ₂ O, inspiratory time 0.3-0.5s, inspiratory flow 6-8L/min, Target: PaO ₂ 50-80mmHg, PaCO ₂ 40-50mmHg, pH7.25-7.40		155h(SD46), pneumothorax 1/31 vs 6/30, sIVH 1/31 vs 2/30	呼吸管理期間を短縮し、気胸や人工呼吸器関連肺炎の発生を抑制する。
Nafday 2005	Single center in USA	16/18	1500g 未満、臨床的かつ放射線学的 RDS、生後 12 時間以内、サーフ	PSV-VG mode, 介入時間 24 時間	Babylog 8000plus, VTtarget 5 mL/kg, maximum IT 0.5s, Target: pH 7.25-7.35,	synchroniz ed intermittent mandatory ventilation (SIMV), 観察時間 24 時間	Babylog 8000plus, Target: pH 7.25-7.35, PaCO ₂ 45-55 mmHg, PaO ₂ 50-70 mmHg,	サーファクタント投与または割り付けから 24 時間の PIP/MAP	death before discharge 2/16 vs 1/18, death or CLD36 4/16 vs 5/18, CLD36 2/14 vs 4/17, HFO 3/16 vs 2/18, ステロイド投与 3/16 vs 5/18, Failure of mode of ventilation 0/16 vs 1/18, any air leak	PSV-VG は血液ガス分析の回数を最小限にすること以外は、SIMV と比較して換気上の利点はなかった

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入 モード	介入群の 設定	対照群 モード	対照群の 設定	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
			アクタント 投与が必要		PaCO ₂ 45- 55 mmHg, PaO ₂ 50-70 mmHg, SpO ₂ 88- 95%		SpO ₂ 88- 95%		0/16 vs 1/18, PIE 0/16 vs 1/18, pneumothorax 0/16 vs 0/18, 治療を要した PDA 4/16 vs 5/18, NEC(≥stage2) 1 /16 vs 0/18, sIVH 3/16 vs 6/18, ROP 4/16 vs 3/18, Failed brainstem auditory- evoked response 1/16 vs 1/18	
Piotro wski 1997	single center in Poland	27/30	生後 72h 以内で人工 呼吸管理を 要する児 <2500g (RDS or 先天肺炎)	PRVC synchroniz ed, pressure- limited AC mode	Servo300 VT 5-6 ml/kg + 4-5ml 適切胸郭拳 上最小 VT, Ti 0.5s, PEEP 3-5 cmH ₂ O	non- synchroniz ed IMV mode	Bear Cub or Sechrist ventilator, 適切胸郭拳 上最小 PIP,Ti 0.5s, PEEP 3- 5cmH ₂ O	death 4/27 vs 8/30, CLD28 6/27 vs 6/30, pneumothorax 2/27 vs 6/30, PIE 1/27 vs 1/30, any IVH 6/27 vs 15/30, sIVH 3/27 vs 11/30, PDA 3/27 vs 3/30, Sepsis 5/27 vs 8/30, 筋弛緩剤使用 2/27 vs 7/30、人工呼吸 期間 中央値 8days(CI 5- 11) vs 8days(CI 2-14) 1000g 未満 subgroup 人工呼吸期間中央値 11days(CI 3-	人工呼吸期間(生存 児)6.7days(SD4.9)vs13(1 5)(MD-6.3[- 12.88,0.28]), 1000g 未満 児 10.2days(5.7)vs33.9(14.9) (MD-23.7[-37.34,- 10.06])	PRVC は IMV と 比較して人工呼 吸期間は変わら なかったが、サ ブグループの 1000g 未満児で は、有意に短縮 した。死亡や CLD は差がない が、重度 IVH は PRVC で有意に少 なかった。

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入 モード	介入群の 設定	対照群 モード	対照群の 設定	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
								19)vs32days(CI 3-61)(p=0.025)		
Piotro wski 2007	single center in Poland	30/26	生後 24 時 間以内に人 工呼吸管理 を要する在 胎 24-32 週の RDS 児	PRVC synchronize d, pressure- limited AC mode	Servo300 VT 8- 10ml/kg	SIMV	Bear Cub, Bear750PS V, Sechrist Millenium, Draeger Babylog800 0plus, SLE5000	適正換気 (SpO ₂ >90%,PaCO ₂ <50 mmHg,FiO ₂ <0.23,PIP< 15cmH ₂ O)	death 7/30 vs 4/26、PIE 7/30 vs 5/26, pneumothorax 3/30 vs 4/26, any IVH 17/30 vs 10/26、sIVH 11/30 vs 7/26, PDA 22/30 vs 14/26	PRVC は SIMV と比較して IVH や気胸などの合 併症の頻度に有 意な差はなかつ た。
Zhou 2007	single center in China	15/15	≤GA32w <1500g 硝子膜症を 有する児	SIMV+VG	VT 5ml/kg	SIMV	週数に適正 な PIP	気管支肺胞洗浄液の炎症 性サイトカイン	FiO ₂ 35%(5SD)vs34%(5) MDI[-2.58,4.58]、 pneumothorax 0/15 vs 1/15 CLD と IVH(情報不完全)、 死亡(meta 解析に含まれず 記載なし)	SIMV+VG は SIMV と比較して 酸素濃度と気胸 の発症頻度に有 意な差はなかつ た。

AC: Assist Control

BBW; Birth body weight

GA: Gestational Age

NEC: Necrotizing enterocolitis

NDI: Neurodevelopmental impairment

PDA: Patent ductus arteriosus

PIE: Pulmonary interstitial emphysema

PRVC: Pressure-regulated, volume-controlled ventilation

ROP: Retinopathy of prematurity

SIMV: Synchronized intermittent mandatory ventilation

VG: Volume Guaranteed

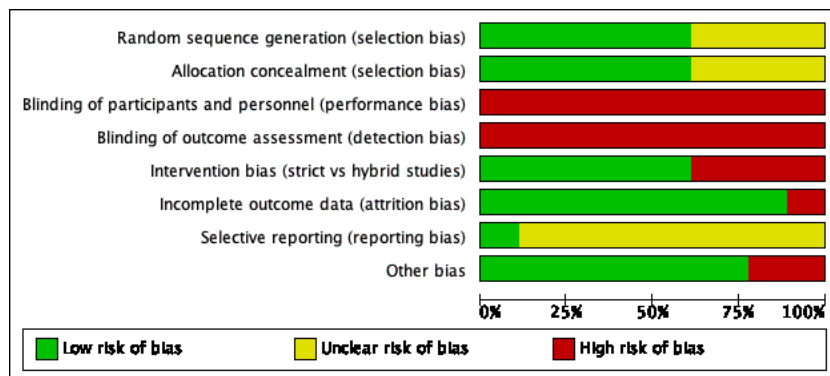
VT: Tidal Volume

VTV: Volume targeted ventilation

sIVH: severe intraventricular hemorrhage (grade3-4)

リスクバイアス評価

* Review Manager 5.4 版を使用して作成



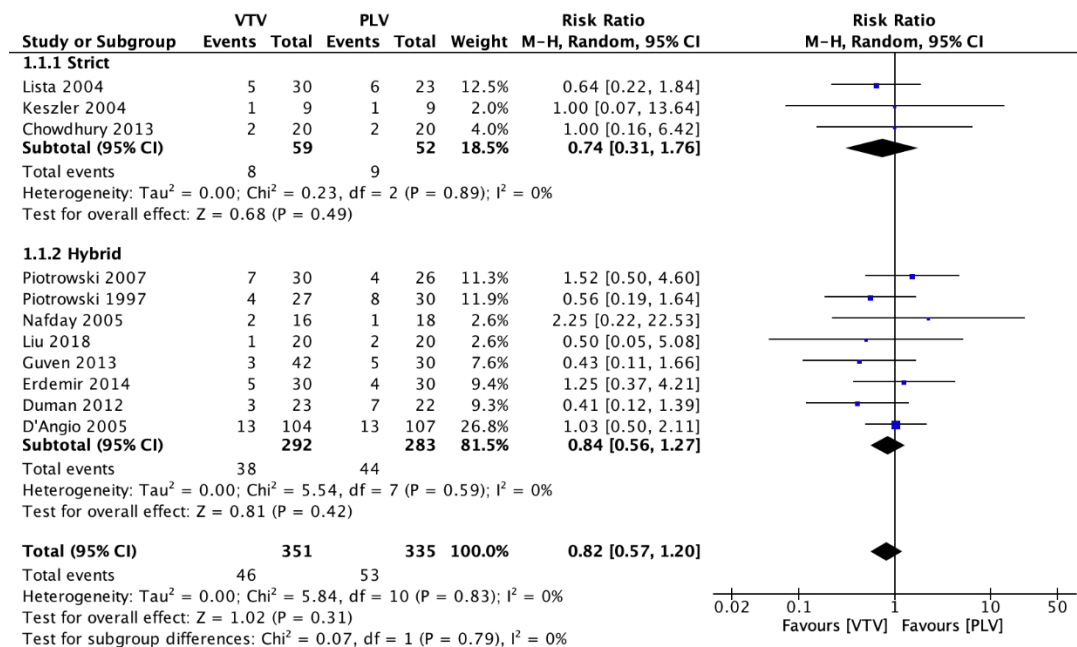
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Intervention bias (strict vs hybrid studies)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bhat 2016	+	+	+	+	+	+	?	+
Cheema 2007	+	+	+	+	+	+	?	+
Chowdhury 2013	+	+	+	+	+	+	?	+
D'Angelo 2005	+	+	+	+	+	+	?	+
Duman 2012	+	+	+	+	+	+	?	+
Erdemir 2014	?	+	+	+	+	+	?	+
Güven 2013	+	?	+	+	+	+	?	+
Herrera 2002	?	+	+	+	+	+	?	+
Jain 2016	?	?	+	+	+	+	?	+
Keszler 2004	+	+	+	+	+	+	?	+
Lista 2004	+	?	+	+	+	+	?	+
Liu 2011	?	?	+	+	+	+	?	+
Liu 2018	+	?	+	+	+	+	?	+
Nafday 2005	+	+	+	+	+	+	?	+
Plotrowski 1997	?	+	+	+	+	+	?	+
Plotrowski 2007	+	+	+	+	+	+	?	+
Poliment 2006	?	?	+	+	+	+	?	+
Zhou 2007	?	?	+	+	+	+	?	+

結果のまとめ

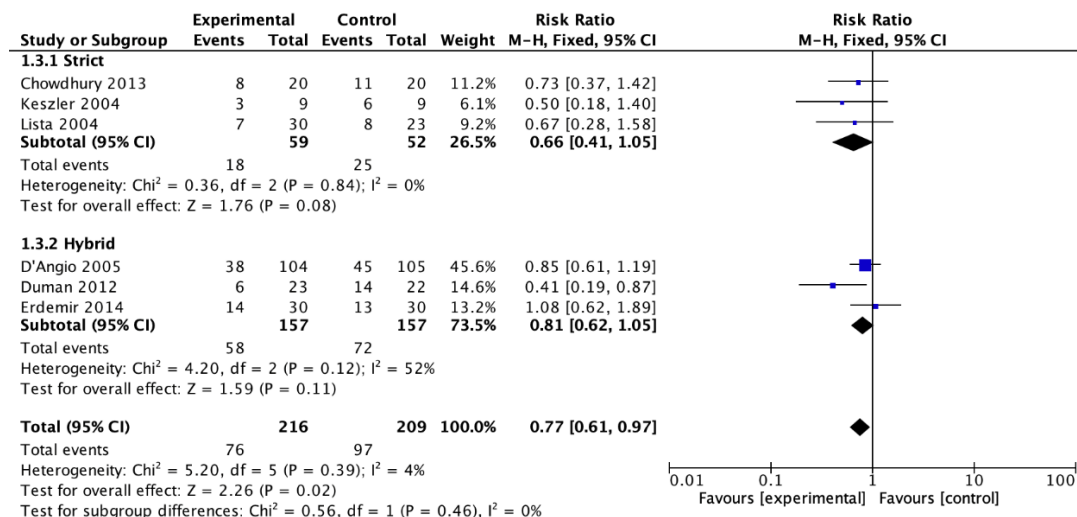
Forest plot of comparison: 1 VTV vs. PLV

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

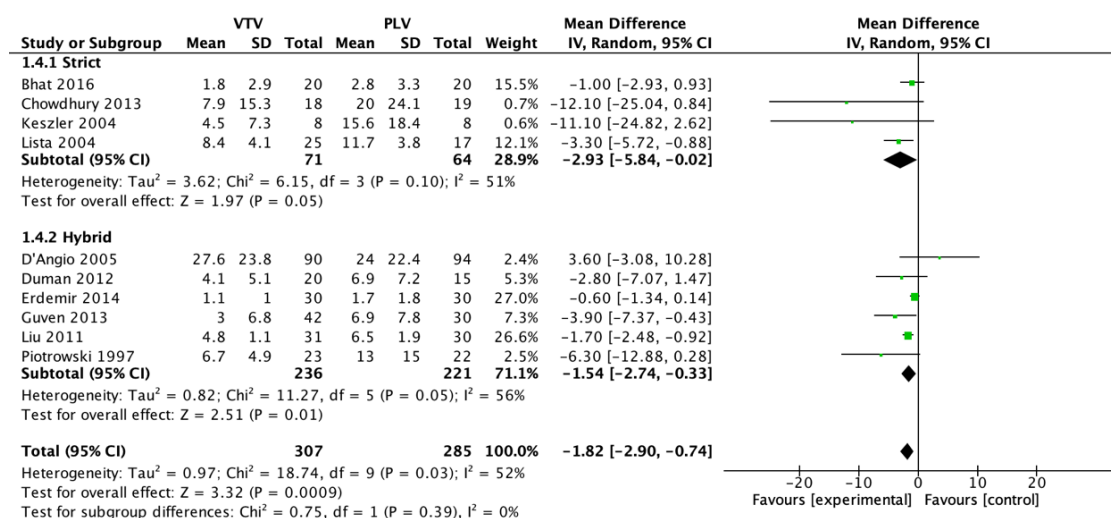
Death before discharge



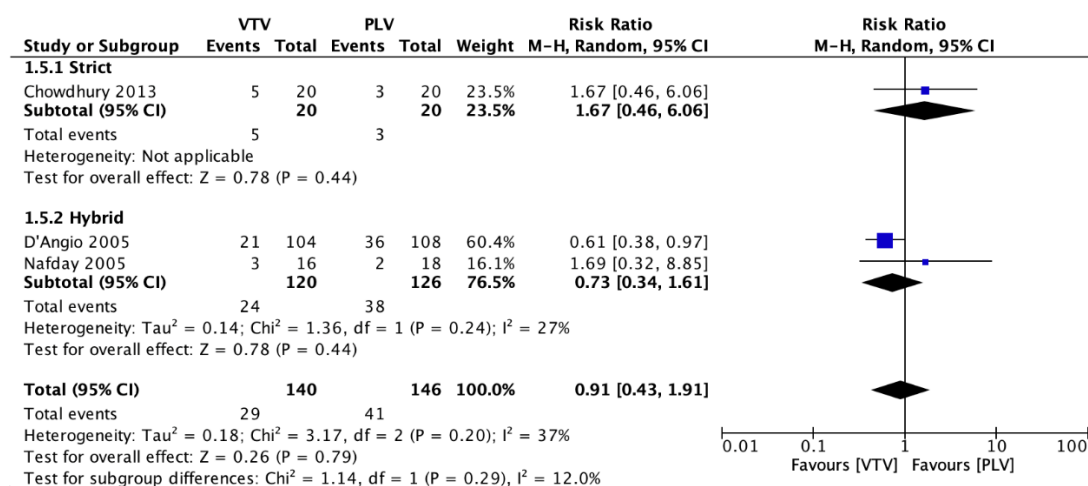
Death or CLD36



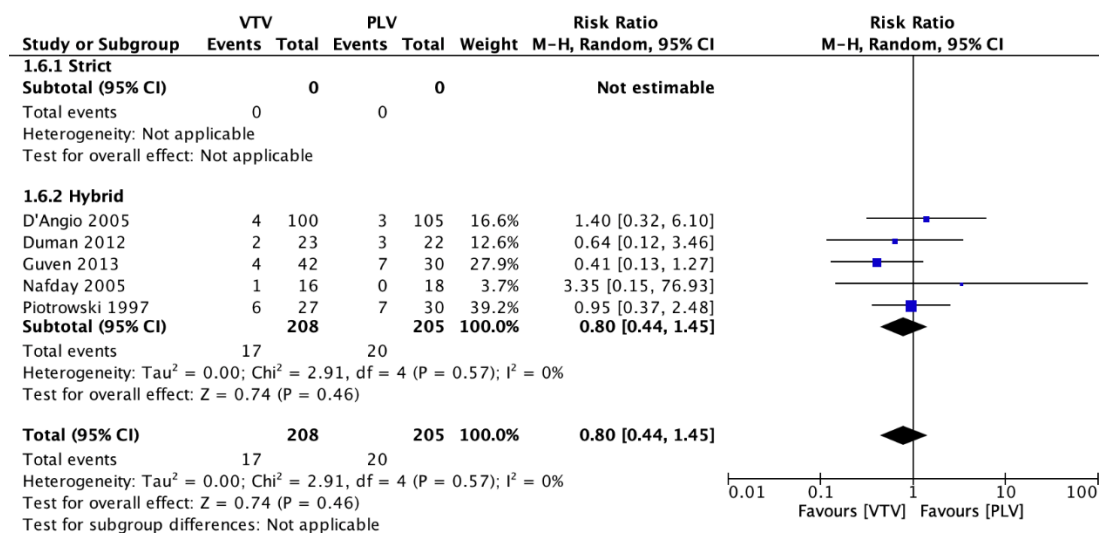
Duration of ventilation



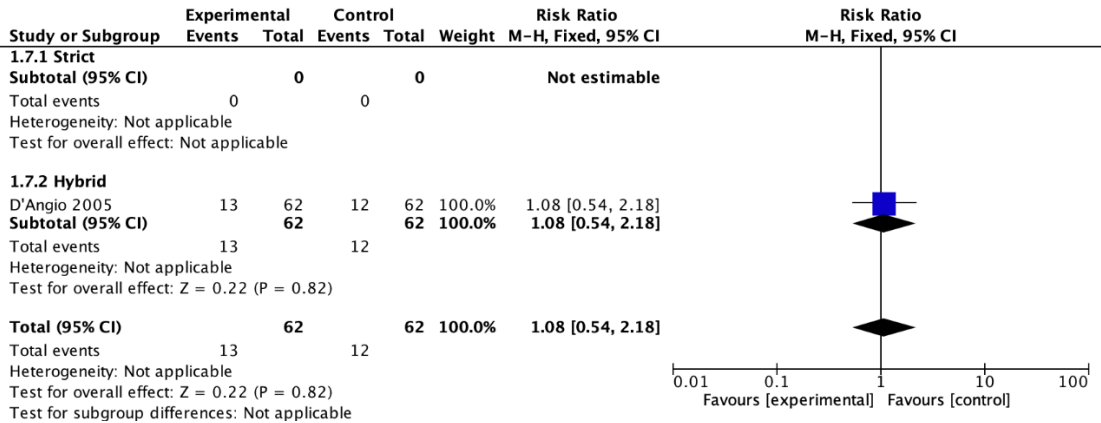
Failure of mode of ventilation



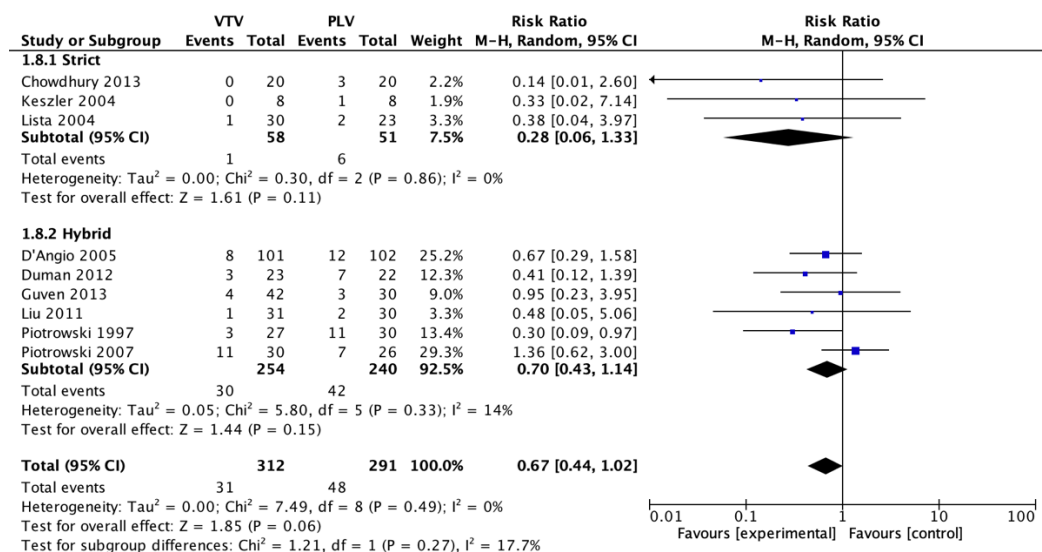
NEC



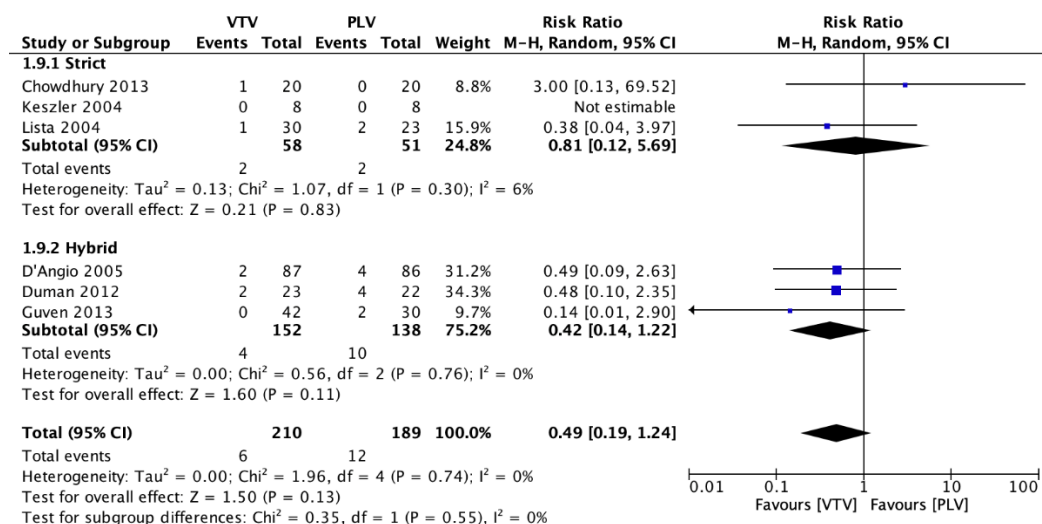
NDI



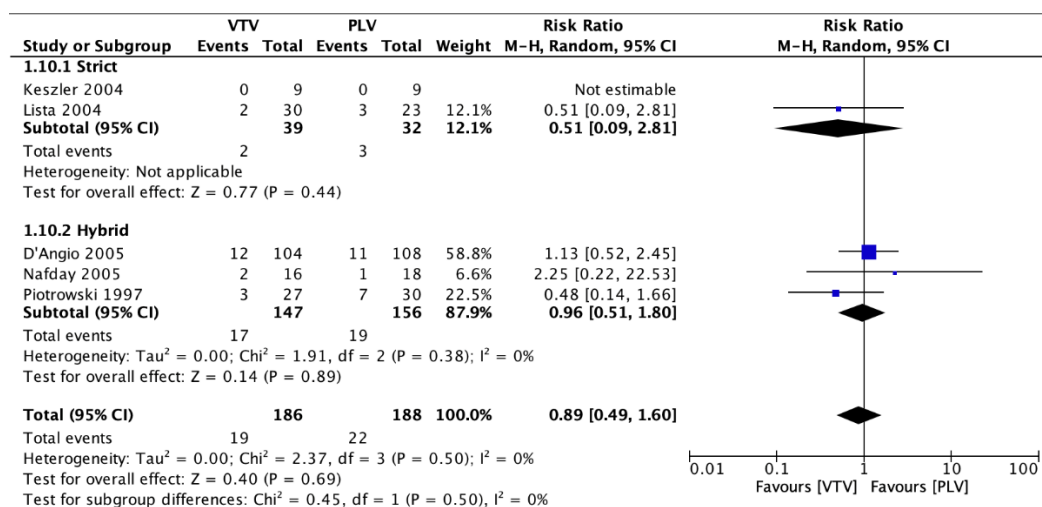
Severe IVH



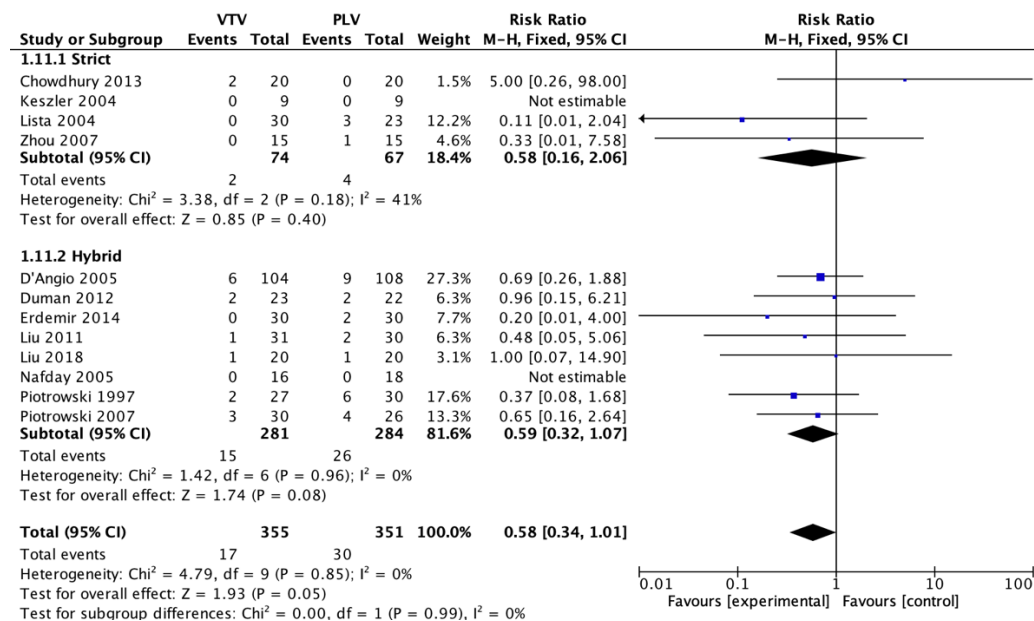
PVL



Air Leak



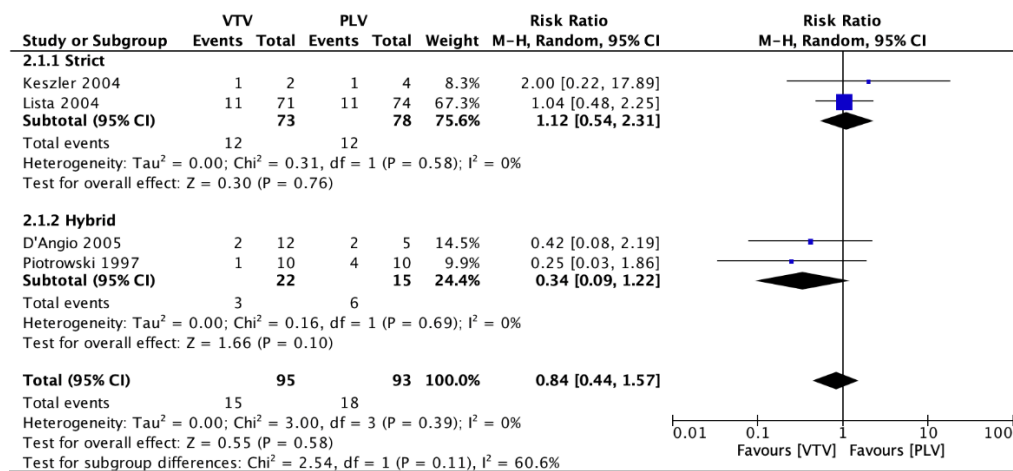
Pneumothorax



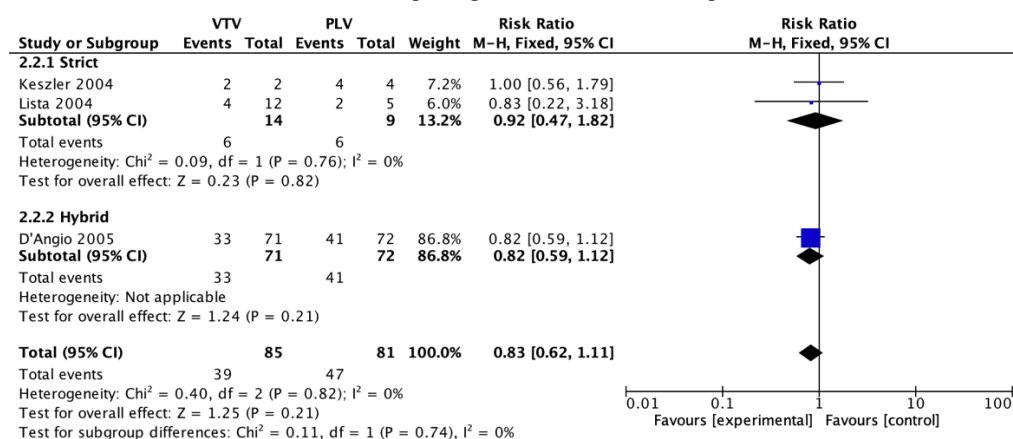
Forest plot of comparison: 2 VTV vs. PLV - infants weighing less than 1000 g

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

Death before discharge - infants weighing less than 1000 g,



Death or CLD36 - infants weighing less than 1000 g,



Grade EP table

VTV compared to PLV for CLD

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	VTV	PLV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Death before discharge

11	randomized trials	serious ^a	not serious	serious ^b	very serious ^c	none	46/351 (13.1%)	53/335 (15.8%)	RR 0.82 (0.57 to 1.20)	28 fewer per 1,000 (from 68 fewer to 32 more)	⊕○○○ Very low	9

Death before discharge - Strict

3	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	8/59 (13.6%)	9/52 (17.3%)	RR 0.74 (0.31 to 1.76)	45 fewer per 1,000 (from 119 fewer to 132 more)	⊕○○○ Very low	9

Death before discharge - Hybrid

8	randomized trials	serious ^a	not serious	very serious ^e	very serious ^c	none	38/292 (13.0%)	44/283 (15.5%)	RR 0.84 (0.56 to 1.27)	25 fewer per 1,000 (from 68 fewer to 42 more)	⊕○○○ Very low	9

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	VTV	PLV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Death before discharge or CLD(36)

6	randomized trials	serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	76/216 (35.2%)	97/209 (46.4%)	RR 0.77 (0.61 to 0.97)	107 fewer per 1,000 (from 181 fewer to 14 fewer)	⊕⊕○○ Low	8

Death before discharge or CLD(36) - Strict

3	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	18/59 (30.5%)	25/52 (48.1%)	RR 0.66 (0.41 to 1.05)	163 fewer per 1,000 (from 284 fewer to 24 more)	⊕⊕○○ Low	8

Death before discharge or CLD(36) - Hybrid

3	randomized trials	serious ^a	serious ^f	serious ^e	serious ^c	none	58/157 (36.9%)	72/157 (45.9%)	RR 0.81 (0.62 to 1.05)	87 fewer per 1,000 (from 174 fewer to 23 more)	⊕○○○ Very low	8

Duration of ventilation

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	VTV	PLV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
10	randomized trials	serious ^d	serious ^g	serious ^b	not serious	none	307	285	-	MD 1.82 lower (2.9 lower to 0.74 lower)	⊕○○○ Very low	6

Duration of ventilation - Strict

4	randomized trials	serious ^d	serious ^g	not serious	not serious ^h	none	71	64	-	MD 2.93 lower (5.84 lower to 0.02 lower)	⊕⊕○○ Low	6

Duration of ventilation - Hybrid

6	randomized trials	serious ^a	very serious ⁱ	serious ^b	not serious	none	236	221	-	MD 1.54 lower (2.74 lower to 0.33 lower)	⊕○○○ Very low	6

Failure of mode of ventilation

3	randomized trials	serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	29/140 (20.7%)	41/146 (28.1%)	RR 0.91 (0.43 to 1.91)	25 fewer per 1,000 (from 160 fewer to 256 more)	⊕○○○ Very low	4

Failure of mode of ventilation - Strict

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	VTV	PLV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
1	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	5/20 (25.0%)	3/20 (15.0%)	RR 1.67 (0.46 to 6.06)	100 more per 1,000 (from 81 fewer to 759 more)	⊕⊕○○ Low	4

Failure of mode of ventilation - Hybrid

2	randomized trials	serious ^a	not serious	serious ^e	serious ^c	none	24/120 (20.0%)	38/126 (30.2%)	RR 0.73 (0.34 to 1.61)	81 fewer per 1,000 (from 199 fewer to 184 more)	⊕○○○ Very low	4

NEC

5	randomized trials	serious ^a	not serious	serious ^e	serious ^c	none	17/208 (8.2%)	20/205 (9.8%)	RR 0.80 (0.44 to 1.45)	20 fewer per 1,000 (from 55 fewer to 44 more)	⊕○○○ Very low	8

NEC - Strict

0	randomized trials						0/0	0/0	not pooled	see comment	-	8

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	VTV	PLV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

NEC - Hybrid

5	randomized trials	serious ^a	not serious	serious ^e	serious ^c	none	17/208 (8.2%)	20/205 (9.8%)	RR 0.80 (0.44 to 1.45)	20 fewer per 1,000 (from 55 fewer to 44 more)	⊕○○○ Very low	8

NDI

1	randomized trials	serious ^a	not serious	serious ^e	very serious ^c	none	13/62 (21.0%)	12/62 (19.4%)	RR 1.09 (0.51 to 2.01)	17 fewer per 1,000 (from 95 fewer to 195 more)	⊕○○○ Very low	9

NDI - Strict

0	randomized trials						0	0	Not pooled	Not pooled	-	9

NDI - Hybrid

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	VTV	PLV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
1	randomized trials	serious ^a	not serious	serious ^e	very serious ^c	none	13/62 (21.0%)	12/62 (19.4%)	RR 1.09 (0.51 to 2.01)	17 fewer per 1,000 (from 95 fewer to 195 more)	⊕○○○ Very low	9

severe IVH

9	randomized trials	serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	31/312 (9.9%)	48/291 (16.5%)	RR 0.67 (0.44 to 1.02)	54 fewer per 1,000 (from 92 fewer to 3 more)	⊕○○○ Very low	8

severe IVH - Strict

3	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	1/58 (1.7%)	6/51 (11.8%)	RR 0.28 (0.06 to 1.33)	85 fewer per 1,000 (from 111 fewer to 39 more)	⊕○○○ Very low	8

severe IVH - Hybrid

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	VTV	PLV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
6	randomized trials	serious ^a	not serious	serious ^e	serious ^c	none	30/254 (11.8%)	42/240 (17.5%)	RR 0.70 (0.43 to 1.14)	53 fewer per 1,000 (from 100 fewer to 24 more)	⊕○○○ Very low	8

PVL

6	randomized trials	serious ^a	not serious	serious ^b	very serious ^c	none	6/210 (2.9%)	12/189 (6.3%)	RR 0.49 (0.19 to 1.24)	32 fewer per 1,000 (from 51 fewer to 15 more)	⊕○○○ Very low	8

PVL - Strict

3	randomized trials	serious ^a	serious ^g	not serious	very serious ^c	none	2/58 (3.4%)	2/51 (3.9%)	RR 0.81 (0.12 to 5.69)	7 fewer per 1,000 (from 35 fewer to 184 more)	⊕○○○ Very low	8

PVL - Hybrid

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	VTV	PLV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	randomized trials	serious ^a	not serious	serious ^e	very serious ^c	none	4/152 (2.6%)	10/138 (7.2%)	RR 0.42 (0.14 to 1.22)	42 fewer per 1,000 (from 62 fewer to 16 more)	⊕○○○ Very low	8

Air Leak

5	randomized trials	serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	19/186 (10.2%)	22/188 (11.7%)	RR 0.89 (0.49 to 1.60)	13 fewer per 1,000 (from 60 fewer to 70 more)	⊕○○○ Very low	7

Air Leak - Strict

2	randomized trials	serious ^a	not serious ^g	not serious	very serious ^c	none	2/39 (5.1%)	3/32 (9.4%)	RR 0.51 (0.09 to 2.81)	46 fewer per 1,000 (from 85 fewer to 170 more)	⊕○○○ Very low	7

Air Leak - Hybrid

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	VTV	PLV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	randomized trials	serious ^a	serious ^g	serious ^e	serious ^c	none	17/147 (11.6%)	19/156 (12.2%)	RR 0.96 (0.51 to 1.80)	5 fewer per 1,000 (from 60 fewer to 97 more)	⊕○○○ Very low	7

Pneumothorax

12	randomized trials	serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	17/355 (4.8%)	30/351 (8.5%)	RR 0.58 (0.34 to 1.01)	36 fewer per 1,000 (from 56 fewer to 1 more)	⊕○○○ Very low	7

Pneumothorax – Strict

4	randomized trials	serious ^a	serious ^g	not serious	very serious ^c	none	2/74 (2.7%)	4/67 (6.0%)	RR 0.58 (0.16 to 2.06)	25 fewer per 1,000 (from 50 fewer to 63 more)	⊕○○○ Very low	7

Pneumothorax – Hybrid

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	VTV	PLV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
8	randomized trials	serious ^a	not serious	serious ^e	serious ^c	none	15/281 (5.3%)	26/284 (9.2%)	RR 0.59 (0.32 to 1.07)	38 fewer per 1,000 (from 62 fewer to 6 more)	⊕○○○ Very low	7

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- 人工呼吸管理を対象とした研究では、その性質上、介入を盲検化することができない。介入については、比較対象とした VTV 以外の点に関しても両群間に違いがある。従ってバイアスリスクは serious と判定した。
- VTV と PLV の比較において、Volume targeting 以外の点でも設定に違いのある Hybrid study が過半を占めるため純粋な Volume targeting の効果の比較としてはやや問題がある。
- 全体の症例数、イベントの数が少ない。また、95%信頼区間も広く、有効から効果なしに跨っている。
- 人工呼吸管理を対象とした研究では、その性質上、介入の盲検化ができない。その他に大きなバイアスリスクはない。従ってバイアスリスクは not serious と判定した
- VTV と PLV の比較において、Volume targeting 以外の点でも設定に違いのある Hybrid study は Volume targeting の効果の比較としてはやや問題がある。
- 研究間で効果に関してばらつきが大きく、異質性 (heterogeneity) が高い。
- 研究間で効果に関してばらつきが大きく、異質性 (heterogeneity) が高い。
- 全体の症例数、イベント数が少ない。
- 効果の幅が favorable 寄りなものから、harmful 寄りなものまで、ばらつきが非常に大きい。

VTV compared to PLV < 1000g for CLD

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	VTV	PLV	相対 (95 % CI)	絶対 (95 % CI)		

Death before discharge

4	randomized trials	serious ^a	not serious	serious ^b	very serious ^c	none	15/95 (15.8%)	18/93 (19.4%)	RR 0.84 (0.44 to 1.57)	31 fewer per 1,000 (from 108 fewer to 110 more)	⊕○○○ Very low	9

Death before discharge - Strict

2	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	12/73 (16.4%)	12/78 (15.4%)	RR 1.12 (0.54 to 2.31)	18 more per 1,000 (from 71 fewer to 202 more)	⊕○○○ Very low	9

Death before discharge - Hybrid

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	VTV	PLV	相対 (95 % CI)	絶対 (95 % CI)		
2	randomised trials	serious ^a	not serious	serious ^d	very serious ^c	none	3/22 (13.6%)	6/15 (40.0%)	RR 0.34 (0.09 to 1.22)	264 fewer per 1,000 (from 364 fewer to 88 more)	⊕○○○ Very low	9

Death before discharge or CLD(36)

3	randomised trials	serious ^a	not serious	serious ^b	very serious ^c	none	39/85 (45.9%)	47/81 (58.0%)	OR 0.66 (0.35 to 1.25)	103 fewer per 1,000 (from 254 fewer to 53 more)	⊕○○○ Very low	8

Death before discharge or CLD(36) - Strict

2	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	6/14 (42.9%)	6/9 (66.7%)	OR 0.75 (0.09 to 6.47)	67 fewer per 1,000 (from 514 fewer to 262 more)	⊕○○○ Very low	8

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	VTV	PLV	相対 (95 % CI)	絶対 (95 % CI)		

Death before discharge or CLD(36) - Hybrid

1	randomised trials	serious ^a	not serious	serious ^d	very serious ^c	none	33/71 (46.5%)	41/72 (56.9%)	OR 0.66 (0.34 to 1.27)	103 fewer per 1,000 (from 259 fewer to 57 more)	⊕○○○ Very low	8

CI: confidence interval; OR: odds ratio; RR: risk ratio

Explanations

- a. 人工呼吸管理を対象とした研究では、その性質上、介入を盲検化することができない。介入については、比較対象とした VTV 以外の点に関しても両群間に違いがある。従ってバイアスリスクは serious と判定した。
- b. VTV と PLV の比較において、Volume targeting 以外の点でも設定に違いのある Hybrid study が過半を占めるため、純粋な Volume targeting の効果の比較としてはやや問題がある。
- c. 全体の症例数、イベント数が非常に少ない。
- d. VTV と PLV の比較において、Volume targeting 以外の点でも設定に違いのある Hybrid study は Volume targeting の効果の比較としてはやや問題がある。

今回の推奨の再掲

慢性肺疾患のリスクのある早産児に対して、容量目標型換気（Volume Targeted Ventilation: VTV *1）を実施可能な環境では、従圧式換気（Pressure-Limited Ventilation: PLV *2）を用いた呼吸管理よりは、容量目標型換気を用いた人工呼吸管理を行うことを提案する。ただし、高頻度振動換気法（High Frequency Oscillatory Ventilation: HFOV）や神経調節補助換気（Neurally Adjusted Ventilatory Assist: NAVA）など、その他の肺保護的な呼吸管理との有効性の差に関しては現時点では不明であり、その選択は各施設の判断に委ねられる。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

【補足】VTV モードを用いた呼吸管理が安定して行えない場合、背景の病態や気道及び肺の状態により従来型の従圧式換気を含む他の呼吸管理法を考慮する。

*1 換気量保証換気（Volume Guarantee）など *2 従圧式-同期式間欠的強制換気（Pressure Control-Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation: PC-SIMV）や従圧式-補助調節換気（Pressure Control-Assist Control ventilation: PC-ACV）、圧支持換気（Pressure Support Ventilation : PSV）など

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

JUDGEMENT							
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし

JUDGEMENT							
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

人工呼吸器のモードの定義について

本研究では、実際に測定した一回換気量が目標の一回換気量に収束するように、最大吸気圧（Peak Inflation Pressure: PIP）を自動調節する従圧式/圧制御型換気（PLV または Pressure-controlled ventilation (PCV) と呼ばれる）モードを容量目標型換気（Volume Targeted Ventilation: VTV）モードと呼称した。これは、成人および小児に広く使用されている従量式/量制御型換気（Volume-controlled ventilation (VCV) 換気モードとは根本的に異なるものである(Keszler 2019)。従量式換気でも、VTV モードと同様に一回換気量を設定して換気を行うが、圧制御は行われない。設定した一回換気量が患者回路へ導入されるため、体格の小さい早産児においては回路内のガス圧縮とカフなし気管チューブからのリークにより必ずしも設定した一回換気量が患者に提供されないという問題を抱えている。

一方、容量目標型換気（VTV）モードにおける一回換気量は、吸気時や呼気時の流量を測定して得た情報によるフィードバックを元に、人工呼吸器固有の制御アルゴリズムに基づいて制御されている。従って、基本的に医療者が設定した一回換気量が患者に提供される。人工呼吸器によりフィードバックの方法/制御アルゴリズムは様々であり、呼吸器モードとしての呼称も機器によって違いがある。容量目標型換気（VTV）モードの一例としては、本邦で広く用いられている Dräger Babylog® VN500 などに搭載された Volume Guarantee モード（VG）などが挙げられる。

推奨へと至った考え方

今回行った既存のシステマティックレビューのアップデート並びに再解析においては、Strict 群における容量目標型換気（VTV）モードが「死亡または CLD」の複合アウトカムリスクを低下させる効果について、5% 有意水準での有意差は示されなかった。しかし、同群の「死亡または CLD」に関するアウトカムは、研究間の一貫性（consistency）も高く、有意差を示せなかったのは不十分なサンプルサイズに起因すると考えられた。また、全体（Strict 群+Hybrid 群）の解析では有意差が示されていることから、容量目標型換気（VTV）モードは「死亡または CLD」のリスクを低下させる効果が期待できると判断した。ただし、盲検化が不可能であ

る点や限られたサンプルサイズなど、エビデンスの確実性（Certainty）に関しては高いとは言えず、低度に留まる点には注意を要する。

また、その他の望ましい効果としては、侵襲的人工呼吸管理期間（duration of ventilation）の期間の短縮において効果が示された。これは児の肺のコンプライアンスの改善に伴い、呼吸サポート（PIP）が設定の変更を行うことなく軽減されるというモードそのものの特性から期待される効果とも一致している。一方、容量目標型換気（VTV）モードを採用することによる従来型の呼吸管理(PLV)と比較した周産期合併症の増加は見られなかった。

1000g 以下の児を対象としたサブグループ解析では、サンプルサイズの非常に限られた解析のため容量目標型換気（VTV）モードの「死亡」および「死亡または CLD」への有効性は示されなかったが、少なくとも PLV 群と比較してアウトカムを悪化させる結果ではなかった。また、Klingenberg らの SR（2017）において他の周産期合併症の増加も報告されていない（本ガイドライン内に掲載なし）。従って、未だ十分なエビデンスがないことは留意しながらも、超早産児への使用も許容され则认为られる。

その他、医療資源に関する点において、容量目標型換気（VTV）を行うためには、同モードを搭載した機種的人工呼吸器が必要となり、ハイエンドの機種に限定される。本邦において CLD ハイリスクの児の呼吸管理を担う総合/地域周産期施設の実情を考慮すると、容量目標型換気（VTV）モードを備えた人工呼吸器は全ての施設に配備されているとまでは言えないことから、本 GL の使用が想定される状況では中等度のコストを要する治療と判定した。

以上を踏まえて、以下の推奨とした。

慢性肺疾患のリスクのある早産児に対して、容量目標型換気（Volume Targeted Ventilation: VTV *1）を実施可能な環境では、従圧式換気（Pressure-Limited Ventilation: PLV *2）を用いた呼吸管理よりは、容量目標型換気を用いた人工呼吸管理を行うことを提案する。ただし、高頻度振動換気法（High Frequency Oscillatory Ventilation: HFOV）や神経調節補助換気（Neurally Adjusted Ventilatory Assist: NAVA）など、その他の肺保護的な呼吸管理との有効性の差に関しては現時点では不明であり、その選択は各施設の判断に委ねられる。

【補足】VTV モードを用いた呼吸管理が安定して行えない場合、背景の病態や気道及び肺の状態により従来型の従圧式換気を含む他の呼吸管理法を考慮する。

*1 換気量保証換気（Volume Guarantee）など *2 従圧式-同期式間欠的強制換気（Pressure Control-SIMV: PC-SIMV）や従圧式-補助調節換気（Pressure Control-Assist Control ventilation: PC-ACV）、圧支持換気（Pressure Support Ventilation : PSV）など

Knowledge gap

- ・容量目標型換気（VTV）モードの有効性に関しては、1000g 以下の児においては示されていない。
- ・これまでに行われている人工呼吸器のモード間の比較は、古典的換気（Conventional ventilation: CV）モードとして括られる従圧式換気（PLV）などのモードとの比較により行われている。それぞれ個々に発展を遂げ

ている高頻度振動換気法（HFOV）や神経調節補助換気（NAVA）など、その他の肺保護的な呼吸管理との有効性の差に関しては不明な点が多い。

参考文献リスト:

- Bhat 2016: Bhat, P., O. Chowdhury, S. Shetty, S. Hannam, G. F. Rafferty, J. Peacock and A. Greenough. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in infants born at or near term. *European Journal of Pediatrics*. 2016;175(1): 89-95.
- Chowdhury 2013: Chowdhury, O., D. S. Patel, S. Hannam, S. Lee, G. F. Rafferty, J. L. Peacock and A. Greenough. Randomised Trial of Volume-Targeted Ventilation versus Pressure-Limited Ventilation in Acute Respiratory Failure in Prematurely Born Infants. *Neonatology*. 2013;104(4): 290-294.
- D'Angio 2005: D'Angio, C. T., P. R. Chess, S. J. Kovacs, R. A. Sinkin, D. L. Phelps, J. W. Kendig, G. J. Myers, L. Reubens and R. M. Ryan. Pressure-Regulated Volume Control Ventilation vs Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation for Very Low-Birth-Weight Infants: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2005;159(9): 868-875.
- Duman 2012: Duman, N., F. Tuzun, S. Sutcuoglu, C. D. Yesilirmak, A. Kumral and H. Ozkan. Impact of volume guarantee on synchronized ventilation in preterm infants: a randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine*. 2012;38(8): 1358-1364.
- Erdemir 2014: Erdemir, A., Z. Kahramaner, E. Turkoglu, H. Cosar, S. Sutcuoglu and E. A. Ozer. Effects of Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation Versus Pressure Support Plus Volume Guarantee Ventilation in the Weaning Phase of Preterm Infants. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014;15(3): 236-241.
- Guven 2013: Guven, S., S. Bozdog, H. Saner, M. Cetinkaya, A. S. Yazar and M. Erguven. Early neonatal outcomes of volume guaranteed ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26(4): 396-401.
- Keszler 2019: Keszler, M. Volume-targeted ventilation: one size does not fit all. Evidence-based recommendations for successful use. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(1): F108-f112.
- Keszler 2004: Keszler, M. and K. Abubakar. Volume guarantee: Stability of tidal volume and incidence of hypocarbia. *Pediatric Pulmonology*. 2004;38(3): 240-245.

- Klingenberg 2017: Klingenberg, C., K. I. Wheeler, N. McCallion, C. J. Morley and P. G. Davis. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10): Cd003666.
- Lista 2004: Lista, G., M. Colnaghi, F. Castoldi, V. Condò, R. Reali, G. Compagnoni and F. Mosca. Impact of targeted-volume ventilation on lung inflammatory response in preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS). *Pediatric Pulmonology.* 2004;37(6): 510-514.
- Liu 2011; Liu, C. Q., Z. Cui, Y. F. Xia, L. Ma and L. L. Fan. Randomized controlled study of targeted tidal volume ventilation for treatment of severe neonatal respiratory distress syndrome. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2011;13(9): 696-699.
- Liu 2018: Liu, W. Q., Y. Xu, A. M. Han, L. J. Meng and J. Wang. A comparative study of two ventilation modes in the weaning phase of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2018;20(9): 729-733.
- Nafdy 2005: Nafday, S. M., R. S. Green, J. Lin, L. P. Brion, I. Ochshorn and I. R. Holzman. Is there an Advantage of Using Pressure Support Ventilation with Volume Guarantee in the Initial Management of Premature Infants with Respiratory Distress Syndrome? A pilot study. *Journal of Perinatology.* 2005;25(3): 193-197.
- Piotrowski 2007: Piotrowski, A., S. Bernas and W. Fendler. A randomised trial comparing two synchronised ventilation modes in neonates with respiratory distress syndrome. *Anestezjologia Intensywna Terapia.* 2007;39(2): 58-63.
- Piotrowski 1997: Piotrowski, A., W. Sobala and P. Kawczyński. Patient-initiated, pressure-regulated, volume-controlled ventilation compared with intermittent mandatory ventilation in neonates: a prospective, randomised study. *Intensive Care Med.* 1997;23(9): 975-981.
- Zhou 2007: Zhou, X. J., Y. R. Zhou, D. Y. Hu, X. W. Chen, Y. M. Jin and Z. Q. Lu. Effects of different ventilation modes on the lung injury in infants with very low birth weight. *Chinese Journal of Emergency Medicine* 2007;16: 703-705.

Supplement (補足資料)

Evidence to decision table

問題		
この問題は優先事項ですか？		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	CLD は早産児の急性期管理における問題であると同時に、長期にわたる呼吸器合併症を生じる。さらに、早産児の発達においても悪影響を及ぼすことが示されている。CLD の高リスク群である超早産児においては、侵襲的人工呼吸管理を要する場合が非常に多く、本問題はその治療選択において重要な臨床的疑問である。	
望ましい効果		
予期される望ましい効果はどの程度のものですか？		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ わずか ☐ 小さい ☒ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	主要アウトカムである死亡または CLD36 および人工呼吸管理期間を減少させる効果がある。	
望ましくない効果		
予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☒ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	望ましくない効果に関しては、現時点でリスク上昇が示唆される項目はなく、懸念はない。	
エビデンスの確実性		
効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

☐ 非常に低 ☒ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	人工呼吸器の設定に関連した介入では、その性質上、盲検化することは困難である。また、今回の SR では 容量目標型換気（VTV）だけが人工呼吸器戦略または人工呼吸器の使用に関する唯一の群間差ではない研究を多く含んでいるため、容量目標型換気（VTV）だけが両群で異なる研究を Strict 研究群、2 群間で使用した使用する人工呼吸器または人工呼吸器のトリガーモードが異なる研究を Hybrid 研究群としてサブ解析を行なった。Strict 群の比較は全体のサンプル数が非常に少ない、Hybrid 研究群の比較は 容量目標型換気（VTV）の効果の比較としてはバイアスが大きい、という問題をそれぞれ抱えている。ただし、主要アウトカムである「死亡または CLD36」に関しては、イベント数も多く、中程度の確実性は担保できると判断した。	

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性がありますか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☒ 重要な不確実性またはばらつきはなし	死亡または CLD36 という重要なアウトカムの改善の効果に対して、現時点で望ましくない効果や患者の負担増加などの懸念はなく、価値観の不確実性は問題とならない。	

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☒ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 分からない	死亡または CLD36 という重要なアウトカムの改善の効果に対して、現時点で望ましくない効果/リスクの上昇は示唆されておらず、効果のバランスは問題とならない。	

必要資源量

資源要件（コスト）はどの程度大きいですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

☐ 大きなコスト ☒ 中等度のコスト ☐ 無視できるほどのコストや節減 ☐ 中等度の節減 ☐ 大きな節減 ☐ さまざま ☐ 分からない	容量目標型換気（VTV）を行うためには、同モードを搭載した機種種の人工呼吸器が必要となる。容量目標型換気（VTV）は現在、全ての人工呼吸器に搭載されているわけではなく、ハイエンドの機種に限定される。	

必要資源量に関するエビデンスの確実性

必要資源量（コスト）に関するエビデンスの確実性はなんですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☒ 採用研究なし		

費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照を支持しますか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☒ 採用研究なし		

公平性

医療上の不公平さへの影響は何ですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 減る ☐ おそらく減る ☐ おそらく影響無し ☐ おそらく増える ☐ 増える ☐ さまざま ☒ 分からない		

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま		

● 分からない		
実行可能性 その介入は実行可能ですか?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	容量目標型換気（VTV）を搭載した機種的人工呼吸器が使用可能であれば、問題なく実行することができる。	

CQ 202-2 EvUp CoSTR:患者同調式間欠的陽圧換気

(EvUp: Evidence update; CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 202-2 EvUp CoSTR:患者同調式間欠的陽圧換気	1
CoSTR title:	3
CoSTR authors:	3
Version & date:	3
CoSTR citation:	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical Question (CQ)	3
PICOST	3
既存の推奨:	4
今回の推奨	4
Evidence update CoSTR summary.....	4
既存の SR に関して	5
既存の SR の Citation ⁽²⁾	5
既存の SR のまとめ	5
既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ	5
既存の SR の PICOT	6
既存の SR の結果	7
Grade EP table	7
Summary of judgements	11
今回の Update 追加論文に関して	13
Update のための文献検索式	13
検索データベース	13
検索期間・検索日	13
対象論文条件	13

文献スクリーニングの詳細	13
対象研究のまとめ.....	14
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	14
今回の推奨の再掲	14
エビデンスから推奨へ	14
Knowledge gap	14
参考文献リスト:.....	15

CoSTR title:

患者同調式間欠的陽圧換気による慢性肺疾患の予防について

CoSTR authors:

神原正宜*、上野大蔵、臼田東平、坂本晴子、田中広輔、仲井あや

*Corresponding author（責任著者）

Version & date:

2022 年 12 月初版、2023 年 6 月更新、2023 年 11 月更新

CoSTR citation:

日本語：神原正宜*、上野大蔵、臼田東平、坂本晴子、田中広輔、仲井あや. 患者同調式間欠的陽圧換気による慢性肺疾患の予防について. 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ202. 2023 年 4 月.

英語：Masanori Kambara, Taizo Ueno, Tohei Usuda, Haruko Sakamoto, Kosuke Tanaka, Aya Nakai, Yo Hamaguchi, Takeshi Fujimoto. Prevention of Chronic Lung Disease in Neonates using Synchronized Intermittent Positive Pressure Ventilation. Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. JEBNeo CoSTR CQ202. April 2023.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (CQ)

気管挿管を受け人工呼吸器による陽圧換気を行われた在胎 37 週までの全ての在胎週数の児に対して、ACV や SIMV+PS は SIMV と比較して、NICU からの死亡退院や慢性肺疾患（CLD）などの合併症を減少させるか？

PICOST**Population:**

気管挿管を受け人工呼吸器による陽圧換気を行われた在胎 37 週までの全ての在胎週数の児

Intervention:

- ① ACV vs SIMV(±PS)
- ② SIMV+PS vs SIMV(non PS)

Comparators:

上記

Outcomes:

CLD(日齢 28, 修正 36 週)、重症 CLD、NICU からの死亡退院、気胸・間質性肺気腫、在宅酸素療法、人工呼吸管理期間、脳室内出血（IVH）、壊死性腸炎（NEC）、未熟児網膜症（ROP）、神経発達障害（NDI）、低二酸化炭素血症、ストレスサイン

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化比較試験, 言語規制なし

Definitions, other notes for PICOT:

ACV : すべての呼吸をトリガーして調節換気を行う

SIMV(±PS) : あらかじめ決められた回数だけトリガーして調節換気を行う

既存の推奨:

新生児慢性肺疾患の診療指針（改訂 2 版）第 2 章⑤吸気同調式人工換気療法に以下の記載がある。

『慢性肺疾患への進行のリスクを持つ早産・低出生体重児の呼吸管理において、吸気同調式人工換気療法の一つである ACV/SIMV は、人工換気期間の短縮効果があり、慢性肺疾患（修正 36 週）を減少させる可能性があり、推奨される。人工換気療法からのウィーニングの際には、ACV が推奨される。（根拠の確かさ B）』

今回の推奨

早産児の患者同調式の 3 つの換気方式のモード、補助調節換気（ Assist Control ventilation: ACV）、同期式間欠的強制換気（Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation: SIMV）、同期式間欠的強制換気 + 圧支持換気（Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation + Pressure Support: SIMV+PS）のうちいずれを選択するかについて、慢性肺疾患やその他の合併症に対する有効性の差に関する十分なエビデンスはなく、各施設の設備や経験と患者の状態を考慮して選択することを提案する（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）。

Evidence update CoSTR summary

既存の推奨は、2008 年に Greenough らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に収載された SR に基づいていた⁽¹⁾。この SR は 2016 年に同著者らによって update されている⁽²⁾。今回、その SR の検索実施日（2015 年 7 月 24 日）以降の研究について追加の文献検索をおこなったが、当 CQ に合致する文献は見つからなかった。

既存の SR では、ACV と SIMV を比較した文献は 3 本であった。Meta-analysis では ACV で SIMV よりも呼吸器の weaning 期間が短くなる傾向が認められたが、統計学的有意差は認められなかった（N=3, Mean Difference - 42.38 hours [95%CI -94.35 to 9.60]）。Air leak に関しても ACV と SIMV で統計学的有意差は認められなかった（N=3, 4/60 vs 5/60, RR 0.80 [95%CI 0.23 to 2.83]）。ACV が SIMV に比較して慢性肺疾患を含めた合併症を減らすかどうかは検討されていなかった。

SIMV+PS と SIMV を比較した RCT は 1 つのみであった。退院時死亡（N=1, 6/53 vs 7/54, RR 0.87 [95%CI 0.31 to 2.43]）、Air leaks（N=1, 5/53 vs 7/54, RR 0.73 [95%CI 0.25 to 2.15]）、重症 BPD（修正 36 週時点で酸素需要あり）（N=1, 16/53 vs 23/54, RR 0.71 [95%CI 0.42 to 1.18]）、重症 IVH（Grade III/IV）（N=1, 9/53 vs 10/54, RR 0.92 [95%CI 0.41 to 2.08]）のいずれも統計学的有意差は認められなかった。

以上の結果より、患者同調式間欠的陽圧換気の 3 つの換気方式のモード（ACV、SIMV、SIMV+PS）のうち、いずれを選択するべきかについて有効性の差に関する十分なエビデンスはない、と判断した。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation ⁽²⁾

Authors: Greenough A, Rossor TE, Sundaresan A, Murthy V, Milner AD.

Title: Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants.

Journal name: Cochrane Database Syst Rev.

Year: 2016

Volume: 9

既存の SR のまとめ

背景：

患者同調式換気においては、陽圧換気と自発呼吸は同時に起こる。うまく同調できれば、より低い PIP で適切な換気を達成することができ、肺の圧/容量損傷や気胸、BPD を減らさう。換気回数や吸気時間を調整したり、Patient-Triggered Ventilation (PTV)を使用したりすることで換気を同調させることができる。

目的：

Triggered Ventilation の異なるモード間の有効性を比較すること。

方法：

Cochrane Neonatal Review group の標準的な検索戦略を用いて、CENTRAL、MEDLINE (Pubmed)、EMBASE、CINAHL の各データベースを検索した。臨床研究データベースや学会議事録、論文の参考文献なども検索対象とした。

新生児を対象にした、Triggered Ventilation の異なるモード（ACV、SIMV、SIMV+PS、PRVCV、PSV）を比較検討した RCT や RCT に準ずる研究を組み入れた。

アウトカムは死亡、Air leaks（気胸、間質性肺気腫（PIE））、重症脳室内出血（Grade III/IV）、BPD（生後 28 日を越えての酸素需要）、中等症/重症 BPD（修正 36 週を越えての差酸素需要あるいは呼吸補助）、人工呼吸管理の weaning 期間と使用期間、とした。

結果：

ACV は SIMV に比較して、weaning 期間が短縮する傾向があった（Mean Difference -42.38 hours, 95%CI -94.35 to 9.60）。Triggered Ventilation は BPD の有意な減少とは関連がなく、その他のアウトカムとも有意な関連は認められなかった。

既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	Yes
2	方法の明示	No
3	選択基準	Yes
4	網羅的文献検索	Yes
5	研究選択	Yes
6	データ抽出	No

7	除外研究	Yes
8	研究の詳細記述	Partial Yes
9	個々の研究のバイアスリスク評価	Partial Yes
10	個々の研究の資金源	No
11	メタ分析手法 RCT	No
12	メタ分析バイアスリスク評価	No
13	結果解釈バイアスリスク考慮	No
14	異質性	No
15	出版バイアス	No
16	利益相反	Yes

既存の SR の PICOT

Population:

生後 4 週間以内の人工呼吸管理を要している新生児

Intervention:

ACV vs SIMV、SIMV+PS vs SIMV

Comparators:

上記

Outcomes:

死亡、Air leaks（気胸、間質性肺気腫（PIE））、重症脳室内出血（Grade III/IV）、BPD（生後 28 日を超えての酸素需要）、中等症/重症 BPD（修正 36 週を超えての差酸素需要あるいは呼吸補助）、人工呼吸管理の weaning 期間と使用期間

対象研究の種類:

RCT あるいはそれに準ずる clinical trial

対象 Databases:

CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, ISRCTN Registry

検索日時:

2015.7.24

既存の SR の結果

Grade EP table

Question: ACV compared to SIMV for Neonates requiring assisted ventilation^(3,4)

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ACV	SIMV	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Duration of weaning (hours)

3	randomised trials	very serious ^a	not serious	serious ^b	very serious ^c	none	60	60	-	MD 42.38 lower (94.35 lower to 9.6 higher)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT

Weaning failure

3	randomised trials	very serious ^a	not serious	serious ^b	very serious ^c	none	7/60 (11.7%)	9/60 (15.0%)	RR 0.78 (0.31 to 1.93)	33 fewer per 1,000 (from 104 fewer to 139 more)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT

Extubation failure

3	randomised trials	serious ^d	serious ^e	serious ^b	very serious ^c	none	7/60 (11.7%)	7/60 (11.7%)	RR 1.00 (0.37 to 2.67)	0 fewer per 1,000 (from 74 fewer to 195 more)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT

Air leak

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ACV	SIMV	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
3	randomised trials	serious ^d	not serious	serious ^b	very serious ^c	none	4/60 (6.7%)	5/60 (8.3%)	RR 0.80 (0.23 to 2.83)	17 fewer per 1,000 (from 64 fewer to 153 more)	⊕○○○ Very low	IMPOR TANT

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- 介入の盲検化ができていない、かつ outcome の測定が恣意的になりうる
- 使用されている人工呼吸器が古い
- サンプル数が少なく、信頼区間が広い
- 介入の盲検化ができていないが、outcome の測定は恣意的になりにくい
- 結果の傾向が 3 つの研究で一致していない

Question: SIMV + PS compared to SIMV for Neonates requiring assisted ventilation ⁽⁵⁾

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	SIMV + PS	SIMV	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Death during first 28 days

1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	very serious ^c	none	2/53 (3.8%)	5/54 (9.3%)	RR 0.41 (0.08 to 2.01)	55 fewer per 1,000 (from 85 fewer to 94 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL

Death prior to discharge

1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	very serious ^c	none	6/53 (11.3%)	7/54 (13.0%)	RR 0.87 (0.31 to 2.43)	17 fewer per 1,000 (from 89 fewer to 185 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL

Pneumothorax

1	randomised trials	very serious ^{a,d}	not serious	not serious	extremely serious ^e	none	0/53 (0.0%)	0/54 (0.0%)	not estimable		⊕○○○ Very low	IMPORTANT

PIE

1	randomised trials	very serious ^{a,d}	not serious	not serious	very serious ^c	none	5/53 (9.4%)	7/54 (13.0%)	RR 0.73 (0.25 to 2.15)	35 fewer per 1,000 (from 97 fewer to 149 more)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT

BPD (oxygen dependency at 28 days)

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	SIM V + PS	SIM V	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	very serious ^{a,d}	not serious	not serious	very serious ^f	none	43/53 (81.1%)	43/54 (79.6%)	RR 1.02 (0.84 to 1.23)	16 more per 1,000 (from 127 fewer to 183 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL

Moderate/Severe BPD (oxygen dependency at 36 weeks PMA)

1	randomised trials	very serious ^{a,d}	not serious	not serious	very serious ^c	none	16/53 (30.2%)	23/54 (42.6%)	RR 0.71 (0.42 to 1.18)	124 fewer per 1,000 (from 247 fewer to 77 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL

Severe IVH (Grade III and IV)

1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	very serious ^c	none	9/53 (17.0%)	10/54 (18.5%)	RR 0.92 (0.41 to 2.08)	15 fewer per 1,000 (from 109 fewer to 200 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Blinding が不完全、研究が 1 本のみ
- b. outcome の測定が恣意的になりにくい
- c. サンプル数が少なく、信頼区間が広い
- d. outcome の測定が恣意的になりうる
- e. イベントがなく、評価不能
- f. サンプル数が少ない

Summary of judgements

Question: ACV compared to SIMV for Neonates requiring assisted ventilation^(3,4)

	JUDGEMENT						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増()える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Question: SIMV + PS compared to SIMV for Neonates requiring assisted ventilation ⁽⁵⁾

	JUDGEMENT						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増()える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

((("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields])) OR "newborn infant"[All Fields] OR "newborn"[All Fields] OR "newborns"[All Fields] OR "newborn s"[All Fields]) OR ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields] OR "neonate"[All Fields] OR "neonates"[All Fields] OR "neonatality"[All Fields] OR "neonatal s"[All Fields] OR "neonate s"[All Fields]) OR ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields] OR "neonate"[All Fields] OR "neonates"[All Fields] OR "neonatality"[All Fields] OR "neonatal s"[All Fields] OR "neonate s"[All Fields]) OR ("premature birth"[MeSH Terms] OR ("premature"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "premature birth"[All Fields] OR "premature"[All Fields] OR "prematurely"[All Fields] OR "prematures"[All Fields] OR "prematurities"[All Fields] OR "prematurity"[All Fields]) OR ("infant, low birth weight"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight infant"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight"[All Fields]) OR "VLBW"[All Fields] OR "LBW"[All Fields] OR "infan*"[All Fields] OR "neonat*"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "Trial"[Title])) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) AND ("triggered ventilation"[Title/Abstract] OR "SIMV"[Title/Abstract] OR "mechanical ventilation"[Title/Abstract] OR "respiration, artificial"[MeSH Terms])) AND (2016:2022[pdat])

検索データベース

MEDLINE

検索期間・検索日

検索期間：2016-2022

検索日：2022.10.28

対象論文条件

上記 PICO 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数：1069 件

1 次スクリーニング：該当文献なし

対象研究のまとめ

該当文献なし

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

追加論文なし

今回の推奨の再掲

早産児の患者同調式の3つの換気方式のモード、補助調節換気（ Assist Control ventilation: ACV）、同期式間欠的強制換気（Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation: SIMV）、同期式間欠的強制換気 + 圧支持換気（Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation + Pressure Support: SIMV+PS）のうちいずれを選択するかについて、慢性肺疾患やその他の合併症に対する有効性の差に関する十分なエビデンスはなく、各施設の設備や経験と患者の状態を考慮して選択することを提案する（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）。

エビデンスから推奨へ

既存の SR を update しようと試みたが、文献検索の結果、新たな文献は認められなかった。既存の SR では、ACV と SIMV の比較、SIMV+PS と SIMV の比較、のいずれにおいても統計学的有意差を認めた outcome は存在しなかった。このことより、いずれのモードも慢性肺疾患やその他の合併症を減少させる十分なエビデンスはないと結論づけ、ACV、SIMV+PS、SIMV いずれも使用可能だが、施設によりよく使用されるモードが異なる日本の状況を鑑み、『慢性肺疾患やその他の合併症に対する有効性の差に関する十分なエビデンスはなく、各施設の設備や経験と患者の状態を考慮して選択することを提案する』とした。しかし、今回の SR に含まれていた研究では盲検化が困難であったこと、使用されていた人工呼吸器が古いものであったこと、サンプル数が少なく結果のばらつきが大きかったことなどよりエビデンスの確実性は『非常に低いエビデンスの確実性』とした。

呼吸生理学的には早産児ではすべての自発呼吸をサポートすることが望ましいと示唆されており、一回換気量の安定、多呼吸の改善、人工呼吸器設定のより早期の weaning、血圧のゆらぎの減少、などの短期的な outcome に関しては SIMV に比べて ACV が望ましいとの報告がある(3, 6, 7)。また、PS に関しても SIMV に付加することで分時換気量が増加し多呼吸が改善したという報告(8)や、自発呼吸の一回換気量が増加したという報告(9)がある。しかし、既存の SR では、サンプル数が少なく統計学的有意差を示せなかった可能性があるが、現時点ではいずれのモードも推奨するだけの十分なエビデンスがなかった。よって、今回の推奨では各施設の判断で呼吸器モードを選定することを提案するにとどめた。

Knowledge gap

ACV、SIMV+PS、SIMV で管理された児の長期予後(神経学的予後、呼吸予後)についての研究は存在せず、今後の新たな研究が望まれる。

参考文献リスト:

1. Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane database Syst Rev*. 2008 Jan;(1):CD000456.
2. Greenough A, Rossor TE, Sundaresan A, Murthy V, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(9).
3. Chan V, Greenough A. Comparison of weaning by patient triggered ventilation or synchronous intermittent mandatory ventilation in preterm infants. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 1994;83(3):335–7.
4. Dimitriou G, Greenough A, Giffin F, Chan V. Synchronous intermittent mandatory ventilation modes compared with patient triggered ventilation during weaning. *Arch Dis Child*. 1995;72(3 SUPPL.):188–90.
5. Reyes ZC, Claire N, Tauscher MK, D'Ugard C, Vanbuskirk S, Bancalari E. Randomized, controlled trial comparing synchronized intermittent mandatory ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation plus pressure support in preterm infants. *Pediatrics*. 2006;118(4):1409–17.
6. Mrozek JD, Bendel-Stenzel EM, Meyers PA, Bing DR, Connett JE, Mammel MC. Randomized controlled trial of volume-targeted synchronized ventilation and conventional intermittent mandatory ventilation following initial exogenous surfactant therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29(1):11–8.
7. Hummler H, Gerhardt T, Gonzalez A, Claire N, Everett R, Bancalari E. Influence of different methods of synchronized mechanical ventilation on ventilation, gas exchange, patient effort, and blood pressure fluctuations in premature neonates. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22(5):305–13.
8. Gupta S, Sinha SK, Donn SM. The effect of two levels of pressure support ventilation on tidal volume delivery and minute ventilation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(2):80–4.
9. Osorio W, Claire N, D'Ugard C, Athavale K, Bancalari E. Effects of pressure support during an acute reduction of synchronized intermittent mandatory ventilation in preterm infants. *J Perinatol*. 2005;25(6):412–6.

CQ 203 Evidence Update CoSTR: high PEEP

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

Contents.....	1
CoSTR title:	1
CoSTR authors and affiliations:	1
Version & date:	2
CoSTR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical Question (CQ)	2
PICOT	2
既存の推奨:	3
今回の推奨.....	3
Evidence update CoSTR summary.....	4
既存の SR に関して.....	5
今回の Update 追加論文に関して.....	15
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	17
今回の推奨（案）再掲.....	23
エビデンスから推奨へ	23
Knowledge gap.....	24
参考文献リスト:	25

CoSTR title:

早産児に対する人工呼吸器管理における high PEEP の有効性について

CoSTR authors and affiliations:

木下眞里* 慶應義塾大学保健管理センター
慶應義塾大学医学部小児科学教室
川田孝平 北里大学医学部小児科学

瑞木匡 京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学

上原陽治 国立成育医療研究センター 新生児科

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

Version 1.0, 2024 年 12 月 21 日更新

CoSTR citation:

日本語：木下眞里*、川田孝平、瑞木匡、上原陽治

早産児に対する人工呼吸器管理における high PEEP の有効性について。 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ203. 2024 年 11 月.

英語：Mari Kinoshita, Kohei Kawada, Masashi Zuiki, Yoji Uehara. The effectiveness of high PEEP in the ventilatory management of preterm infants. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Guidelines for Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. (CQ203) Nov 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (CQ)

間欠的強制換気 (Intermittent Mandatory Ventilation (IMV)) 管理を行っている早産児において、高い PEEP (7 cmH₂O 以上) を用いることは、通常使用されている PEEP (4-6 cmH₂O) を用いることと比較して、新生児慢性肺疾患などの合併症の発症を減少させるか?

PICOT

Population:

IMV 管理を行っている早産児 (在胎週数 37 週未満で出生)

Intervention:

高い PEEP (7 cmH₂O 以上) を含めた PEEP に設定した IMV 管理

Comparators:

通常の PEEP (4-6 cmH₂O) に設定した IMV 管理

Outcomes:

NICU からの死亡退院、死亡または新生児慢性肺疾患（CLD）、重症脳室内出血（sIVH）、嚢胞性脳室周囲白質軟化症（cPVL）、手術を要した壊死性腸炎（NEC）、治療を要する未熟児網膜症（ROP）、特発性腸管穿孔（SIP）、BPD、神経発達障害（NDI）、気胸

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

無作為化比較試験 (RCT)、言語制限なし

Definitions, other notes for PICOT:

新生児慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease (CLD)/ Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)): 修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態（JEBNeo の定義に従う）

治療を要する未熟児網膜症 (Retinopathy of Prematurity (ROP)): 国際分類で Stage3 以上またはレーザー光凝固術や抗 VEGF 硝子体内注射を要したもの

重症脳室内出血 (Severe Intraventricular Hemorrhage (sIVH)): Papille's classification grade III または IV

壊死性腸炎 (Necrotizing Enterocolitis [NEC]): Bell 病期分類で 2a 以上

嚢胞性脳室周囲白質軟化症 (Cystic Periventricular Leukomalacia (cPVL)): 虚血性障害に起因する脳画像上の脳室周囲嚢胞

特発性腸管穿孔 (Spontaneous Intestinal Perforation [SIP])

神経発達障害 (Neurodevelopmental Impairment [NDI]): 脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害

既存の推奨:

新生児慢性肺疾患の診療指針（改訂 2 版）には PEEP の設定 に関する記載はなかった。

今回の推奨

間欠的強制換気 (Intermittent Mandatory Ventilation (IMV)) による呼吸管理中の早産児において、適切な PEEP レベルに関するエビデンスは乏しい。

PEEP は、患者の状態や施設の体制・方針に応じて設定することを提案する。

(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

Evidence update CoSTR summary

人工呼吸器管理中の早産児における PEEP の設定に関して、2019 年に Bamat らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に掲載された Systematic Review (SR) (Bamat 2019)がある。この SR では、RDS もしくは CLD と診断され挿管人工呼吸器管理を行っている在胎 37 週未満の新生児を対象にして high PEEP 群と low PEEP 群を比較しており 2 つのクロスオーバー試験と 2 つの並行試験が解析の対象となった。クロスオーバー試験 (n=28) では high PEEP 群と low PEEP 群で酸素化、動脈血/経皮二酸化炭素分圧心拍出量の比較が行われた。酸素化、換気に関して二群に有意差はなく、心拍出量に関しては low PEEP 群が有意差をもって良好であった。並行試験 (n=44) では患者群を Lung recruitment maneuver (LRM) (酸素化を指標に PEEP を調整し $F_{I}O_2$ の漸減を目指す) を実施する群と従来通りの管理をする群に分け、死亡、新生児慢性肺疾患、侵襲的人工呼吸器管理期間、 $F_{I}O_2$ の最低値、 a/APO_2 について検討した。死亡、新生児慢性肺疾患に関しては両群に差を認めなかったが、侵襲的人工呼吸器管理期間、 $F_{I}O_2$ の最低値、 a/APO_2 に関しては LRM 群が有意差をもって有益であった。以上の結果をもって Bamat らは患者個々に対する酸素化を指標にした LRM により酸素化の改善や侵襲的人工呼吸器管理日数の短縮が期待できるが、メタアナリシスに組み込まれた論文数が少ないことからエビデンスは十分とはいえず、さらなる臨床研究の蓄積が必要であると結論づけている。

今回我々は Bamat 2019 をもとに Evidence update を行った。推奨作成にあたり、PEEP の高低の定義を Bamat 2019 では「low PEEP」を「less than 5 cmH₂O」、「high PEEP」を「5 cmH₂O or greater」としていたが、本邦の施設では高い PEEP を意識して設定する際は PEEP 7 cmH₂O 以上を目安にすることが一般的と考え、Intervention を「高い PEEP (7 cmH₂O 以上) を含めた PEEP に設定した IMV 管理」、Comparison を「通常の PEEP (4-6 cmH₂O)」と設定し、また Outcomes についても酸素化や換気といった急性期の短期的な効果に関する指標は除外し、さらに論文の言語による制限をなくした上で改めてメタアナリシスを行った。

結果、3 編(Fajardo 2014、Wu 2014、Wu 2014a)の研究が解析の対象となりその内の 1 編(Wu 2014a)は Bamat 2019 に含まれない新規に追加されたものであった。また、別の 1 編(Fajardo 2014)は PEEP の設定による循環動態の変動についての研究であり我々が設定した Outcome と一致するものはなかったため、実質的には解析には含まれなかった。したがって、今回の推奨では Bamat 2019 に含まれている研究 1 編(Wu 2014)と我々の文献検索で新規に加えた 1 編(Wu 2014a)の計 2 編についてメタアナリシスを行った。

その結果、PEEP を 7 cmH₂O 以上に設定することは、含まれた症例数やイベント数が少ないため CLD についての有意なエビデンスはなく (n=54, 0/27 vs. 2/27, RR 0.33 [95%CI 0.04-3.02])、また GRADE

評価でエビデンスの確実性は低であった。その他の Outcomes に関しては死亡、sIVH、ROP、BPD、気胸はイベント発生がなく評価困難であり、cPVL、NEC、SIP、NDI は検討されていなかった。

以上から、今回我々が設定した Outcome に対して PEEP を高く設定することでの明確な有効性や害を示すことはできないが、Bamat 2019 で示されたように PEEP を高く設定することで酸素化の改善などの有効性が見込める病態は存在し、また PEEP の設定は本邦で使用される人工呼吸器では変更できることが一般的であり一概に PEEP を高く設定することを否定するものではない。一方で Bamat 2019 で示されたように PEEP を高くすることで心拍出量の低下を招く可能性がありより綿密に循環動態を評価することが理想的である。したがって、今回の推奨を「間欠的強制換気 (IMV) による呼吸管理中の早産児において、適切な PEEP レベルに関するエビデンスは乏しい。PEEP は、患者の状態や施設の体制・方針に応じて設定することを提案する。」とした。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors : Nicolas Bamat, Julie Fierro, Yifei Wang, David Millar, Haresh Kirpalani

Title : Positive end-expiratory pressure for preterm infants requiring conventional mechanical ventilation for respiratory distress syndrome or bronchopulmonary dysplasia.

Journal name : Cochrane Database of Systematic Reviews

Year : 2019

Volume (Issue)/Pages : 11 (2), Art. No.: CD004500

既存の SR の要約

背景： 新生児の人工呼吸器管理において conventional mechanical ventilation (CMV) は一般的に使用され、ガス交換を改善させると同時に肺障害を引き起こす。PEEP を適切に設定することで臨床経過を改善しうるが、高すぎる PEEP や低すぎる PEEP は有害な可能性があり、適切な PEEP は患者ごとに調整する必要がある。

目的：

- 1.RDS に対して CMV を行なっている早産児に対する PEEP の効果を検討する。
- 2.CLD に対して CMV を行なっている早産児に対する PEEP の効果を検討する。
- 3.患者ごとに適切な PEEP レベルを設定する方法を検討する。

方法：2018年2月14日にCochrane Central Register of Controlled Trials、MEDLINE、Embase、CINAHLを検索した。在胎週数37週未満でCMVを要している早産児に対してPEEPレベルの割り付けを行い比較しているランダム化比較試験もしくは準ランダム化比較試験を対象とした。エビデンスの確実性の評価にはGRADE法を用いた。

結果：4編の研究が対象となり、RDSに対するPEEPの効果についての研究(目的1)が2編、患者ごとに適切なPEEPを設定した研究(目的3)が2編であり、CLDに対するPEEPの効果を検討した研究(目的2)はなかった。

- ・RDSに対するPEEPの効果についての研究はhigh PEEP群とlow PEEP群に分けて行ったクロスオーバー試験(n=28)で、肺のガス交換能についての短期的な効果を検討しており2群間に有意差はなかった。

- ・患者ごとに適切なPEEPレベルを決定する方法についての研究(n=44)は、酸素化を指標にしながらPEEPレベルを徐々に変更するlung-recruitment maneuver (LRM)を行った群と従来通りの管理を行ったコントロール群とを比較したものであった。メタアナリシスでは、死亡退院についてはLRMとコントロールの間に差はみられなかった(RR 1.00, 95%CI [0.17~5.77])。CLDについては統計学的に有意な差はみられず、効果推定値はLRMに有利であった(RR 0.25, 95%CI [0.03~2.07])。人工呼吸管理期間については、LRM群が有意に短かった(MD -1.06 days, 95%CI [-1.85~-0.26] ; moderate heterogeneity, $I^2 = 67\%$)。短期間の酸素化についてもLRMに有利であった。バイアスのリスクと効果推定値の不正確さのため、すべての主要アウトカムについてエビデンスの質を低と評価した。

結論：RDSまたはCLDのためにCMV管理を行っている早産児において、PEEPレベルを決定する際に指標となるエビデンスは依然として不十分である。酸素化を指標にしたLRMによりPEEPレベルを設定することは臨床的な利益につながる可能性が示唆されたが、データの質は低いものであった。今後、特にLRMの利益をさらに評価するためには質の高いRCTが必要である。

既存のSRのAMSTAR2評価結果

1	PICOの要素	YES
2	方法の明示	PY
3	選択基準	YES
4	網羅的文献検索	PY
5	研究選択	YES
6	データ抽出	YES

7	除外研究	YES
8	研究の詳細の記述	PY
9	この研究のバイアスリスク評価 RCT	YES
10	資金源	NO
11	メタ分析手法 RCT	YES
12	メタ分析バイアスリスク評価	YES
13	結果解釈バイアスリスク考慮	YES
14	異質性	YES
15	出版バイアス	YES
16	利益相反	YES

PY: Partial Yes、AMSTAR 2 では 15 項目中 1 項目が「No」、重要項目 7 項目では「No」の結果はなかった。

10) 採択された各研究の資金源に関して明記されていなかった。

既存の SR の PICOT

Population:

RDS もしくは BPD と診断された CMV を行なっている在胎週数 37 週未満で出生した児

Interventions:

- ① high PEEP で人工呼吸器管理を行う
- ② 肺リクルートメントのために PEEP を調整する

Comparators:

- ① low PEEP で人工呼吸器管理を行う
- ② 通常の呼吸器管理をおこなう

Outcomes:

主要アウトカム

1. NICU からの死亡退院
2. 修正 2 歳時の神経発達障害

副次アウトカム

1. 修正週数 36 週時で酸素投与を要する慢性肺疾患
2. 空気漏出症候群(間質性肺気腫、気胸、縦隔気腫、心膜気腫)
3. 侵襲的呼吸管理の期間
4. 目標とする酸素化のために必要な FIO₂
5. 動脈血二酸化炭素分圧または経皮的二酸化炭素濃度

6. 心拍出量（直接的・間接的測定値）
7. 血圧測定値、または輸液の急速静注や循環作動薬投与の必要性
8. Grade III 以上の脳室内出血または/および脳室周囲白質軟化症
9. 機能的残気量

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

RCT、quasi-RCTs

言語：

制限なし

文献検索期間・検索日

対象データベース：PubMed、Embase、CINAHL、CENTRAL

検索日：2018 年 2 月 14 日

文献式：

(respiratory distress syndrome OR RDS OR hyaline membrane disease OR bronchopulmonary dysplasia OR BPD OR chronic lung disease OR CLD) AND (positive pressure respiration OR positive pressure ventilation OR PEEP OR positive end expiratory pressure)

上記に加えて各データベース毎に以下の検索式を追加した。

PubMed: ((infant, newborn[MeSH] OR newborn OR neonate OR neonatal OR premature OR low birth weight OR VLBW OR LBW or infan* or neonat*) AND (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab])) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))

Embase: ((exp infant) OR (infan* OR newborn or neonat* OR premature or very low birth weight or low birth weight or VLBW or LBW).mp AND (human not animal) AND (randomized controlled trial or controlled clinical trial or randomized or placebo or clinical trials as topic or randomly or trial or clinical trial).mp

CINAHL: (infan* OR newborn OR neonat* OR premature OR low birth weight OR VLBW OR LBW) AND (randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR placebo OR clinical trials as topic OR randomly OR trial OR PT clinical trial)

CENTRAL: (infan* or newborn or neonat* or premature or preterm or very low birth weight or low birth weight or VLBW or LBW)

Definitions, other notes for PICOT:

CMV: Conventional mechanical ventilation

RDS: Respiratory distress syndrome

BPD: Bronchopulmonary dysplasia

PEEP: positive end-expiratory pressure

ZEEP: zero end-expiratory pressure

LRM: Lung recruitment maneuver

*Bamat 2019 においては呼吸器モードの総称として「CMV(Conventional mechanical ventilation)」が用いられていたが、本邦における新生児呼吸器管理では SIMV モードを代表する間欠的強制換気が一般的に用いられると考え、本 CQ においては呼吸器モードの総称を「IMV(Intermittent mandatory ventilation)」を用いた。

既存の SR における対象研究のまとめ

Aufricht 1995	
セッティング	single site in Austria
対象人数 介入/対照 (人)	13 (cross-over study)
対象者	臨床所見、画像所見、血液ガス所見から RDS と診断された新生児。 対象となった児は平均在胎週数 30.8(SD2.6)週で日齢 1.5(SD0.6)日に無作為に割り付けられた。全例サーファクタント気管内投与は行われていなかった。全例カフのない挿管チューブで挿管され CMV 管理を受けていた。5 例が抱水クロラルによる鎮静とパंकロニウムによる筋弛緩を行っていた。1 例が抱水クロラルによる鎮静と $\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$ の過換気となるように管理されていた。7 例が鎮静せず自発呼吸を残した CMV 管理が行われていた。
介入	PEEP レベルを 2、4、6 cmH_2O に無作為に割り付ける(それぞれ $n=4, 6, 3$)。30 分後に次の PEEP レベルにランダムに割り付ける。 PEEP 2、4 cmH_2O を low PEEP、6 cmH_2O を high PEEP として解析した。
アウトカム	• AaDO_2 : Mean (SD) 273.1 (162.9) vs. 335 (61.5), MD -61.9 [-189.06, 65.26] • PaCO_2 : Mean (SD) 41.5 (7.5) vs. 43.3 (12.3), MD -1.80 [-16.56, 12.96]
結論/解釈	PEEP レベルの設定変更によるガス交換能の変化はなかった。

Fajardo 2014	
セッティング	single site in USA
対象人数 介入/対照 (人)	16 (cross-over study)
対象者	未熟児動脈管開存症があり在胎週数 32 週未満、体重 2 kg 未満で CMV 管理を要する児。サーファクタント投与の有無と呼吸器モードについての記載はなかった。対象者は平均在胎週数 26 (23-30) 週、日齢 6 (2-71) であった。
介入	ベースの PEEP レベル (4 cmH_2O の一名を除く全員が 5 cmH_2O) から -3 cmH_2O 、+3 cmH_2O にランダムに変化させた。吸気圧は PEEP との差が一定になるように調整した。各 PEEP レベルを 10 から 20 分維持した。初期の PEEP レベルが 2、4 cmH_2O (それぞれ $n=5, 1$) を low PEEP 群、5、8 cmH_2O (それぞれ $n=5, 5$) を high PEEP とした。
アウトカム	• SpO_2 を維持するために要した FIO_2 : Mean (SD) 26.5 (7.2) vs. 29.3 (11.3) MD -2.80 [-11.87, 6.27] • 経皮的二酸化炭素分圧 Mean (SD) 53.3 (14) vs. 52.6 (14.4), MD 0.70 [-13.62, 15.02] • 超音波検査で測定した LVO Mean (SD) 269 (62) vs. 395 (92), MD -126 [-201.58, -50.42]

結論/解釈	PEEP レベルの設定変更によるガス交換能の変化はなかった。心拍出量は low PEEP 群において有意に良好であった。

Castoldi 2011	
セッティング	single site in Italy
対象人数 介入/対照 (人)	20 (2-arm, parallel-group RCT)、10/10
対象者	在胎週数 27 週未満で 1 コース以上の出生前ステロイド投与を行い CMV による挿管人工呼吸器管理を行っている児。 全ての対象者が挿管人工呼吸器管理とサーファクタント気管内投与が行われた。人工呼吸器管理は assist/control + volume guarantee (Babylog 8000 plus, Drager) で行われ初期設定は一回換気量 6 mL/kg、吸気時間 0.6 秒、呼吸回数 60 回/分、吸気圧 25 cmH₂O、PEEP 5 cmH₂O で開始された。無作為割り付けと介入は生後 30 分以内に行われた。
介入	LRM を行う群と行わない群に無作為に割り付けられた。LRM は酸素化の改善 (目標 SpO₂ 83-93%) と F_IO₂ 需要を評価しながら PEEP レベルを 5 cmH₂O から 5 分ごとに 0.2 cmH₂O ずつ増加させ、酸素化が改善したら PEEP レベルを徐々に減少させた。また F_IO₂ が 0.25 に達した場合は酸素化が悪化するまで段階的に PEEP レベルの減少を開始した。その後、安定した酸素化が達成され F_IO₂ レベルが酸素化が悪化する前のレベルに達するまで PEEP を再度増加させた。ベースラインの平均 PEEP レベルは両群とも 5 (SD 0.2) cmH₂O で、最大 PEEP レベルは LRM 群で 6.1 (SD 0.3) cmH₂O、対照群で 5.3 (SD 0.3) cmH₂O、最終 PEEP レベルは LRM 群で 5.0 (SD 0.3) cmH₂O、対照群で 5.1 (SD 0.3) cmH₂O であった。
アウトカム	・死亡退院 : 2/10 (20%) vs. 2/10 (20%), RR 1.0 [0.17, 5.77] ・BPD : 0/10 (0%) vs. 2/10 (20%), RR 0.2 [0.01, 3.7] ・侵襲的呼吸器管理期間 : Mean (SD) 8.7 (7) vs. 18.9 (15), MD -10.2 [-20.46, 0.06] ・SpO₂ 目標値を維持するための最低 F_IO₂ : Mean (SD) 22 (2) vs. 24 (2), MD -2 [-3.75, -0.25] ・LRM が終了した時点での a/APO₂ : Mean (SD) 0.5 (0.1) vs. 0.1 (0.1), MD 0.1 [0.04, 0.22]
結論/解釈	LRM は有害事象なく生後 12 時間の FIO ₂ を下げ、酸素需要を減少させた。

Wu 2014	
セッティング	single site in China
対象人数 介入/対照 (人)	24 (2-arm parallel-group RCT), 12/12
対象者	臨床所見、画像所見から RDS と診断されている在胎週数 28-30 週、出生体重 1000-1500 g で 1 コース以上の出生前ステロイド投与をされ、挿管人工呼吸器管理を行っている生後 6 時間以内の児を対象とした。 全例で挿管後すぐにサーファクタントの気管内投与が行われた。呼吸器は proportional assist ventilation モードが用いられ、開始時の設定は一回換気量 4-6 mL/kg、PEEP 5 cmH₂O、バックアップ換気は 10 秒の自発呼吸停止により行われた。無作為割り付けと治療介入は生後 2 時間以内に行われた。
介入	LRM を行う群と行わない群に無作為に割り付けられた。LRM は酸素化の改善 (目標 SpO₂ 85-93%) と FIO₂ 需要を評価しながら PEEP レベルを 5 cmH₂O から 5 分ごとに 0.2 cmH₂O ずつ増加させ、酸素化が改善したら PEEP レベルを徐々に減少させた。また FIO₂ が 0.25 に達した場合は酸素化が悪化するまで段階的に PEEP レベルを減少させた。その後、安定した酸素化が達成され、FIO₂ レベルが酸素化低下前のレベルに達するまで PEEP を再度増加させた。ベースラインの PEEP レベルの平均は、LRM 群で 6.6 (SD 0.5) cmH₂O、対照群で 6.5 (SD 0.5) cmH₂O であり、最大 PEEP レベルの平均は LRM 群で 8.4 (SD 0.5) cmH₂O、対照群で 6.7 (SD 0.6)、最終 PEEP レベルの平均は LRM 群で 6.4 (SD 0.4) cmH₂O、対照群で 6.6 (SD 0.4) cmH₂O であった。
アウトカム	・死亡退院 : 0/12 vs. 0/12, RR not estimable ・CLD : 0/12 vs. 1/12, RR 0.33 [0.01, 7.45] ・挿管期間 : Mean (SD) 4.8 (1) vs. 5.8 (1), MD -0.1 [-1.8, -0.2] ・SpO₂ 目標値を維持するための最低 FIO₂ : Mean (SD) 27 (2) vs. 39 (6), MD -12 [-5.51, -2.36] ・LRM が終了した時点での a/APO₂ : Mean (SD) 0.5 (0.1) vs. 0.4 (0.1), MD 0.1 [0.03, 0.17]
結論/解釈	LRM は有害事象なく生後 12 時間の FIO ₂ を下げ、酸素需要を減少させた。

LRM: lung-recruitment maneuver

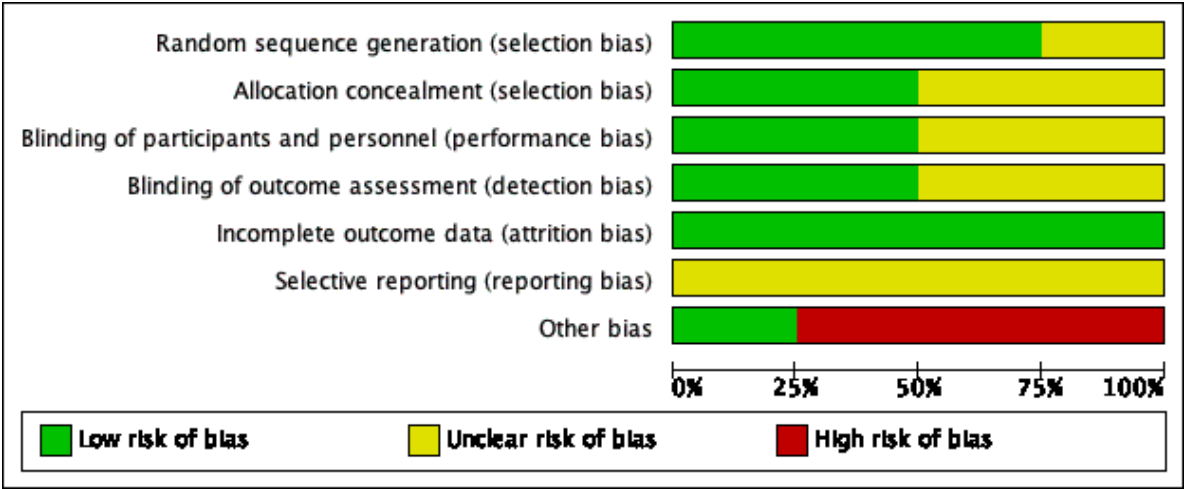
LVO: left ventricular output

SVC: superior vena cava

a/APO₂: arterial/alveolar oxygen ratio

リスクバイアス評価

*Revie Maanager 5.4 版を使用して作成



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aufricht 1995	+	?	+	+	+	?	-
Castoldi 2011	+	+	?	?	+	?	+
Fajardo 2014	?	?	+	+	+	?	-
Wu 2014	+	+	?	?	+	?	-

結果のまとめ

1) high PEEP と low PEEP を比較した 2 研究のメタアナリシスのまとめ

*Bamat 2019 の Comparison 1 に示された表を改変

アウトカム	研究数	患者数	Std.MD/MD(95%CI)
統合された酸素化指標 (AaDO ₂ 、 F _I O ₂)	2	28	Std.MD -0.31(-1.12-0.50)
AaDO ₂	1	12	MD -61.90(-189.06-66.26)
F _I O ₂	1	16	MD -2.80(-11.87-6.27)
統合された動脈血および経皮 二酸化炭素分圧	2	28	Std.MD -0.04(-0.84-0.76)
動脈血炭素分圧	1	12	MD -1.80(-16.56, 12.96)
経皮二酸化炭素分圧	1	16	MD 0.70(-13.62, 15.02)
心拍出量	1	16	MD -126(-201.58, -50.42)

2) LRM を実施していた 2 研究のまとめ

*Bamat 2019 の SoF table を改変

アウトカム	研究数	患者数	RR/MD(95%CI)	CoE
死亡退院	2	44	RR 1.0(0.17-5.77)	Low
CLD	2	44	RR 0.25(0.03-2.07)	Low
侵襲的呼吸サポート期間	2	44	MD -1.06(-1.85—0.26)	Low

今回の Update 追加論文に関して

今回の推奨作成にあたり、PEEP の高低の定義を Bamat 2019 では「low PEEP」を「less than 5 cmH₂O」、「high PEEP」を「5 cmH₂O or greater」としていたが、本邦の施設では高い PEEP を意識して設定する際は PEEP 7 cmH₂O 以上を目安にすることが一般的と考え、文献検索は Bamat 2019 の検索式を踏襲しつつ論文の言語による制限をなくした上で改めて文献検索を行った。またスクリーニングにおいては PICO における Intervention を「高い PEEP (7 cmH₂O 以上) を含めた PEEP に設定した IMV 管理」、Comparison を「通常の PEEP (4-6 cmH₂O)」と設定し、Outcomes についても酸素化や換気といった急性期の短期的な効果に関する指標は除外することとした。

Update のための文献検索式:

(respiratory distress syndrome OR RDS OR hyaline membrane disease OR bronchopulmonary dysplasia OR BPD OR chronic lung disease OR CLD) AND (positive pressure respiration OR positive pressure ventilation OR PEEP OR positive end expiratory pressure) AND (infant, newborn[MeSH] OR newborn OR neonate OR neonatal OR premature OR low birth weight OR VLBW OR LBW or infan* or neonat*) AND (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])

言語:

制限なし

文献検索期間・検索日

対象データベース: PubMed MEDLINE

検索日: 2022 年 9 月 28 日

対象論文条件:

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細:

検索式ヒット数: 1158 編、重複検索で 2 編を除き 1156 編が 1 次スクリーニングへ

1 次スクリーニング結果: 1122 編が除かれた 34 編、そしてそこに含まれていなかったが Bamat 2019 に含まれていた 2 編 (Aufricht 1995, Fajardo 2014) を合わせた 36 編が 2 次スクリーニングへ

2 次スクリーニング結果: 33 編 (異なる研究デザイン 4 編、異なる対象 1 編、異なる介入 28 編) が除かれた。このうち Bamat 2019 に含まれていた Castordi 2011 は PEEP レベルが 6 cmH₂O までの変化を

比較したものであったため除外した。最終的に 3 編が含まれ、この 3 編のうち 2 編（Fajardo 2014, Wu 2014）は Bamat 2019 に含まれており、新しく追加する論文は 1 編（Wu 2014a、中国語）であった。

対象研究のまとめ

Wu 2014a	
セッティング	single site in China
対象人数 介入/対照（人）	30 (2-arm parallel-group RCT), 15/15
対象者	臨床所見、画像所見から RDS と診断されている在胎週数 28-30 週、出生体重 1000-1500 g で 1 コース以上の出生前ステロイド投与をされ、挿管人工呼吸器管理を行っている生後 6 時間以内の児を対象とした。 全例で挿管後すぐにサーファクタントの気管内投与が行われた。呼吸器は proportional assist ventilation モードが用いられ、開始時の設定は一回換気量 4-6 mL/kg、PEEP 5 cmH₂O、バックアップ換気は 10 秒の自発呼吸停止により行われた。無作為割り付けと治療介入は生後 2 時間以内に行われた。
介入	LRM を行う群と行わない群に無作為に割り付けられた。LRM は酸素化の改善 (目標 SpO₂ 85-93%) と FIO₂ 需要を評価しながら PEEP レベルを 5 cmH₂O から 5 分ごとに 0.2 cmH₂O ずつ増加させ、酸素化が改善したら PEEP レベルを徐々に減少させた。また F_IO₂ が 0.25 に達した場合は酸素化が悪化するまで段階的に PEEP レベルを減少させた。その後、安定した酸素化が達成され、F_IO₂ レベルが酸素化低下前のレベルに達するまで PEEP を再度増加させた。ベースラインの PEEP レベルの平均は、LRM 群で 6.2 (SD 0.7) cmH₂O、対照群で 6.1 (SD 0.7) cmH₂O であり、最大 PEEP レベルの平均は LRM 群で 8.4 (SD 0.8) cmH₂O、対照群で 6.8 (SD 0.8)、最終 PEEP レベルの平均は LRM 群で 6.5 (SD 0.8) cmH₂O、対照群で 6.6 (SD 0.7) cmH₂O であった。
アウトカム	・死亡退院 : 0/15 vs. 0/15, RR not estimable ・CLD : 0/15 vs. 1/15, RR 0.33 [0.01, 7.58] ・sIVH : 0/15 vs. 0/15, RR not estimable ・ROP : 0/15 vs. 0/15, RR not estimable ・気胸 : 0/15 vs. 0/15, RR not estimable ・挿管期間 : Mean(SD) 4.8 (1) vs. 5.8 (1), MD -0.1 [-1.8, -0.2] ・SpO₂ 目標値を維持するための最 F_IO₂ : Mean (SD) 27 (2) vs. 39 (6), MD -12 [-5.51, -2.36] ・LRM が終了した時点での a/APO₂ : Mean (SD) 0.46 (0.10) vs. 0.34 (0.07), MD 0.1 [0.03, 0.17]

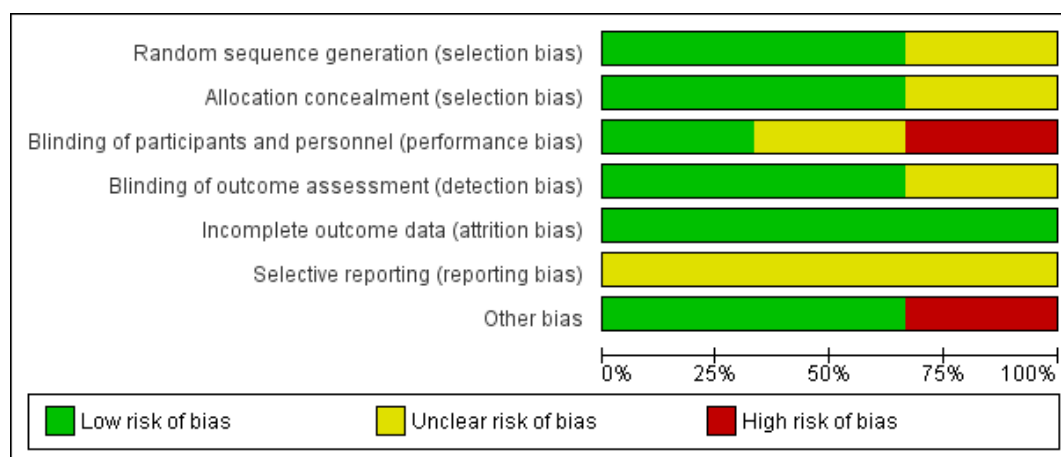
結論/解釈	・頻回の低酸素症のエピソードを呈する早産児に対し、F _I O ₂ 自動調節は、目標範囲にSpO ₂ を維持することにおいて、少なくとも専属の看護師によるF _I O ₂ 手動調節と同等の効果があった。

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

結果的には既存の SR である Bamat 2019 の結果を変えることにはならなかったが、今回の SR はアップデートでありつつも「高い PEEP」の設定を現在の臨床現場に沿う設定としての 7 cmH₂O 以上に変更しているため、既存の SR と同じ検索式を用いて検索しスクリーニング後に新たに解析を行った。

追加論文を含めたリスクバイアス評価

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

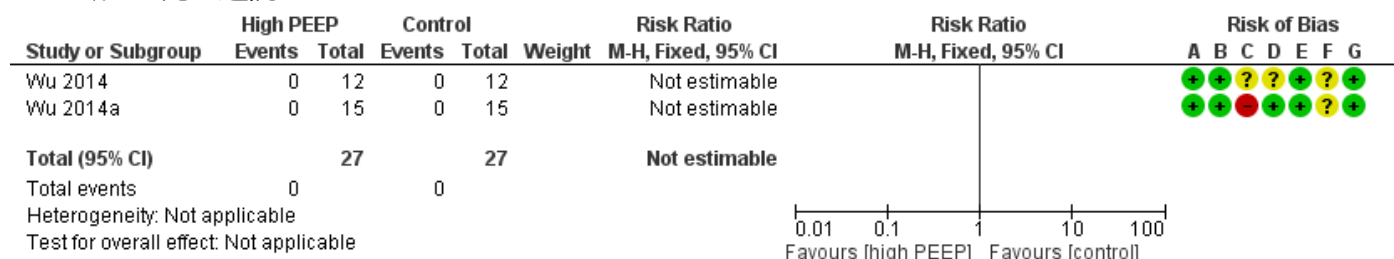


	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fajardo 2014	?	?	+	+	+	?	-
Wu 2014	+	+	?	?	+	?	+
Wu 2014a	+	+	-	+	+	?	+

結果のまとめ

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

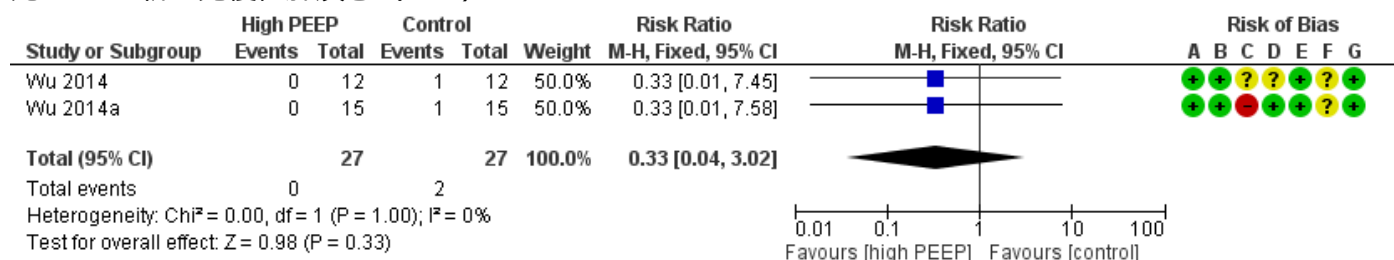
NICU からの死亡退院



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

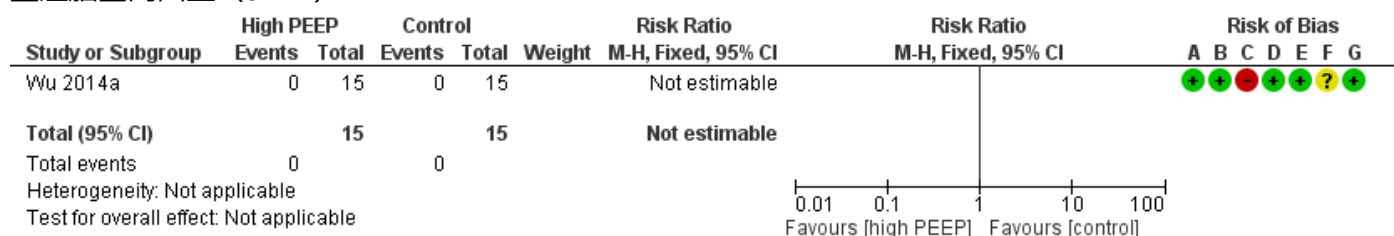
死亡または新生児慢性肺疾患（CLD）



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

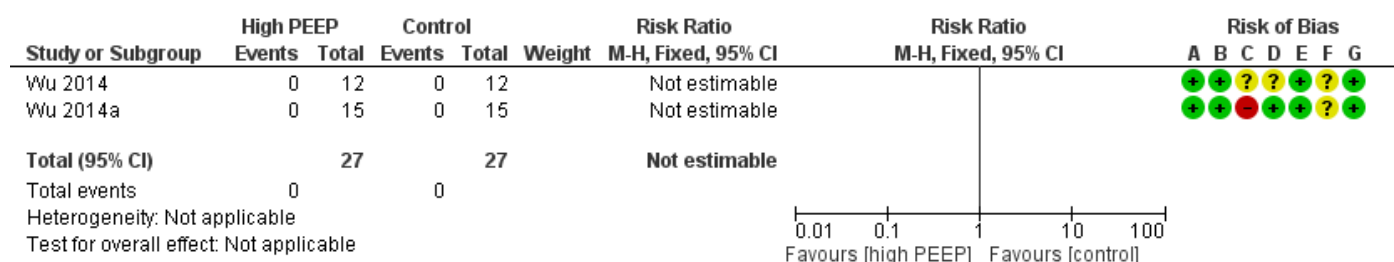
重症脳室内出血（sIVH）



Risk of bias legend

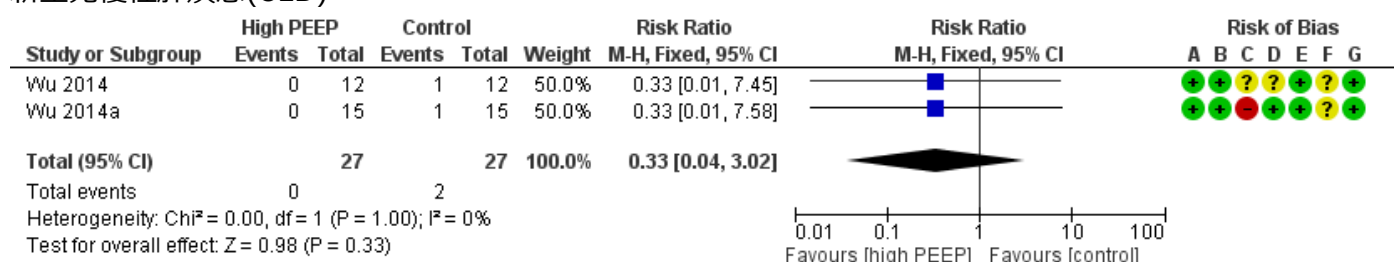
- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

治療を要する未熟児網膜症（ROP）

Risk of bias legend

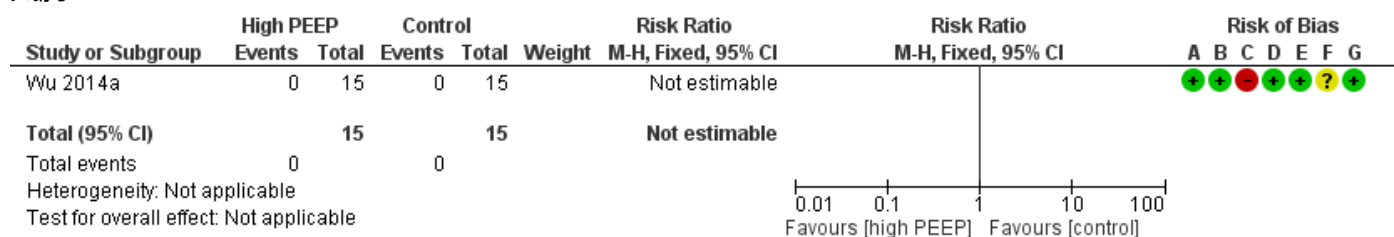
- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

新生児慢性肺疾患(CLD)

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

気胸

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

NDI, cPVL, NEC, SIP に関する報告なし

高い PEEP と通常の PEEP の比較

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	7 cmH ₂ O 以上の高い PEEP	通常の PEEP (4-6 cmH ₂ O)	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

NICU からの死亡退院

2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	0/27 (0.0%)	0/27 (0.0%)	非統合	コメント参照	⊕⊕○○ 低	重大

死亡または新生児慢性肺疾患 (CLD)

2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	0/27 (0.0%)	2/27 (7.4%)	RR 0.33 (0.04 to 3.02)	-50 per 1,000 (-150 to -71)	⊕⊕○○ 低	重大

重症脳室内出血 (sIVH)

1	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	0/15 (0.0%)	0/15 (0.0%)	推定不可		⊕○○○ 非常に低	重大

嚢胞性脳室周囲白質軟化症 (cPVL)

0	ランダム化試験						0/0	0/0	非統合	コメント参照	-	重大

手術を要した壊死性腸炎 (NEC)

0	ランダム化試験						0/0	0/0	非統合	コメント参照	-	重大

治療を要する未熟児網膜症 (ROP)

2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	0/27 (0.0%)	0/27 (0.0%)	非統合	コメント参照	⊕⊕○○ 低	重大

特発性腸管穿孔 (SIP)

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	7 cmH ₂ O 以上の高い PEEP	通常の PEEP (4-6 cmH ₂ O)	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
0	ランダム化試験						0/0	0/0	非統合	コメント参照	-	重大

新生児慢性肺疾患 (CLD)

2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	0/27 (0.0%)	2/27 (7.4%)	RR 0.33 (0.04 to 3.02)	-50 per 1,000 (-150 to -71)	⊕⊕○○ 低	重大

神経発達障害 (NDI)

0	ランダム化試験						0/0	0/0	非統合	コメント参照	-	重大

気胸

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	0/15 (0.0%)	0/15 (0.0%)	推定不可		⊕○○○ 非常に低	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- 実行バイアス、測定バイアス、報告バイアスのリスクが定かではなく一段階下げた
- 症例数が少なくイベントの発生がないため一段階下げた
- 症例数、イベントの発生数が少なく 95%信頼区間も広いいため一段階下げた
- 高い実行バイアスと報告バイアスのリスクが定かではなく一段階下げた
- 一つの研究のみであり、症例数が非常に少ないこと、イベントの発生がないため二段階下げた

コメント：cPVL、NEC、SIP、NDI に関する報告はなかった

今回の推奨（案）再掲

間欠的強制換気 (IMV) による呼吸管理中の早産児において、適切な PEEP レベルに関するエビデンスは乏しい。

PEEP は、患者の状態や施設の体制・方針に応じて設定することを提案する。

(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	Judgement						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない

	Judgement						
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

推奨へと至った考え方

- ・解析に含まれた 2 つの研究（54 例）では在胎 28-32 週、1000-1500 g の早産児が対象であった。生後 6 時間以内に挿管人工呼吸管理が開始された児のうち、児の状況に応じて高い PEEP まで PEEP の設定を流動的に調整した群(LRM 群)とそうしなかった群の比較であった。LRM 群では最大 PEEP レベルが 7 cmH₂O 以上に達しており、LRM 群を我々の定義した「high PEEP」群としてメタアナリシスを行った。
- ・メタアナリシスの結果、PEEP を 7 cmH₂O 以上に設定することの CLD への影響については、含まれた症例数やイベント数が少なため有意なエビデンスを示すことはできず(n=54, 0/27 vs. 2/27, RR 0.33 [95%CI 0.04-3.02])、また GRADE 評価でエビデンスの確実性は低であった。その他の Outcomes に関しては死亡、sIVH、ROP、BPD、気胸はイベント発生がなく統計的な検討をすることはできなかった。さらに cPVL、NEC、SIP、NDI について検討された研究はなかった。
- ・以上から、我々が設定した Outcome に対して PEEP を高く設定することの明確な有効性や害を示すのに十分なデータがないことがわかった。しかしながら、Bamat 2019 で示されたように PEEP を高く設定することでの短期的な酸素需要の軽減といった有効性が見込める病態は存在し、一概に PEEP を高く設定することを否定するものではないと考えた。一方で同様に Bamat 2019 では PEEP を上げることが心拍出量の低下を招くことも示されており、PEEP を高く設定する際には超音波検査で心機能の確認を行うなど循環動態の評価を強化することが理想的であり、施設ごとのモニタリング体制やマンパワーなども検討した上で PEEP レベルを決定する必要があると考えた。したがって、今回の推奨を「間欠的強制換気 (IMV) による呼吸管理中の早産児において、適切な PEEP レベルに関するエビデンスは乏しい。PEEP は、患者の状態や施設の体制・方針に応じて設定することを提案する。」とした。

Knowledge gap

- ・今回の SR で含まれた 3 編の論文のうちメタ解析に含められたのは 2 編であり、どちらも LRM を用い児の状態に応じて PEEP を（実際には 8-9 cmH₂O まで）流動的に調整していた。したがって、10 cmH₂O くらいまで一定以上高い PEEP を呼吸器の設定として持続的に使用することは臨床現場ではあると考えられるが、その効果と有害事象に関しては今だ不明である。
- ・含まれた研究の N が小さいだけでなく対象も極低出生体重児のみであったため、週数や出生体重などの違いによる比較はできていない。

参考文献リスト:

1. Bamat N, Fierro J, Wang Y, Millar D, Kirpalani H. Positive end-expiratory pressure for preterm infants requiring conventional mechanical ventilation for respiratory distress syndrome or bronchopulmonary dysplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 26;2(2)
2. Aufricht C, Frenzel K, Votava F, Simbruner G. Quasistatic volume-pressure curve to predict the effects of positive end-expiratory pressure on lung mechanics and gas exchange in neonates ventilated for respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol*. 1995;12(1):67-72.
3. Castoldi F, Daniele I, Fontana P, Cavigioli F, Lupo E, Lista G. Lung recruitment maneuver during volume guarantee ventilation of preterm infants with acute respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol*. 2011;28(7):521-8.
4. Fajardo MF, Claude N, Swaminathan S, Sattar S, Vasquez A, D'Ugard C, et al. Effect of positive end-expiratory pressure on ductal shunting and systemic blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Neonatology*. 2014;105(1):9-13.
5. Wu R, Li N, Hu J, Zha L, Zhu H, Zheng G, et al. [Application of lung recruitment maneuver in preterm infants with respiratory distress syndrome ventilated by proportional assist ventilation]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014;52(10):741-4.
6. Wu R, Li SB, Tian ZF, Li N, Zheng GF, Zhao YX, et al. Lung recruitment maneuver during proportional assist ventilation of preterm infants with acute respiratory distress syndrome. *J Perinatol*. 2014;34(7):524-7.

Supplement (補足資料)

Evidence to decision table

問題 この問題は優先事項ですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	早産児における IMV 管理において PEEP レベルに関する明確な指標はなく経験に基づいて設定されることが多い。本問題は IMV 管理を行う際の PEEP レベル決定において重要な臨床的疑問である。	
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ わずか ☐ 小さい ☒ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	PEEP レベルを患者の呼吸状態に応じて適切に設定することで呼吸状態、特に酸素化を改善させ FIO ₂ を減少させる可能性があり、ひいては CLD の発症や重症化を軽減させる可能性がある。	
望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☒ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	胸腔内圧の上昇により静脈還流量の低下による心機能低下や中心静脈圧の上昇が懸念されるがこれらの可能性をあげる明確なエビデンスはない。	

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 非常に低 ☒ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	重要な指標である長期予後において研究数/患者数が非常に少なくエビデンスの確実性が低いことから、全体の確実性も低度と判定した。	

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☒ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☐ 重要な不確実性またはばらつきはなし	検討したアウトカムはいずれも早産児の予後に大きく関わるものであり、その重要性は重大であり価値観の相違は少ないと考えられる。	

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☒ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま	IMV 管理中の早産児における長期的な予後に関するエビデンスは得られなかったが、短期的な効果として酸素化を改善させることが期待される。一方で high PEEP によって心拍出量の低下など循環動態への影響が懸念されるが重大なアウトカムに関するエビデンスは乏しく、おそらく介入が優位であると判断した。	

○ 分からない		
必要資源量 資源要件（コスト）はどの程度大きいですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ 大きなコスト ○ 中等度のコスト ● 無視できるほどのコストや節減 ○ 中等度の節減 ○ 大きな節減 ○ さまざま ○ 分からない	現在早産児の IMV 管理として多く使用される SIMV モードにおいては PEEP を設定が可能ながほとんどであり、新規に新たな呼吸器を用意することは不要でありコストは無視できる程度と判断した。	
必要資源量に関するエビデンスの確実性 必要資源量（コスト）に関するエビデンスの確実性はなんですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● 採用研究なし		
費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照を支持しますか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● 採用研究なし		
公平性 医療上の不公平さへの影響は何ですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

☐ 減る ☐ おそらく減る ☐ おそらく影響無し ☐ おそらく増える ☐ 増える ☐ さまざま ☒ 分からない		
容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	high PEEP による有害性は明らかではなく、PEEP レベルの変更には侵襲的な介入などは要さないため容認される可能性が高いと考えられる。	
実行可能性 その介入は実行可能ですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	PEEP レベルは現在早産児の IMV 管理として多く使用される一般的な呼吸器で設定可能である。	

CQ 204-1 Evidence Update CoSTR:初期 HFO 管理

(EvUp: Evidence update; CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 204-1 Evidence Update CoSTR:初期 HFO 管理	1
CoSTR title (タイトル):	2
CoSTR authors (著者):	2
Version & date (版・最終更新日):	2
CoSTR citation (引用方法):	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical Question (CQ)	2
PICOT	3
既存の推奨 (あれば) :	3
今回の推奨 (案)	3
Evidence update CoSTR summary	4
既存の SR の Citation	4
既存の SR のまとめ	5
既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ	5
既存の SR の PICOT	6
既存の SR の結果	6
今回の Update 追加論文に関して	14
Update のための文献検索式	14
((“High-Frequency Ventilation”[Mesh]) AND (“infant, premature”[Mesh])) AND ((“2014”[Date – Publication] : “2022”[Date – Publication]))	14
検索データベース	14

検索期間・検索日.....	14
対象論文条件.....	14
文献スクリーニングの詳細.....	14
対象研究のまとめ.....	15
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	15
今回の推奨（案）再掲.....	15
エビデンスから推奨へ.....	15
Knowledge gap	16
参考文献リスト、他:	16

CoSTR title (タイトル):

早産児の呼吸管理における HFOV と CV の比較

High Frequency Oscillatory Ventilation versus Conventional Ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants

CoSTR authors (著者):

宮原直之*、高橋章仁、藤田慧、西田剛士、蛭原郷、氏家岳斗、小澤悠里

*Corresponding author (責任著者)

Version & date (版・最終更新日):

2023 年 6 月 20 日更新

CoSTR citation (引用方法):

宮原直之、高橋章仁、藤田慧、西田剛士、蛭原郷、氏家岳斗、小澤悠里. 早産児の呼吸管理における HFOV と CV の比較. 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン. JEBNeo CoSTR. 2023 年 6 月

Conflict of interest (COI: 利益相反):

COI なし

Clinical Question (CQ)

生後 12 時間以内に人工呼吸管理を使用する早産児（在胎 37 週未満で出生）において、High

Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV)で人工呼吸管理を開始した児は、Conventional Ventilation (CV)で、人工呼吸管理を開始した児と比較して、慢性肺疾患やその他の合併症（重症脳室内出血、神経発達障害、未熟児網膜症、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎）の発症を減少させるか？

PICOT

Population:

生後 12 時間以内から人工呼吸管理を使用する早産児（在胎 37 週未満で出生）

Intervention:

生後 12 時間以内から High Frequency Oscillatory Ventilation (以下 HFOV と略す)で、人工呼吸管理を開始した児

Comparators:

生後 12 時間以内から Conventional Ventilation (以下 CV と略す)で、人工呼吸管理を開始した児

Outcomes:

死亡、慢性肺疾患、気胸、頭蓋内出血、神経発達予後、未熟児網膜症、人工呼吸管理期間

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化比較試験、英語論文に限定

Definitions, other notes for PICOT:

慢性肺疾患（chronic lung disease, CLD；修正 36 週時点での酸素投与または呼吸圧サポート）

死亡(death; 退院前の死亡)

重症頭蓋内出血（severe intraventricular hemorrhage, sIVH；Papille’s classification の Grades III or IV）

神経発達予後（修正 18 か月での評価）

未熟児網膜症（Retinopathy of prematurity, ROP; stage3 以上またはレーザー光凝固や抗 VEGF 硝子体内注射を要したもの）

既存の推奨（あれば）：

慢性肺疾患発症予防のために生後早期からルーチンで HFOV を使用することが推奨される。

出典：改訂 2 版 科学的根拠に基づいた新生児慢性肺疾患の診療指針

今回の推奨（案）

慢性肺疾患のリスクのある早産児に生後早期から高頻度振動換気（**High Frequency Oscillatory Ventilation**: HFOV）を使用することを提案する（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）。

ただし、生後早期からの HFOV と比較して、①出生直後は他のモードを用いて生後数日で HFOV に変更する管理方法、②容量目標型換気（Volume Targeted Ventilation: VTV）、③神経調節補助換気（Neurally Adjusted Ventilatory Assist: NAVA）、④その他の新しい管理方法とで、有効性の差に関しては現時点では不明であり、その選択は各施設の判断に委ねられる（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）。

Evidence update CoSTR summary

早産児の呼吸管理における HFOV と CV の比較に関して、2015 年に Cools らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に収載された SR がある。本研究では 19 のランダム化比較試験（randomized controlled trial ; 以下 RCT と略す）が解析の対象となった。

研究が含まれた。4,096 人の児の多くは 30 週未満であった。両群で修正 36-37 週での死亡率に有意差はなかった（ $N=17$, $n=3329$, $RR\ 0.95[95\%CI\ 0.81-1.10]$ ）。HFOV 群は CV 群と比較して、CLD 単独（ $N=17$, $n=2786$, $RR\ 0.86[95\%CI\ 0.78-0.96]$ ）の発症率、さらに修正 36-37 週での CLD と死亡の合計（ $N=17$, $678/1659$ vs $756/1670$, $RR\ 0.90[95\%CI\ 0.84-0.97]$ ）を減少させた。ただし、HFOV 群と CV 群の比較では盲検化は不能であり、CLD の評価は主観的な操作が可能である事には留意が必要である。

合併症に関しては HFOV 群で、気胸は増加したが重症の気胸に限定すると増加しなかった。頭蓋内出血、重症の頭蓋内出血に差はなかった。また HFOV 群で未熟児網膜症が低下した。

今回、同様の検索式で追加の文献検索を行ったが、新たな論文は見つからなかった。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors : Cools F et al

Title : Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants

Journal : Cochrane Database of Systematic Reviews

Year : 2015 Volume (Issue): Issue 3. Art. No.: CD000104.

既存の SR のまとめ

上記（SR が一つのため）

HFOV を使用する事で

修正 36 週での死亡は変わらなかった : N=17、257/1659 vs 272/1670、RR 0.95[95%CI 0.81-1.10]

在胎 36 週での CLD を減少させた : N=17、421/1392 vs 485/1394、RR 0.86[95%CI 0.78-0.96]

在胎 36 週での死亡または CLD を減少させた : N=17、678/1659 vs 756/1670、RR

0.90[95%CI 0.84-0.97]

気胸（間質性肺気腫含む）を増加させた : N=13、n=2854、RR 1.19 [95%CI 1.05-1.34]

気胸（重症のみ）を増加させた : N=11、n=2185、RR 1.13 [95%CI 0.88-1.45]

重症頭蓋内出血は変わらなかった : N=18、n=4069、RR 1.10 [95%CI 0.95-1.27]

修正 18 か月での重症神経障害は変わらなかった : N=2、n=317、RR 0.83 [95%CI 0.83-1.01]

未熟児網膜症を減少させた : N=12、n=2781、RR 0.81 [95%CI 0.70-0.93]

既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	Yes
2	方法の明示	Partial Yes
3	選択基準	Yes
4	網羅的文献検索	Yes
5	研究選択	Yes
6	データ抽出	Yes
7	除外研究	Yes
8	研究の詳細の記述	Yes
9	ここの研究のバイアスリスク評価 RCT	Yes
10	資金源	Yes
11	メタ分析手法 RCT	Yes
12	メタ分析バイアスリスク評価	Yes
13	結果解釈バイアスリスク考慮	Yes
14	異質性	Yes
15	出版バイアス	Yes

AMSTAR 2 では、重要評価項目を含む全ての項目で「No」の結果はなかった。

既存の SR の PICOT

P : 呼吸障害のあり（主に RDS）、人工呼吸管理を必要とする早産児または低出生体重児。

I : 選択的 high frequency oscillatory ventilation

C : conventional ventilation : SIMV がメイン。他 AC+VG、PSV+VG も含む。

O : 主要評価項目

1. 修正 36 での死亡率
2. 慢性肺疾患：修正 36-37 週または退院時の酸素依存または呼吸器使用
3. 死亡または慢性肺疾患

副次評価項目

4. 代替治療に切り替える、換気不全
5. エアリーク症候群：間質性肺気腫（PIE）およびすべての肺外空気漏れ（気胸など）
6. 脳室内出血：
 - すべてのグレード
 - グレード 3（血液で拡張した脳室）またはグレード 4（実質の出血）
7. 長期的な成長と神経発達
8. 未熟児網膜症（ROP） $\geq$ grade 2.
9. 病院のリソースの使用（入院期間、挿管人工呼吸期間）

対象の研究デザイン：RCT or quasi-RCT のみ。

検索ワード：MeSH headings 'high-frequency-ventilation' and 'infant, preterm

検索日：2014 年 11 月

既存の SR の結果

19 の研究が含まれ、4,096 人の児を対象とした。

修正 36-37 週での死亡率に明らかな差はなかった。HFOV 群で在胎 36-37 週での、CLD 単独と死亡または CLD を減少させた。

重症の気胸は差がないが、HFOV 群で気胸が増加したが。頭蓋内出血、重症の頭蓋内出血に差がなかった。また HFOV 群で未熟児網膜症が低下した。

研究 ID	研究デザイン 対象者数 (介入/対照) セッティング	対象者	設定・モード 介入/対照	アウトカム毎の結果 HFOV vs CV (Absolute Event Rates, P 値; OR or RR; & 95% CI)	まとめと注釈 limitation
Moriette 2001	RCT N=148/144 Multicentre 10 In France	GA 24-29wk PaO2/FiO2 <200 CXR RDS 様	HFOV : OHF1 piston oscillator ; initial MAP 2 cm H2O > than on CV, I:E ratio 1:1, 15 Hz, high volume strategy (higher mean airway pressure, sighs) SIMV : Dräger babylog 8000 ; TI < 0.45 sec, PEEP 4 to 5 cm H2O, minimal PIP to achieve target PCO2	・ 2 回以上の STA 使用: 42/139(30%) vs 83/134(62%), <u>aOR 0.20</u> [95%CI 0.11-0.38] ・ 日齢 28 の酸素依存: 66(54%) vs 60(55%), aOR 0.93 [95%CI 0.49-1.78] ・ 修正 36 週の酸素依存: 24(22%) vs 30(28%), aOR 0.53 [95%CI 0.24-1.14] ・ 間質性肺気腫 (PIE:) 15(11%) vs 15(11%), aOR 1.11 [95%CI 0.43-2.86] ・ 頭蓋内出血 grade3-4: 34(24%) vs 19(14%), aOR 1.50 [95%CI 0.63-3.30]	HFOV を早期に使用すると、SIMV と比較して、外因性サーファクタントの必要量が減少する。しかし CLD は改善しなかった。さらに重度の脳室内出血の発生率を増加させる可能性がある。
Courtney 2002	RCT N=244/254 Multicentre 26 In USA	BW 601-1200g AGA STA at birth	HFOV : using SensorMedics 3100A ; initial MAP 2 cm H2O > CV, 10 to 15 Hz, IT 0.33 (I:E ratio 1:2) SIMV : VIP Bird, Dräger Babylog 800, Bear Cub with volume monitor or Bear Cub 750vs ; Vt 4 to 7 ml/kg, IT 0.25 to 0.40 sec, rate < 60/min	・ 修正 36 週での呼吸サポートなし 131/234(56%) vs 117/250(47%), <u>P 値 0.046</u> ・ 死亡: 33/234(14%) vs 40/250(16%), P 値 .061 ・ 抜管成功日齢: 日齢 13 vs 日齢 21, <u>P 値 <.001</u> ・ 気胸: 32/244(13%) vs 33/254(13%), P 値 1.0 ・ 間質性肺気腫 (PIE) : 48/244(20%) vs 33/254(13%), P 値 0.05 ・ 頭蓋内出血 grade3-4: 45/244(18%) vs 45/254(18%), P 値 0.09 ・ 未熟児網膜症 手術: 30/244(12%) vs 32/254(13%), P 値 1.0 ・ 難聴: 29/244(12%) vs 40/254(16%), P 値 0.24 ・ 修正 36 週での死亡または慢性肺疾患なし subgroup 解析 : 体重毎 601-700g : 12/44(27%) vs 17/54(31%), RR 0.67 701-800g : 27/55(49%) vs 21/60(35%), RR 0.14 801-1000g : 52/83(63%) vs 45/84(54%), RR 0.27 1000-1200g : 40/52(77%) vs 34/52(65%), RR 0.28	HFOV は SIMV と比較して、CLD を減少させた。合併症の発生率に有意差はなかった。また体重毎の subgroup 解析でも有意差はなかった。

Johnson 2002	RCT N=400/397 Multicentre 25 In united Kingdom	GA 23-28wk Inborn	HFOV : SLE2 2000 (187 infants) or Sensormedics 3100A (38 infants), and HFFI using Dräger Babylog 8000 (165 infants) ; 10 Hz, MAP 6 to 8 cm H ₂ O; I:E 1:1 or 1:2, FiO ₂ weaned before MAP (high volume strategy) (S)IMV : SLE 2000 (193 infants), Dräger Babylog 8000 (192 infants), other ventilators (12 infants) ; IT 0.4 sec, initial rate 60/min	- 修正 36 週での死亡または慢性肺疾患 265(66%) vs 268(68%), RR 0.98 [95%CI 0.89-1.08] - 治療の失敗: 41(10%) vs 41(10%), RR 0.99 [95%CI 0.66-1.50] - 気胸: 64/399(16%) vs 72/395(18%), RR 0.88 [95%CI 0.65-1.20] - 重症 頭蓋内病変: 59/393(14%) vs 75/393(19%), RR 0.72 [95%CI 0.52-0.99] - 修正 18 か月での重症神経障害 77/172(45%) vs 92/191(48%), P 値 0.93 [95%CI 0.74-1.16] - 修正 36 週での死亡または慢性肺疾患 subgroup 解析 : 週数毎 23-25w : 130/148(88%) vs 119/136(88%), RR 1.00 [95%CI 0.92- 1.10] 26-28w : 135/252(54%) vs 149/261(57%),RR 0.94 [95%CI 0.80- 1.10]	HFOV は SIMV と比較し て、CLD、死亡、長期神 経発達予後、合併症の発 生率に有意差はなかつ た。
研究 ID	研究デザイン 対象者数 (介入/対照) セッティング	対象者	介入 コントロール (患者数)	アウトカム毎の結果 HFOV vs CV (Absolute Event Rates, P 値; OR or RR; & 95% CI)	まとめと注釈 limitation
Van Reempts 2003	RCT N=147/153 Single centre In Belgium	GA <32wk CXR RDS 様 FiO ₂ >0.40 or MAP x FiO ₂ >3.8	HFOV : Sensormedics 3100A (122 infants) and HFFI using Infant Star (25 infants) ; initial MAP 8 cm H ₂ O if < 29 weeks and 10 cm H ₂ O if 29 to 31 weeks, 10 Hz AC : Dräger Babylog 8000 (73 infants) or Infant Star (80 infants) ; Settings: PIP 20 cm H ₂ O (aim low), PEEP 4 cm H ₂ O, IT < 0.35 sec, rate 80/min, I:E ratio1:1 Synchronisation: not reported	- 修正 36 週での慢性肺疾患 24(16%) vs 19(12%), P 値 0.33, OR 1.05 [95%CI 0.95-1.15] - 修正 36 週で慢性肺疾患のない生存 98(67%) vs 114(75%), P 値 0.1, RR 0.76 [95%CI 0.5-1.09] - 気胸: 11(7.5%) vs 7(4.6%), P 値 0.3, RR 1.03 [95%CI 0.97-1.09] - 修正 7-12 か月での正常神経発達 42/70(60%) vs 48/68(70%), P 値 >.05	HFOV は SIMV と比較し て、CLD、合併症の発生 率に有意差はなかった。

Sun 2014	RCT N=184/182 Multicentre 2 In China	GA <32wk BW <1500g PaO2/FiO2 <200 CXR RDS 様	HFOV (N=184) 解析数 177 SIMV-PSV (N=182) 解析数 179	・修正 36 週での死亡または慢性肺疾患 17/177(9.6%) vs 41/179(23%), P 値 .001, RR 0.42 [95%CI 0.25-0.71] ・挿管人呼吸器期間 : 5.7±5.0 vs 4.0±4.0, P 値 <.001 ・入院期間 : 27.0±20.2 vs 31.6±21.7, P 値 .04 ・頭蓋内出血 grade3-4 : 30(17%) vs 27(15%), P 値 0.67 ・未熟児網膜症 >stage 2 : 8(5%) vs 19(11%), P 値 .04 ・修正 18 か月での重症神経障害 29/145(20%) vs 45/143(31%), P 値 .03 ・修正 36 週での死亡または慢性肺疾患 subgroup 解析 : 週数、体重毎 <28w : 10/56(18%) vs 21/53(40%), RR 0.45 [95%CI 0.24-0.87] 28-30w : 6/112(4%) vs 19/110(16%), RR 0.31 [95%CI 0.13-0.75] 30-32w : 1/9(11%) vs 2/16(13%), RR 0.89 [95%CI 0.09-8.50] <1000g : 9/53(17%) vs 18/50(43%), RR 0.47 [95%CI 0.23-0.95] 1000-1500g : 8/124(6%) vs 23/129(18%), RR 0.36 [95%CI 0.17-0.78]	HFOV は SIMV と比較して、CLD、死亡、長期神経発達予後を改善した。さらに人工呼吸期間と入院期間を短縮し、未熟児網膜症の発生率を減少させた。合併症の発生率に有意差はなかった。 週数毎の subgroup 解析では、在胎 30 週以下の児に対して HFOV を使用した群で CLD、死亡が改善した。

aOR: adjusted odds ratios; BW: birth weight; N: number of units or patients; wk: weeks

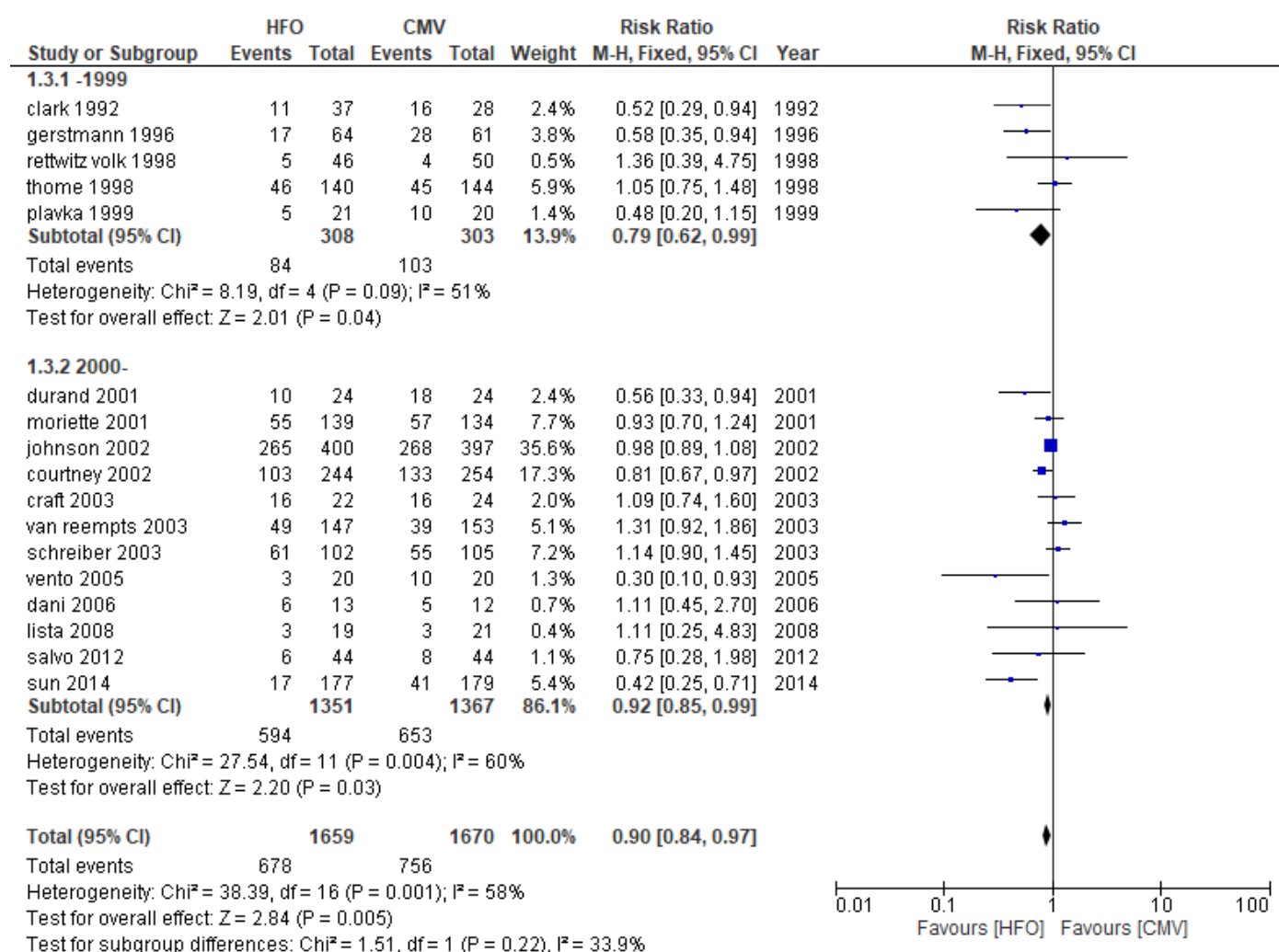
air leak gross

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
No. 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	HFO	CMV	相対 (95 % CI)	絶対 (95 % CI)		
11	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	117/1086 (10.8%)	103/1099 (9.4%)	RR 1.13 (0.88 to 1.45)	12 more per 1,000 (から 11 fewer to 42 more)	⊕⊕⊕○ 中	重要
IVH all												
12	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	582/1529 (38.1%)	568/1555 (36.5%)	RR 1.04 (0.95 to 1.14)	15 more per 1,000 (から 18 fewer to 51 more)	⊕⊕⊕○ 中	重要
IVH 3-4												
18	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	312/2019 (15.5%)	289/2050 (14.1%)	RR 1.10 (0.95 to 1.27)	14 more per 1,000 (から 7 fewer to 38 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ROP												
12	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	232/1381 (16.8%)	293/1400 (20.9%)	RR 0.81 (0.70 to 0.93)	40 fewer per 1,000 (から 63 fewer to 15 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大

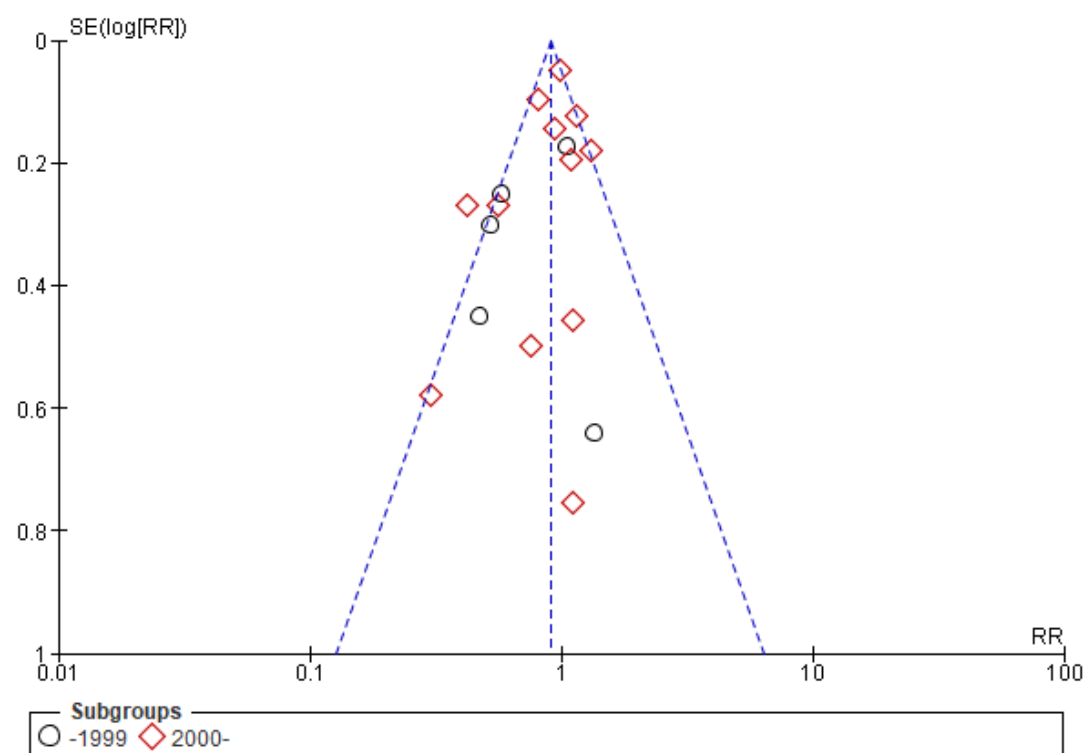
CI: 信頼区間; RR: リスク比

- a. 95%信頼区間が広く、有益-無益の可能性がある
- b. 呼吸器設定の盲検化 不能
- c. I2 値 >50

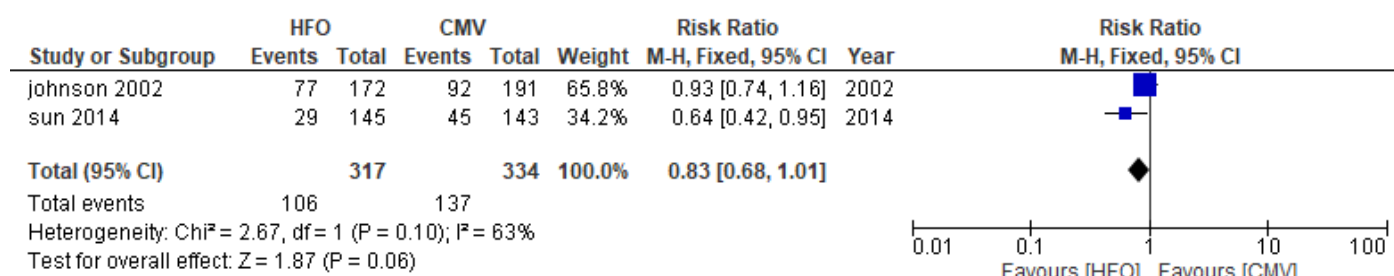
■ death at 36wk or CLD36 修正 36 週での死亡または慢性肺疾患



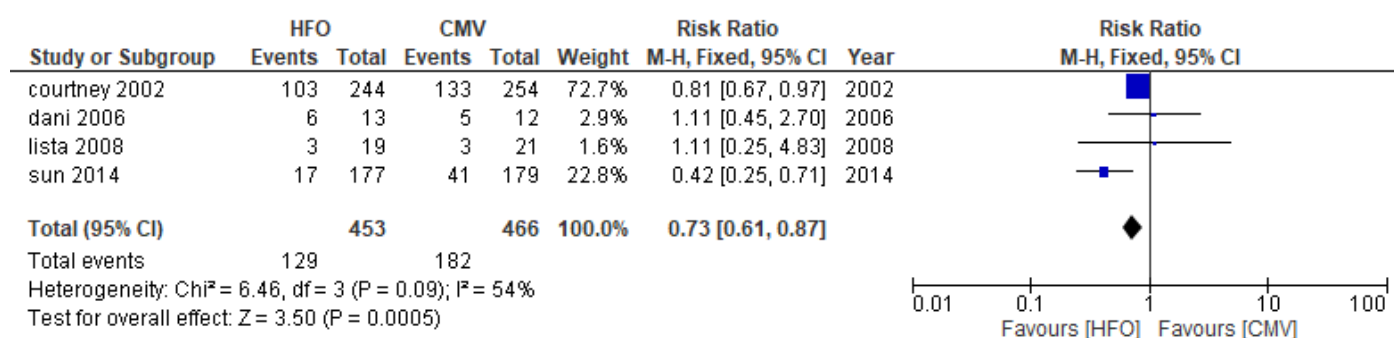
0.01 0.1 1 10 100
Favours [HFO] Favours [CMV]



■修正 18 か月での神経発達予後



■PCV+Volume-targeted の研究 4 編のまとめ（修正 36 週での死亡または CLD において）



今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

((“High-Frequency Ventilation”[Mesh]) AND (“infant, premature”[Mesh])) AND ((“2014”[Date – Publication] : “2022”[Date – Publication]))

MeSH headings 'high-frequency-ventilation' and 'infant, preterm')

検索データベース

MEDLINE のみ

検索期間・検索日

検索期間：2014-2022、検索日：2022/9/15

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット：102 編

1 次スクリーニング：5 編（除外理由；1 編 2 次解析論文、2 編 HFJV、2 編 既存の SR に含まれる）

2 次スクリーニング：0 編

対象研究のまとめ

追加論文なし

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

既存の SR の結果を変えるものでない場合

追加論文なく、統合なし。

今回の推奨（案）再掲

慢性肺疾患のリスクのある早産児に生後早期から高頻度振動換気（**High Frequency Oscillatory Ventilation: HFOV**）を使用することを提案する（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）。

ただし、生後早期からの HFOV と比較して、①出生直後は他のモードを用いて生後数日で HFOV に変更する管理方法、②容量目標型換気（Volume Targeted Ventilation: VTV）、③神経調節補助換気（Neurally Adjusted Ventilatory Assist: NAVA）、④その他の新しい管理方法とで、有効性の差に関しては現時点では不明であり、その選択は各施設の判断に委ねられる（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）。

エビデンスから推奨へ

2015 年 Cools らのシステマティックレビューでは 4,096 人の児が含まれ、多くは在胎 30 週未満（中央値の多くは 27-28 週）であった。管理方法は入院時から継続した CV 管理を行った群（14 編が(S)IMV または AC 管理、4 編が圧管理に volume guarantee を追加して管理）と、生後早期（多くは 12 時間以内）に HFOV に変更した群を比較した。CV 群の多くは SIMV であった。2008 年の Lista らは AC+VG、2006 年の Dani らは PSV+VG など一部違いもあった。また PCV+volume guarantee に関するデータも最後に示したが、論文数が少なく優劣をつけるのは時期尚早と考えた。さらに HFOV+ volume guarantee の論文はなく、2000 年以降に深呼吸（MAP より高い圧を一時的にかけるとの管理法）を行っていたのみであった。さらに NAVA などの新しい管理方法との比較はないため、その事も推奨文に明記した。

対象は在胎 30 週未満の児が多い事も踏まえ、推奨の対象を CLD のリスクが高い早産児とした。また生後 12 から 24 時間で HFOV に移行している論文も含まれている事から生後早期と時間を明記しなかった。

結果として修正 36-37 週での死亡率に有意差はなかったが、HFOV 群で在胎 36-37 週での CLD 単独と、死亡または CLD の合計を減少させた。すべての研究を含めると異質性を認めた。また 2000 年以降で subgroup 解析すると HFOV 群で死亡または CLD を改善する様にも見えるが有意差は認めなかった。2000 年前後で区切った理由は 2000 年以降の論文で深呼吸の導入の様に high volume strategy が徐々に取り入れられ、肺保護療法の概念が浸透してきたためである。研究の性質上盲検化が不可能である事、CLD の評価に主観が入り得る事からエビデンスの確実性は高いと言えず、エビデンスレベルは低いとした。

長期神経学的予後に関しては 2014 年の Sun らの報告では HFOV 群で有意に予後を改善させたが、他のデータが少なく、全体として差はなかった。また頭蓋内出血、重症の頭蓋内出血に差がなかったが、文献中の頭蓋内出血の頻度が高く、日本の母集団との違いにも注意が必要である。そのため、日本で一般的に実施されている生後 3 日以降に HFOV に変更する方法に関する新しい知見はこのレビューからは言えない。管理方法の違いがある事、HFOV の管理を行えない施設があり得る事から、推奨の強さは弱いとした。

Knowledge gap

- ・ CLD、CLD または死亡に関しても HFOV 群が有効であるが、研究の盲検化出来ず、CLD の診断バイアスもある。
- ・ 日本では HFOV による胸腔内圧上昇に伴う脳室内出血増加の可能性を懸念し、超早産児に対しては日齢 3-7 でルーチンでの HFOV 移行をしている施設が多い。しかし HFOV 移行の時期に関するデータはなく、日本でも生後 12 時間以内に移行した方が良いかは不明である。
- ・ 週数毎の比較もデータが少なく、subgroup 解析が出来なかった。
- ・ 呼吸器設定に関して、Volume Guarantee や NAVA などの新しい管理方法との比較はほぼない。

参考文献リスト、他:

1. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2015(3):Cd000104.
2. Lista G, Castoldi F, Bianchi S, Battaglioli M, Caviglioli F, Bosoni MA. Volume guarantee versus high-frequency ventilation: lung inflammation in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93(4):F252-6.
3. Salvo V, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, Barberi I, Ricotti A, Abella R, et al. First intention high-frequency oscillatory and conventional mechanical ventilation in premature infants without antenatal glucocorticoid prophylaxis. Pediatr Crit Care Med. 2012;13(1):72-9.
4. Van Reempts P, Borstlap C, Laroche S, Van der Auwera JC. Early use of high frequency ventilation in the premature neonate. Eur J Pediatr. 2003;162(4):219-26.

CQ 205-1 EvUp CoSTR:神経調節補助換気（Neurally adjusted ventilatory assist : NAVA）

(EvUp: Evidence update; CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 205-1 EvUp CoSTR:神経調節補助換気（Neurally adjusted ventilatory assist : NAVA）	1
Contents	1
CoSTR title:	2
早産児に対する Neurally adjusted ventilatory assist（NAVA）による人工呼吸器管理	2
Version & date (版・最終更新日):	3
CoSTR citation (引用方法):	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical question (CQ)	3
PICOT	3
既存の推奨:	4
今回の推奨（案）	4
神経調節補助換気（Neurally adjusted ventilatory assist : NAVA）とは	4
Evidence update CoSTR summary	5
既存の SR に関して	5
既存の SR の Citation	5
既存の SR のまとめ	5
既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ	6
既存の SR の PICOT	6
既存の SR の結果	7
既存の SR における対象研究のまとめ	8
リスクバイアス評価	10
今回の Update 追加論文に関して	10

Update のための文献検索式.....	10
検索データベース	10
検索期間・検索日	10
対象論文条件.....	10
文献スクリーニングの詳細.....	11
対象研究のまとめ	11
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	11
結果のまとめ.....	11
Forest plot of comparison: NAVA vs. Other MV	12
Grade EP table.....	16
NAVA compared to other MV.....	16
今回の推奨（案）の再掲.....	20
エビデンスから推奨へ	20
推奨へと至った考え方	20
Knowledge gap.....	21
参考文献リスト:.....	21

CoSTR title:

早産児に対する Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) による人工呼吸器管理

CoSTR authors and affiliations (著者と所属):

祝原賢幸	大阪母子医療センター新生児科
山田洋輔	東京女子医科大学附属足立医療センター
幾島裕介	大阪大学大学院医学系研究科小児科学
加藤勇太	大阪母子医療センター看護部
菊池一仁	杏林大学医学部附属病院看護部
斎藤朋子	神奈川県立こども医療センター新生児科
鵜田雅俊	杏林大学医学部附属病院小児科
西田剛士	札幌医科大学附属病院小児科

山本剛士 鹿児島市立病院新生児内科

Version & date (版・最終更新日):

1.4 版、2024 年 7 月初版、最終 2025 年 5 月 14 日更新

CoSTR citation (引用方法):

日本語：祝原賢幸*, 山田洋輔, 幾島裕介, 加藤勇太, 菊池一仁, 斎藤朋子, 鵜田雅俊, 西田剛士, 山本剛士. 神経調節補助換気 (Neurally Adjusted Ventilatory Assist: NAVA) による新生児慢性肺疾患の予防について. 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ205-1. 2024 年 8 月.

英語：Takayuki Iwaibara, Yosuke Yamada, Yusuke Ikushima, Yuta Kato, Kazuto Kikuchi, Tomoko Saito, Masatoshi Tokita, Takeshi Nishida, Tsuyoshi Yamamoto. Prevention of Chronic Lung Disease in Neonates using Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA). Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Guidelines for Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. (CQ205-1) Aug 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

著者のうち加藤勇太、菊池一仁、斎藤朋子、鵜田雅俊、山田洋輔は、「NAVA ワークショップ実行委員会」のメンバーとして、年に 1~2 回のワークショップ等を企画・開催している。本実行委員会は、過去 3 年間にわたり株式会社フクダ電子より資金的支援を受けている。

Clinical question (CQ)

侵襲的人工呼吸器管理を要する早産児(在胎週数 37 週未満で出生)において、NAVA による人工呼吸器管理を行うことは、他のあらゆる同調式の人工換気モードによる人工呼吸器管理を行うことと比べて、新生児慢性肺疾患などの合併症の発症を減少させるか？

PICOT

Population:

(気管挿管による) 人工呼吸管理を要する早産児(在胎週数 37 週未満で出生)

Intervention:

NAVA による人工呼吸器管理を行うこと

Comparators:

NAVA 以外の同調式人工換気法による管理を行うこと

Outcomes (importance 1-9):

死亡退院率, BPD36 率, 死亡退院 or BPD36 率, 人工呼吸管理期間, HOT 率, 呼吸生理的指標 (PIP, FiO₂, _Edi peak など), air leak, IVH, Edi カテによる弊害 (胃穿孔など)

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化比較試験, 言語規制なし,

Definitions, other notes for PICOT:

ランダム化比較試験への組入れのタイミングは問わない。

対象患者に正期産児を含む研究であっても一定程度は include する。

対象患者が NICU 入院児である研究に限る。

対照群である NAVA 以外の同調式人工換気法は、ACV (Assist Control Ventilation), SIMV(Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation), PRVC(Pressure Regulated Volume Control), SIMV+PS(Pressure Support), PSV(Pressure Support Ventilation)とし、容量目標型換気 (Volume Targeted Ventilation: VTV, 例 volume guarantee など) の有無を問わない。HFO は対照群とした研究は含まない。

新生児慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease(CLD)/ Bronchopulmonary Dysplasia(BPD)):修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。

既存の推奨:

なし

今回の推奨 (案)

早産児の侵襲的人工呼吸管理の選択において、神経調節補助換気 (Neurally Adjusted Ventilatory Assist: NAVA) による管理は、他の同調式的人工換気モードによる管理と比較すると、最大吸気圧を下げる効果は示されているものの、新生児慢性肺疾患やその他の合併症に対する有効性の差に関する十分なエビデンスはない。患者の状態や施設の体制・方針を考慮して選択することを提案する。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)。

神経調節補助換気 (Neurally adjusted ventilatory assist : NAVA) とは

NAVA は、呼吸中枢から横隔膜へ伝わる横隔膜電氣的活動 (Diaphragm Electrical Activity : EAdi) を利用して呼吸補助のタイミング、吸気圧、吸気時間、換気量などを調節する人工呼吸器モードである。患者の呼吸努力に応じた呼吸補助を行うことができ、患者と人工呼吸器の非同期を低減することが期待される。

Evidence update CoSTR summary

早産児に対する NAVA を用いた人工呼吸管理についての SR は、Cochrane (Rossor 2017) から報告されている。しかし、同研究は 1 編の RCT のみが解析対象となり、人工呼吸管理期間、新生児慢性肺疾患、その他の合併症などについて有意差を認めない結果であった。2024 年に、早産児に対する NAVA に関する新たな SR (Lefeverre 2024) が報告され、対象とする試験デザインを除いて今回の推奨作成における PICO と一致しており、当該 SR を基に update の文献検索を行った。追加の文献検索の結果、新たな文献は認められなかった。

Lefeverre らの SR では、NAVA による人工呼吸器管理と他の同調式換気モードを用いた人工呼吸器管理との比較において、死亡または新生児慢性肺疾患、その他の合併症、総呼吸補助期間、入院期間等に有意差は認められなかった。したがって、早産児に対する NAVA を用いた人工呼吸器管理について、新生児慢性肺疾患やその他の合併症への有効性について十分なエビデンスはないと結論づけた。一方で、人工呼吸器管理中の最大吸気圧については、NAVA による管理の方が他の換気法と比較して統計学的有意に低い結果となり、短期的な指標では肺保護的な管理であることが期待されることから、患者の状態や施設の体制・方針を考慮して選択する余地を残した提案とした。

現状では試験数やサンプルサイズが限られているため非常に低いエビデンスの確実性とするとともに、患者予後における有効性に十分なエビデンスがないこと、費用対効果の課題も今後留意する必要があることから、一律の使用は推奨せず弱い推奨にとどめた。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Julie Lefeverre et al. Neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*. 2024; 59(7):1862-70.

既存の SR のまとめ

在胎 37 週未満の早産児における神経調節補助換気 (NAVA) と他の同調式人工換気の効果と比較したシステマティックレビューである。ランダム化比較試験および準ランダム化対照試験を対象とした。

主要アウトカムは、修正 36 週時点における死亡または新生児慢性肺疾患、総呼吸補助期間、2 歳時の神経発達予後で、副次的アウトカムは、重要な技術的及び臨床的転帰であった。

合計 191 人の乳児を対象とした 7 件の研究が含まれ、5 件はランダム化クロスオーバー試験、2 件は並行群ランダム化試験であった。

主要アウトカムである死亡または新生児慢性肺疾患 (RR : 1.08、95%CI : 0.33-3.55) に有意差は認められず、人工呼吸器管理中の最大吸気圧は NAVA の方が他の換気法よりも有意に低かった (MD - 1.83cmH₂O [95%CI : -2.95~-0.71])。他の臨床的転帰または人工呼吸に関する転帰に差は認められなかった。

NAVA の使用は、他の同調式人工換気と比較して死亡や新生児慢性肺疾患のリスクを減少させることはなかったが、効果推定値が不正確であるため、エビデンスの確実性は低く、短期的および長期的な差異を検出するためには、より大規模な研究が必要であるとされた。

既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	YES
2	方法の明示	YES
3	選択基準	YES
4	網羅的文献検索	YES
5	研究選択	YES
6	データ抽出	YES
7	除外研究	YES
8	研究の詳細の記述	YES
9	ここの研究のバイアスリスク評価 RCT	YES
10	資金源	YES
11	メタ分析手法 RCT	YES
12	メタ分析バイアスリスク評価	YES
13	結果解釈バイアスリスク考慮	YES
14	異質性	YES
15	出版バイアス	YES
16	利益相反	YES

AMSTAR 2 では 15 項目中 0 項目が「No」、重要項目 7 項目では「No」の結果はなかった。

既存の SR の PICOT

P：妊娠 37 週以前に出生した早産児

出生から NICU を退院するまでの期間であればよい。研究対象集団に正期産児と早産児が含まれる場合、早産児の割合が研究対象集団の 80%以上であるか、早産児に関するデータが個別に報告されていれば、その研究は対象とする。

I：侵襲的な（気管内チューブを用いた）神経調節補助換気（NAVA）による人工呼吸器管理

C：他のあらゆる同調式モードを用いた人工呼吸器管理として、ACV、SIMV、PRVC、SIMV+PS、PSV など。同期は流量または圧力のトリガーによって得られる。換気量保証（VG）の有無を問わない。

O：主要転機

o 死亡または新生児慢性肺疾患（修正 36 週）の複合アウトカム

o 総呼吸補助期間

- o 2 歳時の神経発達予後（Bayley スコア）

副次的転帰

- o 換気パラメータ：平均気道内圧（MAP）、最大吸気圧（PIP）、一回換気量（TV）、 $F_{I}O_2$

- o 呼吸パラメーター：呼吸数、 pCO_2

- o 試験期間中の低二酸化炭素血症、高二酸化炭素血症のエピソード

- o 各試験期間終了時の呼吸仕事量（WOB）

- o 各試験期間終了時の酸素化指数（OI）： $(MAP \times FiO_2 \times 100) / pO_2$

- o 試験期間中の非同調性エピソード

- o 血行動態パラメータ：血圧、心拍数

- o 各試験期間終了時の疼痛または不快感のレベル

- o 人工呼吸の期間

- o 新生児入院期間

- o エアリークの発生率（気胸、気腹、肺間質性水腫）、重度の脳内出血（グレード III または IV の Intraventricular Hemorrhage (IVH)）または Periventricular Leukomalacia (PVL) の発症率

- o 鎮静剤の使用の有無および使用期間

- o 入院中の全死因死亡率

- o 新生児慢性肺疾患を伴う生後 28 日の生存率

- o 中等度から重度の新生児慢性肺疾患を伴う修正 36 週の生存率

対象研究の種類：ランダム化および準ランダム化比較試験（RCT）。

並行群間比較試験とクロスオーバー試験の両方を含む。

対象 Database：CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, ANZCTR

検索日時：初回 2020.10、更新 2022.3、更新 2023.4

既存の SR の結果

7 件の研究が含まれ、191 人の児が対象となった。NAVA による人工呼吸器管理と他の同調式人工呼吸器管理との比較において、主要アウトカムである死亡または新生児慢性肺疾患に有意差は認められなかった。最大吸気圧については、NAVA による呼吸管理の方が他の換気法と比較して有意に低かった。その他のアウトカムについては有意差を認めず、有害事象の発症頻度を増悪させなかった。

採用された 7 件の研究とその概要、Risk of bias assessment summary table を当該 SR から引用して掲載する。Risk of bias assessment では、いずれの研究も「High」または「Some concerns」に該当するものであった。

既存の SR における対象研究のまとめ

(A) Characteristics of included crossover randomized controlled trials							
Study ID	Population			Intervention		Comparator	Outcomes
Author (year)	Country	Sample size	Mean (SD) GA at birth (weeks)	Settings	Duration (h)	Settings	Procedural
Chen (2013)	China	10	32.7 (1.7)	NAVA level 0.5-1 PEEP 5-6	1	SIMV (VC) TV 5-6 PEEP 5-6	MAP, PIP, TV, FiO ₂ , RR, Edi peak, pCO ₂ , WOB, OI, HR, BP
Hunt (2020)	UK	18	25.8 (1.8)	NAVA level set to match baseline pressure curve and for Edi 5-15 PEEP as during baseline ventilation	2	PAV elastic unloading to return to normal compliance PEEP as during baseline ventilation	MAP, TV, FiO ₂ , RR, Edi peak, pCO ₂ , OI
Lee (2012)	Korea	19	29.1 (3.4)	NAVA level 0.3-1.5, adjusted to achieve same minute ventilation volumes as during baseline ventilation PEEP identical as control	4	SIMV + PS adjusted to maintain consistent EtCO ₂ values PEEP identical as NAVA	MAP, PIP, TV, FiO ₂ , RR, Edi peak, pCO ₂ , WOB, HR, Sat, Desats
Rosterman (2018)	USA	22	27.8 (4.2)	NAVA level sat to match SIMV pressure curve and tor Edi 5-15	12	SIMV + PS No information on settings	MAP, PIP, TV, FiO ₂ , RR, pCO ₂ , WOB, HR, BP, Sat
Shetty (2017)	UK	9	24.8 (1.7)	NAVA level set to match baseline pressure curve and for Edi 5-15 PEEP 4-5	1	PC same as baseline settings PEEP 4-5	MAP, PIP, TV, FiO ₂ , RR, Edi peak, OI, Desats

(B) Characteristics of included parallel group randomized trials

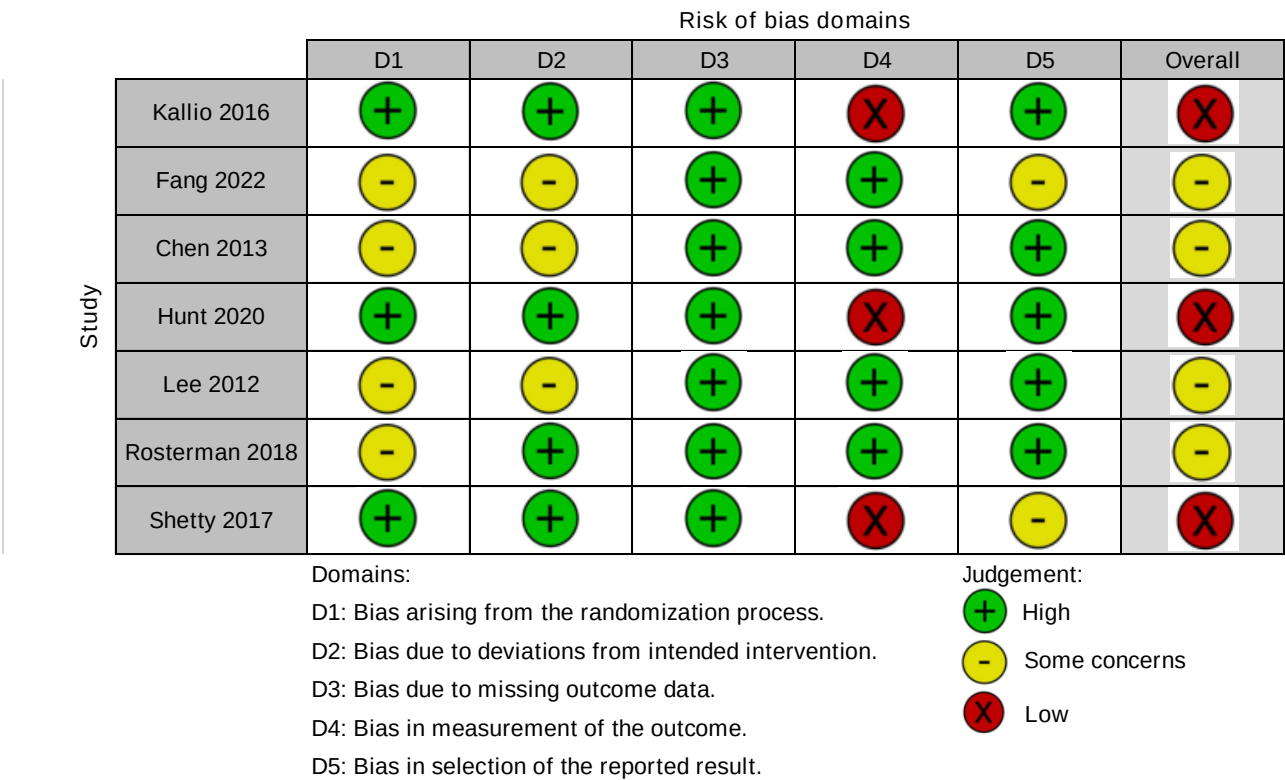
Study ID	Population				Intervention	Comparator	Outcomes			
Author (year)	Country	Sample size	Mean (SD) GA at birth (weeks)		Settings	Settings	Death or BPD	Total duration of respiratory support	Bayley 2 years	Short term clinical
			NAVA	Control						
Kallio (2016)	Finland	60	31.7 (2.8)	31.6 (2.5)	NAVA level set to match previous mode pressure curve and for Edi 5-15	PC set to achieve TV 4-6 ml/kg PEEP 4-5	Yes	No	No	Duration of MV, LOS, air leak, sedatives, mortality, BPD 36w
Fang (2022)	Taiwan	53	29.0 (0.3)	28.5 (0.8)	NAVA level determined by titration procedure (breakpoint) PEEP 5	SIMV ± PS PIP for tidal volume 3-6 ml/kg PEEP 4-5	Yes	No	No	Duration of MV, LOS, air leak, sedatives, mortality, BPD 36w

Abbreviations:

Bayley 2 years, score on Bayleys scales of infant and toddler development at corrected age of 2 years; BP, blood pressure; BPD, bronchopulmonary dysplasia; BPD 36w, BPD diagnoses at gestational age of 36 weeks; Desats, amount of desaturations; Edi, electrical diaphragmatic activity; EtCO₂, end-tidal partial pressure of carbon dioxide; FiO₂, fraction of inspired oxygen; GA, gestational age; HR, heart rate; LOS, length of hospital stay; MAP, mean airway pressure; MV, mechanical ventilation; NAVA, neurally adjusted ventilatory assist; NAVA level (cmH₂O/microV); OI, oxygenation index; PaP, pressure above PEEP (cmH₂O); PAV, proportional assist ventilation; PC, pressure-controlled ventilation; PEEP, positive end expiratory pressure (cmH₂O); PIP, peak inspiratory pressure; PS, pressure support; RR, respiratory rate; Sat, oxygen saturation; SIMV, synchronized intermittent mandatory ventilation; TV, tidal volume (ml/kg); VC, volume control; WOB, work of breathing

リスクバイアス評価

Figure 1 Risk of bias assessment summary table using Rob 2.0 tool.



今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

(((((("Respiration, Artificial"[Mesh]) OR (ventil*[tiab])) OR (respir*[tiab])) AND
(((synchronis*[tiab]) OR (synchroniz*[tiab])) OR (trigger*[tiab])) OR (interactive[tiab]))) OR
("Interactive Ventilatory Support"[Mesh]))
AND
(((("Infant, premature"[Mesh]) OR (((((preterm[tiab] OR premature*[tiab])))) AND (((newborn*[tiab]
OR neonat*[tiab] OR infant*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab]))))) OR ((preterms[tiab] OR
prematures[tiab]))))
AND
(((NAVA[tiab]) OR (neurally adjusted[tiab])) OR (diaphragm*[tiab]))

検索データベース

MEDLINE

検索期間・検索日

検索期間：2023-2024

検索日：2024/8/9

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数 : 4 編

1 次スクリーニング結果 : 1 編

(除外理由 : 2 編 NIV-NAVA について、1 編 PDA 術後の早産児が対象)

2 次スクリーニング結果 : 0 編

(除外理由 : 1 編 既存の SR に含まれる)

対象研究のまとめ

追加論文なし

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

Update による追加文献がなく、既存の SR の結果のままである。

結果のまとめ

追加文献はなかったため、既存の SR の結果を記載する。

アウトカムごとの結果は下記の通りであり、主要な項目については、Summary of findings with certainty of evidence (GRADE),を当該 SR より引用して掲載する。他の項目については、当該 SR を参照のこと。

アウトカム	研究数	患者数	相対効果	エビデンスの 確実性
Death or BPD	2	113	RR 1.08 [95%CI 0.33, 3.55]	Low
Peak inspiratory pressure(cmH ₂ O)	4	120	MD -1.83 [95%CI -2.95, -0.71]	Moderate
Duration of mechanical ventilation	2	113	MD -4.51 [95%CI -14.29, 5.27]	Very low
Oxygenation index (※1)	2	54	MD 1.06 [95%CI -5.43, 3.3]	Very low
BPD at 36 weeks	2	113	RR 1.04 [95%CI 0.25, 4.33]	-
Mortality	2	113	RR 2.08 [95%CI 0.20, 21.55]	-
Mean airway pressure	5	156	MD -0.30 [95%CI -0.82, 0.22]	-
Tidal volume	5	156	MD -0.54 [95%CI -1.27, 0.29]	-
FiO ₂	5	156	MD -2.90 [95%CI -6.98, 1.17]	-
Respiratory rate	5	156	MD -1.42 [95%CI -10.04, 7.20]	-
pCO ₂	5	138	MD 0.74 [95%CI -2.02, 3.49]	-
Oxygen saturation	2	82	MD 0.26 [95%CI -1.11, 1.63]	-
Work of breathing	2	64	MD -0.08 [95%CI -0.17, 0.02]	-

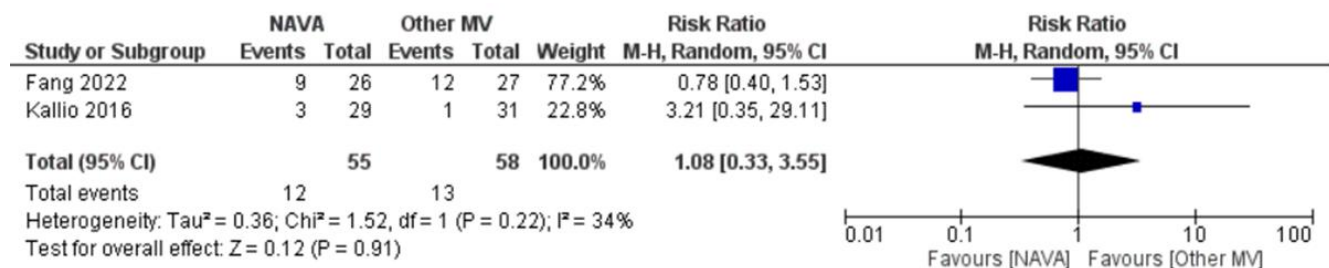
OI (※2)	5	156	MD -0.30 [95%CI -0.82, 0.22]	-
Edi	4	112	MD -2.37 [95%CI -4.92, 0.18]	-
Length of hospital stay	2	113	MD -2.10 [95%CI -10.07, 5.87]	-
Air Leak	2	113	RR 0.70 [95%CI 0.19, 2.52]	-
HR	2	82	MD 0.38 [95%CI -4.84, 5.6]	-
Blood Pressure	1	22	MD 0.00 [95%CI -4.52, 4.52]	-

(※1) parallel group randomized trial である 2 つの報告から分析した結果 (※2) parallel group randomized trial と crossover randomized controlled trial を含む 5 つの報告から分析した結果

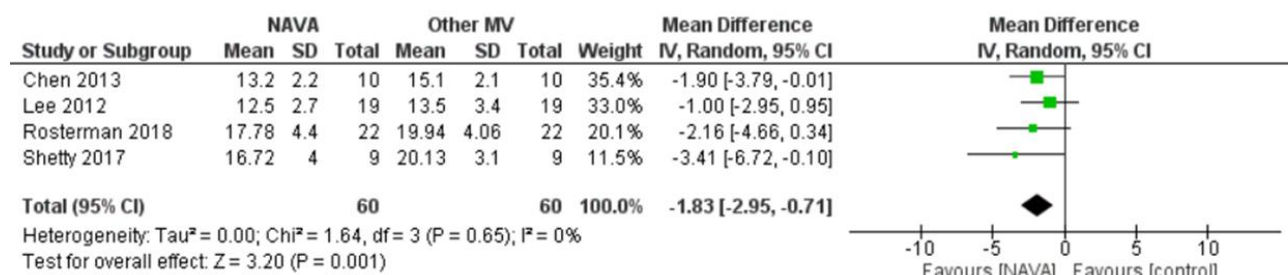
Forest plot of comparison: NAVA vs. Other MV

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

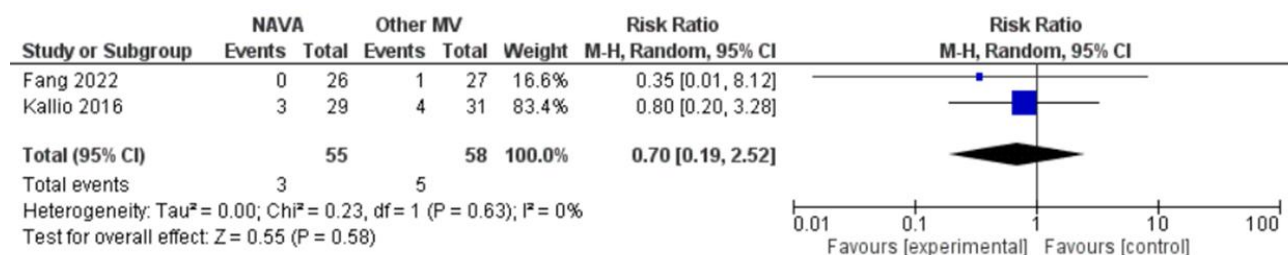
Death or BPD



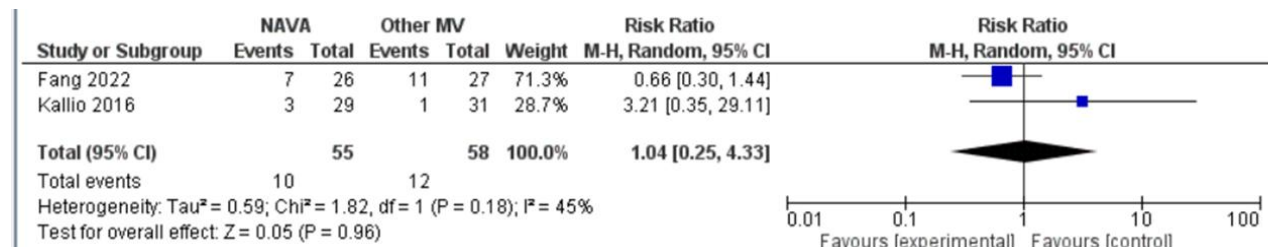
Peak Inspiratory Pressure



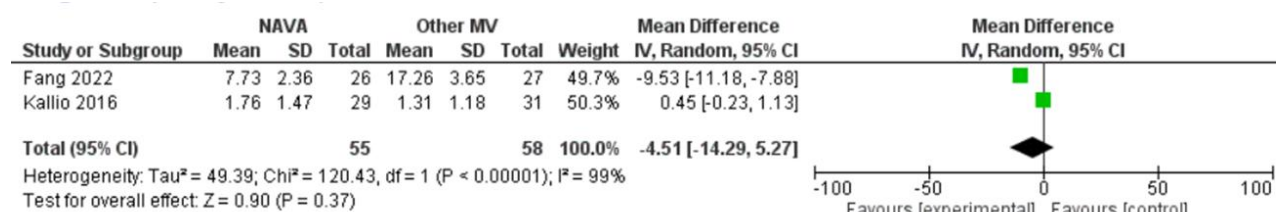
Air Leak



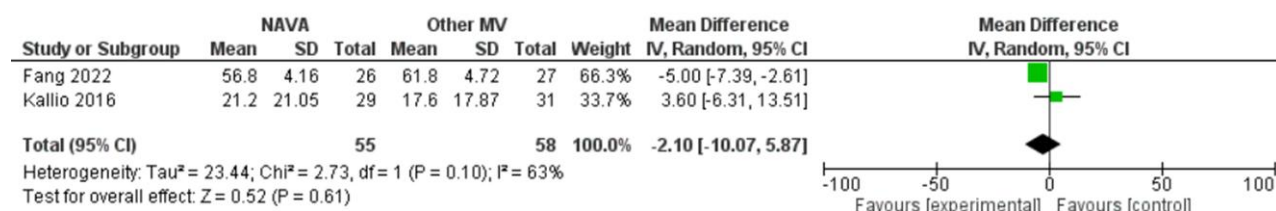
BPD at 36 week



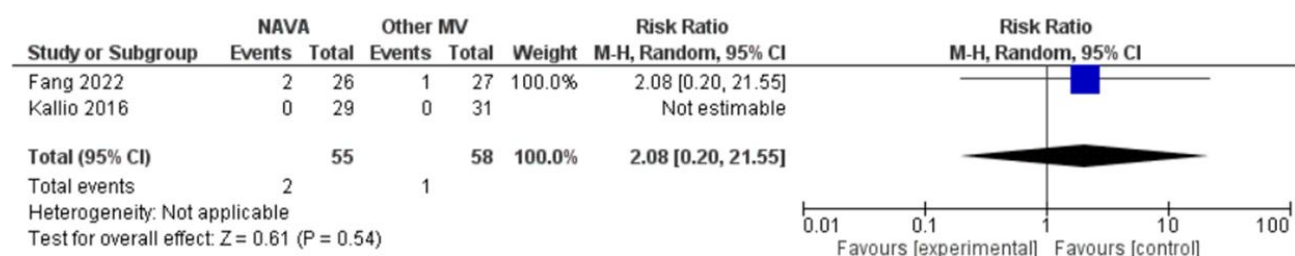
Duration of mechanical ventilation



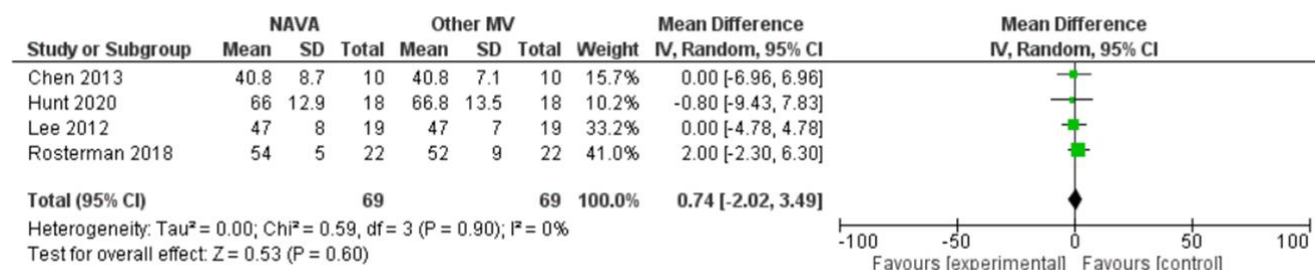
Length of hospital stay



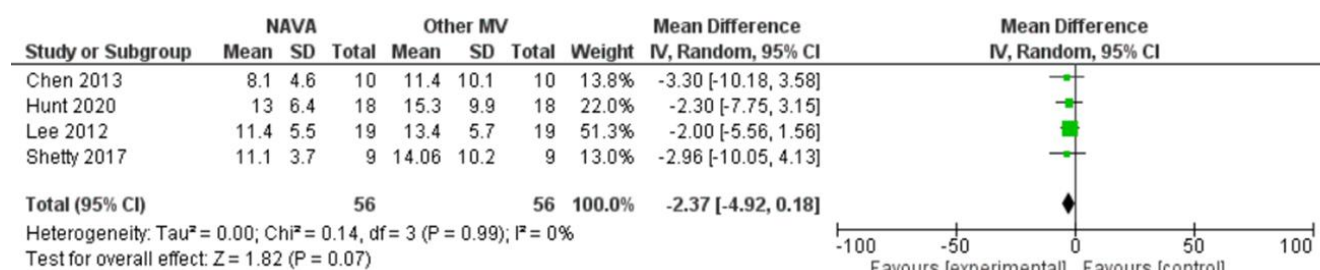
Mortality



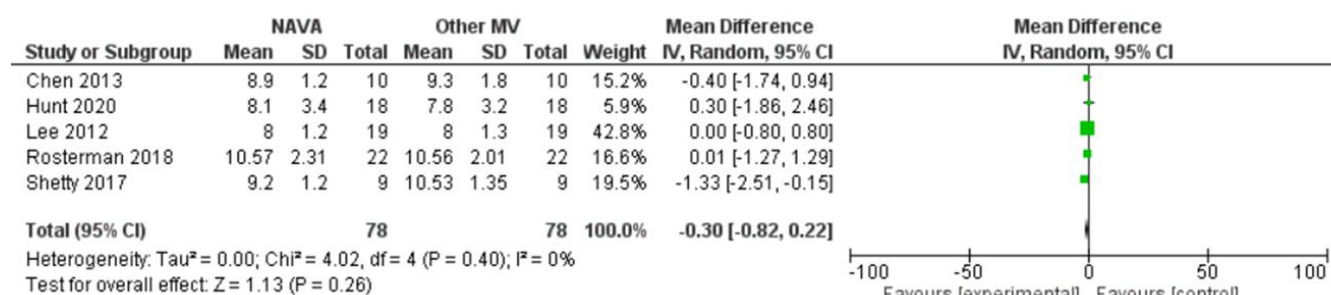
pCO2



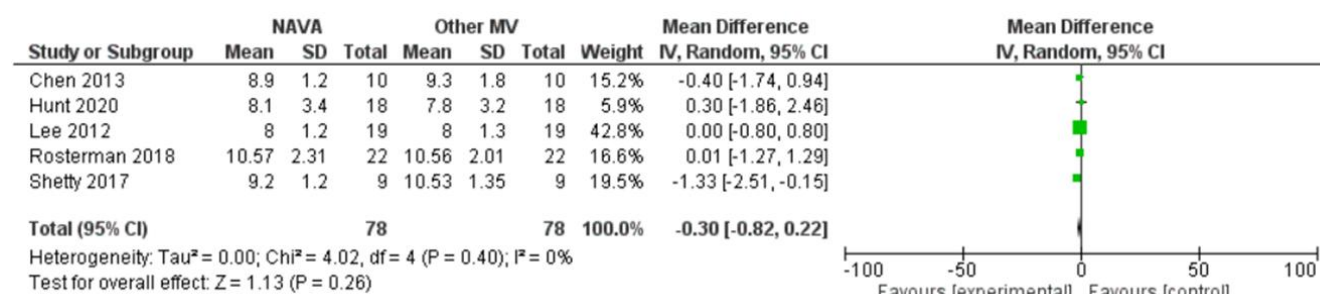
Edi



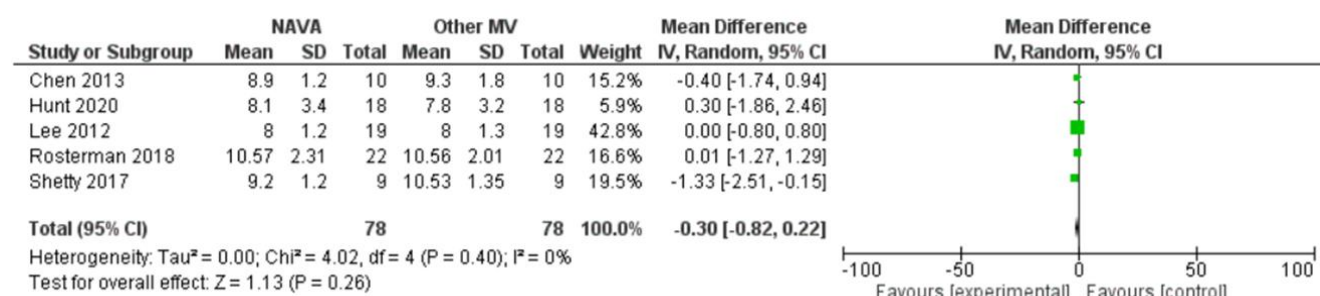
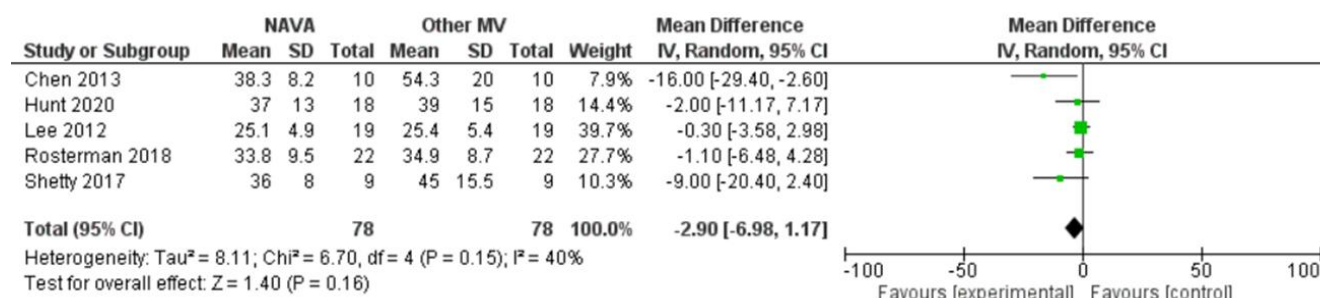
Mean Airway Pressure



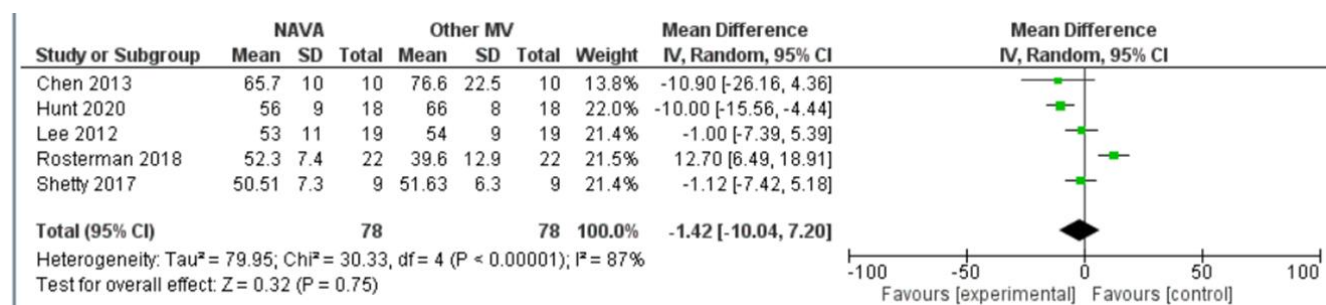
Tidal Volume



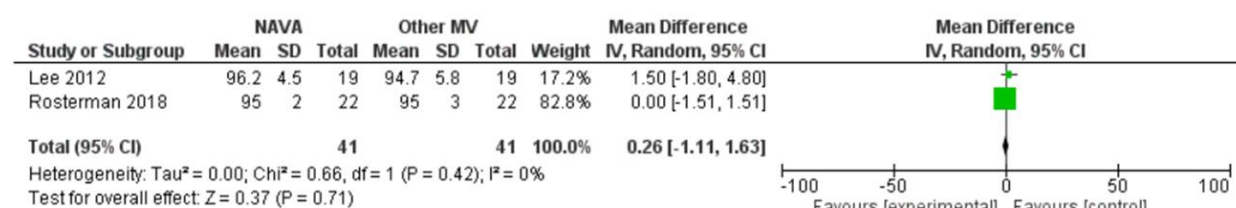
Oxygenation Index

F_IO₂

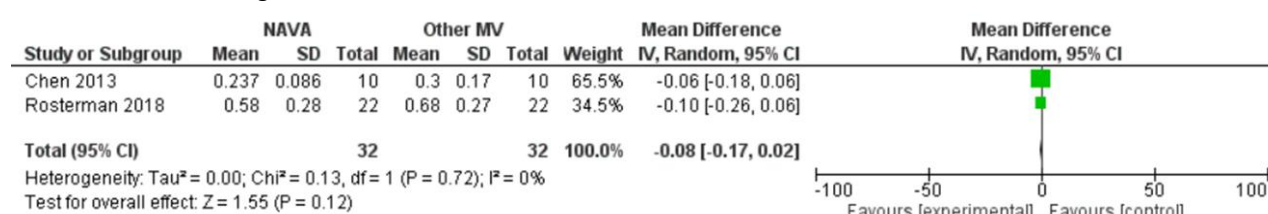
Respiratory Rate



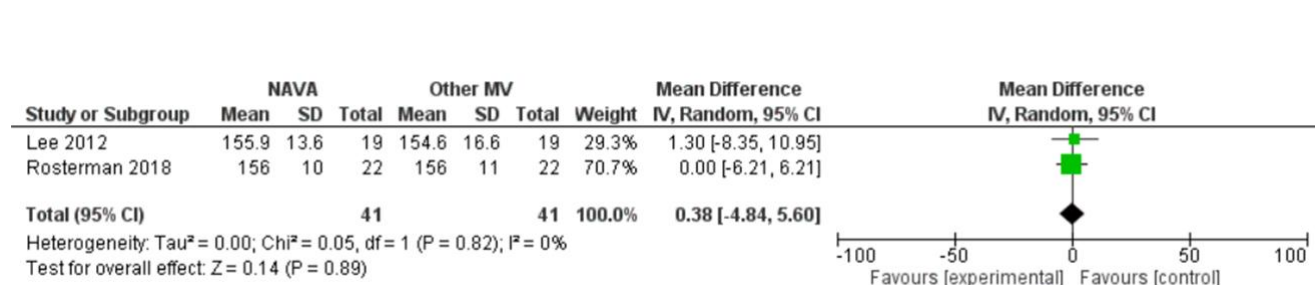
Oxygen Saturation



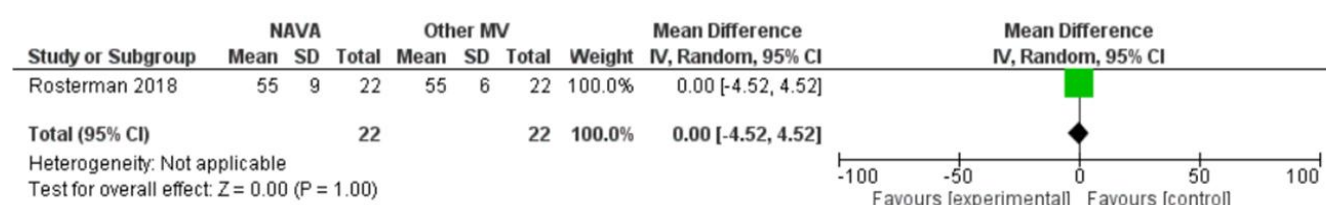
Work of Breathing



Heart Rate



Blood Pressure



Grade EP table

NAVA compared to other MV

確実性の評価 (Certainty assessment)							症例数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	NAVA	other MV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Death or BPD

2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	12/55 (21.8%)	13/58 (22.4%)	RR 1.08 (0.33 to 3.55)	18 more per 1,000 (from 150 fewer to 572 more)	⊕○○○ 非常に低い	重大

Peak inspiratory pressure

4	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	60	60	-	MD 1.83 lower (from 2.95 lower to 0.71 lower)	⊕⊕○○ 低	重要

Air Leak

2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	3/55 (5.5%)	5/58 (8.6%)	RR 0.70 (0.19 to 2.52)	26 fewer per 1,000 (from 70 fewer to 131 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

BPD at 36 weeks

2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻 ^d	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	10/55 (18.2%)	12/58 (20.7%)	RR 1.04 (0.25 to 4.33)	8 more per 1,000 (from 155 fewer to 689 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Duration of mechanical ventilation

2	ランダム 化試験	非常に深刻 ^e	非常に深刻 ^f	深刻でない	深刻 ^g	なし	55	58	-	MD 4.51 lower (from 14.29 lower to 5.27 lower)	⊕○○○ 非常に低	重大

Length of hospital stay

確実性の評価 (Certainty assessment)							症例数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	NAVA	other MV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻 ^d	深刻でない	深刻 ^g	なし	55	58	-	MD 2.1 lower (from 10.07 lower to 5.87 lower)	⊕○○○ 非常に低	重大

Mortality

2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	2/55 (3.6%)	1/58 (1.7%)	RR 2.08 (0.20 to 21.55)	19 more per 1,000 (from 14 fewer to 354 more)	⊕○○○ 非常に低い	重大

pCO₂

4	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	なし	69	69	-	MD 0.74 higher (from 2.02 lower to 3.49 higher)	⊕⊕○○ 低	重要

Edi

4	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	なし	56	56	-	MD 2.37 lower (from 4.92 lower to 0.18 higher)	⊕⊕○○ 低	重要

Mean airway pressure

5	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	なし	78	78	-	MD 0.3 lower (from 0.82 lower to 0.22 higher)	⊕⊕○○ 低	重要

Tidal volume

5	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻 ^d	深刻でない	深刻 ^g	なし	78	78	-	MD 0.54 lower (from 1.27 lower to 0.2 higher)	⊕○○○ 非常に低い	重要

Oxygenation index

5	ランダム 化試験	非常に深刻 ^h	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	なし	78	78	-	MD 0.3 lower (from 0.82 lower to 0.22 higher)	⊕○○○ 非常に低い	重要

FiO₂

確実性の評価(Certainty assessment)							症例数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	NAVA	other MV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
5	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻 ^d	深刻でない	深刻 ^g	なし	78	78	-	MD 2.9 lower (from 6.98 lower to 1.17 higher)	⊕○○○ 非常に低	重要

Respiratory rate

5	ランダム 化試験	深刻 ^a	非常に深刻 ^f	深刻でない	深刻 ^g	なし	78	78	-	MD 1.42 lower (from 10.04 lower to 7.2 higher)	⊕○○○ 非常に低	重要

Oxygen saturation

2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	なし	41	41	-	MD 0.26 higher (from 1.11 lower to 1.63 higher)	⊕⊕○○ 低	重要

Work of breathing

2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	なし	32	32	-	MD 0.08 lower (from 0.17 lower to 0.02 higher)	⊕⊕○○ 低	重要

Heart rate

2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	なし	41	41	-	MD 0.38 higher (from 4.84 lower to 5.6 higher)	⊕⊕○○ 低	重要

Blood pressure

1	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	なし	22	22	-	MD 0 (from 4.52 lower to 4.52 higher)	⊕⊕○○ 低	重要

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

説明

- a. 呼吸器を使用しているため、盲検化が困難である。
- b. サンプルサイズが少ない。また、95%CI が広い。

c. サンプルサイズが少ない

d. I^2 が高い

e. 呼吸器を使用しているため、盲検化が困難である。また、Kallio2016 は NAVA の使用が最適でなかったこと、抜管基準が守られなかったことで NAVA での換気時間が長くなり、影響した可能性あり。

f. I^2 が非常に高い

g. サンプルサイズが少ない。また、信頼区間が 0 を跨いでいる

h. 呼吸器を使用しているため、盲検化が困難である。また、Hunt2020、Shetty2017 は pO₂ 測定を毛細血管採血から得ている

今回の推奨（案）の再掲

早産児の侵襲的人工呼吸管理の選択において、神経調節補助換気（Neurally Adjusted Ventilatory Assist: NAVA）による管理は、他の同調式的人工換気モードによる管理と比較すると、最大吸気圧を下げる効果は示されているものの、新生児慢性肺疾患やその他の合併症に対する有効性の差に関する十分なエビデンスはない。患者の状態や施設の体制・方針を考慮して選択することを提案する。（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）。

エビデンスから推奨へ

推奨へと至った考え方

・本 CQ に取り組み始めた当初は、Cochrane の SR（Rossor 2017）が報告されており、1 編の RCT しかなく、人工呼吸管理期間、新生児慢性肺疾患、その他の合併症などについて有意差を認めない結果であった。新生児・早産児に対する NAVA の使用は少しずつ増えている実感があり、研究報告も増えている可能性があるため、早産児を対象とした NAVA による人工呼吸と他の同調式人工呼吸を比較する RCT、クロスオーバー研究、観察研究を含む新たな SR の実施を目指した。その作業中に、新たな SR（Lefeverre 2024）が報告され、対象とする試験デザインを除いて目的としていた PICO と一致しており、当該 SR を基軸とすることとした。

・Lefeverre らの SR の update を試みたが、文献検索の結果、新たな文献は認められなかった。

・Lefeverre らの SR では、NAVA による人工呼吸器管理と他の同調式人工呼吸器管理との比較において、死亡または新生児慢性肺疾患、その他の合併症、総呼吸補助期間、入院期間等に有意差は認められなかったことから、新生児慢性肺疾患やその他の合併症に対する有効性の差に関する十分なエビデンスはないと結論づけた。

・一方で、最大吸気圧については、NAVA の方が他の換気法と比較して統計学的有意に低い結果となった。最大吸気圧の低減は、NAVA の同調性の良さにより説明できる可能性があり（Ålander 2011）、自発呼吸と人工呼吸の非同調が人工呼吸管理期間の延長や合併症につながる可能性や、非同調の低減により合併症の減少が期待できることは様々な報告（Blanch 2015, Greenough 2016）から示唆されている。NAVA は CMV と比較して自発呼吸との同調性が良いと報告（Mengfan 2022）されており、理論的には NAVA により早産児の肺傷害が低減することが期待されるが、これまでの臨床研究では早産児の周産期アウトカムを改善することは示されていない。今回の SR の対象は在胎 37 週未満の早産児であるが、新生児慢性肺疾患等の合併症の発症には、在胎週数、出生体重、絨毛膜羊膜炎、母体ステロイド投与の有無など様々な要因が関係することから、さらなる臨床研究の集積によりサブグループ解析等の詳細な解析が可能となり、NAVA による周産期合併症の予防効果を示すことができるかもしれない。現時点では、死亡または新生児慢性肺疾患のリスクの低下にはつながらないと判断しつつ、早産児における死亡または新生児

慢性肺疾患のリスクの低下は重要な課題であることから、患者の状態や施設の体制・方針を考慮して選択する余地を残した提案とした。

- ・いずれにしても、試験数やサンプルサイズが少なく、Risk of bias assessment の結果も踏まえて、非常に低いエビデンスの確実性とした。

- ・現時点での NAVA の効果は人工呼吸器管理中の最大吸気圧を減少させるという短期的指標のみ示されており、周産期予後への有効性のエビデンスが示されていない。しかし、発展途上の管理法であり、合併症などの明らかな児への不利益の報告もないことから、今後の臨床研究の集積により有効性が示されることへの期待も込めて、「選択することを提案する」と前向きな表現を採用し、弱い推奨を行うこととした。

- ・ただし、NAVA による人工呼吸器管理の実施には NAVA を搭載する専用の人工呼吸器と Edi カテーテルの挿入が必要で導入のコストも考慮しなければならず、「患者の状態や施設の体制・方針を考慮して」とそれぞれの施設の設備を含む体制において可能な範囲での実施に委ねる旨の表現も追加した。

Knowledge gap

- ・現状では、主要アウトカムとした死亡または新生児慢性肺疾患、総呼吸補助期間、神経発達予後について検討した試験が、十分ではない。
- ・臨床的に重要な合併症を含む長期アウトカムを評価した試験の数が少なく、それらの試験のサンプルサイズも小さい。

参考文献リスト:

Lefeverre 2024: Julie Lefeverre et al. Neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*. 2024; 59(7):1862-70.

Rossor 2017: Rossor TE, Hunt KA, Shetty S, Greenough A. Neurally adjusted ventilatory assist compared to other forms of triggered ventilation for neonatal respiratory support. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD012251.

Ålander 2011: Ålander M, Peltoniemi O, Pokka T, Kontiokari T. Comparison of pressure-, flow-, and NAVA-triggering in pediatric and neonatal ventilatory care. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:76-83. doi:10.1002/ppul.21519

Blanch 2015 : Blanch L, Villagra A, Sales B, et al. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive Care Med*. (2015) 41:633–41. 10.1007/s00134-015-3692-6

Greenough 2016 : Greenough A, Rossor TE, Sundaresan A, et al. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants.Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD000456.DOI: 10.1002/14651858.CD000456.pub5.

Mengfan 2022 : Mengfan Wu, Xueyan Yuan, Ling Liu and Yi Yang. Neurally Adjusted Ventilatory Assist vs. Conventional Mechanical Ventilation in Adults and Children With Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2022 Feb 22;9:814245. doi: 10.3389/fmed.2022.814245. eCollection 2022.

CQ 206-1. Evidence Update CoSTR: 生後早期の非侵襲的呼吸管理 のまとめ

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 206-1. Evidence Update CoSTR: 生後早期の非侵襲的呼吸管理のまとめ	1
Contents.....	1
CoSTR title:	1
CoSTR authors and affiliations:.....	1
Version & date:	2
CoSTR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical Question (CQ)	2
PICOT	3
既存の推奨.....	6
今回の推奨.....	6
Evidence update CoSTR summary.....	6
科学的根拠のまとめ	10
今回の推奨再掲	11
エビデンスから推奨へ	11
Knowledge gap.....	12
参考文献リスト	12

CoSTR title:

早産児に対する、生後早期の非侵襲的呼吸管理（まとめ）

CoSTR authors and affiliations:

岩見裕子* 大阪市立総合医療センター 新生児科

猪俣慶 熊本市民病院 小児科
小久保雅代 長野県立こども病院 新生児科
鵜田雅俊 杏林大学医学部付属病院 小児科
南谷曜平 熊本市民病院 小児科

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

Version 1.0, 2024 年 12 月 17 日更新

CoSTR citation:

日本語：岩見裕子*、猪俣慶、小久保雅代、鵜田雅俊、南谷曜平

早産児に対する抜管後の非侵襲的呼吸管理(まとめ). 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ206-1. 2024 年 12 月.

英語：Hiroko Iwami, Kei Inomata, Masayo Kokubo, Masatoshi Tokita, Yohei Minamitani

Selection of Noninvasive Positive Pressure Ventilation as a Primary Respiratory Support for the Prevention of Chronic Lung Disease. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Guidelines for Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. (CQ206-1) Nov 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

著者のうち鵜田雅俊は、「NAVA ワークショップ実行委員会」のメンバーとして、年に 1~2 回のワークショップ等を企画・開催している。本実行委員会は、過去 3 年間にわたり株式会社フクダ電子より資金的支援を受けている。

Clinical Question (CQ)

出生早期に非侵襲的呼吸管理が必要な早産児に対して、以下の呼吸管理は、通常の Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP)による呼吸管理を行うことと比較して、新生児慢性肺疾患などの合併症を減少させるか？

1. High Flow Nasal Cannula(HFNC) 管理
2. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation(NIPPV)(同期 or 非同期)管理
3. Bi-level CPAP 管理
4. Non-Invasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NIV-NAVA) 管理

PICOT

本 CQ のエビデンスは生後早期の非侵襲的呼吸管理について、以下の 3 つの比較から構成されている。

CQ206-1.1 HFNC vs. NCPAP/NIPPV

CQ206-1.2 NIPPV vs. NCPAP

CQ206-1.3 NIV-NAVA vs. NCPAP

ここでは、3 つの比較の PICO をそれぞれ別に記載する。

CQ206-1.1 HFNC vs. NCPAP/NIPPV

Population:

生後早期に非侵襲的呼吸管理を行った早産児（在胎 37 週未満の早産児 初期治療として挿管人工呼吸管理を要した症例は除く）

Intervention:

高流量鼻カニューラ酸素療法(High Flow Nasal Cannula; HFNC)

Comparators:

経鼻的持続陽圧呼吸療法 (Nasal Continuous Positive Airway Pressure; NCPAP)

間欠的陽圧換気(Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation; NIPPV)、二相性持続気道陽圧呼吸換気(Bi-level Continuous Positive Airway Pressure; Bi-level NCPAP)を使用 (ただし Bi-level CPAP は今回対象の研究なし)

Outcomes:

死亡・CLD、治療失敗、気管挿管、air leak、鼻腔損傷、消化管穿孔もしくは NEC、敗血症、ROP、人工呼吸管理期間、サーファクタント投与、入院期間、full feeding までの期間

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

ランダム化比較試験 (RCT: randomized controlled trials) 言語制限なし

Definitions, other notes for PICOT:

新生児慢性肺疾患(Chronic Lung Disease(CLD)/ Bronchopulmonary Dysplasia(BPD)):修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。

再挿管：治療開始 72 時間以内の再挿管。

治療失敗：各研究の定義に従う。治療開始 72 時間以内の治療失敗。(頻回の無呼吸発作、アシドーシス、呼吸サポートの強化など)

重症未熟児網膜症 (severe Retinopathy of Prematurity(ROP)): 国際分類で Stage3 以上

重症脳室内出血 (Severe Intraventricular Hemorrhage (sIVH)): Papile grades III または IV

壊死性腸炎 (Necrotising Enterocolitis (NEC)): Bell 病期分類で 2a 以上

脳室周囲白質軟化症 (Periventricular Leukomalacia (PVL)): 虚血性障害に起因する脳画像上の脳室周囲嚢胞

CQ206- 1.2 NIPPV vs. NCPAP

Population:

生後早期に非侵襲的呼吸管理を行った早産児（在胎 37 週未満で出生 生後 6 時間以内に非侵襲的呼吸管理を実施）

Intervention:

NIPPV (人工呼吸器を用いた NIPPV or Bi-level CPAP, 同調/非同調) を使用した症例

Comparators:

NCPAP で呼吸管理を開始した症例

Outcomes :

治療失敗、気管挿管、死亡、慢性肺疾患(CLD)、気胸、脳室内出血(IVH)、壊死性腸炎(NEC)、未熟児網膜症(ROP)、鼻腔損傷

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化（あるいは quasi-randomized）比較試験、言語制限なし

Definitions, other notes for PICOT:

経鼻的間欠的陽圧換気（Nasal intermittent positive pressure ventilation : NIPPV）：鼻プロング・マスクを介して人工呼吸を行う

二相性持続気道陽圧呼吸（Bi-level continuous positive airway pressure : Bi-level CPAP）：二相性の CPAP

経鼻的持続気道陽圧呼吸（Nasal continuous positive airway pressure : NCPAP）：鼻プロング・マスクを介して CPAP を行う

治療失敗・呼吸不全（生後 1 週間以内に代替治療への切り替えが必要になった呼吸性アシドーシス、酸素需要増加、頻回あるいは重症無呼吸）

気管挿管（生後 1 週間以内に気管挿管による人工呼吸管理が必要）

死亡(退院前の死亡)

新生児慢性肺疾患（CLD; 修正 36 週時点での酸素投与）

脳室内出血（IVH; Papille's classification の Grades I ～IV）

重症脳室内出血（sIVH; Papille's classification の Grades III or IV）

壊死性腸炎（NEC; Bell's stage 2 以上）

未熟児網膜症（ROP; stage 3 以上）

CQ206- 1.3 NIV-NAVA vs. NCPAP/NIPPV

Population:

生後 24 時間以内に非侵襲的呼吸療法を要する在胎 37 週未満の早産児

Intervention:

初期治療としての NIV-NAVA を用いた非侵襲的呼吸療法

Comparators:

初期治療としての経鼻的持続陽圧療法（NCPAP）や非侵襲的間欠式陽圧換気（NIPPV）など NIV-NAVA 以外を用いた非侵襲的呼吸療法

Outcomes:

死亡、重症脳室内出血（IVH）、新生児慢性肺疾患（CLD）、動脈管開存症（PDA）、治療失敗、気胸

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

全てのランダム化比較試験（RCT）を対象とする。

非ランダム化比較試験、クロスオーバー試験、コホート研究、症例対照研究、前後比較試験、症例集積報告、症例報告、会議録や抄録のみの研究、動物実験のみの研究は除外する。英語の抄録がある限り、言語での制約は行わない。

Definitions, other notes for PICOT:

CLD; JEBNeo の定義に従う（修正 36 週時点での酸素投与または圧サポート）

重症 IVH; Papille's classification, Grades III and IV

NEC; Bell's criteria ≥IIa

PDA; treatment（インドメタシンなどの薬物療法や ligation など外科的治療）を要した PDA
ROP; 治療を要したもの、または国際分類 III 期以上
治療失敗; 治療開始後 72 時間以内の気管内挿管・人工呼吸管理への移行

既存の推奨

なし

今回の推奨

生後早期の非侵襲的呼吸管理全体のまとめ(CQ206-1. 1,2,3)：

生後早期、非侵襲的呼吸管理を要する早産児に対して、未熟性が強い場合や呼吸障害が強い場合は、NIPPV(Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation)で治療を開始することを提案する。

（弱い推奨、中等度のエビデンスの確実性）

ただし、患者や各施設の状況に合わせて HFNC(High Flow Nasal Cannula)、NCPAP(Nasal Continuous Positive Airway Pressure)、Bi-level CPAP、NIV-NAVA(Neurally Adjusted Ventilatory Assist)といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない。

Evidence update CoSTR summary

CQ206 は出生後早期の非侵襲的呼吸管理全般を取り扱った推奨であるが、NIPPV、NIV-NAVA、Bi-level CPAP、HFNC のいずれの呼吸管理がより優れているかについて調べた Network Meta-analysis の報告はない。推奨文 CQ206-1 を作成するにあたり、CQ206-1. 1(HFNC vs. NCPAP/NIPPV), 2(NIPPV vs. NCPAP), 3(NIV-NAVA vs. NCPAP)、これら 3 つの SR の結果を根拠として採用した。

CQ206-1.1【HFNC と NCPAP/NIPPV の比較】

今回、早産児の生後早期の呼吸管理における HFNC とその他の非侵襲的呼吸補助の比較に関して、2023 年に Hodgson らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に収載された systematic review (Hodgson 2023) の結果を用いた。

本研究では 13 の RCT、2540 例が解析の対象となった。HFNC と NCPAP との比較においては、メインのアウトカムである死亡または CLD に有意差はなく (N=7, n=1830, RR 1.09 [95%CI 0.74, 1.60])、死亡、CLD 単独の頻度も有意差を認めなかった。酸素依存性の増強、高 CO₂ 血症などの治療開始 72 時間以内の治療失敗は HFNC の方が多かったが (N=9, n=2042, RR 1.70 [95%CI 1.41, 2.06])、気管挿管を要する率には差がなかった (RR 1.04 [95%CI 0.82, 1.31])。鼻腔損傷は HFNC で減少していた (N=7, n=1595, RR 0.49 [95%CI 0.36, 0.68])。

次に、HFNC と NIPPV との比較においても、死亡または CLD の頻度に有意差はなかったが $N=2$, $n=182$, $RR\ 0.64$ [$95\%CI\ 0.30, 1.37$]、症例が少なくエビデンスは乏しかった。死亡、CLD 単独、治療開始 72 時間以内の治療失敗、気管挿管を要する率、気胸の発生率にも差は認めなかった。鼻腔損傷は HFNC で減少した。

また、HFNC と NCPAP、NIPPV のいずれの比較においても、在胎 28 週未満出生の児はほとんど対象に含まれていなかった。このことから、在胎 28 週以降の早産児で、生後早期に非侵襲的呼吸管理を要する場合に、CLD の頻度に差がなかったこと、鼻腔損傷が少なかったことから HFNC は治療の選択肢の一つとなりうる。

しかし、治療開始 72 時間以内の治療失敗は HFNC で多く、HFNC を使用する際は注意を要する。また、CLD のハイリスクとなる在胎 28 週未満の児はほとんど対象に含まれておらず、未熟性の強い児における生後早期の呼吸障害に対する HFNC の使用の是非は不明である。

今回の SR では HFNC に対して NCPAP と NIPPV のみが検討されており、Bi-level CPAP と NIV-NAVA については検討されていなかった。INSURE や LISA といった肺サーファクタント投与や処置に伴う一時的な気管内挿管症例が含まれている研究もあった。

結論

生後早期、非侵襲的呼吸管理を要する早産児に対して、HFNC は治療選択の一つとなる。（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）

CQ206-1.2【NIPPV と NCPAP との比較】

今回、早産児の生後早期の呼吸管理における NIPPV と NCPAP の比較に関して、2023 年に Lymyre らによって行われた Cochrane Database of Systematic Reviews に掲載された systematic review (Lymyre 2023) の結果を用いた。

本研究では 17 の RCT、1958 人が解析の対象となった。NIPPV は NCPAP と比較して、治療開始 1 週間以内の治療失敗が減少し、気管挿管も減少した。また NIPPV は NCPAP と比較して、重大なアウトカムである死亡率に有意差はなかったが、ガイドラインの主旨である修正 36 週 CLD の発症が減少することを示した。合併症に関しては、気胸、重症脳室内出血、壊死性腸炎、未熟児網膜症の発症に有意差はなかった。以上から、「出生時、非侵襲的呼吸管理を要する早産児、特に未熟性が強い児や呼吸障害が強い児に対しては、NIPPV を使用することを提案する（弱い推奨、中等度エビデンスの確実性）」の推奨に至った。

デバイス毎のサブグループ解析では、NCPAP と比較して人工呼吸器による NIPPV、混在（人工呼吸器による NIPPV と Bi-level を対象に含む研究）は有意に治療失敗・気管挿管を減少させたが、Bi-level CPAP のみを対象とした場合は、治療失敗・気管挿管の有意な減少は得られなかった。また人工呼吸器による

NIPPV は、NCPAP と比較して CLD の発症を有意に減少させた。以上から、「Bi-level CPAP については、NCPAP と比較した有効性は不明であり、その選択は各施設の判断に委ねられる」とした。NIPPV の同期/非同期により比較したサブグループ解析では、同期、非同期いずれも有意に治療失敗・気管挿管を減少させ、CLD の発症を減らす傾向があった。以上から同期性の有無による優劣はつけられないと判断し、推奨では同期性については言及しないこととした。

今回の SR に含まれた研究の多くは在胎 28 週から 32 週の早産児を対象としている。人工呼吸器管理を要することが多く CLD の高リスク群である在胎 28 週未満の超早産児に対する有効性を判断するためには、在胎週数によるサブグループ解析が必要だが、Lymyre 2023 ではサブグループ解析は実施されていない。今回の推奨作成にあたり超早産児への効果を評価するため、Lymyre 2023 に含まれる研究のうち対象となる児の平均在胎週数が 28 週未満である 2 編を用いてサブグループ解析を新規に実施した。NIPPV は、死亡のリスクを低下させなかったが、治療失敗・気管挿管を減少させ、CLD を減らす傾向があった。超早産児に対する NIPPV の安全性や有用性についてはさらなる研究が必要ではあるが、在胎 28 週未満の児を主な解析対象としても Lymyre 2023 の対象集団全体と同様に治療失敗や気管挿管、CLD を予防する効果が示されたことから、未熟性の高い集団においても NIPPV を推奨するに足る十分な科学的根拠があると判断した。

以上から NIPPV と NCPAP の比較から得られた推奨は「出生時、非侵襲的呼吸管理を要する早産児、特に未熟性が強い児や呼吸障害が強い児に対しては、NIPPV を使用することを提案する。ただし、各症例の未熟性や呼吸障害の程度、各施設の状況に合わせて他の非侵襲的呼吸管理を使用することを否定するものではない（弱い推奨、中等度のエビデンスの確実性）。」とした。SR に含まれた研究は盲検化が困難であるが、結果に強いばらつきはなく、一貫性があり、エビデンスの確実性は「中等度の確実性」とした。

結論

生後早期、非侵襲的呼吸管理を要する早産児、特に未熟性が強い児や呼吸障害が強い児に対して、NIPPV を使用することを提案する（弱い推奨、中等度のエビデンスの確実性）。Bi-level CPAP について NCPAP と比較した有効性は不明であり、その選択は各施設の判断に委ねられる。

ただし、各症例の未熟性や呼吸障害の程度、各施設の状況に合わせて HFNC、NCPAP、Bi-level CPAP といった他の非侵襲的呼吸管理を使用することを否定するものではない。

CQ206-1.3 【NIV-NAVA と NCPAP との比較】

生後早期に非侵襲的呼吸療法を要する在胎 37 週未満の早産児に対して、NIV-NAVA を用いた初期治療と経鼻的持続陽圧療法（NCPAP）や非侵襲的間欠式陽圧換気（NIPPV）など NIV-NAVA 以外を用いた初期治療を比較した既存の Systematic Review として、Goel らの SR（Goel 2020）がある。しかし、同研究は 2 編のランダム化クロスオーバー試験のみを対象としているため、今回の推奨作成に際して、生後早期の早産児に対する NIV-NAVA(nasal continuous positive airway pressure)による管理と NCPAP また

はNIPPV(noninvasive positive-pressure ventilation)による管理の比較について、クロスオーバー試験を含まないRCTを対象としたSRを新規に行った(Minamitani 2024)。

文献検索の結果、3編のRCT(183症例)が解析の対象となった。3編はいずれもNIV-NAVAをNCPAPと比較した研究であり、NIV-NAVAとNIPPVを比較した研究は得られなかった。メタ解析の結果、早産児の出生直後の呼吸障害に対する初期治療としてのNIV-NAVAについて、死亡、CLD、重症IVH、PDA、気胸といった臨床アウトカムにおいて、いずれもNCPAPに対する優位性は示されなかった。また、いずれのアウトカムにおいても、効果値の95%信頼区間が広く、サンプルサイズが十分でないことやバイアスリスクの高い研究が含まれていることから、エビデンスの確実性としては非常に低く、今回の検討のみから有効性や安全性について結論付けることは難しい結果であった。

本検討のlimitationとして、対象となったRCTは3論文のみでいずれもサンプルサイズの小さいものであった。また、異なる非侵襲的呼吸療法のモードを比較するという研究の特性から、介入の盲検化が困難であり、必然的にバイアスリスクの評価は高いものとなった。さらに、対象患者の在胎週数に関する詳細な情報が得られなかったことからサブグループ解析は実施できなかった。

以上より、Goel 2020では一部の短期的な呼吸生理学的アウトカムの改善についてNIV-NAVAでの有効性が示されたが、今回のSRで注目した臨床的に重要となる中・長期的なアウトカムについては、NCPAPと比較したNIV-NAVAの有効性および安全性に関する科学的根拠が十分ではなかった。よって、他の非侵襲的呼吸療法と比較してNIV-NAVAの使用を推奨または否定する十分なエビデンスは乏しいと判断し、

「NIV-NAVAの有益性や有害性を示す科学的根拠は十分ではなく、個々の患者の状態とそれぞれの非侵襲的呼吸療法の特性を考慮して、各施設の治療戦略に従って選択することを提案する。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)」という推奨の提案に至った。

結論

NIV-NAVAを用いた管理について、NCPAPによる管理と比較した有益性や有害性を示す科学的根拠は十分ではない。個々の患者の状態とそれぞれの非侵襲的呼吸療法の特性を考慮して、各施設の治療戦略に従って選択することを提案する。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)

CQ206-1 【抜管後の非侵襲的呼吸管理のまとめ(CQ206-1. 1,2,3 3つのCoSTR結果のまとめ)】

CQ206-1.2ではNIPPVを用いた管理によりNCPAPと比較してCLDの発症が減少することが示された。一方、Bi-level CPAPはNCPAPと比較しCLD予防効果において差を認めなかった。CQ206-1.3においては、NIV-NAVAは短期的指標における優位性からCLD予防効果においてNIPPVと同等かそれ以上に有効である可能性はあるが、現時点では臨床的アウトカムを示した研究が十分に蓄積されておらず他と比較して有用とまでは言えなかった。そのため、CLDのハイリスクとなるような、より未熟性が強い児や呼吸障害の程度が強い児ではNIPPVの使用を提案した

ただし、在胎 37 週未満出生で生後早期に非侵襲的呼吸管理を要する児という括りの中においても、児の重症度については幅があり、必ずしも全例に対して NIPPV を使用する必要はないと考えられる。また、それぞれの施設で呼吸器の保有状況も異なるため、本推奨は各施設の状況に応じて NCPAP や Bi-level CPAP、NIV-NAVA を使用することを否定するものではない。CO206-1.1 では HFNC は NCPAP と比較して CLD の頻度は変わらず、一方で鼻腔損傷が少ないこともあり、未熟性が強くなく、呼吸障害が軽度の児に対しては、HFNC の使用も検討して良いと考えられる。

科学的根拠のまとめ

本 CoSTR は生後早期の非侵襲的呼吸管理のまとめとして 1 つの推奨を示すものであり、先述の 3 つの比較の PICO に関する科学的根拠のまとめについては、別で作成された以下の CoSTR にそれぞれ詳細に記載した。

CQ206-1.1 HFNC vs. NCPAP/NIPPV

CQ206-1.2 NIPPV vs. NCPAP

CQ206-1.3 NIV-NAVA vs. NCPAP

今回の推奨再掲

生後早期の非侵襲的呼吸管理全体のまとめ(CQ206-1. 1,2,3)：

生後早期、非侵襲的呼吸管理を要する早産児に対して、未熟性が強い場合や呼吸障害が強い場合は、NIPPV(Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation)で治療を開始することを提案する。

(弱い推奨、中等度のエビデンスの確実性)

ただし、患者や各施設の状況に合わせて HFNC(High Flow Nasal Cannula)、NCPAP(Nasal Continuous Positive Airway Pressure)、Bi-level CPAP、NIV-NAVA(Neurally Adjusted Ventilatory Assist)といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない。

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

各々の比較についての Summary of judgement は、それぞれの CoSTR を参照

推奨へ至った考え方

CQ206-1.1,2,3 の 3 つの比較を踏まえたまとめ

生後早期の非侵襲的呼吸管理について、NIPPV、NIV-NAVA、Bi-level NCPAP、NCPAP、HFNC のどの呼吸管理がより優れているかについて調べたネットワークメタアナリシスは存在しない。そのため、CQ206-1.1-3 の 3 つの科学的根拠を統合して考える必要がある。

CQ206-1.2 では NIPPV を用いた管理により NCPAP と比較して CLD の発症が減少することが示された。一方、Bi-level CPAP は NCPAP と比較し CLD 予防効果において差を認めなかった。CQ206-1.3 においては、NIV-NAVA は短期的指標における優位性から CLD 予防効果において NIPPV と同等かそれ以上に有効である可能性はあるが、現時点では臨床的アウトカムを示した研究が十分に蓄積されておらず他と比較して有用とまでは言えなかった。そのため、CLD のハイリスクとなるような、より未熟性が強い児や呼吸障害の程度が強い児では NIPPV の使用を提案した。

ただし、在胎 37 週未満出生で生後早期に非侵襲的呼吸管理を要する児という括りの中においても、児の重症度については幅があり、必ずしも全例に対して NIPPV を使用する必要はないと考えられる。また、それぞれの施設で呼吸器の保有状況も異なるため、本推奨は各施設の状況に応じて NCPAP や Bi-level CPAP、NIV-NAVA を使用することを否定するものではない。CO206-1.1 では HFNC は NCPAP と比較して CLD の頻度は変わらず、一方で鼻腔損傷が少ないこともあり、未熟性が強くなく、呼吸障害が軽度の児に対しては、HFNC の使用も検討して良いと考えられる。

Knowledge gap

・今回、CQ206-1 として各々非侵襲的呼吸管理を比較検討した 3 つの SR 結果を総合的に判断した推奨となっており、HFNC, NCPAP, BI-level CPAP, NIPPV, NIV-NAVA それぞれを用いた呼吸管理全てを統合した解析ではないために明確な答えを出すことは難しい。今後は全体を統合する Network Meta-analysis 等の検討が必要である。

・長期予後として、神経発達障害についてはアウトカムを評価したものがなかった。

参考文献リスト

・ Hodgson 2023: Hodgson KA, Wilkinson D, De Paoli AG, Manley BJ. Nasal high flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev.

2023;5(5):Cd006405.

・ Lymyre 2023: Lemyre B, Deguise MO, Benson P, Kirpalani H, Ekhuaguer OA, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev.

2023;7(7):Cd005384.

・ Goel 2015: Goel D, Oei JL, Smyth J, Schindler T. Diaphragm-triggered non-invasive respiratory support in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2020;3(3):Cd012935.

・ Minamitani 2024: Yohei Minamitani, Naoyuki Miyahara, Kana Saito, Masayo Kanai, Fumihiko Namba, Erika Ota. Noninvasive neurally-adjusted ventilatory assist in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2024;37(1):2415373.

CQ 206-1.1 Evidence Update CoSTR: 生後早期の非侵襲的呼吸管理 (HFNC vs. NCPAP)

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 206-1.1 Evidence Update CoSTR: 生後早期の非侵襲的呼吸管理 (HFNC vs. NCPAP)	1
Contents	1
CoSTR title:	1
CoSTR authors and affiliations:	2
Version & date:	2
CoSTR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical question (CQ)	2
PICOT	3
既存の推奨:	4
今回の推奨	4
Evidence update CoSTR summary	4
既存の SR に関して	5
今回の推奨の再掲	16
エビデンスから推奨へ	16
Knowledge gap	17
参考文献リスト	18

CoSTR title:

早産児に対する生後早期の非侵襲的呼吸管理(HFNC vs. NIPPV or NCPAP)

CoSTR authors and affiliations:

岩見裕子 大阪市立総合医療センター 新生児科

猪俣慶* 熊本市民病院 新生児内科

小久保雅代 長野県立こども病院 新生児科

鴫田雅俊 杏林大学医学部附属病院 小児科

南谷曜平 熊本市民病院 新生児内科

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

1.2 版・2024 年 11 月 17 日更新

CoSTR citation:

日本語：岩見裕子、鴫田雅俊、猪俣慶*、小久保雅代、南谷曜平。

早産児に対する、生後早期の非侵襲的陽圧換気の選択について(HFNC vs. NIPPV or NCPAP). 早産児の慢性肺疾患予防・治療のためのガイドライン JEBNeo CoSTR CQ206-2.2 2024 年 11 月。

英語：Hiroko Iwami, Kei Inomata, Masatoshi Tokita, Masayo Kokubo, Yohei Minamitani.

Selection of Noninvasive Positive Pressure Ventilation as a Primary Respiratory Support for the Prevention of Chronic Lung Disease. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. (CQ206-2.2) Nov 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical question (CQ)

出生後、非侵襲的呼吸管理が必要な早産児対して、High Flow Nasal Cannula(HFNC) 管理を行うことは、Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP)や Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation(NIPPV)(同期 or 非同期)管理を行うことと比較して、新生児慢性肺疾患などの周産期合併症を減少させるか？

PICOT

Population:

生後早期に非侵襲的呼吸管理を行った早産児（在胎 37 週未満の早産児 初期治療として挿管人工呼吸管理を要した症例は除く）

Intervention:

高流量鼻カニューラ酸素療法(High Flow Nasal Cannula; HFNC)

Comparators:

経鼻的持続陽圧呼吸療法(Nasal Continuous Positive Airway Pressure; NCPAP)もしくは経鼻的間欠的陽圧換気(Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation; NIPPV)、二相性持続気道陽圧呼吸換気(Bi-level Continuous Positive Airway Pressure; Bi-level NCPAP)（ただし Bi-level CPAP は今回対象の研究なし）

Outcomes:

死亡・新生児慢性肺疾患、治療失敗、気管挿管、air leak、鼻腔損傷、消化管穿孔もしくは壊死性腸炎、敗血症、未熟児網膜症、人工呼吸管理期間、サーファクタント投与、入院期間、full feeding までの期間

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化比較試験 (RCT: randomized controlled trials) 言語制限なし

Definitions, other notes for PICOT:

新生児慢性肺疾患(Chronic Lung Disease(CLD)/ Bronchopulmonary Dysplasia(BPD)):修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。

再挿管：治療開始 72 時間以内の再挿管。

呼吸失敗：各研究の定義に従う。治療開始 72 時間以内の治療失敗。(頻回の無呼吸発作、アシドーシス、呼吸サポートの強化など)

重症未熟児網膜症 (severe Retinopathy of Prematurity(ROP)): 国際分類で Stage3 以上

重症脳室内出血 (Severe Intraventricular Hemorrhage (sIVH)): Papile grades III または IV

壊死性腸炎 (Necrotising Enterocolitis (NEC)): Bell 病期分類で 2a 以上

脳室周囲白質軟化症 (Periventricular Leukomalacia (PVL)): 虚血性障害に起因する脳画像上の脳室周囲嚢胞

既存の推奨:

新生児慢性肺疾患の診療指針（改訂 2 版）には、HFNC の使用に対する記述はなかった。

今回の推奨

生後早期の非侵襲的呼吸管理全体のまとめ(CQ206-1. 1,2,3) :

生後早期、非侵襲的呼吸管理を要する早産児に対して、未熟性が強い場合や呼吸障害が強い場合は、NIPPV(Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation)で治療を開始することを提案する。

（弱い推奨、中等度のエビデンスの確実性）

ただし、患者や各施設の状況に合わせて HFNC(High Flow Nasal Cannula)、NCPAP(Nasal Continuous Positive Airway Pressure)、Bi-level CPAP、NIV-NAVA(Neurally Adjusted Ventilatory Assist)といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない。

Evidence update CoSTR summary

本 CoSTR(CQ206-1.1)では、生後早期の非侵襲的呼吸管理における HFNC と NCPAP/NIPPV/Bi-level CPAP の比較に関する科学的根拠について記述する。生後早期の非侵襲的呼吸管理全般のまとめについては、CQ206-1 まとめの CoSTR を参照のこと。

早産児の生後早期の呼吸管理における HFNC とその他の非侵襲的呼吸補助の比較に関して、2023 年に Hodgson らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に収載された systematic review(Hodgson 2023)がある。SR が新しいため、update 検索は行わず、Hodgson 2023 をまとめて推奨を作成した。

当該 SR では 13 の RCT、2540 例が解析の対象となった。HFNC と NCPAP との比較においては、メインのアウトカムである死亡または CLD に有意差はなく（N=5, n=1830, RR 1.09 [95%CI 0.74, 1.60]）、死亡、CLD 単独の頻度も有意差を認めなかった。酸素依存性の増強、高 CO₂ 血症などの治療開始 72 時間以内の治療失敗は HFNC の方が多かったが（N=5, n=2042, RR 1.70 [95%CI 1.41, 2.06]）、気管挿管を要する率には差がなかった（RR 1.04 [95%CI 0.82, 1.31]）。鼻腔損傷は HFNC で減少していた（N=7, n=1595, RR 0.49 [95%CI 0.36, 0.68]）。

次に、HFNC と NIPPV との比較においても、死亡または CLD の頻度に有意差はなかったが N=2, n=182, RR 0.64 [95%CI 0.30, 1.37]）、症例が少なくエビデンスは乏しかった。死亡、CLD 単独、治

療開始 72 時間以内の治療失敗、気管挿管を要する率、気胸の発生率にも差は認めなかった。鼻腔損傷は HFNC で減少した。

また、HFNC と NCPAP、NIPPV のいずれの比較においても、在胎 28 週未満出生の児はほとんど対象に含まれていなかった。このことから、在胎 28 週以降の早産児で、生後早期に非侵襲的呼吸管理を要する場合に、CLD の頻度に差がなかったこと、鼻腔損傷が少なかったことから HFNC は治療の選択肢の一つとなりうる。

しかし、治療開始 72 時間以内の治療失敗は HFNC で多く、HFNC を使用する際は注意を要する。また、CLD のハイリスクとなる在胎 28 週未満の児はほとんど対象に含まれておらず、生後早期の呼吸障害に対する HFNC の使用の是非は不明である。

今回の SR では HFNC に対して NCPAP と NIPPV のみが検討されており、Bi-level CPAP と NIV-NAVA については検討されていなかった。INSURE や LISA といった肺サーファクタント投与や処置に伴う一時的な気管内挿管症例が含まれている研究もあった。

生後早期の HFNC vs NCPAP における結論：出生時、非侵襲的呼吸管理を要する早産児に対して、HFNC は治療選択の一つとなる。（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Hodgson KA, Wilkinson D, De Paoli AG, Manley BJ. Nasal high flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2023 May 5;5(5)

既存の SR の要約

背景：高流量鼻カニューラ酸素療法(HFNC)は薄く小さい 2 孔型のチューブを利用して酸素/または酸素と空気との混合ガスを 1L/分以上の流量で供給し、早産児の非侵襲的呼吸サポートとして使用されることが多くなっており、早産児の生後早期のサポートとして有用である可能性がある。2011 年に報告され、2016 年に発表された Review のアップデートである。

目的：早産児の生後早期の呼吸サポートとして HFNC とそのほかの非侵襲的呼吸管理を比較し、安全性、有効性を検証する。

方法：Cochrane Neonatal の標準的な検索戦略を用いて、2022 年 3月までの期間で各データベースを検索した。

結果：上記サマリー参照

既存の SR の AMSTR2 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	YES
2	方法の明示	YES
3	選択基準	YES
4	網羅的文献検索	YES
5	研究選択	YES
6	データ抽出	YES
7	除外研究	YES
8	研究の詳細の記述	YES
9	個々の研究のバイアスリスク評価 RCT	YES
10	資金源	NO
11	メタ分析手法 RCT	YES
12	メタ分析バイアスリスク評価	YES
13	結果解釈バイアスリスク考慮	YES
14	異質性	YES
15	出版バイアス	YES
16	利益相反	YES

AMSTAR 2 では 15 項目中 1 項目が「No」、重要項目 7 項目では「No」の結果はなかった。

既存の SR の PICOT

Population: 生後早期に非侵襲的呼吸管理を行った早産児(在胎週数 37 週未満で出生)

Intervention: HFNC を使用

Comparators: NCPAP もしくは NIPPV を使用

Outcomes: 死亡・CLD、治療失敗(治療開始 72 時間以内)、気管挿管、air leak、鼻腔損傷、消化管穿孔
もしくは NEC、敗血症

Type of studies (study designs), Language, Time, etc: ランダム化比較試験または準ランダム化比較試験とクロスオーバー前のデータが入手可能であれば、クロスオーバー試験も対象, 言語規制なし

Definitions, other notes for PICOT:

CLD; JEBNeo の定義に従う

治療失敗: 呼吸モードの変更

NEC; Bell's criteria $\geq 2a$

NDI; 脳性麻痺、精神運動発達遅滞、視覚・聴覚障害

PDA; treatment（インドメタシンなどの薬物療法や ligation など外科的治療）を要した PDA 敗血症；（血液培養陽性例）

文献検索のデータベースと検索期間：

- ・ Cochrane Central Register of Controlled Trials via CRS (2022, Issue 3);
- ・ Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions (1946 to 10 March 2022);
- ・ CINAHL via EBSCO (1981 to 12 March 2022).

対象文献のまとめ

既存の SR では 4 本のランダム化比較試験が解析の対象となった。

研究 I D	Roberts 2016
研究デザイン	Randomised non-inferiority trial
対象者数	N = 564
セッティング	9 centres in Australia and Norway
対象者	28–36+6 weeks' GA with early respiratory distress
介入／コントロール 患者数	Intervention: nHF (N=278) Control: NCPAP (N=286)
アウトカム毎の結果 (Absolute Event Rates, P value; OR or RR; & 95% CI)	死亡または CLD : 71/278 (25.5%) vs. 38/286 (13.3%) RR 1.06 [95%CI 0.58-1.96] 治療失敗 : 18/278 (12.5%) vs. 18/286 (11.8%) RD 12.3 [95%CI 5.8-18.7] P <0.001 72 時間以内の挿管 : 43/278 (15.5%) vs. 33/286 (11.5%) , RD 3.9 [95%CI -1.7-9.6] P = 0.17 鼻の損傷 : 23/278 (8.3%) vs. 53/286 (18.5%), RD -10.3 [95%CI -15.8—4.7] P <0.001 気胸 : 0/278 (0%) vs. 6/286 (2.1%) RD -2.1 [95%CI -3.8—0.4] P = 0.02
まとめと注釈 (特に研究の limitation)	対象は 28 週以上の児

研究 I D	Lavizzari 2016

研究デザイン 対象者数 セッティング	Randomised non-inferiority trial N = 316 Single center in Italy
対象者	29–36+6 weeks' GA with mild–moderate respiratory distress
介入／コントロール 患者数	Intervention: nHF (N=158) Control: NCPAP (N=158)
アウトカム毎の結果 (Absolute Event Rates, P value; OR or RR; & 95% CI)	死亡 : 0/158 (0%) vs. 1/158 (0.6%) [RD の 95%CI -1.2-2.4] P = 0.32 CLD : 7/158 (4.4%) vs. 8/158 (5.1%) [RD の 95%CI -3.9-7.2] P = 0.79 72 時間以内の挿管 : 17/158 (10.8%) vs. 15/158 (9.5%) [RD の 95%CI -6.0-8.6] P = 0.71 気胸 : 3/158 (1.9%) vs. 4/158 (2.5%) [RD の 95%CI -3.3-4.5] P = 0.70
まとめと注釈 (特に研究の limitation)	在胎 29 週以降が対象。週によるサブグループ解析でも差なし

研究 I D	Murki 2018
研究デザイン 対象者数 セッティング	Randomised non-inferiority trial N = 272 2 centres in India
対象者	28–36+6 weeks' GA and BW > 1000 g with respiratory distress
介入／コントロール 患者数	Intervention:nHF (N=133) Control: NCPAP (N=139)
アウトカム毎の結果 (Absolute Event Rates, P value; OR or RR; & 95% CI)	死亡 : 4/133 (3.0%) vs. 3/139 (2.1%) P = 0.71 CLD : 1/133 (0.7%) vs. 0/139 (0%) P = 0.49 治療失敗 : 35/133 (26.3%) vs 11/139 (7.9%) RD 18.4 [9.7-26.1] P <0.001 72 時間以内の再挿管 : 8/133 (6.0%) vs. 11/139 (7.9%) RD -1.9 [95%CI -7.1-4.1] P = 0.55 鼻損傷 : 7/133 (5.3%) vs. 13/139 (9.4%) P = 0.25 気胸 : 0/133 (0%) vs. 1/139 (0.7%) P = 1.0
まとめと注釈 (特に研究の limitation)	対象は在胎 28 週以上、1000g 以上

研究 I D	Manley 2019
研究デザイン	Randomised non-inferiority trial
対象者数	N = 379
セッティング	9 non-tertiary special-care nurseries in Australia
対象者	31–36+6 weeks' GA and BW > 1200 g
介入／コントロール 患者数	Intervention: nHF (N=381) Control: NCPAP (N=373)
アウトカム毎の結果 (Absolute Event Rates, P value; OR or RR; & 95% CI)	死亡 : 2/381 (0.5%) vs. 0/373 (0%) RD 0.5 [-0.2-1.3] CLD : 0% 治療失敗 : 78/381 (20.5%) vs. 38/373 (10.2%) RD 10.3 [5.2-15.4] 72 時間以内の再挿管 : 21/381 (5.5%) vs. 22/373 (5.9%) RD -0.4 [95%CI -3.7-2.9] 鼻損傷 : 2/381 (0.5%) vs. 6/373 (1.6%) RD -1.1 [95%CI -2.6-0.4] 気胸 : 23/381 (6.0%) vs. 28/373 (7.5%) RD -1.5 [-5.1-2.1]
まとめと注釈 (特に研究の limitation)	対象は在胎 31 週以降、体重 1200g 以上

aOR: adjusted odds ratios; BW: birth weight; N: number of units or patients; NNT: number need to treat; wkGA: weeks gestational age

既存の SR の結果

HFNC vs. NCPAP Grade EP table

確実性の評価(Certainty assessment)							症例数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の 検討	HFNC	NCPAP	相対 (95 % CI)	絶対 (95 % CI)		

死亡または CLD

7	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	46/899 (5.1%)	44/931 (4.7%)	RR 1.09 (0.68 to 1.51)	4 more per 1,000 (from 12 fewer to 28 more)	⊕⊕○○ 低い	9

死亡または CLD（在胎 28-32 週）

5	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	31/275 (11.3%)	28/292 (9.6%)	RR 1.17 (0.72 to 1.89)	16 more per 1,000 (from 27 fewer to 85 more)	⊕⊕○○ 低い	9

死亡または CLD（在胎 32 週以上）

5	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	9/537 (1.7%)	6/552 (1.1%)	RR 1.48 (0.58 to 3.80)	5 more per 1,000 (from 5 fewer to 30 more)	⊕⊕○○ 低い	9

死亡または CLD（在胎週数不明）

2	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	6/87 (6.9%)	10/87 (11.5%)	RR 0.61 (0.24 to 1.53)	45 fewer per 1,000 (from 87 fewer to 61 more)	⊕⊕○○ 低い	9

死亡

確実性の評価(Certainty assessment)							症例数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の 検討	HFNC	NCPAP	相対 (95 % CI)	絶対 (95 % CI)		
9	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	17/987 (1.7%)	23/1022 (2.3%)	RR 0.78 (0.44 to 1.39)	5 fewer per 1,000 (from 13 fewer to 9 more)	⊕⊕○○ 低い	9

CLD

8	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	35/942 (3.7%)	32/975 (3.3%)	RR 1.15 (0.71 to 1.86)	5 more per 1,000 (from 9 fewer to 27 more)	⊕⊕○○ 低い	8

治療開始後 72 時間以内の治療失敗

9	ランダム化 試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	223/1004 (22.2%)	136/1038 (13.1%)	RR 1.70 (1.41 to 2.06)	92 more per 1,000 (from 54 more to 139 more)	⊕⊕⊕○ 中等度	7

治療開始後 72 時間以内の気管挿管

9	ランダム化 試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	122/1004 (12.2%)	122/1038 (11.8%)	RR 1.04 (0.82 to 1.31)	5 more per 1,000 (from 21 fewer to 36 more)	⊕⊕⊕○ 中等度	7

気胸

10	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	22/1029 (2.1%)	36/1065 (3.4%)	RR 0.66 (0.40 to 1.08)	11 fewer per 1,000 (from 20 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ 中等度	6

鼻腔損傷

確実性の評価(Certainty assessment)							症例数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の 検討	HFNC	NCPAP	相対 (95 % CI)	絶対 (95 % CI)		
7	ランダム化 試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	48/782 (6.1%)	102/813 (12.5%)	RR 0.49 (0.36 to 0.68)	48 fewer per 1,000 (from 65 fewer to 23 fewer)	⊕⊕⊕○ 中等度	6

腸穿孔もしくは重症 NEC

6	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	7/722 (1.0%)	4/747 (0.5%)	RD 0.00 (-0.01 to 0.01)	0 more per 1,000 (from 10 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ 低い	8

ROP

4	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	9/622 (1.4%)	9/637 (1.4%)	RD 0.00 (-0.01 to 0.01)	0 fewer per 1,000 (from 10 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ 低い	8

CI: confidence interval; OR: odds ratio; RR: risk ratio

説明

- a. 広い信頼区間
- b. HFNC と NCPAP が盲検化できない
- c. 患者数が少ない

HFNC vs. NIPPV Grade EP table

確実性の評価 (Certainty assessment)							症例数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の 検討	HFNC	NIPPV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡または CLD

2	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	8/92 (8.7%)	13/90 (14.4%)	RR 0.64 (0.30 to 1.37)	52 fewer per 1,000 (from 101 fewer to 53 more)	⊕○○○ とても低い	9

死亡または CLD (在胎 28 週未満)

1	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	1/1 (100.0%)	1/2 (50.0%)	RR 1.50 (0.38 to 6.00)	250 more per 1,000 (from 310 fewer to 1,000 more)	⊕○○○ とても低い	9

死亡または CLD (在胎 28-32 週)

1	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	1/16 (6.3%)	1/12 (8.3%)	RR 0.75 (0.05 to 10.82)	21 fewer per 1,000 (from 79 fewer to 818 more)	⊕○○○ とても低い	9

死亡または CLD (在胎 32 週以上)

1	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	0/21 (0.0%)	0/23 (0.0%)	not estimable		⊕○○○ とても低い	9

死亡または CLD (在胎週数不明)

1	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	6/54 (11.1%)	11/53 (20.8%)	RR 0.54 (0.21 to 1.34)	95 fewer per 1,000 (from 164 fewer to 71 more)	⊕○○○ とても低い	9

確実性の評価(Certainty assessment)							症例数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の 検討	HFNC	NIPPV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡

3	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	10/127 (7.9%)	13/127 (10.2%)	RR 0.78 (0.36 to 1.69)	23 fewer per 1,000 (from 66 fewer to 71 more)	⊕⊕○○ 低い	9

CLD

3	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	18/135 (13.3%)	16/136 (11.8%)	RR 1.19 (0.66 to 2.12)	22 more per 1,000 (from 40 fewer to 132 more)	⊕⊕○○ 低い	8

治療開始後 72 時間以内の治療失敗

4	ランダム化 試験	非常に深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	50/170 (29.4%)	40/173 (23.1%)	RR 1.27 (0.90 to 1.79)	62 more per 1,000 (from 23 fewer to 183 more)	⊕⊕○○ 低い	7

治療開始後 72 時間以内の気管挿管

4	ランダム化 試験	非常に深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	36/170 (21.2%)	40/173 (23.1%)	RR 0.91 (0.62 to 1.33)	21 fewer per 1,000 (from 88 fewer to 76 more)	⊕⊕○○ 低い	7

気胸

4	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	13/170 (7.6%)	17/174 (9.8%)	RR 0.78 (0.40 to 1.53)	21 fewer per 1,000 (from 59 fewer to 52 more)	⊕⊕⊕○ 中等度	6

鼻腔損傷

確実性の評価 (Certainty assessment)							症例数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の 検討	HFNC	NIPPV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	6/135 (4.4%)	29/137 (21.2%)	RR 0.21 (0.09 to 0.47)	167 fewer per 1,000 (from 193 fewer to 112 fewer)	⊕⊕⊕○ 中等度	6

腸穿孔もしくは重症 NEC

2	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	4/81 (4.9%)	2/84 (2.4%)	RR 1.88 (0.41 to 8.65)	30 more per 1,000 (from 40 fewer to 90 more)	⊕⊕○○ 低い	8

CI: confidence interval; OR: odds ratio; RR: risk ratio

説明

- a. HFNC と NIPPV が盲検化できておらず、アウトカム評価の客観性が不明確
- b. 信頼区間が広い
- c. HFNC と NIPPV が盲検化できておらず、一部のアウトカム評価が主観的であった
- d. 患者数が少ない

今回の推奨再掲

生後早期の非侵襲的呼吸管理全体のまとめ(CQ206-1. 1,2,3)：

生後早期、非侵襲的呼吸管理を要する早産児に対して、未熟性が強い場合や呼吸障害が強い場合は、NIPPV(Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation)で治療を開始することを提案する。

(弱い推奨、中等度のエビデンスの確実性)

ただし、患者や各施設の状況に合わせて HFNC(High Flow Nasal Cannula)、NCPAP(Nasal Continuous Positive Airway Pressure)、Bi-level CPAP、NIV-NAVA(Neurally Adjusted Ventilatory Assist)といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない。

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	JUDGEMENT						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	●	○	○

推奨へ至った考え方

CQ206-1.1【HFNC と NCPAP、NIPPV との比較】

今回、2023 年に Hodgson らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に収載された SR (Hodgson 2023)をまとめて推奨を作成した。

当該の SR では、13 の RCT、2540 例が解析の対象となった。HFNC と NCPAP との比較においては、メインのアウトカムである死亡または CLD に有意差はなく、死亡、CLD 単独の頻度も有意差を認めなかった。酸素依存性の増強、高 CO₂ 血症などの治療開始 72 時間以内の治療失敗は HFNC の方が多かったが、気管挿管を要する率には差がなかった。鼻腔損傷は HFNC で減少していた。

次に、HFNC と NIPPV との比較においても、死亡または CLD の頻度に有意差はなかったが、症例が少なくエビデンスは乏しかった。死亡、CLD 単独、治療開始 72 時間以内の治療失敗、気管挿管を要する率、気胸の発生率にも差は認めなかった。鼻腔損傷は HFNC で減少した。

また、HFNC と NCPAP、NIPPV のいずれの比較においても、在胎 28 週未満出生の児はほとんど対象に含まれていなかった。このことから、在胎 28 週以降の早産児で、生後早期に非侵襲的呼吸管理を要する場合に、CLD の頻度に差がなかったこと、鼻腔損傷が少なかったことから HFNC は治療の選択肢の一つとなりうる。

しかし、治療開始 72 時間以内の治療失敗は HFNC で多く、HFNC を使用する際は注意を要する。また、CLD のハイリスクとなる在胎 28 週未満の児はほとんど対象に含まれておらず、生後早期の呼吸障害に対する HFNC の使用の是非は不明である。

生後早期の HFNC vs NCPAP における結論：出生時、非侵襲的呼吸管理を要する早産児に対して、HFNC は治療選択の一つとなる。（弱い推奨、非常に低い CoE）

Knowledge gap

- ・在胎 28 週未満出生の児に対する初期治療としての HFNC については不明である。

参考文献リスト

- Hodgson2023: Hodgson KA, Wilkinson D, De Paoli AG, Manley BJ. Nasal high flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2023;5(5):Cd006405.
- Manley 2019: Manley BJ, Arnold GRB, Wright IMR, Owen LS, Foster JP, Huang L, et al. Nasal High-Flow Therapy for Newborn Infants in Special Care Nurseries. N Engl J Med. 2019;380(21):2031-40.
- Murki 2018: Murki S, Singh J, Khant C, Kumar Dash S, Oleti TP, Joy P, et al. High-Flow Nasal Cannula versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Primary Respiratory Support in Preterm Infants with Respiratory Distress: A Randomized Controlled Trial. Neonatology. 2018;113(3):235-41.
- Roberts 2016: Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Frøisland DH, Donath SM, Dalziel KM, et al. Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants. N Engl J Med. 2016;375(12):1142-51.
- Lavizzari 2016: Lavizzari A, Colnaghi M, Ciuffini F, Veneroni C, Musumeci S, Cortinovis I, et al. Heated, Humidified High-Flow Nasal Cannula vs Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Respiratory Distress Syndrome of Prematurity: A Randomized Clinical Noninferiority Trial. JAMA Pediatr. 2016.

CQ206-1.2 Evidence Update CoSTR: 生後早期の非侵襲的呼吸管理 (NIPPV & Bi-level CPAP vs. NCPAP)

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ206-1.1 Evidence Update CoSTR: 生後早期の非侵襲的呼吸管理 (NIPPV & Bi-level CPAP vs. NCPAP)	1
CoSTR title :	2
CoSTR authors:	2
Version & date:	2
CoSTR citation :	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical question:	2
PICOT:	3
既存の推奨:	4
今回の推奨	4
Evidence update CoSTR summary	4
今回の Update 追加論文に関して	17
既存の SR の結果と追加解析の結果	17
フォレストプロット : NIPPV vs. NCPAP	17
今回の推奨再掲	18
エビデンスから推奨へ	18
Summary of judgements	18
NIPPV と NCPAP の比較について	18
推奨のタイプ	19
Knowledge gap	20
参考文献リスト、他:	20

CoSTR title :

早産児に対する、生後早期の非侵襲的呼吸管理(NIPPV & Bi-level CPAP vs. NCPAP)

CoSTR authors:

岩見裕子 大阪市立総合医療センター 新生児科

猪俣慶 熊本市民病院 新生児内科

小久保雅代* 長野県立こども病院 新生児科

鵜田雅俊 杏林大学医学部付属病院 小児科

南谷曜平 熊本市民病院 新生児内科

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

1.2 版、2024 年 11 月 17 日更新

CoSTR citation :

日本語：岩見裕子、小久保雅代、猪俣慶、鵜田雅俊、南谷曜平.

慢性肺疾患予防のための、生後早期の非侵襲的陽圧換気の選択について. 新生児慢性肺疾患ガイドライン
JEBNeo CoSTR CQ206-1.2 2024 年 8 月.

英語：Hiroko Iwami, Masayo Kokubo, Kei Inomata, Masatoshi Tokita, Yohei Minamitani. Selection
of Noninvasive positive pressure ventilation in early period for the Prevention of Chronic Lung
Disease. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for Clinical Practice Guidelines for
Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. (CQ206-1.2) Aug 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし

Clinical question:

生後早期に、非侵襲的呼吸管理が必要な早産児に対して、以下のものは、通常の Nasal continuous positive
airway pressure (以下 NCPAP と略す)を行うことと比較して、新生児慢性肺疾患などの周産期合併症を減
少させるか？

1. Nasal intermittent positive pressure ventilation (以下 NIPPV と略す) (同期 or 非同期)
2. Bi-level CPAP

PICOT:

Population:

生後早期に非侵襲的呼吸管理を行った早産児（在胎 37 週未満で出生 生後 6 時間以内に非侵襲的呼吸管理を実施 サーファクタント投与の有無は問わない）

Intervention:

NIPPV（同期 or 非同期）、Bi-level CPAP で、呼吸管理を開始した児

Comparators:

NCPAP で呼吸管理を開始した児

Outcomes:

治療失敗、気管挿管、死亡、慢性肺疾患(CLD)、気胸、脳室内出血(IVH)、壊死性腸炎(NEC)、未熟児網膜症(ROP)、鼻腔損傷

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化（あるいは quasi-randomized）比較試験、言語制限なし

Definitions, other notes for PICOT:

経鼻的間欠的陽圧換気（Nasal intermittent positive pressure ventilation : NIPPV）：鼻プロング・マスクを介して、基準となる CPAP（持続気道陽圧）に対し、周期的に吸気圧（PIP）を重ねるタイプの呼吸補助。デバイスとして人工呼吸器を用いるものと Bilevel デバイスを用いるものがある。

二相性持続気道陽圧呼吸（Bi-level continuous positive airway pressure : Bi-level CPAP）： NIPPV のうち、Bilevel デバイスを用いて行う二相性の CPAP

経鼻的持続気道陽圧呼吸（Nasal continuous positive airway pressure : NCPAP）：鼻プロング・マスクを介して CPAP を行う

呼吸不全・治療失敗（生後 1 週間以内に代替治療への切り替えが必要になった呼吸性アシドーシス、酸素需要増加、頻回あるいは重症無呼吸）

気管挿管（生後 1 週間以内に気管挿管による人工呼吸管理が必要）

死亡(退院前の死亡)

新生児慢性肺疾患（CLD; 修正 36 週時点での酸素投与）

脳室内出血（IVH; Papille's classification の Grades I ～IV）

重症脳室内出血（sIVH; Papille's classification の Grades III or IV）

壊死性腸炎（NEC; Bell's stage 2 以上）

未熟児網膜症（ROP; stage 3 以上）

既存の推奨:

蘇生後も呼吸管理が必要な早産児においては、慢性肺疾患発症予防のために、挿管した上での間欠的陽圧呼吸よりも、NCPAP/NIPPV が推奨される。ただし呼吸窮迫症候群患児に対しては早期にサーファクタントを投与することも重要であり、早期に挿管管理を行い、サーファクタントを投与した後に早期に抜管して NCPAP/NIPPV を行うことも推奨される（根拠の確かさ B）。NCPAP/NIPPV の際には気胸の発症に注意することが推奨される（根拠の確かさ C）。NIPPV 管理を行う際には、腹部症状の悪化に注意することが推奨される（根拠の確かさ C）。

出典：改訂 2 版 科学的根拠に基づいた新生児慢性肺疾患の診療指針 第 2 章 呼吸管理⑧経鼻式持続陽圧換気：n-CPAP/n-IPPV

今回の推奨

生後早期の非侵襲的呼吸管理全体のまとめ(CQ206-1. 1,2,3)：

生後早期、非侵襲的呼吸管理を要する早産児に対して、未熟性が強い場合や呼吸障害が強い場合は、NIPPV(Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation)で治療を開始することを提案する。

（弱い推奨、中等度のエビデンスの確実性）

ただし、患者や各施設の状況に合わせて HFNC(High Flow Nasal Cannula)、NCPAP(Nasal Continuous Positive Airway Pressure)、Bi-level CPAP、NIV-NAVA(Neurally Adjusted Ventilatory Assist)といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない。

Evidence update CoSTR summary

本 CoSTR では、3 つの比較のうち NIPPV に関する Full SR 解析の結果(CQ206-1.2:NIPPV & Bi-level CPAP vs. NCPAP)を主要な部分として記述する。生後早期の非侵襲的呼吸管理全般のまとめについては、CQ206-1 まとめの CoSTR を参照のこと。

【CQ206-1.2 NIPPV & Bi-level CPAP vs. NCPAP】

早産児の生後早期の呼吸管理における NIPPV（人工呼吸器を用いた NIPPV と Bi-level CPAP を含む）と NCPAP の比較に関して、2023 年に Lemyre らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に収載された Systematic review（以下 SR）がある（Lemyre 2023）。同 SR が十分に新し

いため今回の GL 作成にあたって update 検索は行わず、Lemyre 2023 の内容と同研究に含まれた研究の再解析の結果をまとめて推奨を作成した。

Lemyre 2023 では 17 のランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; 以下 RCT と略す) が解析の対象となり、1958 人の児が研究に含まれた。生後早期に呼吸管理を要する児では、NIPPV は NCPAP と比較して、呼吸不全を減少し (N=17, n=1958, RR 0.65 [95%CI 0.54-0.78]; RD -0.08 [-0.12, -0.05]; 中等度の Certainty of evidence (以下 CoE))、気管挿管を減少した (N=16, n=1848, RR 0.67 [95%CI 0.56-0.81]; RD -0.07 [-0.11, -0.04]; 中等度の CoE) 。

両群で死亡率には有意差はなかったが (N=17, n=1958, RR 0.82 [95%CI 0.62-1.10]; RD -0.07 [-0.11, -0.04] ; I^2 0%; 弱い CoE) 、修正 36 週 CLD の発症は減少する結果が得られた (N=12, n=1284, RR 0.7 [95%CI 0.52-0.92]; RD -0.08 [-0.12, -0.05]; 低い CoE) 。

合併症に関しては、気胸 (N=16, n=1674, RR 0.92 [95%CI 0.6-1.41]; I^2 0%; 弱い CoE) 、脳室内出血 IVH (N=9, n=642, RR 0.96 [95%CI 0.69-1.33]; I^2 11%; 低い CoE) 、重症脳室内出血 sIVH (N=8, n=977, RR 0.98 [95%CI 0.53-1.79]; I^2 0%; 低い CoE) 、未熟児網膜症 ROP (N=4, n=529, RR 1.07 [95%CI 0.54-2.11]; I^2 0%; 低い CoE) に有意差はなかったが、壊死性腸炎 NEC (N=11, n=1275, RR 0.62 [95%CI 0.38-1.03]; I^2 12%; 非常に低い CoE) は NIPPV で減少する傾向があった。Lemyre 2023 に含まれた研究において、上気道損傷は 2 編の研究(Kishore 2009; Salama 2015)で報告されていたが、鼻腔損傷について報告した研究は 1 編の RCT 研究(Salama 2015)のみであった (非常に低い CoE) 。

Lemyre 2023 では、人工呼吸器を用いた NIPPV (一般的に PIP は侵襲的人工呼吸で使用するものと同等に設定) と Bilevel デバイス (一般的に PIP を PEEP より 2~3 cmH₂O 高く設定) を用いた B-level CPAP を区別し、デバイス毎のサブグループ解析を行った。人工呼吸器による NIPPV (N=11, n=1131, RR 0.63 [95%CI 0.50-0.78]) 、混在 (人工呼吸器による NIPPV と Bi-level を対象に含む研究) (N=2, n=163, RR 0.41 [95%CI 0.20-0.85]) は、NCPAP と比較して有意に治療失敗を減少させたが、Bi-level CPAP のみを対象とした研究では、呼吸不全 (N=4, n=664, RR 0.81 [95%CI 0.55-1.18]) に有意差は認めなかった。気管挿管の必要性についても同様の結果であった。また人工呼吸器による NIPPV は、NCPAP と比較して CLD を有意に減少させた (N=7, n=741, RR 0.65 [95%CI 0.45-0.94]) が、Bi-level NCPAP (N=3, n=380, RR 1.07 [95%CI 0.50-2.28]) では有意差はなかった。混在 (N=2, n=163, RR 0.62 [95%CI 0.36-1.08]) では CLD を減少する傾向があった。以上から、「Bi-level CPAP について NCPAP と比較した有効性は不明であり、その選択は各施設の判断に委ねられる」とした。

人工呼吸器を用いた NIPPV では陽圧を患児の自発呼吸と同期させることが可能である。Lemyre 2023 において行われた NIPPV の同期性によるサブグループ解析では、同期 (N=6, n=449, RR 0.61 [95%CI 0.42-0.89]) 、非同期 (N=10, n=1456, RR 0.65 [95%CI 0.53-0.81]) のいずれも有意に

治療失敗を減少したが、混在では有意差はなかった（ $N=1$, $n=53$, RR 0.58 [95%CI 0.20-1.65]）。気管挿管の必要性についても同様の結果であった。また同期（ $N=5$, $n=388$, RR 0.52 [95%CI 0.27-1.00]）、非同期（ $N=6$, $n=843$, RR 0.73 [95%CI 0.53-1.02]）いずれも、CLD を減らす傾向があり、混在では有意差はなかった（ $N=1$, $n=53$, RR 1.04 [95%CI 0.32-3.46]）。混在でのみ有意差がないのは、サンプルサイズの減少によると考えられ、同期性の有無による優劣はつけられないと判断し推奨には含めなかった。

また研究登録前のサーファクタント投与(INSURE)の有無によるサブグループ解析も行われているが、別のCQがあるためここでは割愛した。

Lemyre 2023 に含まれた 17 編の研究のうち、その多くは在胎 28 週から 32 週の早産児（平均 30 週）を対象としていた。人工呼吸器管理を要することが多く CLD の高リスク群である在胎 28 週未満の超早産児を対象に含めた研究は 17 編中 5 編(Kirpalani2013; Kugelman 2007; Meneses 2011; Oncel 2016; Ramanathan 2012)のみ、対象の平均週数が 28 週未満の研究は 17 編中 2 編のみ (Kirpalani2013; Ramanathan 2012)であった。Lemyre 2023 では在胎週数によるサブグループ解析は実施されておらず、今回、超早産児における有効性を評価するため、この対象患者の平均在胎週数が 28 週未満である 2 編の研究を対象として新たに追加のサブグループ解析を実施した。結果、NIPPV は、死亡を減らさなかった（ $N=2$, $n=163$, RR 0.80 [95%CI 0.14-4.77]）が、呼吸不全（ $N=2$, $n=163$, RR 0.42 [95%CI 0.20-0.88]）および気管挿管（ $N=2$, $n=163$, RR 0.45 [95%CI 0.21-0.79]）を減少させ、新生児慢性肺疾患を減らす傾向（ $N=2$, $n=163$, RR 0.62 [95%CI 0.36-1.07]）があった。このように主に超早産児を対象としたサブグループ解析からも Lemyre 2023 のデータ全体と同様の結果が示された。未だ超早産児への NIPPV の安全性や有用性の根拠として十分な研究があるとは言えないものの、今回の結果より NIPPV の呼吸不全や気管挿管、新生児慢性肺疾患を予防する効果を示す科学的根拠があると判断し、「出生時、非侵襲的呼吸管理を要する早産児、特に未熟性が強い児や呼吸障害が強い児に対しては、NIPPV を使用することを提案する」とした。SR に含まれた研究は盲検化が困難であるが、エビデンスの確実性は、結果に強いばらつきはなく、一貫性があり、Cochrane の結果と同様に、「中等度の確実性」とした。

生後早期の NIPPV vs NCPAP における結論：生後早期、非侵襲的呼吸管理を要する早産児、特に未熟性が強い児や呼吸障害が強い児に対して、NIPPV を使用することを提案する（弱い推奨、中等度のエビデンスの確実性）。Bi-level CPAP について NCPAP と比較した有効性は不明であり、その選択は各施設の判断に委ねられる。

ただし、各症例の未熟性や呼吸障害の程度、各施設の状況に合わせて HFNC、NCPAP、Bi-level CPAP といった他の非侵襲的呼吸管理を使用することを否定するものではない。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors : Lemyre B et al.

Title : Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants.

Journal : Cochrane Database of Systematic Reviews

Year : 2023

Volume (Issue): 7. Art. No.: CD005384.

(Lemyre 2023)

既存の SR の要約

背景 :

経鼻的持続気道陽圧 (NCPAP) は、抜管後の呼吸補助に有用である。経鼻的間欠的陽圧換気 (NIPPV) は、鼻プロングを介して人工呼吸器による呼吸を行うことで NCPAP を増強することができる。生後早期に使用することで挿管人工呼吸器暴露リスクを下げ、新生児慢性肺疾患罹患率を減少させる可能性がある。

目的 :

新生児呼吸窮迫症候群(RDS)リスクのある早産児における、NCPAP と NIPPV 管理の影響について明らかにする。

方法 :

Cochrane Neonatal の標準的な検索戦略を用いて、2023 年 1月までの期間で、CENTRAL、MEDLINE、Embase、ProQuest Dissertations and Theses、Web of Science Core Collection の各データベースを検索した。

生後 6 時間以内の在胎 37 週未満の早産児を対象とした NIPPV と NCPAP を比較したランダム化試験および準ランダム化試験を含めた。

結果 :

Lemyre2023 では 17 の RCT、1958 人が解析の対象。詳細は Summary 参照。下記結果のまとめ。

呼吸不全（1 週間以内） : RR 0.65 [95%CI 0.54-0.78]; M-H, Fixed, I^2 6%

気管挿管（1 週間以内） : RR 0.67 [95%CI 0.56-0.81]; M-H, Fixed, I^2 0%

退院前の死亡 : RR 0.82 [95%CI 0.62-1.10]; M-H, Fixed, I^2 0%

修正 36 週の CLD : RR 0.70 [95%CI 0.52-0.92]; M-H, Fixed, I^2 0%

気胸 : RR 0.92 [95%CI 0.6-1.4]; M-H, Fixed, I^2 0%
 IVH : RR 0.96 [95%CI 0.69-1.33]; M-H, Fixed, I^2 11%
 sIVH : RR 0.98 [95%CI 0.53-1.79]; M-H, Fixed, I^2 0%
 NEC : RR 0.62 [95%CI 0.38-1.03]; M-H, Fixed, I^2 12%
 ROP : RR 1.07 [95%CI 0.54-2.11]; M-H, Fixed, I^2 0%
 敗血症 : RR 0.79 [95%CI 0.50-1.24]; M-H, Fixed, I^2 0%

既存の SR の AMST2R 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	Yes
2	方法の明示	Yes
3	選択基準	Yes
4	網羅的文献検索	Yes
5	研究選択	Yes
6	データ抽出	Yes
7	除外研究	Yes
8	研究の詳細の記述	Yes
9	個々の研究のバイアスリスク評価 RCT	Yes
10	資金源	Yes
11	メタ分析手法 RCT	Yes
12	メタ分析バイアスリスク評価	Yes
13	結果解釈バイアスリスク考慮	Yes
14	異質性	Yes
15	出版バイアス	Yes

AMSTAR 2 では、重要評価項目を含む全ての項目で「No」の結果はなかった。

既存の SR の PICOT

Population : 生後早期に非侵襲的呼吸管理を行った早産児（在胎 37 週未満で出生）

Intervention : NIPPV を使用した症例

Comparators : NCPAP を使用した症例

Outcomes :

主要アウトカム

呼吸不全・治療失敗（生後 1 週間以内に代替治療への切り替えが必要になった呼吸性アシドーシス、酸素需要増加、頻回あるいは重症無呼吸）、気管挿管（生後 1 週間以内に気管挿管による人工呼吸管理が必要）

副次アウトカム

死亡、気胸、IVH、sIVH、NEC、敗血症、ROP、挿管気管、酸素依存期間、入院期間、鼻中隔損傷、修正 2 歳神経発達予後（脳性麻痺、有意な発達遅滞、視力障害、聴力障害、NDI）

Type of studies(study design), Language, Time,etc:

対象の研究デザイン：RCT or quasi-RCT のみ、言語制限なし

文献検索のデータベースと検索期間

- Cochrane Central Register of Controlled Trials via CRS (Issue 1,2023)
- Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions (1946 to January 12,2022)
- Embase (Ovid) 1974 to 2023 January 18
- ProQuest Dissertations and Theses (January 19, 2023)
- Web of Science Core Collection (January 13, 2023)
- US National Library of Medicine (clinicaltrials.gov)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform(ICTRP)
- CENTRAL
- The Eastern Society for Pediatric Research
- Pediatric Academic Societies
- Joint European Neonatal Societies
- Epistemonikos

検索日：2023 年 7 月 19 日

既存の SR の結果

既存の SR では 17 のランダム化比較試験（randomized controlled trial；以下 RCT と略す）が解析の対象となり、1958 人の児が研究に含まれた。生後早期に呼吸管理を要する児では、NIPPV は NCPAP と比較して、治療失敗を減少し（ $N=17$, $n=1958$, RR 0.65 [95%CI 0.54-0.78]; RD -0.08 [-0.12, -0.05]; 中等度の Certainty of evidence（以下 CoE））、気管挿管を減少した（ $N=16$, $n=1848$, RR 0.67 [95%CI 0.56-0.81]; RD -0.07 [-0.11, -0.04]; 中等度の CoE）。

両群で死亡率には有意差はなかったが（ $N=17$, $n=1958$, RR 0.82 [95%CI 0.62-1.10]; RD -0.07 [-0.11, -0.04]; I^2 0%; 低い CoE）、修正 36 週 CLD の発症は減少する結果が得られた（ $N=12$, $n=1284$, RR 0.7 [95%CI 0.52-0.92]; RD -0.08 [-0.12, -0.05]; 低い CoE）。

合併症に関しては、気胸 (N=16, n=1674, RR 0.92 [95%CI 0.6-1.41]; I^2 0%; 弱い CoE)、脳室内出血 IVH (N=9, n=642, RR 0.96 [95%CI 0.69-1.33]; I^2 11%; 低い CoE)、重症脳室内出血 sIVH (N=8, n=977, RR 0.98 [95%CI 0.53-1.79]; I^2 0%; 低い CoE)、壊死性腸炎 NEC (N=11, n=1275, RR 0.62 [95%CI 0.38-1.03]; I^2 12%; 非常に低い CoE)、未熟児網膜症 ROP (N=4, n=529, RR 1.07 [95%CI 0.54-2.11]; I^2 0%; 低い CoE) に有意差はなかった。鼻腔損傷については研究が少なく解析していない (非常に低い CoE)。

登録前のサーファクタント投与の有無によるサブグループ解析では、登録前サーファクタント投与 (INSURE)、登録前サーファクタント未投与、混在 (INSURE と未投与が混在した研究) のうち、サーファクタント投与と混合で、有意に治療失敗を減少した。

デバイス毎のサブグループ解析では、Bi-level NCPAP のみを対象とした研究では、NCPAP と比較して治療失敗 (N=4, n=664, RR 0.81 [95%CI 0.55-1.18]) に有意差はなかったが、人工呼吸器による NIPPV (N=11, n=1131, RR 0.63 [95%CI 0.50-0.78])、混在 (人工呼吸器による NIPPV と Bi-level を対象に含む研究) (N=2, n=163, RR 0.41 [95%CI 0.20-0.85]) は、NCPAP と比較して有意に治療失敗が減少した。気管挿管も同様の結果であった。また人工呼吸器による NIPPV は、NCPAP と比較して CLD を有意に減少した (N=7, n=741, RR 0.65 [95%CI 0.45-0.94]) が、Bi-level NCPAP (N=3, n=380, RR 1.07 [95%CI 0.50-2.28]) では有意差はなかった。混在 (N=2, n=163, RR 0.62 [95%CI 0.36-1.08]) は CLD を減少する傾向があった。

NIPPV の同期性のサブグループ解析では、同期 (N=6, n=449, RR 0.61 [95%CI 0.42-0.89])、非同期 (N=10, n=1456, RR 0.65 [95%CI 0.53-0.81]) のいずれも有意に治療失敗を減少したが、混在 (同期と非同期が混在した研究) では有意差はなかった (N=1, n=53, RR 0.58 [95%CI 0.20-1.65])。気管挿管も同様の結果であった。また同期 (N=5, n=388, RR 0.52 [95%CI 0.27-1.00])、非同期 (N=6, n=843, RR 0.73 [95%CI 0.53-1.02]) いずれも、CLD を減らす傾向があり、混在では有意差はなかった (N=1, n=53, RR 1.04 [95%CI 0.32-3.46])。

今回の SR に含まれた研究の多くは 28 週から 32 週の早産児 (平均 30 週) を対象としている。28 週未満の超早産児を対象に含める研究は 17 編中 5 編のみ (Kirpalani 2013; Kugelman 2007; Meneses 2011; Oncel 2016; Ramanathan 2012) で少なく、サブグループ解析は実施されなかった。

GRADE Ep table

NIPPV と NCPAP の比較

確実性の評価(Certainty assessment)							症例数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	NIPPV	CPAP	相対(95% CI)	絶対(95% CI)		

呼吸不全

17	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	145/969 (15.5%)	227/989 (16.3%)	RR 0.65 (0.54 to 0.78)	81 fewer per 1,000 (from 106 fewer to 51 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重要

気管挿管

16	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	141/916 (15.4%)	211/932 (22.6%)	RR 0.67 (0.56 to 0.81)	74 fewer per 1,000 (from 99 fewer to 43 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重要

死亡

17	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	69/969 (7.1%)	85/989 (8.6%)	RR 0.82 (0.62 to 1.10)	15 fewer per 1,000 (from 33 fewer to 9 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CLD

12	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	67/639 (10.4%)	98/645 (15.2%)	RR 0.70 (0.52 to 0.92)	46 fewer per 1,000 (from 73 fewer to 12 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大

気胸

16	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	35/825 (4.2%)	39/849 (4.6%)	RR 0.92 (0.60 to 1.41)	4 fewer per 1,000 (from 18 fewer to 19 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

IVH

確実性の評価(Certainty assessment)							症例数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	NIPPV	CPAP	相対(95% CI)	絶対(95% CI)		
9	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^b	なし	52/311 (16.7%)	59/331 (17.8%)	RR 0.96 (0.69 to 1.33)	11 fewer per 1,000 (from 55 fewer to 59 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

sIVH

8	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	18/482 (3.7%)	19/495 (3.8%)	RR 0.98 (0.53 to 1.79)	1 fewer per 1,000 (from 18 fewer to 30 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

ROP

4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	14/259 (5.4%)	14/270 (5.2%)	RR 1.07 (0.54 to 2.11)	2 more per 1,000 (from 24 fewer to 58 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

NEC

11	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	22/631 (3.5%)	37/644 (5.7%)	RR 0.62 (0.38 to 1.03)	22 fewer per 1,000 (from 35 fewer to 2 more)	⊕⊕○○ 低	重大

敗血症

5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	28//273 (10.3%)	36/273 (13.2%)	RR 0.79 (0.50 to 1.24)	29 fewer per 1,000 (from 66 fewer to 32 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

CI: confidence interval; OR: odds ratio; RR: risk ratio

説明 a. NIPPV と NCPAP が盲検化できておらず、アウトカム評価の客観性が不明瞭

b. 95%信頼区間が広く、有益-無益の可能性がある

・ 主な研究のまとめ

研究 ID	研究デザイン 対象者数 (介入/対照) セッティング	対象者	設定・モード 介入/対照	アウトカム毎の結果 NIPPV vs NCPAP (Absolute Event Rates, P 値; OR or RR; & 95% CI)	まとめと注釈 limitation
Pan 2021	RCT N=144/140 Multicentre 2 In China	BW <1500g GA 平均 30wk RDS INSURE 後	INSURE 前 NCPAP initial PEEP 5 cmH ₂ O BiPAP : Infant flow system, Viasys Healthcare Inc; Respiratory rate 30 /min IT 1s, Pressure 9/5 cmH ₂ O NCPAP : CPAP 6 cmH ₂ O	・ 72h 以内の再挿管: 16/144(11.1%) vs 21/140(15%), P 値> 0.05 ・ 死亡: 18/144(12.5%) vs 16/140(11.4%), P 値> 0.05 ・ 修正 36 週の中重度以上の慢性肺疾患: 8(6.3%) vs 11(8.9%), P 値 0.25 ・ 壊死性腸炎(NEC): 10(7.9%) vs 4(3.2%), P 値 0.08 ・ 未熟児網膜症(ROP): 8(6.3%) vs 11(8.9%), P 値 0.30 ・ 頭蓋内出血 grade3-4 and/or PVL: 23(18.3%) vs 22(17.1%), P 値 0.54 ・ 非侵襲的/侵襲的陽圧呼吸管理期間, mean : 12.6 d vs 15.3 d, P 値 0.03 ・ 酸素投与期間, mean : 20.6 d vs 26.9 d, P 値 0.002	INSURE 後に NIPPV を早期に使用する ことは、NCPAP と比較して、72 時 間以内の再挿管、死亡、BPD、NEC、 ROP、IVH の発生率に有意差はなかつ た。ただし NCPAP の方が NIPPV よ り高い CPAP であった。 なお陽圧呼吸管理、酸素投与期間は NIPPV の方が有意に短縮 対象は平均 30 週
Meneses 2011	RCT N=100/100 Single-center In Brasil	GA 26-33wk 平均 30wk,29wk Inborn RDS	NIPPV : using Inter Neo(Intermed Inc), time-cycled, pressure limited,and continuous- flow neonatal ventilator, nonsynchronized mode ; Respiratory rate 20-30 /min IT 0.4-0.5 s, Pressure 15-20/4-6 cmH ₂ O Flow rate 8-10 L/m NCPAP : using Bubble CPAP system (Intermed Inc)CPAP 5-6 cmH ₂ O	・ 72h 以内の気管挿管・呼吸管理:25(25%) vs 34(34%), RR 0.71 [95%CI 0.48-1.78] , P 値 0.16 ・ 治療失敗 BW > 1000 g 14/62(22%) vs 25/63(39%), RR 0.56 [95%CI 0.32- 0.98] , P 値 0.04 ・ BW ≤ 1000 g 11/38(29%) vs 9/37(24%), RR 1.19 [95%CI 0.55- 2.53] , P 値 0.65 ・ 修正 36 週での BPD 22/83 (26.5%) vs 20/80(25%), RR 1.06 [95%CI 0.62-1.14] , P 値 0.16 ・ 修正 36 週での moderate-severe BPD 9/83 (10.8%) vs 4/80(5%), P 値 0.16 ・ 気胸: 3/100(3%) vs 5/100(5%), RR 0.6 [95%CI 0.14-2.44] , P 値 0.47	RDS の児に NIPPV を早期に使用する ことは、NCPAP と比較して、72 時間 以内の気管挿管、BPD、NEC、ROP、 IVH の発生率に有意差はなかった。 体重別 subgroup 解析で>1000 g で は有意に 72 時間以内の気管挿管は減 少した。24-72 時間では NIPPV が有 意に呼吸管理は少なかった。 対象は 26 週以上

				・壊死性腸炎(NEC) : 5(5%) vs 9(9%), RR 0.55 [95%CI 0.19-1.5] , P 値 0.27 ・頭蓋内出血 grade3-4: 6/73(8.2%) vs 6/75(8%), RR 1.02 [95%CI 0.34-3], P 値 0.96 ・未熟児網膜症: 10/64(15.6%) vs 38/71(11.2%), RR 1.38 (0.58–3.20), P 値 0.45 ・修正 36 週での慢性肺疾患のない生存: 61/78 (78%) vs 57/74 (77%), RR 1.01 (0.85–1.20), P 値 0.86 ・全経過の人工呼吸管理 MV の必要 : 58(58) vs 64(64) RR 0.9(0.72-1.13), P 値 0.38 ・陽圧呼吸管理期間, median : 7 d vs 5 d, P 値 0.65 ・NCPAP 期間, mean : 9.6 d vs 9.4 d, P 値 0.14 ・酸素投与期間 : 23.6 d vs 20.4 d, P 値 0.97	
Aguiar 2015	RCT N=111/109 Multicentre 2 In Portugal	GA 27-32wk	出生時 NCPAP initial PEEP 6 cm H₂O, FiO₂ 0.4, 必要時は T-piece, mask を使用, PIP 17-20/PEEP 6, 1/min, FiO₂ 0.3-0.4 BiPAP(Bilevel CPAP) : Infant Flow SiPAP system (Vyasis, Care Fusion);initial PEEP1 6 cm H₂O PEEP2 8 cm H₂O, IT 2 s, RR 10; At 30-45 min. of life, 10-15, TI 2-3 s NCPAP : Infant Flow Nasal CPAP System (IF, Care Fusion);initial PEEP 6 cm H₂O; At 30-45 min. of life, PEEP 6-8 cm H₂O 生後 55 分; 必要なら INSURE 後に直前の条件で管理	・120h 以内の気管挿管・呼吸管理: 16/111(14.4%) vs 20/109(18.3%), P 値 0.43 ・27-29 wk: 11/31(35.4%) vs 8/31(25.8%), P 値 0.41 ・30-32 wk: 5/80(6.3%) vs 12/78(15.4%), P 値 0.076 ・120h 以内の挿管・呼吸管理をアウトカムとした多変量解析では、Bilevel は OR 1.6 [95%CI 0.76-3.4], P 値 0.21 で有意ではなかった。PROM だけが有意であった。OR 3.6[95%CI 0.76-3.4], P 値 0.014 ・非侵襲的呼吸管理期間, median: 44.9 d vs 45 d, P 値 0.31 ・27-29 wk: 49.3 d vs 84.5 d, P 値 0.6 ・30-32 wk: 44.2 d vs 37.7 d, P 値 0.4 ・気胸: 2/111(1.8%) vs 5/109 (4.6%), P 値 0.28 ・修正 36 週で酸素必要な慢性肺疾患(BPD): 8/111(7.2%) vs 5/109 (4.6%), P 値 > 0.9 ・壊死性腸炎(NEC): 1(0.9%) vs 6(5.5%), P 値 0.28 ・重症頭蓋内病変 PIVH(peri and intraventricular hemorrhage): 4(3.7%) vs 1(0.9%), P 値 0.37 ・未熟児網膜症(ROP > 2): 0(0%) vs 0(0%)	NIPPV は NCPAP と比較して、治療不全率に有意差はなかった。気胸、慢性肺疾患、NEC、IVH、ROP、死亡の発生率に有意差はなかった。NEC は CPAP に多い傾向があった。 週数毎の subgroup 解析では、在胎 30-32 週の児では NIPPV 使用で治療不全が少ない傾向があった。 対象は 27 週以上

				・死亡: 1(0.9%) vs 1(0.9%), P 値 1 ・生存のうち酸素使用期間, median : 5d vs 4d, P 値 0.44	
Oncel 2016	RCT N=100/100 Single-center In Turkey	GA 26-32 wk RDS FIO ₂ > 0.4 の場合 MIST(Minimally invasive surfactant therapy) 2 回目のサーファ クタントは 6h 後 も FIO ₂ > 0.3 の 場合	At birth: NCPAP using Neopuff (Fisher and Paykel), 30 min 以内に 割付 NIPPV : using SLE(Specialised Laboratory Equipment), nonsynchronized mode ; Respiratory rate 20-30 /min, Pressure 15-20/5-6 cmH₂O NCPAP : using SLE, CPAP 5-6 cmH₂O Short binasal prong	・72h 以内の挿管・呼吸管理: 13/100(13%) vs 29/100 (29%),差 0.16 [95%CI 0.04-0.27], P 値 0.005 ・全経過でのサーファクタント: 38/100(48%) vs 60/100 (60%), ,差 0.22 [95%CI 0.08-0.35], P 値 0.002 ・72h 以内の挿管・呼吸管理をアウトカムとした多変量解析: NIPPV: OR 0.36 [95%CI 0.17-0.76], P 値 0.008 GA: OR 0.76 [95%CI 0.59-0.98], P 値 0.041 ・サーファクタントの必要をアウトカムとした多変量解析 NIPPV: OR 0.39 [95%CI 0.22-0.71], P 値 0.002 ・非侵襲的呼吸管理期間, median : 2 d vs 3 d, P 値 0.12 ・侵襲的呼吸管理期間, median: 2 d vs 3 d, P 値 0.34 ・酸素投与期間, median : 3 d vs 5 d, P 値 0.003 ・全体の挿管率: 20(20%) vs 37(37%), 差 0.17 [95%CI 0.04-0.29], P 値 0.008 ・気胸: 5(5%) vs 3(3%), P 値 0.47 ・中等度以上の慢性肺疾患 BPD: 7(7%) vs 16(16%), P 値 0.046 ・死亡: 4(4%) vs 6(6%), P 値 0.52 ・壊死性腸炎 NEC: 3(3%) vs 6(6%), P 値 0.31 ・特発性腸穿孔: 0(0%) vs 1(1%), P 値 0.32 ・脳室内出血 IVH: 4(4%) vs 7(7%), P 値 0.35 ・未熟児網膜症 ROP: 3(3%) vs 4(4%), P 値 0.70 ・多変量解析で BPD に関連はなかった ・GA < 30 wk の subgroup 解析 ・72h 以内の挿管・呼吸管理: 11/55(20%) vs 19/60(32%),差 0.11 [95%CI -0.04-0.27], P 値 0.16 ・全経過でのサーファクタント: 24/55(44%) vs 38/60(63%), ,差 0.19 [95%CI 0.01-0.37], P 値 0.034	NIPPV は NCPAP と比較して、72 時間以内の気管挿管・呼吸管理が必要な治療失敗は有意に減少した。全経過の挿管率や酸素使用期間も減少した。多変量解析で慢性肺疾患 BPD の減少には寄与しなかった。気胸、慢性肺疾患、NEC、IVH、ROP、死亡の発生率に有意差はなかった。 NEC は CPAP の例で多い傾向があった。 subgroup 解析で、在胎 30 週未満の児では NIPPV を使用した群で 72 時間以内の挿管・呼吸管理が必要な治療失敗率は減少しなかったが、サーファクタント投与の必要や酸素使用期間は有意に減少した。 挿管率が予想より低くサンプルサイズが不足している可能性あり。 対象は 26 週以上

				• 非侵襲的呼吸管理期間, median : 3 d vs 4 d, P 値 0.2 • 侵襲的呼吸管理期間, median: 2 d vs 2 d, P 値 0.56 • 酸素投与期間, median : 3 d vs 5 d, P 値 0.004 • 全体の挿管率: 15(27.3%) vs 24(40%), 差 0.12 [95%CI -0.04-0.30], P 値 0.15 • 気胸: 2(4%) vs 0(0%), P 値 0.14 • 中等度以上の慢性肺疾患 BPD: 6(11%) vs 10(17%), P 値 0.37 • 死亡: 3(6%) vs 5(8%), P 値 0.54	

CI: confidence interval; OIS: optimised information size; RCT: randomized controlled trial; RR: risk ratio.

aOR: adjusted odds ratios; BW: birth weight; N: number of units or patients; wk: weeks; BiPAP: bilevel nasal positive airway pressure

今回の Update 追加論文に関して

Lemyre 2016 の SR を update しようと試みたが、2023 年に同著者である Lemyre らによってアップデート、発表されたため追加検索は行わず(Lemyre2023)を使用した。

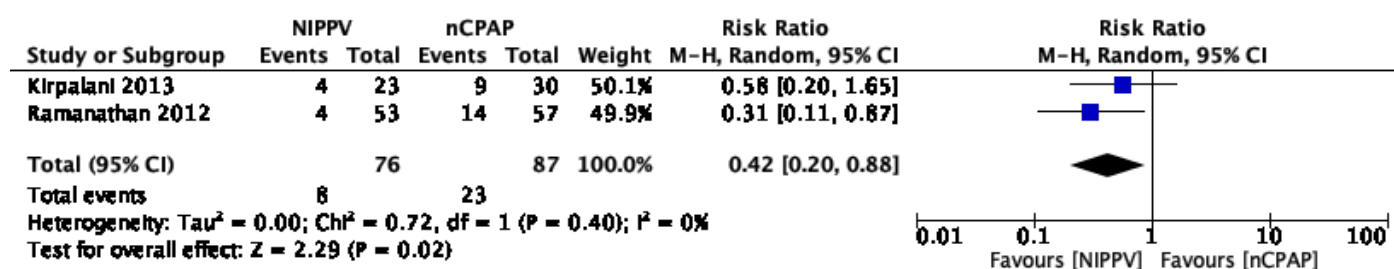
既存の SR の結果と追加解析の結果

今回の SR に含まれた研究の多くは 28 週から 32 週の早産児（平均 30 週）を対象としている。より CLD のリスクが高く、人工呼吸管理が必要と思われる 28 週未満の超早産児を対象に含める研究は 17 編中 5 編のみで、Cochrane 2023 ではサブグループ解析は実施されていなかった。対象の平均週数が 28 週未満の研究は 17 編中 2 編のみであった。今回、超早産児への効果を評価するため、この 2 編 (Kirpalani2013; Ramanathan 2012)のみでサブグループ解析を実施した。結果、NIPPV は、死亡を減らさなかった (N=2, n=163, RR 0.80 [95%CI 0.14-4.77]) が、呼吸不全 (N=2, n=163, RR 0.42 [95%CI 0.20-0.88]) および気管挿管 (N=2, n=163, RR 0.45 [95%CI 0.26-0.79]) を減少し、慢性肺疾患を減らす傾向 (N=2, n=163, RR 0.62 [95%CI 0.36-1.07]) があつた。超早産児への NIPPV の安全性や有用性にはさらなる研究が必要ではあるが、以上のことから在胎 28 週未満の超早産児も、今回の SR と同様の結果が得られた。

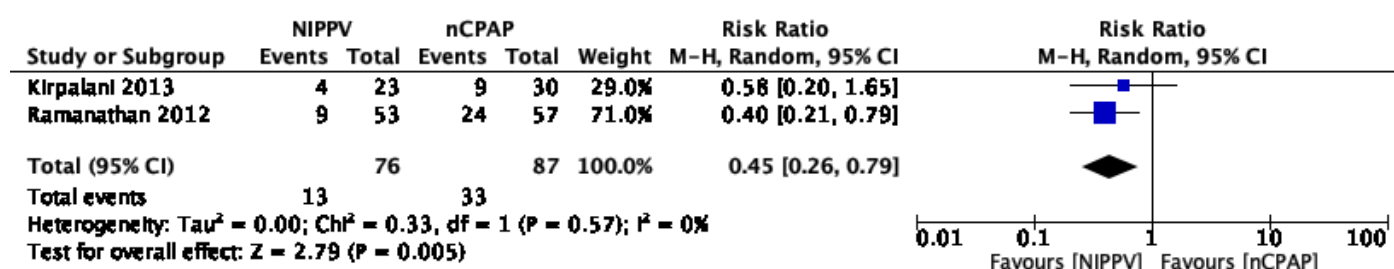
Forest plot of comparison: NIPPV vs. NCPAP

*Review Manager 5.4 版を使用して作成

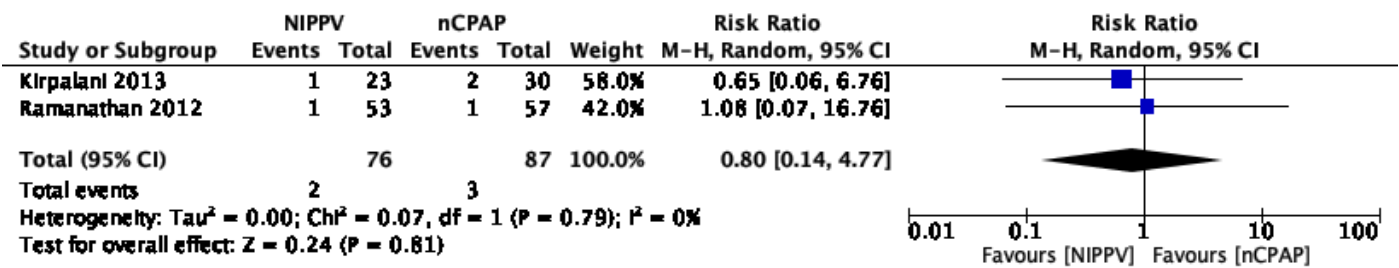
呼吸不全



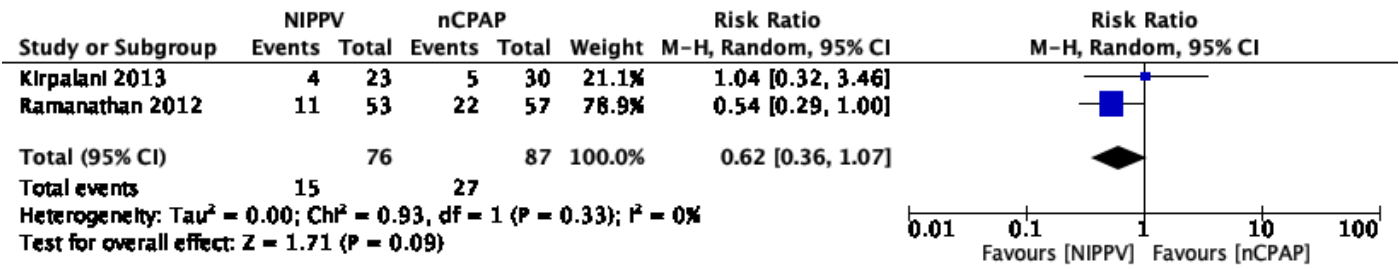
気管挿管



死亡



CLD



今回の推奨再掲

生後早期の非侵襲的呼吸管理全体のまとめ(CQ206-1. 1,2,3)：

生後早期、非侵襲的呼吸管理を要する早産児に対して、未熟性が強い場合や呼吸障害が強い場合は、NIPPV(Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation)で治療を開始することを提案する。

(弱い推奨、中等度のエビデンスの確実性)

ただし、患者や各施設の状況に合わせて HFNC(High Flow Nasal Cannula)、NCPAP(Nasal Continuous Positive Airway Pressure)、Bi-level CPAP、NIV-NAVA(Neurally Adjusted Ventilatory Assist)といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない。

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

NIPPV と NCPAP の比較について

	JUDGEMENT						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらく くなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			

	JUDGEMENT						
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増()える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○

推奨へ至った考え方

早産児の生後早期の呼吸管理における NIPPV と NCPAP の比較に関して、2023 年に Lymyre らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に収載された systematic review (Lymyre 2023) の結果を主要な科学的根拠として用いた。

同研究において、NIPPV は NCPAP と比較して、治療開始 1 週間以内の治療失敗および気管挿管を減少させた。また死亡率に有意差はなかったが、修正 36 週における CLD の発症を減少させることを示した。合併症に関しては、気胸、重症脳室内出血、壊死性腸炎、未熟児網膜症の発症に有意差はなかった。以上から、「出生時、非侵襲的呼吸管理を要する早産児、特に未熟性が強い児や呼吸障害が強い児に対しては、NIPPV を使用することを提案する（弱い推奨、中等度エビデンスの確実性）」という推奨を作成した。

デバイス毎のサブグループ解析では、NCPAP と比較して、人工呼吸器による NIPPV、混在（人工呼吸器による NIPPV と Bi-level を対象に含む研究）は有意に治療失敗・気管挿管を減少させたが、Bi-level CPAP のみを対象とした研究では有意差を認めなかった。また人工呼吸器による NIPPV は、NCPAP と比較して CLD を有意に減少させた。以上から、「Bi-level CPAP については、NCPAP と比較した有効性は不明であり、その選択は各施設の判断に委ねられる」とした。

NIPPV の同期/非同期により比較したサブグループ解析では、同期、非同期いずれも有意に治療失敗・気管

挿管を減少させた。また同期、非同期いずれも、CLD を減らす傾向があった。以上から同期性の有無による優劣はつけられないと判断し、推奨には同期性について含めなかった。

人工呼吸器管理を要することが多く CLD の高リスク群である在胎 28 週未満の超早産児に対する有効性を判断するため、今回の GL 作成にあたって平均在胎週数が 28 週未満である 2 編を対象としてサブグループ解析を追加で実施した。解析の結果、平均在胎週数が 28 週未満の集団において NIPPV は死亡のリスクを低下させなかったが、治療失敗・気管挿管を減少させ、CLD を減らす傾向があった。Lymyre 2023 における対象集団全体と同様に在胎 28 週未満を主な対象としても治療失敗や気管挿管、CLD を予防する効果が示されたことから、未熟性の高い集団においても推奨に足る十分な科学的根拠があると判断した。

以上の NIPPV と NCPAP の比較を元に推奨は「出生時、非侵襲的呼吸管理を要する早産児、特に未熟性が強い児や呼吸障害が強い児に対しては、NIPPV を使用することを提案する。ただし、各症例の未熟性や呼吸障害の程度、各施設の状況に合わせて他の非侵襲的呼吸管理を使用することを否定するものではない（弱い推奨、中等度のエビデンスの確実性）。」とした。SR に含まれた研究は盲検化が困難であるが、結果に強いばらつきはなく、一貫性があり、エビデンスの確実性は「中等度の確実性」とした。

生後早期の NIPPV vs NCPAP における結論：生後早期、非侵襲的呼吸管理を要する早産児、特に未熟性が強い児や呼吸障害が強い児に対して、NIPPV を使用することを提案する（弱い推奨、中等度のエビデンスの確実性）。Bi-level CPAP について NCPAP と比較した有効性は不明であり、その選択は各施設の判断に委ねられる。

ただし、各症例の未熟性や呼吸障害の程度、各施設の状況に合わせて HFNC、NCPAP、Bi-level CPAP といった他の非侵襲的呼吸管理を使用することを否定するものではない。

Knowledge gap

- ・週数毎の比較はデータが少なく、一部限定した subgroup 解析しか行えなかった。
- ・NIV-NAVA など新しい管理方法との比較はなかった。

参考文献リスト、他：

1. 改訂 2 版 科学的根拠に基づいた新生児慢性肺疾患の診療指針
2. Lemyre 2023: Lemyre B, Deguise MO, et al. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023;7
3. Kishore 2009: Sai Sunil Kishore M, Dutta S, Kumar P. Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome. Acta Paediatrica 2009;98(9):1412-5.

4. Salama 2015: Salama GS, Ayyash FF, Al-Rabadi AJ, et al. Nasal-IMV versus nasal-CPAP as an initial mode of respiratory support for premature infants with RDS: a prospective randomized clinical trial. *Rawal Journal Medical* 2015;40(2):197-202.
5. Kirpalani2013: Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, et al. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *New England Journal of Medicine* 2013;369(7):611-20.
6. Kugelman 2007: Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, et al. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *Journal of Pediatrics* 2007;150(5):521-6.
7. Meneses 2011: Meneses J, Bhandari V, Alves JG, et al. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;127(2):300-7.
8. Oncel 2016: Oncel MY, Arayici S, Uras N, et al. Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive-pressure ventilation within the minimally invasive surfactant therapy approach in preterm infants: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2015;101(4):F323-8.
9. Ramanathan 2012: Ramanathan R, Sekar KC, Rasmussen M, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation after surfactant treatment for respiratory distress syndrome in preterm infants under 30 weeks gestation: a randomized controlled trial. *Journal of Perinatology* 2012;32(5):336-43.
10. Pan 2021: Pan R, Chen GY, Wang J, et al. Bi-level nasal positive airway pressure (BiPAP) versus nasal continuous positive airway pressure (CPAP) for preterm infants with birth weight less than 1500 g and respiratory distress syndrome following INSURE treatment: a two center randomized controlled trial. *Current Medical Science* 2021;41:542–7.
11. Aguiar 2015: Aguiar T, Macedo I, Voutsen O, et al. Nasal bilevel versus continuous positive airway pressure in preterm infants: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Trials* 2015;5(3)

CQ206-1.3 Evidence Update CoSTR: 生後早期の非侵襲的呼吸管理 (NIV-NAVA vs. NCPAP, NIPPV)

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ206-1_3 Full SR CoSTR: NIV-NAVA (初期治療)	1
CoSTR title (タイトル):	2
CoSTR authors and affiliations (著者と所属):	2
Version & date (版・最終更新日):	2
CoSTR citation (引用方法):	2
Full SR citation (Full SR の引用):	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
PICOT	3
既存の推奨 (あれば) :	4
今回の推奨 (案)	4
CoSTR summary	4
Methodological notes (方法)	6
Consensus of Science (科学的根拠のまとめ)	6
今回の推奨 (案) 再掲	11
エビデンスから推奨へ	13
Knowledge gap	14
参考文献リスト:	15

CoSTR title:

早産児の呼吸障害に対する初期治療としての非侵襲的神経調整補助換気（NIV-NAVA）

CoSTR authors and affiliations (著者と所属):

岩見裕子 大阪市立総合医療センター 新生児科

猪俣慶 熊本市民病院 小児科

小久保雅代 長野県立こども病院 新生児科

鵜田雅俊 杏林大学医学部附属病院 小児科

南谷曜平* 熊本市民病院 小児科

*Corresponding author (責任著者)

Version & date (版・最終更新日):

第 1.0 版、2024 年 11 月 17 日更新

CoSTR citation (引用方法):

日本語：岩見裕子、猪俣慶、小久保雅代、鵜田雅俊、南谷曜平*．早産児の呼吸障害に対する初期治療としての非侵襲的神経調整補助換気（NIV-NAVA）．早産児の慢性肺疾患予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ206-1.3. 2024 年 11 月．

英語：Hiroko Iwami, Kei Inomata, Masayo Kokubo, Masatoshi Tokita, Yohei Minamitani. Non-invasive neurally-adjusted ventilatory assist as primary respiratory support in preterm infants with respiratory distress. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. (CQ206-1.3). Nov 2024.

Full SR citation (Full SR の引用):

Yohei Minamitani, Naoyuki Miyahara, Kana Saito, Masayo Kanai, Fumihiko Namba, Erika Ota. Noninvasive neurally-adjusted ventilatory assist in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2024;37(1):2415373. doi: 10.1080/14767058.2024.2415373.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

著者のうち鵜田雅俊は、「NAVA ワークショップ実行委員会」のメンバーとして、年に 1~2 回のワークショップ等を企画・開催している。本実行委員会は、過去 3 年間にわたり株式会社フクダ電子より資金的支援を受けている。

Clinical Question:

生後早期に、非侵襲的呼吸管理が必要な早産児に対して、Non-Invasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NIV-NAVA) 管理は、経鼻的持続陽圧療法 (NCPAP: Nasal Continuous Positive Airway Pressure) や非侵襲的間欠式陽圧換気 (NIPPV: Non-Invasive Positive Pressure Ventilation) など NIV-NAVA 以外を用いた非侵襲的呼吸管理を行うことと比較して、新生児慢性肺疾患などの合併症を減少させるか？

PICOT**Population:**

生後 24 時間以内に非侵襲的呼吸療法を要する在胎 37 週未満の早産児

Intervention:

初期治療としての NIV-NAVA を用いた非侵襲的呼吸療法

Comparators:

初期治療としての経鼻的持続陽圧療法 (NCPAP) や非侵襲的間欠式陽圧換気 (NIPPV) など NIV-NAVA 以外を用いた非侵襲的呼吸療法

Outcomes:

死亡、重症脳室内出血 (severe IVH: Intraventricular hemorrhage)、新生児慢性肺疾患 (CLD: Chronic Lung Disease)、動脈管開存症 (PDA: Patent ductus arteriosus)、治療失敗、気胸

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

全てのランダム化比較試験 (RCT) を対象とする。

非ランダム化比較試験、クロスオーバー試験、コホート研究、症例対照研究、前後比較試験、症例集積報告、症例報告、会議録や抄録のみの研究、動物実験のみの研究は除外する。英語の抄録がある限り、言語での制約は行わない。

Definitions, other notes for PICOT:

CLD; JEBNeo の定義に従う (修正 36 週時点での酸素投与または圧サポート)

重症 IVH; Papille's classification, Grades III and IV

NEC(Necrotizing enterocolitis); Bell's criteria $\geq$ IIa

PDA; treatment (インドメタシンなどの薬物療法や ligation など外科的治療) を要した PDA ROP(Retinopathy of Prematurity); 治療を要したもの、または国際分類 III 期以上治療失敗; 治療開始後 72 時間以内の気管内挿管・人工呼吸管理への移行

既存の推奨

既存の推奨に記載なし

今回の推奨

生後早期の非侵襲的呼吸管理全体のまとめ(CQ206-1. 1,2,3) :

生後早期、非侵襲的呼吸管理を要する早産児に対して、未熟性が強い場合や呼吸障害が強い場合は、NIPPV(Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation)で治療を開始することを提案する。

(弱い推奨、中等度のエビデンスの確実性)

ただし、患者や各施設の状況に合わせて HFNC(High Flow Nasal Cannula)、NCPAP(Nasal Continuous Positive Airway Pressure)、Bi-level CPAP、NIV-NAVA(Noninvasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist)といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない。

非侵襲的神経調節補助換気 (NIV-NAVA : Noninvasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist) とは

NAVA は、呼吸中枢から横隔膜へ伝わる横隔膜電気的活動 (Diaphragm Electrical Activity : EAdi) を利用して呼吸補助のタイミング、吸気圧、吸気時間、換気量などを調節する人工呼吸器モードである。患者の呼吸努力に応じた呼吸補助を行うことができ、患者と人工呼吸器の非同期を低減することが期待される。NIV-NAVA は NAVA を用いた呼吸管理のうち、気管挿管を行わずに患者の自発呼吸に合わせて人工呼吸器が補助を行う呼吸管理法である。

CoSTR summary

本 CoSTR(CQ206-1.3)では、生後早期の非侵襲的呼吸管理における NIV-NAVA と NCPAP/NIPPV の比較に関する科学的根拠について記述する。生後早期の非侵襲的呼吸管理全般のまとめについては、CQ206-1 まとめの CoSTR を参照のこと。

NIV-NAVAの有効性と安全性を他の非侵襲的呼吸補助法と比較した Goel らによる 2020 年のコクランレビュー(Goel 2020)では、2 編のランダム化クロスオーバー試験 (Gibu 2017, Lee 2015) のみの結果について言及されており、NIV-NAVA では他の非侵襲的呼吸療法と比較して使用中の最大吸入酸素濃度が有意に低かったが (研究数 $N=1$ 、対象患者数 $n=8$ 、MD -4.29 [95%信頼区間 (CI) $-5.47, -3.11$])、挿管下の人工呼吸管理を要した治療失敗数には統計学的に有意な差はみられなかったことを報告している ($N=1$ 、 $n=16$ 、RR 0.33 [95%CI 0.02, 7.14]、RD -0.13 [95%CI $-0.41, 0.16$]、非常に低い CoE)。いずれもクロスオーバー試験による短期的な呼吸生理学的アウトカムを主体とした検討であり、CLD などの長期的なアウトカムについては対象となる研究がなかった。

そこで、今回の推奨作成に際して、対象の研究デザインを RCT のみに限定しクロスオーバー試験は除外したデザインで、新規に生後早期の早産児に対する NIV-NAVA による管理と NCPAP または NIPPV による管理を比較したシステマティックレビュー (SR) を実施した。2024 年 6 月までの期間を対象として網羅的な文献検索を行って得られた全 278 編のうち、重複を除いた 150 件が 1 次スクリーニングの対象となり、27 編のフルテキストレビューを行った。最終的に生後早期の NIV-NAVA と NCPAP/NIPPV を比較した研究として 3 編の RCT が得られ、これらの研究を対象として CLD を含む NICU 入院中のアウトカムについてメタ解析を行った (Kallio 2019, Yagui 2019, Lee 2022)。3 編はいずれも NIV-NAVA を NCPAP と比較した研究であり、NIV-NAVA と NIPPV を比較した研究は得られなかった。生後早期の管理において NIV-NAVA 群では NCPAP 群と比較して死亡、CLD、重症 IVH のいずれのアウトカムについても有意差はなかった (**死亡** : $N=2$, $n=163$: RR 1.52 [95%CI 0.51, 4.52], RD 0.03 [$-0.05, 0.11$], CoE 非常に低い / **CLD** : $N=2$, $n=163$: RR 0.43 [95% CI 0.09, 2.15], RD -0.03 [$-0.10, 0.03$], CoE 非常に低い / **重症 IVH** : $N=2$, $n=163$: RR 1.48 [95% CI 0.30, 7.35], RD 0.05 [$-0.04, 0.15$], CoE 非常に低い)。また、治療失敗や気胸などの短期的な呼吸アウトカムについても統計学的有意差はなかった (**治療失敗** : $N=3$, $n=183$: RR 0.95 [95%CI 0.59, 1.55], RD -0.01 [$-0.11, 0.13$], CoE 非常に低い / **気胸** : $N=3$, $n=183$: RR 1.61 [95% CI 0.44, 5.87], RD 0.01 [$-0.03, 0.13$], CoE 非常に低い)。

上記の結果から、生後早期に非侵襲的呼吸管理を要する早産児への NIV-NAVA は他の非侵襲的呼吸療法と比較して、有効性については使用中の最大吸入酸素濃度を低下させるといった短期的な呼吸生理学的指標の改善に関する過去の報告はあるものの、今回の SR (CQ206-1.3) では CLD などの長期的なアウトカムを減少させるという科学的根拠は示されなかった。一方で、死亡や重症 IVH などの重篤な合併症に関するアウトカムや、治療失敗や気胸などの短期的な呼吸アウトカムについては、従来治療と比較して統計学的に有意差はなく、いずれも非常に低い CoE であり、安全性についても科学的根拠が十分とは言えない。

以上から本 SR (CQ206-1.3) から生後早期の NIV-NAVA による管理についての推奨としては、「生後早期に非侵襲的呼吸管理を要する早産児への、初期治療としての NIV-NAVA の有益性や有害性を示す科学

的根拠は十分ではなく、個々の患者の状態とそれぞれの非侵襲的呼吸療法の特性を考慮して、各施設の治療戦略に従って選択することを提案する。（弱い推奨、非常に低い CoE）」とした。

現時点では、NIV-NAVA の使用を推奨または否定する科学的根拠はないため、今後の臨床研究の動向に注視しつつ、個々の患者の状態やそれぞれの非侵襲的呼吸療法の特性、各施設の治療戦略や保有する呼吸器の運用状況などを考慮して治療法を選択することが最善と考えられる。

生後早期の NIV-NAVA vs NCPAP における結論

NIV-NAVA を用いた管理について、NCPAP による管理と比較した有益性や有害性を示す科学的根拠は十分ではない。個々の患者の状態とそれぞれの非侵襲的呼吸療法の特性を考慮して、各施設の治療戦略に従って選択することを提案する。（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）

Methodological notes（方法）

Inclusion & exclusion criteria

適格基準：

在胎 37 週未満の早産児の出生直後の呼吸障害に対する初期治療として NIV-NAVA とその他の非侵襲的呼吸療法を比較しているすべての RCT

除外基準：

クロスオーバー試験や非ランダム化比較試験、コホート研究、症例対照研究、前後比較試験、症例集積報告、症例報告など上記の適格基準に合致しないものは除外した

検索対象データベース

CENTRAL, CINAHL, ClinicalTrials.gov, Embase, MEDLINE, PubMed, WHO ICTRP

各検索式については Full SR を参照

最終検索日

2024 年 6 月 27 日

Consensus of Science（科学的根拠のまとめ）

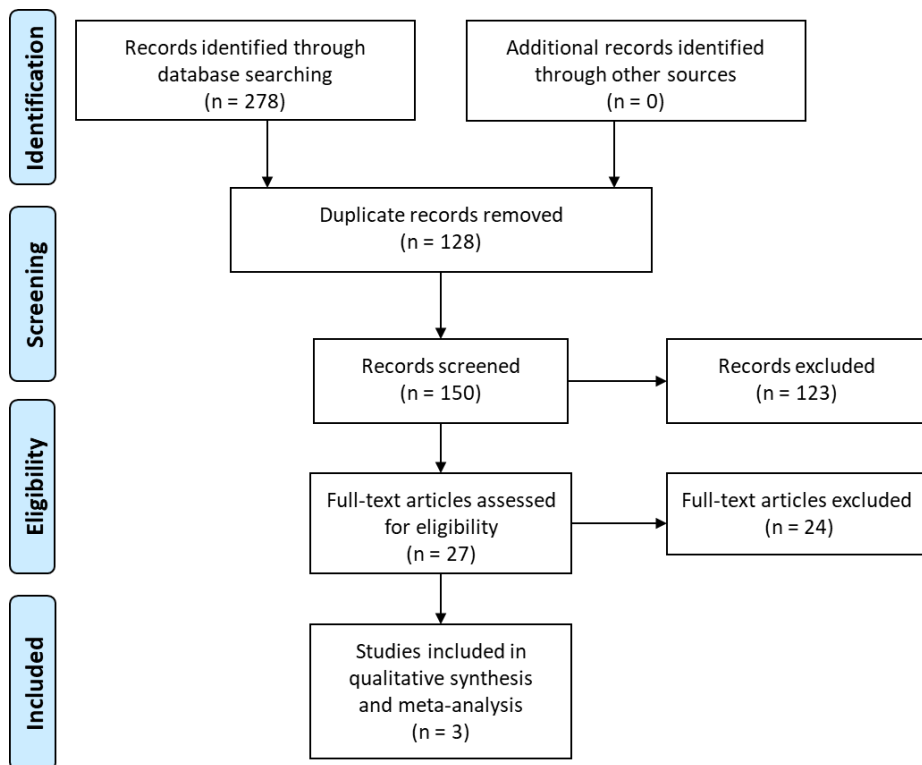
検索式ヒット数：278 論文

1 次スクリーニング：150 論文（重複による除外：123 件）

2 次スクリーニング：27 論文をフルテキストレビュー

最終結果：3 論文

文献検索フローチャート



対象研究のまとめ

著者 出版年	国	セッティ ング	対象	介入 ／コントロール (対象患者数)	在胎週数 (週)	出生体重 (g)	主要な結果や特色
Kallio M 2019	フィン ランド	single center RCT	在胎 28 週 0 日 ～36 週 6 日の 早産児	NIV-NAVA (n=20) vs NCPAP (n=20)	33.1 ± 2.0 vs 33.0 ± 1.8	2,140 ± 766 vs 2,122 ± 776	Primary endpoint: 開始 12h の FiO2 CLD や治療失敗 (挿管) に有意差なし
Yagui AC 2019	ブラ ジル	two-center RCT	出生体重 1,500g 未満の 極低出生体重児	NIV-NAVA (n=59) vs NCPAP (n=64)	29.6 ± 2.1 vs 29.8 ± 2.1	1,077 ± 259 vs 1,130 ± 258	Primary outcome: 開始 72h の治療失敗 (挿管) 、有意差なし MIST 実施あり (全体の 29%)
Lee 2022	フィン ランド	single center RCT	在胎 28 週 0 日 ～31 週 6 日の 早産児	NIV-NAVA (n=10) vs NCPAP (n=10)	29 ⁺⁴ ± 2 ⁺⁰ vs 29 ⁺⁶ ± 2 ⁺¹	1331 ± 370 vs 1346 ± 379	治療失敗やエアリーク に有意差なし CLD など長期的なアウ トカムの評価なし

バイアスリスクの評価

すべての研究でランダム化の方法、割付の隠匿については低リスクであった。盲検化については、研究の特性上、使用する人工呼吸器の機種やモード設定に関して完全な盲検化は難しいと考えられ、高リスクと評価した。アウトカムの欠損について、Yagui 2019 では理由不明な除外症例が全体の 20%を超えていたため高リスクとした。以上を総合して、研究全体のバイアスリスクは高リスクと評価した。

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Kallio 2019	+	+	-	-	+	?	+
Lee 2022	+	+	-	-	+	?	+
Yagui 2019	+	+	-	-	-	?	+

GRADE Evidence profile table

確実性の評価(Certainty assessment)								対象者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
アウトカム	研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	NIV-NAVA	NCPAP	相対リスク比 (95% CI)	絶対リスク差 (95% CI)		
死亡	2	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	7/79 (8.9%)	5/84 (6.0%)	RR 1.52 (0.51 to 4.52)	31 more per 1,000 (from 29 fewer to 210 more)	⊕○○○ 非常に低い	重大
CLD	2	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	2/79 (2.5%)	5/84 (6.0%)	RR 0.43 (0.09 to 2.15)	34 fewer per 1,000 (from 54 fewer to 68 more)	⊕○○○ 非常に低い	重大
重症 IVH	2	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	3/79 (3.8%)	2/84 (2.4%)	RR 1.48 (0.30 to 7.35)	11 more per 1,000 (from 17 fewer to 151 more)	⊕○○○ 非常に低い	重大
PDA	1	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	15/59 (25.4%)	17/64 (26.6%)	RR 0.96 (0.53 to 1.74)	11 fewer per 1,000 (from 125 fewer to 197 more)	⊕○○○ 非常に低い	重大
治療失敗	3	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	22/89 (24.7%)	24/94 (25.5%)	RR 0.95 (0.59 to 1.55)	10 fewer per 1,000 (from 130 fewer to 110 more)	⊕○○○ 非常に低い	重要
気胸	3	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	5/89 (5.6%)	3/94 (3.2%)	RR 1.61 (0.44 to 5.87)	10 more per 1,000 (from 30 fewer to 130 more)	⊕○○○ 非常に低い	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

a; Attrition bias was high risk. (-1), b; Wide 95%CI and small sample size. (-2)

エビデンスの確実性について GRADE アプローチを用いて評価した。前述のとおり、バイアスリスクについてはすべてのアウトカムで高リスクと評価し、1 段階ダウングレードした。また不精確性について、すべてのアウトカムにおいてサンプルサイズが小さく、推定値の 95%信頼区間も広く有益性と有害性に大きく跨ることから、2 段階ダウングレードした。以上からいずれのアウトカムでも、エビデンスの確実性は非常に低いと評価した。

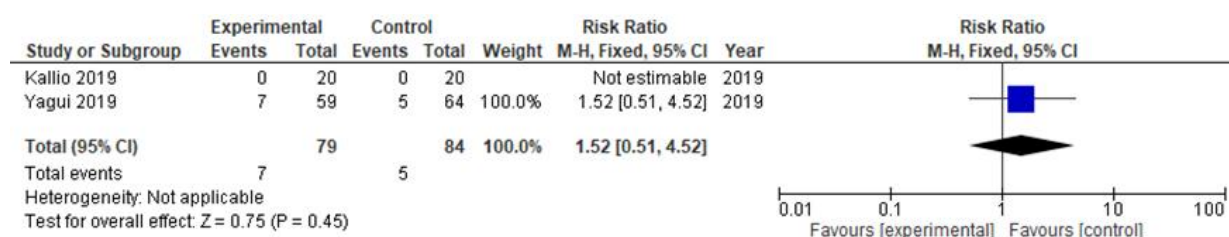
結果のまとめ

Forest plot of comparison: NIV-NAVA vs NCPAP

*RevMan 5.4.1 版を使用して作成

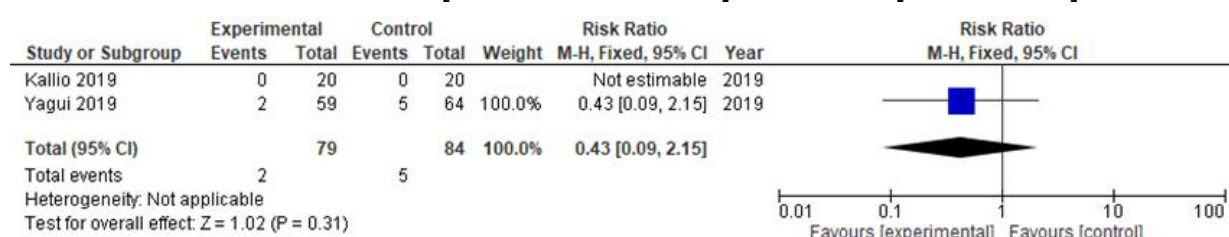
死亡

研究数 2, 患者数 163, RR 1.52 [95%CI 0.51, 4.52], RD 0.03 [-0.05, 0.11], CoE 非常に低い



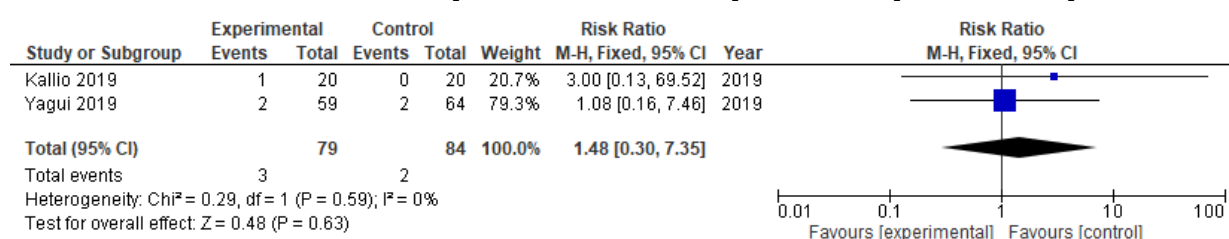
CLD

研究数 2, 患者数 163, RR 0.43 [95% CI 0.09, 2.15], RD -0.03 [-0.10, 0.03], CoE 非常に低い



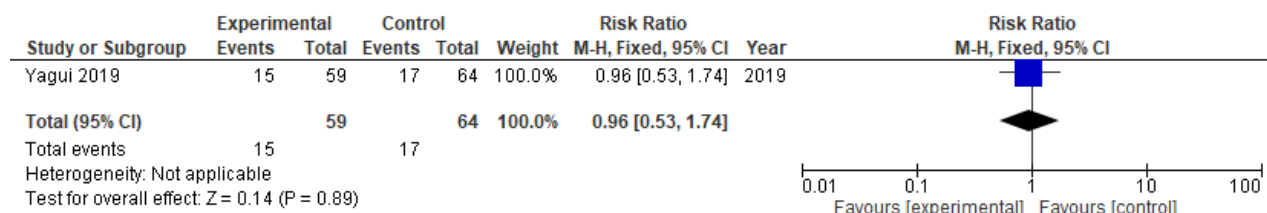
重症 IVH

研究数 2, 患者数 163, RR 1.48 [95% CI 0.30, 7.35], RD 0.05 [-0.04, 0.15], CoE 非常に低い



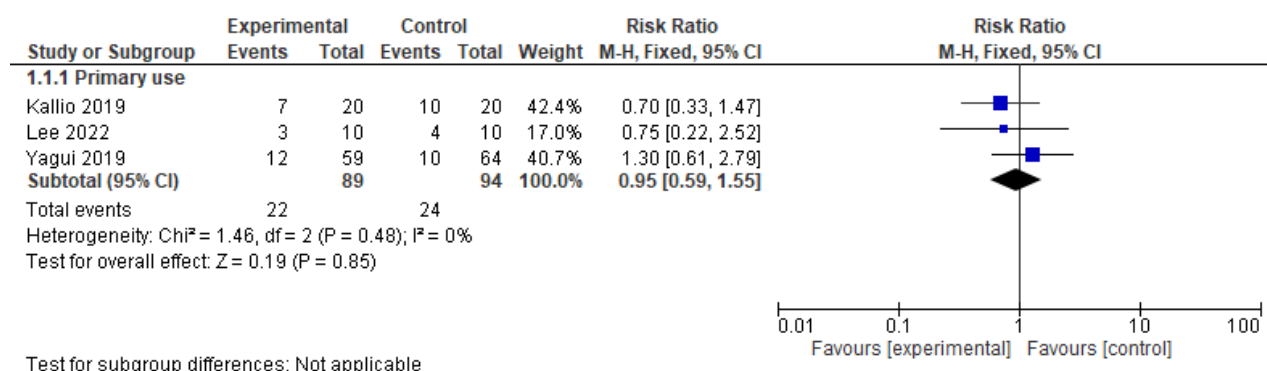
PDA

研究数 1, 患者数 123, RR 0.96 [95% CI 0.53, 1.74], RD -0.01 [-0.17, 0.14], CoE 非常に低い



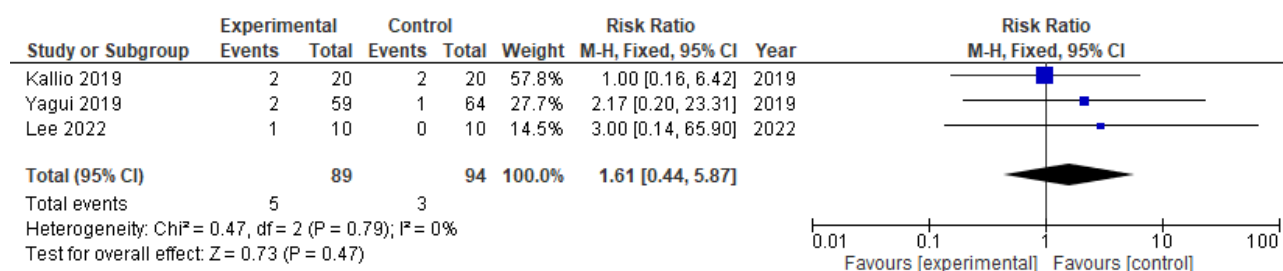
治療失敗（挿管）

研究数 3, 患者数 183, RR 0.95 [95%CI 0.59, 1.55], RD -0.01 [-0.11, 0.13], CoE 非常に低い



気胸

研究数 3, 患者数 183, RR 1.61 [95% CI 0.44, 5.87], RD 0.01 [-0.03, 0.13], CoE 非常に低い



今回の推奨再掲

生後早期の非侵襲的呼吸管理全体のまとめ(CQ206-1. 1,2,3) :

生後早期、非侵襲的呼吸管理を要する早産児に対して、未熟性が強い場合や呼吸障害が強い場合は、NIPPV(Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation)で治療を開始することを提案する。

(弱い推奨、中等度のエビデンスの確実性)

ただし、患者や各施設の状況に合わせて HFNC(High Flow Nasal Cannula)、NCPAP(Nasal Continuous

Positive Airway Pressure)、Bi-level CPAP、NIV-NAVA(Noninvasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist)といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない。

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	JUDGEMENT						
課題の重要性	いいえ	おそらく いいえ	おそらく はい	はい		さまざま	わからない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	わからない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	わからない
エビデンスの確実性	非常に低い	低い	中	高い			該当研究 なし
価値観	重大な不確実性またはばらつきあり	重大な不確実性またはばらつきの可能性あり	おそらく重大な不確実性またはばらつきの可能性なし	重大な不確実性またはばらつきなし			
効果のバランス	対照群が優位	おそらく対照群が優位	介入群と対照群で優劣なし	おそらく介入群が優位	介入群が優位	さまざま	わからない
必要資源	大きなコスト	中程度のコスト	無視できる程度のコストまたは節減	中程度の節減	大きな節減	さまざま	わからない
必要資源に関するエビデンスの確実性	非常に低い	低い	中	高い			該当研究 なし
費用対効果	対照群が優位	おそらく対照群が優位	介入群と対照群で優劣なし	おそらく介入群が優位	介入群が優位	さまざま	該当研究 なし
公平性	低くなる	おそらく低くなる	おそらく影響なし	おそらく高くなる	高くなる	さまざま	わからない
容認性	いいえ	おそらくいいえ	おそらくはい	はい		さまざま	わからない
実行可能性	いいえ	おそらくいいえ	おそらくはい	はい		さまざま	わからない

Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ●	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○

推奨に至った考え方

今回の推奨作成あたって生後早期の早産児に対する NIV-NAVA(Noninvasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist)による管理と NCPAP(nasal continuous positive airway pressure)または NIPPV(noninvasive positive-pressure ventilation)による管理を比較した RCT のみを対象としたシステムティックレビュー (SR) を新規に実施した。結果として生後早期における NIV-NAVA を NCPAP と比較した RCT3 編が得られ、これらを対象として CLD を含む NICU 入院中のアウトカムについてメタ解析を行った。メタ解析の結果、早産児の出生直後の呼吸障害に対する初期治療としての NIV-NAVA について、死亡、CLD、重症 IVH、PDA、気胸といった臨床アウトカムにおいて、いずれも NCPAP に対する優位性は示されなかった。また、いずれのアウトカムにおいても、効果値の 95%信頼区間が広く、サンプルサイズが十分でないことやバイアスリスクの高い研究が含まれていることから、エビデンスの確実性としては非常に低く、今回の検討のみから有効性や安全性について結論付けることは難しい結果であった。以上より、Goel 2020 では一部の短期的な呼吸生理学的アウトカムの改善について NIV-NAVA での有効性が示されたが、今回の SR で注目した臨床的に重要となる中・長期的なアウトカムについては、NCPAP と比較した NIV-NAVA の有効性および安全性に関する科学的根拠が十分ではなかった。よって、他の非侵襲的呼吸療法と比較して NIV-NAVA の使用を推奨または否定する十分なエビデンスは乏しいと判断した。

生後早期の NIV-NAVA vs NCPAP における結論

NIV-NAVA を用いた管理について、NCPAP による管理と比較した有益性や有害性を示す科学的根拠は十分ではない。個々の患者の状態とそれぞれの非侵襲的呼吸療法の特性を考慮して、各施設の治療戦略に従って選択することを提案する。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)

Knowledge gap

- 今回の SR では対象文献が 3 論文と少なく、いずれもサンプルサイズの小さい検討であったことから、十分なサンプルサイズの RCT が必要となる。
- 3 論文のうち 1 論文は対象患者が在胎 28 週から 36 週となっており、CLD などの早産児合併症の発症頻度が比較的少ない対象も含まれており、より未熟な対象での検討が期待される。

- 長期予後や費用対効果に関するアウトカムの評価が乏しく、長期的なフォローアップを含めた質の高いRCTが必要である。

参考文献リスト:

- Goel 2020: Goel D, Oei JL, Smyth J, Schindler T. Diaphragm-triggered non-invasive respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3):Cd012935.
- Minamitani 2024: Minamitani Y, Miyahara N, Saito K, Kanai M, Namba F, Ota E. Noninvasive neurally-adjusted ventilatory assist in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024 Dec;37(1):2415373.
- Lee 2015: Lee J, Kim HS, Jung YH, Shin SH, Choi CW, Kim EK, et al. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants: a randomised phase II crossover trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(6):F507-13.
- Gibu 2017: Gibu CK, Cheng PY, Ward RJ, Castro B, Heldt GP. Feasibility and physiological effects of noninvasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants. *Pediatr Res.* 2017;82(4):650-7.
- Kallio 2019: Kallio M, Mahlman M, Koskela U, Aikio O, Suo-Palosaari M, Pokka T, et al. NIV NAVA versus Nasal CPAP in Premature Infants: A Randomized Clinical Trial. *Neonatology.* 2019;116(4):380-4.
- Yagui 2019: Yagui AC, Meneses J, Zólio BA, Brito GMG, da Silva RJ, Rebello CM. Nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) or noninvasive neurally adjusted ventilatory assist (NIV-NAVA) for preterm infants with respiratory distress after birth: A randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(11):1704-11.
- Lee 2022: Lee J, Parikka V, Oda A, Wallstrom L, Lehtonen L, Soukka H. NIV-NAVA versus NCPAP immediately after birth in premature infants: A randomized controlled trial. *Respir Physiol Neurobiol.* 2022; 302: 103916.

CQ 206-2. Evidence Update CoSTR: 抜管後の非侵襲的呼吸管理のまとめ

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 206-2. Evidence Update CoSTR: 抜管後の非侵襲的呼吸管理のまとめ	1
Contents.....	1
CoSTR title:	1
CoSTR authors and affiliations:.....	1
Version & date:	2
CoSTR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):.....	2
Clinical Question (CQ)	2
PICOT	2
既存の推奨:	5
今回の推奨.....	5
Evidence update CoSTR summary.....	6
今回の推奨（案）再掲	11
エビデンスから推奨へ.....	11
Knowledge gap.....	11
参考文献リスト.....	12

CoSTR title:

早産児に対する抜管後の非侵襲的呼吸管理（まとめ）

CoSTR authors and affiliations:

岩見裕子* 大阪市立総合医療センター 新生児科
猪俣慶 熊本市市民病院 小児科

小久保雅代 長野県立こども病院 新生児科
鴫田雅俊 杏林大学医学部附属病院 小児科
南谷曜平 熊本市民病院 小児科

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

Version 1.0, 2024 年 12 月 17 日更新

CoSTR citation:

日本語：岩見裕子*、猪俣慶、小久保雅代、鴫田雅俊、南谷曜平

早産児に対する抜管後の非侵襲的呼吸管理(まとめ). 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ206-2. 2024 年 11 月.

英語：Hiroko Iwami, Kei Inomata, Masayo Kokubo, Masatoshi Tokita, Yohei Minamitani

. Prevention of chronic lung disease in preterm infants using NIV after extubation. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Guidelines for Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. (CQ206-2) Nov 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

著者のうち鴫田雅俊は、「NAVA ワークショップ実行委員会」のメンバーとして、年に 1～2 回のワークショップ等を企画・開催している。本実行委員会は、過去 3 年間にわたり株式会社フクダ電子より資金的支援を受けている。

Clinical Question (CQ)

抜管後、非侵襲的呼吸管理が必要な早産児に対して、以下の呼吸管理は、通常の Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP)呼吸管理を行うことと比較して、新生児慢性肺疾患などの合併症を減少させるか？

1. High Flow Nasal Cannula(HFNC) 管理
2. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation(NIPPV)(同期 or 非同期)管理
3. Bi-level CPAP 管理
4. Non-Invasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NIV-NAVA) 管理

PICOT

本 CQ のエビデンスは抜管後の非侵襲的呼吸管理について、以下の 3 つの比較から構成されている。

CQ206-2.1 HFNC vs. NCPAP

CQ206-2.2 NIPPV vs. NCPAP

CQ206-2.3 NIV-NAVA vs. NCPAP/NIPPV

ここでは、3つの比較のPICOをそれぞれ別に記載する。

CQ206-2.1 HFNC vs. NCPAP

Population:

一定期間気管内挿管による人工呼吸管理を要し、抜管可能な状態となった在胎 37 週未満の早産児

Intervention:

高流量鼻カニューラ酸素療法(High Flow Nasal Cannula; HFNC)

Comparators:

経鼻的持続陽圧呼吸療法 (Nasal Continuous Positive Airway Pressure; NCPAP)

Outcomes:

NICU からの死亡退院、新生児慢性肺疾患、再挿管、治療失敗、気胸、壊死性腸炎(Necrotizing Enterocolitis; NEC)/ 限局性腸穿孔 (Focal intestinal perforation; FIP)、未熟児網膜症 (Retinopathy of Prematurity; ROP)、重症脳室内出血(severe Intraventricular Hemorrhage; sIVH)、脳室周囲白質軟化症(Periventricular Leukomalacia)、鼻腔損傷

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

ランダム化臨床試験、英語

Definitions, other notes for PICOT:

新生児慢性肺疾患(Chronic Lung Disease(CLD)/ Bronchopulmonary Dysplasia(BPD)):修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。

再挿管：抜管後 7 日以内の再挿管。

治療失敗：各研究の定義に従う。抜管後 7 日以内の治療失敗。(頻回の無呼吸発作、アシドーシス、呼吸サポートの強化など)

重症未熟児網膜症 (severe Retinopathy of Prematurity(ROP)): 国際分類で Stage3 以上

重症脳室内出血 (Severe Intraventricular Hemorrhage (sIVH)): Papile grades III または IV

壊死性腸炎 (Necrotising Enterocolitis (NEC)): Bell 病期分類で 2a 以上

脳室周囲白質軟化症 (Periventricular Leukomalacia (PVL)): 虚血性障害に起因する脳画像上の脳室周囲嚢胞

CQ206-2.2 NIPPV vs. NCPAP

Population:

一定期間気管内挿管・人工呼吸管理を要し、抜管できる状態から、抜管後に非侵襲的呼吸管理を行った早産児(在胎週数 37 週未満で出生)

Intervention:

NIPPV (Bi-level,同調/非同調) を使用した症例

Comparators:

NCPAP を使用した症例

Outcomes :

NICU からの死亡退院、新生児慢性肺疾患、再挿管（抜管後 1 週間以内）、換気モード変更(NIV failure、抜管後 1 週間以内)、気胸、壊死性腸炎(Necrotizing Enterocolitis; NEC)/限局性腸穿孔(Focal intestinal perforation; FIP)、未熟児網膜症(Retinopathy of Prematurity; ROP)、神経発達障害(neurodevelopmental impairment; NDI)

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化比較試験 (RCT) ,言語規制なし

Definitions, other notes for PICOT:

経鼻的持続気道陽圧呼吸（Nasal continuous positive airway pressure : NCPAP）：鼻プロングを介して CPAP を行う。

経鼻的間欠的陽圧換気（Nasal intermittent positive pressure ventilation : NIPPV）：鼻プロングを介して人工呼吸を行う。

二相性持続気道陽圧呼吸（Bi-level continuous positive airway pressure : Bi-level CPAP）：二相性の CPAP。

新生児慢性肺疾患(Chronic Lung Disease(CLD)/ Bronchopulmonary Dysplasia(BPD)):修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。

再挿管(抜管後 7 日以内の再挿管)

壊死性腸炎 (Necrotising Enterocolitis (NEC)): Bell 病期分類で 2a 以上

神経発達障害（neurodevelopmental impairment(NDI): 脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害）

CQ206-2.3 NIV-NAVA vs. NCPAP/NIPPV

Population:

抜管後に非侵襲的呼吸療法を要する在胎 37 週未満の早産児

Intervention:

抜管後の呼吸補助としての NIV-NAVA を用いた非侵襲的呼吸療法

Comparators:

抜管後の呼吸補助としての経鼻的持続陽圧療法（NCPAP）や非侵襲的間欠式陽圧換気（NIPPV）など NIV-NAVA 以外を用いた非侵襲的呼吸療法

Outcomes:

新生児慢性肺疾患（CLD）、重症 CLD、重症脳室内出血（IVH）、壊死性腸炎（NEC）、動脈管開存症（PDA）、未熟児網膜症（ROP）、治療失敗、気胸

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

全てのランダム化比較試験（RCT）を対象とする。

非ランダム化比較試験、クロスオーバー試験、コホート研究、症例対照研究、前後比較試験、症例集積報告、症例報告、会議録や抄録のみの研究、動物実験のみの研究は除外する。英語の抄録がある限り、言語での制約は行わない。

Definitions, other notes for PICOT:

CLD; JEBNeo の定義に従う（修正 36 週時点での酸素投与または圧サポート）

重症 CLD; 修正 36 週時点で FiO₂ 30% 以上の酸素投与または圧サポート

重症 IVH; Papille's classification, Grades III and IV

NEC; Bell's criteria ≥IIa

PDA; treatment（インドメタシンなどの薬物療法や ligation など外科的治療）を要した PDA

ROP; 治療を要したもの、または国際分類 III 期以上

治療失敗; 治療開始後 72 時間以内の再挿管、人工呼吸管理への移行

既存の推奨:

新生児慢性肺疾患の診療指針（改訂 2 版）には、抜管後の非侵襲的呼吸管理の使用に関する記載はなかった。

今回の推奨

抜管後の非侵襲的呼吸管理全体のまとめ(CQ206-2. 1,2,3) :

未熟性や呼吸状態から再挿管リスクが高いと考えられる早産児では、抜管後に NIPPV（Nasal intermittent positive pressure ventilation）または NIV-NAVA（Non-Invasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist）を使用することを提案する。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

ただし、患者や各施設の状況に合わせて High Flow Nasal Cannula（HFNC）、Nasal Continuous Positive Airway Pressure（NCPAP）、Bi-level CPAP といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない。

Evidence update CoSTR summary

CQ206 は抜管後の非侵襲的呼吸管理全般を取り扱った推奨であるが、NIPPV、NIV-NAVA、Bi-level CPAP、HFNC のいずれの呼吸管理がより優れているかについて調べた Network Meta-analysis の報告はない。推奨文 CQ206-2 を作成するにあたり、CQ206-2. 1(HFNC vs. NCPAP), 2(NIPPV vs. NCPAP), 3(NIV-NAVA vs. NCPAP/NIPPV) 、これら 3 つの SR の結果を根拠として採用した。

【HFNC vs. NCPAP】

抜管後、非侵襲的呼吸管理が必要な早産児に対する HFNC の有効性は、2016 年に発表された Cochrane Review (Wilkinson 2016) において SR が行われている。この SR では、抜管後の呼吸サポートとして HFNC を選択した場合、NCPAP を選択した場合と比較して、治療失敗(N=5, n=786, RR 1.21, [95%CI 0.95-1.55])、CLD 発症 (N=5, n=893, RR 0.96,[95%CI 0.78-1.18])、死亡(N=5, n=896, RR 0.77,[95%CI 0.43-1.36])において同等の結果を示し、在胎週数別に評価した Subgroup analysis においても同様に各アウトカムに有意差を認めなかった。鼻腔損傷の発症率は HFNC で低く (N=4, n=645, RR 0.64, [95%CI 0.51-0.79]) 、有用であると報告されていた。ただし同 SR は超早産児を対象とした研究が少なく、さらなる検討が必要だった。

今回ガイドライン作成にあたり、この Wilkinson 2016 のアップデート並びに再解析を行った。追加の文献検索により、3 研究(Yengkhom(2021) 128 症例、Chen(2020)94 症例、Soonsawad(2017)49 症例)、計 271 症例が解析対象に追加された。再解析では、当初予定していた在胎 28 週未満、28 週以上 32 週未満、32 週以上の 3 群に分けたサブグループ解析に加えて、主要アウトカムである死亡、慢性肺疾患、治療失敗、再挿管について超早産児か否か（在胎週数 28 週未満と以上）の 2 群に分けたサブグループ解析も実施した。

結果、死亡(N=8, n=1073, RR 0.80, [95% CI 0.46-1.40];低 CoE) 、新生児慢性肺疾患(N=9, n=1204, RR 1.03, [95%CI 0.84-1.25];低 CoE)、再挿管率(N=8, n=1165, RR 0.87, [95%CI 0.67-1.12]; 中 CoE)、といずれも両群間で有効性に差はなかった。また、それぞれ超早産か否か(データが得られた症例におけるサブグループ解析 $GA < 28wk$ 、 $GA \geq 28wk$)においてもそれぞれのアウトカムに有意差はなく、既存の SR の結果と同様の結果であった。唯一治療失敗率(全体のデータ : N=8, n=1057, RR 1.19, [95% CI 0.96-1.48];中 CoE)に関しては、在胎 <28 週で 1.25[0.94,1.66]、28-32 週 0.96[0.60,1.52]、 ≥ 32 週 1.12[0.57,2.17]と、28 週未満症例において NCPAP の方がより低い傾向だった。在胎週数が小さい場合、HFNC は NCPAP より抜管後の治療強化を要する可能性が示唆された。鼻腔損傷に関しては、Wilkinson 2016 と同様に(N=7, n=916, RR 0.44[95%CI 0.28-0.68];中 CoA)と HFNC 群で少なかった。そのほか、sIVH (N=3, n=271, RR1.06[95%CI0.50-2.23]; 低 CoE)、ROP(N=5, n=614, RR0.90[95%CI 0.61-1.34];低 CoA) と両群間に差はみられなかった。Air leak は (N=7, n=1073, RR0.35[95%CI 0.11-1.08];中 CoA)と HFNC で少なかったがそもそも発症数が極端に少ないため優位性は明らかではない。

Wilkinson 2016 では、NEC 発症 RR0.52[0.24,1.11]と両群間に差はなかったが、今回行った解析では 0.50[0.03,0.88]と NEC 発症率に有意差があった。Wilkinson 2016 に含まれていた研究では NEC/FIP 発症率が<5%と低いのに対して、今回追加された Chen2020 研究において HFNC 群 5/48 (10.4%) vs NCPAP 群 13/46 (28%) と抜き出て NEC/FIP 発症率が高く、特に NCPAP 群において発症率が非常に高かった。この研究を解析に加えたことが、結果に大きく影響したと考えられた。Chen2020 は、NEC の診断基準が曖昧でバイアスリスクも高い研究であったため、Chen を除いた感度分析を実施すると、N=7, n=1017, RR0.59[0.29-1.19]と有意差は消失しており、今回統合した全体の結果は信頼できないと考え NEC に対する有効性については推奨には反映させなかった。

全体として、Wilkinson 2016 と同様、今回のアップデートの結果を元に、再挿管を防ぐために抜管後の呼吸サポートとして HFNC よりも NCPAP を選択するべきであるとは断言できない。未熟性が高いほど治療強化を要する傾向があったことから、肺の成熟度が不十分、呼吸状態が不安定な症例には NCPAP を選択し、肺が十分に成熟した状態で抜管する、ある程度呼吸状態が安定しているといった症例は鼻腔損傷を予防する目的で HFNC を選択する、などの使い分けを検討することは有用であると考えられた。

HFNC vs NCPAP における結論：抜管後に呼吸補助を要する早産児に対して、HFNC と NCPAP いずれかを推奨する科学的根拠は乏しく、抜管時の各症例の状態を鑑みて施設の判断に委ねられる。(弱い推奨、低いエビデンスの確実性) ただし、HFNC は鼻腔損傷発症が少ないため、抜管時の呼吸状態が比較的安定している場合、使用することを提案する。(弱い推奨、中等度エビデンスの確実性)

CQ206-2.2【NIPPV や Bi-levelCPAP と NCPAP との比較】

早産児の抜管後の非侵襲的呼吸管理における NIPPV と NCPAP の比較に関しては、2023 年に Lemyre らによって行われた Cochrane Database of Systematic Review に収載された SR (Lemyre 2023) が報告されたためそちらを用いた。

Lemyre 2023 では 19 の RCT、2738 人が解析の対象となった。抜管後の非侵襲的呼吸管理として NIPPV を選択した場合、NCPAP を選択した場合と比較して、抜管後の呼吸不全(呼吸状態悪化/治療強化) (N=19, n=2738, RR 0.75, [95%CI 0.67-0.84]; 中 CoE)、再挿管 (N=17, n=2608, RR 0.78, [95%CI 0.70-0.87]; 中等度 CoE)、air leak (N=13, n=2404, RR 0.57, [95%CI 0.37-0.87]; 低 CoE) の割合を減らした。しかし、CLD (N=9, n=2001, RR 0.93, [95%CI 0.84-1.05]; 中 CoE) や死亡率 (N=11, n=2258, RR 0.81, [95%CI 0.61-1.07]; 低 CoE) については差を認めなかった。また、在胎 28 週未満でのサブグループ解析では、NIPPV の選択により抜管後の呼吸不全のリスク、再挿管が減少した。また、NIPPV の安全性については、上述のように air leak は減少し、消化管穿孔や NEC に関しては統計学的有意差を認めなかった。

以上の結果を踏まえて『抜管後に呼吸補助を要する早産児に対して、抜管後の再挿管や気胸を予防するには NIPPV を選択することを提案する』とした。しかし、今回の SR に含まれた研究は盲検化が困難であ

ったこと、結果のばらつきがみられたことなどよりエビデンスの確実性は『低いエビデンスの確実性』とした。

NIPPV には自発呼吸と呼吸を同期させる同期式と非同期式がある。これらについては、どちらも抜管後の呼吸不全 (同期式: N=5, n=272, RR0.25, [95%CI 0.15-0.41]; 中 CoE、非同期式: N=13, n=1621, RR0.79, [95%CI 0.68-0.93]; 低 CoE) と再挿管 (同期式: N=5, n=272, RR0.33, [95%CI 0.19-0.57]; 中 CoE、非同期式: N=12, n=1561, RR0.83, [95%CI 0.71-0.97]; 中 CoE) を減らす結果であった。同期式の NIPPV は CLD を減らす可能性はあるが (CLD 同期式: N=3, n=181, RR0.64, [95%CI 0.44-0.85]; 中 CoE、非同期式: N=5, n=1046, RR0.91, [95%CI 0.78-1.95]; 低 CoE)、今回の SR ではサンプル数が少ないため、推奨には入れなかった。

また、デバイス毎のサブグループ解析では、人工呼吸器を用いた NIPPV のみを対象とした研究では NCPAP と比較して抜管後の呼吸不全を減らす (N=14, n=1057, RR0.49, [95%CI 0.40-0.62]; 低 CoE)、Bi-level CPAP のみを対象とした研究や混合 (人工呼吸器による NIPPV と Bi-level CPAP 両方を対象に含む) の研究の場合には、統計学的有意差を認めなかった。この結果から『Bi-level CPAP について NCPAP と比較した有効性は不明であり、その選択は各施設の判断に委ねられる』とした。人工呼吸器を用いた NIPPV を用いた研究を対象とした解析では死亡率の減少が示されたが、採用された 6 文献のうち 1 文献のみ NCPAP 群で死亡率が高く、これが結果に有意差生じた理由と考えられた。そのため、この結果は十分な信頼できるものではないと判断し、今回の推奨を考えるにあたっての根拠からは除外した。

最後に、今回の SR では抜管後に NCPAP で管理を開始し、呼吸状態が悪化して、呼吸サポートを変更したデータは解析していないため、『NCPAP を開始後に呼吸状態の悪化から Bi-level CPAP を含む NIPPV に変更することの効果は現時点では科学的根拠がなく、その選択は各施設の判断に委ねられる』とした。

NIPPV / Bi-levelCPAP vs NCPAP における結論

抜管後に呼吸補助を要する早産児に対して、抜管後の再挿管や気胸を予防するには NIPPV を選択することを提案する。(弱い推奨、低い CoE)

Bi-level CPAP について NCPAP と比較した有効性は不明であり、その選択は各施設の判断に委ねられる。(弱い推奨、非常に低い CoE)

また、NCPAP を開始後に呼吸状態の悪化から Bi-level CPAP を含む NIPPV に変更することの効果は現時点では科学的根拠がなく、その選択は各施設の判断に委ねられる。

CQ206-2.3【NIV-NAVA と NCPAP, NIPPV との比較】

抜管後、非侵襲的呼吸管理が必要な早産児に対する NIV-NAVA の有効性については、2016 年に発表された Cochrane Review (Goel 2020) において SR が行われている。しかし、この SR では、2 編のランダム化クロスオーバー試験 のみが解析の対象となっており、他の非侵襲的呼吸療法と比較して使用中の最大吸入酸素濃度が有意に低かったが (研究数 N=1、対象患者数 n=8、MD -4.29 [95%信頼区間 (CI)

–5.47, –3.11])、挿管下の人工呼吸管理を要した治療失敗数には差がないという結果であった。今回の推奨作成にあたり、長期的なアウトカムについて検討するため新規に SR を行った。

今回行った SR では RCT（クロスオーバーデザインを除く）を対象として文献検索を行い、2 本の研究（96 症例）が解析の対象となった。メタ解析の結果、抜管後に非侵襲的呼吸療法を要する早産児に対して NIV-NAVA を選択することにより、CLD、重症 IVH (N=2, n=96, RR1.67, [95%CI 0.42-6.60]; 低 CoA)や NEC (N=2, n=96, RR1.67, [95%CI 0.23-12.00]; 低 CoA)、PDA(N=2, n=96, RR0.87, [95%CI 0.66-1.14]; 低 CoE)、気胸(N=1, n=26, RR0.33, [95%CI 0.01-7.50]; 低 CoA)などの重大なアウトカムを改善させるという科学的根拠は示されなかった。しかし、NIV-NAVA 群において治療失敗による再挿管が有意に少なく (N=2, n=96, RR0.29, [95%CI 0.10-0.81]; 低 CoA)、他の非侵襲的呼吸療法と比較して再挿管率を低下させる可能性が示された。また、対象患者の在胎週数に関する詳細な情報が得られなかったことや、対象となった論文数が少なかったことから在胎週数や対照群のデバイスの違い (NCPAP vs NIPPV) によるサブグループ解析は実施できなかった。

対象となった RCT は 2 論文のみでいずれもサンプルサイズの小さいもので、効果値の 95%信頼区間が広がった。また、異なる非侵襲的呼吸療法を比較するという研究の特性から、介入の盲検化が困難であり、必然的にバイアスリスクの評価は高いものとなった。結果として、いずれのアウトカムにおいても、エビデンスの確実性としては「低」～「非常に低」という判定した。

以上より、今回の SR で抜管後の早産児に対する NIV-NAVA は、CLD や気胸、NEC などの早産児合併症に対する有効性は示されなかったものの、治療失敗による再挿管を軽減させる可能性が示唆された。エビデンスの確実性としては低いことを考慮して、「再挿管を予防する目的で NIV-NAVA を使用することを提案する。（弱い推奨、低い CoE）ただし、他の非侵襲的呼吸療法の使用を否定するものではなく、施設毎の人工呼吸器の保有状況に応じて治療法を選択する。」という結論の提案に至った。

抜管後の NIV-NAVA vs NCPAP, NIPPV における結論

再挿管を予防する目的で NIV-NAVA を使用することを提案する。（弱い推奨、低い CoE）

ただし、他の非侵襲的呼吸療法の使用を否定するものではなく、施設毎の人工呼吸器の保有状況に応じて治療法を選択する。

CQ206-2 【抜管後の非侵襲的呼吸管理のまとめ(CQ206-2. 1,2,3 3つの CoSTR 結果のまとめ)】

上記のような 3 つの比較の結果を踏まえて、下記のような経過で今回の推奨文作成に至った。

抜管後の非侵襲的呼吸管理として、HFNC は NCPAP よりも鼻腔損傷は減らすが各主要アウトカムでの優位性は認めず、逆に NIPPV や NIV-NAVA は NCPAP と比べて、抜管後の呼吸不全のリスク、再挿管、air leak の割合を有意に減らした。Bi-levelCPAP と NCPAP を比較した場合はいずれのアウトカムの結果も有意差を認めていない。CLD や死亡など早産児合併症発症に関しては全て NCPAP とその他の NIV との比較で有意差を認めなかった。

以上から、『抜管後の非侵襲的呼吸管理としては、NIPPV や NIV-NAVA の使用を提案する。』しかし、主要アウトカムに有意差がなく、また、HFNC の方が鼻腔損傷のリスクが少ないことから、未熟性が強くなく呼吸障害が軽度の児に対して HFNC は有用と考えられる。各施設の保持しているデバイスの差も鑑みて、これら全ての要素より、『患者や各施設の状況に合わせて HFNC、NCPAP、Bi-levelCPAP といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない』と提案することにした。

今回の推奨再掲

CQ206-2 抜管後の非侵襲的呼吸管理全体のまとめ(CQ206-2. 1,2,3)

未熟性や呼吸状態から再挿管リスクが高いと考えられる早産児では、抜管後に NIPPV(Nasal intermittent positive pressure ventilation)または NIV-NAVA(Non-Invasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist)を使用することを提案する。(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

ただし、患者や各施設の状況に合わせて High Flow Nasal Cannula (HFNC)、Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP)、Bi-level CPAP といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない。

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

各々の比較についての Summary of judgement は、それぞれの CoSTR を参照

推奨へ至った考え方

CQ206-2.1,2,3 の 3 つ比較を踏まえたまとめ

抜管後の非侵襲的呼吸管理について、NIPPV、NIV-NAVA、BilevelCPAP、HFNC のどの呼吸管理がより優れているかについて調べた Network Meta-analysis は存在しない。そのため、CQ206-2.1-3、これら 3 つの比較の結果を元に考える必要がある。

抜管後の非侵襲的呼吸管理として、HFNC は NCPAP よりも鼻腔損傷は減らす各主要アウトカムでの優位性は認めず、逆に NIPPV や NIV-NAVA は NCPAP と比べて、抜管後の呼吸不全のリスク、再挿管、air leak の割合を有意に減らした。Bi-levelCPAP と NCPAP を比較した場合はいずれのアウトカムの結果も有意差を認めていない。CLD や死亡など早産児合併症発症に関しては全て NCPAP とその他の NIV との比較で有意差を認めなかった。

以上から、『抜管後の非侵襲的呼吸管理としては、NIPPV や NIV-NAVA の使用を提案する。』しかし、主要アウトカムに有意差がなく、また、HFNC の方が鼻腔損傷のリスクが少ないことから、未熟性が強くなく呼吸障害が軽度の児に対して HFNC は有用と考えられる。各施設の保持しているデバイスの差も鑑みて、これら全ての要素より、『患者や各施設の状況に合わせて HFNC、NCPAP、Bi-levelCPAP といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない』、と提案する。

Knowledge gap

・本 SR では HFNC と NCPAP を比較した研究を統合したが、実際は NIPPV、NIV-NAVA、Bi-levelCPAP 等様々な種類のサポートがある。今回、CQ206-2 として各々と NCPAP との比較検討を実施したため推奨として明確な答えを出すことは難しく、今後は全体を統合する Network Meta-analysis 等の検討が必要である。

- ・長期予後として、神経発達障害についてはアウトカムを評価したものがなかった。

参考文献リスト

- ・Wilkinson 2016: Wilkinson D, Andersen C, Manley BJ, et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2)
- ・Soonsawad 2017: Soonsawad S, Swatesutipun B, et al. Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula for Prevention of Extubation Failure in Preterm Infants. *Indian J Pediatr.* 2017;84(4)
- ・Chen 2020: Chen J, Lin Y, Chen Y, et al. The Comparison of HHHFNC and NCPAP in Extremely Low-Birth-Weight Preterm Infants After Extubation: A Single-Center Randomized Controlled Trial. *Front Pediatr.* 2020;8:250
- ・Yengkhom 2020: Yengkhom R, Suryawanshi P, Deshpande S, et al. Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula vs. Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Post-extubation Respiratory Support in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Trop Pediatr.* 2020;67(1)
- ・Lemyre 2023 : Lemyre B, Deguise MO, Benson P, Kirpalani H, Paoli AGD, Davis PG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2023(7).
- ・Victor 2016 : Victor S, Roberts SA, Mitchell S, Aziz H, Lavender T, Extubate Trial Group. Biphasic positive airway pressure or continuous positive airway pressure: a randomized trial. *Pediatrics.* 2016;138(2)
- ・Goel D, Oei JL, Smyth J, Schindler T. Diaphragm-triggered non-invasive respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3):Cd012935.
- ・Lee J, Kim HS, Jung YH, Shin SH, Choi CW, Kim EK, et al. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants: a randomised phase II crossover trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(6):F507-13.
- ・Gibu CK, Cheng PY, Ward RJ, Castro B, Heldt GP. Feasibility and physiological effects of noninvasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants. *Pediatr Res.* 2017;82(4):650-7.
- ・Makker K, Cortez J, Jha K, Shah S, Nandula P, Lowrie D, et al. Comparison of extubation success using noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) versus noninvasive neurally adjusted ventilatory assist (NI-NAVA). *J Perinatol.* 2020;40(8):1202-10.
- ・Shin SH, Shin SH, Kim SH, Song IG, Jung YH, Kim EK, et al. Noninvasive Neurally Adjusted Ventilation in Postextubation Stabilization of Preterm Infants: A Randomized Controlled Study. *J Pediatr.* 2022;247:53-9.e1.

CQ 206-2.1 Evidence Update CoSTR: 抜管後の非侵襲的呼吸管理 (HFNC vs. NCPAP)

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

Contents	1
CoSTR title:	1
CoSTR authors and affiliations:	2
Version & date:	2
CoSTR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical Question (CQ)	2
PICOT	2
既存の推奨:	3
今回の推奨	4
Evidence update CoSTR summary	4
既存の SR に関して (HFNC vs. NCPAP)	6
今回の Update 追加論文に関して	8
追加文献を加えた Grade EP table	23
今回の推奨再掲	28
エビデンスから推奨へ	28
Knowledge gap	29
参考文献リスト	30

CoSTR title:

早産児に対する抜管後の非侵襲的呼吸管理(HFNC vs. nCPAP)

CoSTR authors and affiliations:

岩見裕子* 大阪市立総合医療センター 新生児科

猪俣慶 熊本市民病院 小児科

小久保雅代 長野こども病院 新生児科

鵜田雅俊 杏林大学医学部付属病院 小児科

南谷曜平 熊本市民病院 小児科

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

Version 1.0, 2024 年 8 月 23 日更新

CoSTR citation:

日本語：岩見裕子*、猪俣慶、小久保雅代、鵜田雅俊、南谷曜平

早産児に対する、抜管後の非侵襲的呼吸管理(HFNC vs. NCPAP). 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ206-2.1. 2024 年 11 月.

英語：Hiroko Iwami, Kei Inomata, Masayo Kokubo, Masatoshi Tokita, Yohei Minamitani

. Prevention of chronic lung disease in preterm infants using NIV after extubation (HFNC vs. NCPAP). Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Guidelines for Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. (CQ206-2.1) Nov 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (CQ)

抜管後、非侵襲的呼吸管理が必要な早産児に対して、High Flow Nasal Cannula(HFNC) 管理を行うことは、通常の Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP)呼吸管理を行うことと比較して、新生児慢性肺疾患などの合併症を減少させるか？

PICOT

Population:

一定期間気管内挿管による人工呼吸管理を要し、抜管可能な状態となった在胎 37 週未満の早産児

Intervention:

高流量鼻カニュー酸素療法(High Flow Nasal Cannula; HFNC)

Comparators:

経鼻的持続陽圧呼吸療法 (Nasal Continuous Positive Airway Pressure; NCPAP)

Outcomes:

NICU からの死亡退院、新生児慢性肺疾患、再挿管、治療失敗、気胸、壊死性腸炎(Necrotizing Enterocolitis; NEC)/ 限局性腸穿孔 (Focal intestinal perforation; FIP)、未熟児網膜症 (Retinopathy of Prematurity; ROP)、重症脳室内出血(severe Intraventricular Hemorrhage; sIVH)、脳室周囲白質軟化症(Periventricular Leukomalacia; PVL)、鼻腔損傷

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

ランダム化臨床試験、英語

Definitions, other notes for PICOT:

新生児慢性肺疾患(Chronic Lung Disease(CLD)/ Bronchopulmonary Dysplasia(BPD)):修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。

再挿管：抜管後 7 日以内の再挿管。

治療失敗：各研究の定義に従う。抜管後 7 日以内の治療失敗。(頻回の無呼吸発作、アシドーシス、呼吸サポートの強化など)

重症未熟児網膜症 (severe ROP): 国際分類で Stage3 以上

重症脳室内出血 (sIVH): Papile grades III または IV

壊死性腸炎 (NEC): Bell 病期分類で 2a 以上

脳室周囲白質軟化症 (PVL): 虚血性障害に起因する脳画像上の脳室周囲嚢胞

既存の推奨:

新生児慢性肺疾患の診療指針（改訂 2 版）には、抜管後の非侵襲的呼吸管理の使用に関する記載はなかった。

今回の推奨

抜管後の非侵襲的呼吸管理全体のまとめ(CQ206-2. 1,2,3) :

未熟性や呼吸状態から再挿管リスクが高いと考えられる早産児では、抜管後に NIPPV (Nasal intermittent positive pressure ventilation) または NIV-NAVA (Non-Invasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist) を使用することを提案する。 (弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

ただし、患者や各施設の状況に合わせて High Flow Nasal Cannula (HFNC)、Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP)、Bi-level CPAP といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない。

Evidence update CoSTR summary

CQ206 は抜管後の非侵襲的呼吸管理全般を取り扱った推奨であるが、NIPPV、NIV-NAVA、Bi-level CPAP、HFNC のいずれの呼吸管理がより優れているかについて調べた Network Meta-analysis の報告はない。推奨文 CQ206-2 を作成するにあたり、CQ206-2. 1(HFNC vs. NCPAP)、2(NIPPV vs. NCPAP)、3(NIV-NAVA vs. NCPAP/NIPPV)、これら 3 つの SR の結果を根拠として採用した。本 CoSTR は、これらのうち HFNC に関する既存 SR およびそのアップデート解析の結果(CQ206-2.1:HFNC vs. NCPAP)を主要な部分として構成した。

抜管後、非侵襲的呼吸管理が必要な早産児に対する HFNC の有効性については、2016 年に発表された Cochrane Review (Wilkinson 2016) において SR が行われている。この SR では、抜管後の呼吸サポートの選択として HFNC と NCPAP を比較しており、治療失敗(N=5, n=786, RR 1.21, [95%CI 0.95-1.55])、CLD 発症 (N=5, n=893, RR 0.96,[95%CI 0.78-1.18])、死亡(N=5, n=896, RR 0.77,[95%CI 0.43-1.36])において両管理に差を認めず、在胎週数別に評価したサブグループ解析においても同様に各アウトカムに有意差を認めなかった。鼻腔損傷の発症率は HFNC で低く(N=4, n=645, RR 0.64, [95%CI 0.51-0.79])、有用であると報告されていた。ただし同 SR は超早産児を対象とした研究が少なく、さらなる検討が必要と考えられた。

今回ガイドライン作成にあたり、この Wilkinson 2016 のアップデート並びに再解析を行った。追加の文献検索により、3 研究(Yengkhom(2021) 128 症例、Chen(2020)94 症例、Soonsawad(2017)49 症例)、計 271 症例が解析対象に追加された。再解析では、当初予定していた在胎 28 週未満、28 週以上 32 週未満、32 週以上の 3 群に分けたサブグループ解析に加えて、主要アウトカムである死亡、新生児慢性肺疾患、治療失敗、再挿管について超早産児か否か(在胎週数 28 週未満と以上)の 2 群に分けたサブグループ解析も実施した。

新たな 3 研究を追加した対象患者全体の解析では、死亡(N=8, n=1073, RR 0.80, [95% CI 0.46-1.40];低 CoE)、新生児慢性肺疾患(N=9, n=1204, RR 1.03, [95%CI 0.84-1.25];低 CoE)、再挿管率

(N=8, n=1165, RR 0.87, [95%CI 0.67-1.12]; 中 CoE)のいずれにおいても両群間で有効性に差はなかった。また、超早産か否か(データが得られた症例における GA<28wk、GA≥28wk)のサブグループ解析においてもそれぞれのアウトカムに有意差はなく、全体解析と同様の結果であった。唯一治療失敗率(全体のデータ : N=8, n=1057, RR 1.19, [95% CI 0.96-1.48]; 中 CoE)に関しては、在胎<28週で 1.25[0.94,1.66]、28-32週 0.96[0.60,1.52]、≥32週 1.12[0.57,2.17]と、28週未満症例において NCPAPの方がより低い傾向があった。超早産児において HFNC は NCPAP と比較して抜管後の治療強化を要する可能性が示唆された。鼻腔損傷に関しては、Wilkinson 2016 と同様に(N=7, n=916, RR 0.44[95%CI 0.28-0.68]; 中 CoA)と HFNC 群で少なかった。そのほか、sIVH (N=3, n=271, RR1.06[95%CI0.50-2.23]; 低 CoE)、ROP(N=5, n=614, RR0.90[95%CI 0.61-1.34]; 低 CoA)において両群間に差はみられなかった。Air leak は(N=7, n=1073, RR0.35[95%CI 0.11-1.08]; 中 CoA)と HFNC で少なかったが、そもそも発症数が極端に少ないため優位性が明らかとは言えないと考えた。Wilkinson 2016 では、NEC 発症 RR0.52[0.24,1.11]と両群間に差はなかったが、今回行ったアップデートの解析では 0.50[0.03,0.88]と HFNC 群において NEC 発症率が有意に低かった。Wilkinson 2016 に含まれていた研究では NEC/FIP 発症率が 5%未満と低いものに対して、今回追加された Chen2020 は HFNC 群 5/48 (10.4%) vs NCPAP 群 13/46 (28%) と抜き出た NEC/FIP 発症率が高く、特に NCPAP 群において発症率が非常に高かった。この研究を解析に加えたことが、結果に大きく影響したと考えられた。Chen2020 は、NEC の診断基準が曖昧でバイアスリスクも高い研究であったため、Chen を除いた感度分析を実施すると、N=7, n=1017, RR0.59[0.29-1.19]と有意差は消失しており、Chen2020 を含む全体の結果は信頼できないと考え NEC に対する有効性については推奨には反映させなかった。

全体として、Wilkinson 2016 と同様、今回のアップデート解析の結果を元に、再挿管を防ぐために抜管後の呼吸サポートとして HFNC の NCPAP いずれかを選択するべきであるとは断言できない。未熟性が高いほど治療強化を要する傾向があったことから、肺の成熟度が不十分な症例や呼吸状態が不安定な症例には NCPAP を選択し、肺が十分に成熟した状態で抜管する、ある程度呼吸状態が安定しているといった症例は鼻腔損傷を予防する目的で HFNC を選択する、などの使い分けを検討することは有用であると考えられた。

抜管後の HFNC vs NCPAP における結論：抜管後に呼吸補助を要する早産児に対して、HFNC と NCPAP いずれかを推奨する科学的根拠は乏しく、抜管時の各症例の状態を鑑みて施設の判断に委ねられる。(弱い推奨、低いエビデンスの確実性) ただし、HFNC は鼻腔損傷発症が少ないため、抜管時の呼吸状態が比較的安定している場合、使用することを提案する。(弱い推奨、中等度エビデンスの確実性)

既存の SR に関して (HFNC vs. NCPAP)

既存の SR の Citation

Authors. : Dominic Wilkinson, Chad Andersen, Colm PF O'Donnell, Antonio G De Paoli, Brett J Manley

Title. : High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants

Journal name. : Cochrane Database Syst Rev.

Year : 2016

Volume(Issue)/Pages. : 2(2) (Wilkinson 2017)

既存の SR の要約

背景 : HFNC は薄く小さい 2 孔型のチューブを利用して酸素/または酸素と空気との混合ガスを 1L/分以上の流量で供給し、早産児の非侵襲的呼吸サポートとして使用されることが多くなっている。

目的 : 早産児の呼吸サポートとして HFNC とそのほかの非侵襲的呼吸管理を比較し、安全性、有効性を検証する。

方法 : Cochrane Neonatal Review Group の標準的な検索戦略を用いて 1966 年から 2016 年 1 月 1 日までの期間において MEDLINE(PubMed)、EMBASE、CINAHL の各データベースを検索した。また、臨床試験データベースや会議録、検索した論文の参考文献リストを用いて無作為化試験と準無作為化試験を検索した。早産児の生後早期または抜管後呼吸サポートとして HFNC と他の非侵襲的呼吸サポートを比較した無作為化試験または準無作為化試験を対象としてデータを抽出、解析、検証した。結果は平均差 (MD)、標準化平均差 (SMD)、リスク比 (RR) と 95%信頼区間 (CI) で表し、GRADE アプローチを使用してエビデンスの確実性を評価した。

結果 : 6 研究、934 症例が対象となり、HFNC と CPAP の比較では、主要アウトカムに有意差は認めなかった。死亡 (研究=5, N=896, RR 0.77, [95%CI 0.43-1.36])、CLD (研究=5, N=893, RR 0.96, [95%CI 0.78-1.18])、治療失敗 (研究=5, N=786, RR 1.21, [95%CI 0.95-1.55])、再挿管 (研究=6, N=934, RR 0.91, [95%CI 0.68-1.20])。HFNC 群で鼻腔損傷は減少した (研究=4, N=645, RR 0.64, [95%CI 0.51-0.79]; RD -0.14, [95%CI -0.20--0.08])。気胸発症率は HFNC 群で少し減少が見られた (研究 5, N=896, RR 0.35, [95%CI 0.11-1.06]; RD -0.02, [95%CI -0.03--0.00])。在胎週数別に評価した Subgroup analysis においても各主要アウトカムに有意差なし。

結論：早産児の抜管後の呼吸サポートとして、HFNC は、鼻腔損傷を減少させ、気胸のリスクも減少させる可能性がある。今後、超早産児を対象する、そして HFNC とそのほかの非侵襲的呼吸サポートを比較する十分な検出力をもったさらなる無作為化試験が必要である。

既存の SR の AMST AR 2 評価結果

1	PICO の要素	YES
2	方法の明示	Partial YES
3	選択基準	YES
4	網羅的文献検索	PY
5	研究選択	YES
6	データ抽出	YES
7	除外研究	YES
8	研究の詳細の記述	Partial YES
9	ここの研究のバイアスリスク評価 RCT	YES
10	資金源	YES
11	メタ分析手法 RCT	YES
12	メタ分析バイアスリスク評価	YES
13	結果解釈バイアスリスク考慮	YES
14	異質性	YES
15	出版バイアス	YES
16	利益相反	YES

AMSTAR 2 では 15 項目中 0 項目が「No」、重要項目 7 項目では「No」の結果はなかった。

既存の SR の PICOT

Population:

一定期間人工呼吸管理と受けた在胎 37 週未満の早産児

Intervention:

HFNC (>1L/分)

Comparators:

そのほかの非侵襲的呼吸サポート

Outcomes:

主要アウトカム

NICU 入院中の死亡、CLD

副次アウトカム

治療失敗、再挿管、air leak、鼻腔損傷、敗血症、NEC/FIP、ROP、挿管管理期間、非侵襲的呼吸管理期間、入院期間、体重増加、経腸栄養確立期間

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

ランダム化臨床試験

文献検索期間・検索日

対象データベース：CENTRAL、MEDLINE、CINAHL、CENTRAL

検索日：2016 年 1 月 1 日

既存の SR の結果

今回の EvUp Sheet では、本 SR の結果に新たに対象となった研究を加えて解析を行い、まとめて結果を提示する。

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

1. (oxygen OR positive pressure) AND (nasal cannula* OR nasal prong)
2. ((infant, newborn[MeSH] OR newborn OR neonate OR neonatal OR premature OR low birth weight OR VLBW OR LBW or infan* or neonat*) AND (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR Clinical Trial[ptyp] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))
3. (#1) OR (high flow nasal)
4. (#3) AND (#2)
5. (#3) AND (#2) from 2016/01/02-2022/09/30

検索データベース:

PubMed – MEDLINE

検索期間・検索日:

2016 年 1 月 2 日–2022 年 9 月 30 日

対象論文条件:

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

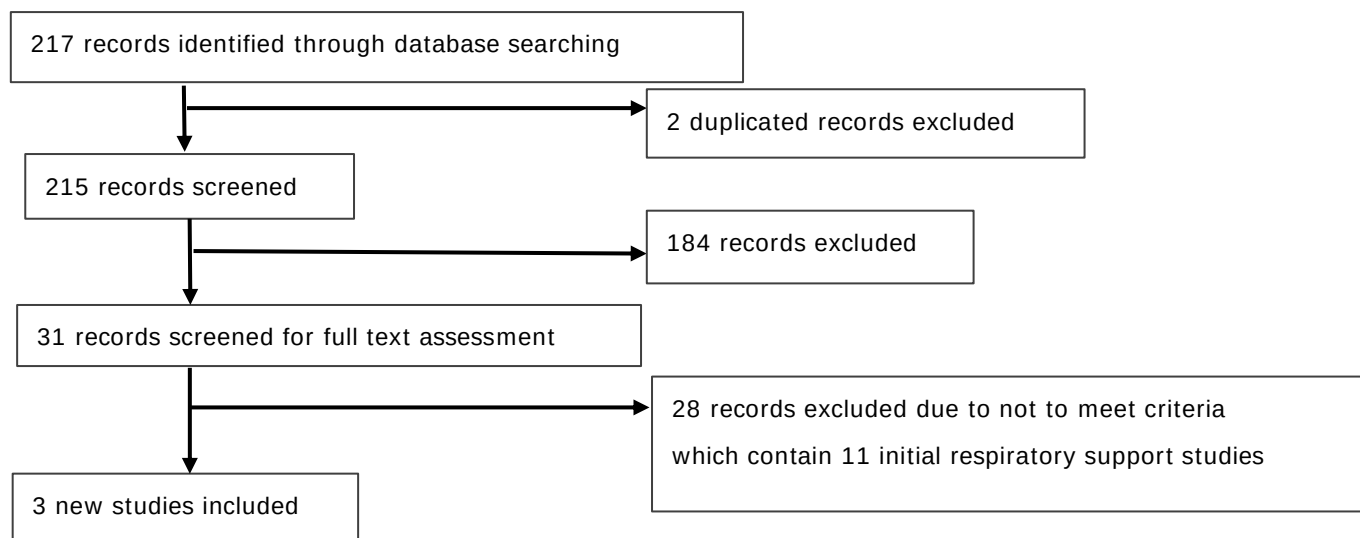
検索式ヒット数 : 215

1 次スクリーニング : 31

2 次スクリーニング : 3

最終的に 3 本の新たな研究を解析に追加した

(1 次スクリーニングから除外した内 11 論文は抜管後ではなく初期治療についての研究)



対象研究のまとめ

今回のアップデートで新たに追加した研究のまとめ

ランダム化比較試験(RCT)

研究 I D	研究デザイン 対象者数 セッティング	対象者	介入／対照 (各群 患者数)	アウトカム毎の結果 (Absolute Event Rates, P value; OR or RR; & 95% CI)	まとめと注釈（研究の limitation）
Soonsawad S Indian J Pediatr. 2017	RCT N=49 Single center in Thailand (tertiary NICU)	早産児 GA<32wkGA, BW<1500g	介入群: HFNC (N=24) 対照群: NCPAP (N=25)	CLD: 10/24(40%) vs. 12/25(48%) RR 0.87 [95%CI 0.46-1.62] 治療失敗: 8/24(33%) vs. 6/25(24%) [GA<28wk 6/14(43%) vs. 4/15(27%) RR 1.61 [95%CI 0.57-4.52] GA≥28wk 2/10(20%) vs. 2/10(20%)] RR 1.00 [95%CI 0.17-5.77] 再挿管: 2/24(8.3%) vs. 2/25(8%) RR 1.04 [95%CI 0.16-6.81] NEC: 2/24(8.3%) vs. 2/25(8%) RR 1.04 [95%CI 0.16-6.81] ROP: 4/24(16%) vs. 7/25(28%) RR 0.60 [95%CI 0.20-1.78] sIVH: 2/24(8.3%) vs. 1/25(4%) RR 2.08 [95%CI 0.20-21.5] 鼻腔損傷: 4/24(16.7%) vs. 11/25(44%) RR 0.38 [95%CI 0.14-1.03]	CLD、死亡、治療失敗や 再挿管だけでなく、ほか 新生児合併症 NEC/FIP、 ROP、sIVH、ほぼ全項目 において治療群間で有意 差なし。 治療失敗率は、在胎 28 週未満のサブグループ解 析でも結果は変わらず。 相対的に長期挿管管理を 要し得る在胎 25 週以下 の症例はほとんどなし。 (HFNC 群に至っては症 例なし) 唯一、鼻腔損傷は nCPAP 群と比較して有 意に HFNC 群で少なかっ た。

Chen J Front Pediatr. 2020	RCT N=94 Single center in China (tertiary NICU)	早産児 GA<32wkGA, BW<1000g	介入群: HFNC (N=48) 対照群: NCPAP (N=46)	CLD: 16/48(33%) vs. 15/46(33%) RR 1.02 [95%CI 0.57-1.82] 治療失敗/再挿管: 11/48(23%) vs. 11/46(24%) RR 0.96 [95%CI 0.46-1.99] NEC: 5/48(10%) vs. 13/46(28%) RR 0.37 [95%CI 0.14-0.95] ROP: 17/48(35%) vs. 18/46(39%) RR 0.91 [95%CI 0.54-1.53] sIVH: 7/48(15%) vs. 7/46(15%) RR 0.96 [95%CI 0.36-2.52] 鼻腔損傷: 3/48(6.3%) vs. 17/46(37%) RR 0.17 [95%CI 0.05-0.54]	主要アウトカムである CLD、死亡、治療失敗や 再挿管だけでなく、 ROP、sIVH も治療群間 で有意差なし。 ただし NEC/FIP、鼻腔損 傷は nCPAP 群と比較し て有意に HFNC 群で少な かった。 アウトカムの診断基準の 記載が不十分で曖昧だっ た。 NEC の発症率がほかの研 究と比較して異常に高い がそれについての考察が 不十分。
Yengkhom R J Trop Pediatr. 2020	RCT N=128 Single center in India (tertiary NICU)	早産児 GA<37wkGA, ≥28wkGA	介入群: HFNC (N=63) 対照群: NCPAP (N=65)	CLD: 13/63(21%) vs. 10/65(15%) RR 1.34 [95%CI 0.63-2.83] 死亡: 3/63(40%) vs. 4/65(48%) RR 1.34 [95%CI 0.63-2.83] 治療失敗: 14/63(22%) vs. 12/65(19%) [GA28-32wk 10/32(43%) vs. 7/32(27%) RR 1.43 [95%CI 0.62-3.28] GA>32wk 4/31(20%) vs. 5/33(20%) RR 0.85 [95%CI 0.25-2.88]] 再挿管: 12/63(19%) vs. 10/65(15%) RR 1.24 [95%CI 0.58-2.66] NEC: 2/63(3.2%) vs. 2/65(3.1%) RR 1.03 [95%CI 0.15-7.10] ROP: 5/65(7.9%) vs. 3/65(4.6%) RR 1.72 [95%CI 0.43-6.90] sIVH: 4/63(6.3%) vs. 4/65(6.2%) RR 1.03 [95%CI 0.27-3.95] 鼻腔損傷: 4/63(6.3%) vs. 14/65(22%) RR 0.29 [95%CI 0.10-0.85]	CLD、死亡、治療失敗や 再挿管だけでなく、ほか 新生児合併症 NEC/FIP、 ROP、sIVH、ほぼ全項目 において治療群間で有意 差なし。 治療失敗率は、在胎 28- 32 週のサブグループ解 析でも結果は変わらず。 唯一、鼻腔損傷は nCPAP 群と比較して有 意に HFNC 群で少なかっ た。 本研究はそもその対象 が在胎 28 週以上であ り、CLD ほか合併症のリ スクは少ない。

RR: Risk ratios; BW: birth weight; N: number of units or patients; wkGA: weeks gestational age

Wilkinson 2016 の研究で対象となり今回統合した 6 研究

研究 I D	研究デザイン 対象者数 セッティング	対象者	介入／対照 (各群 患者数)	アウトカム毎の結果 (Absolute Event Rates, P value; OR or RR; & 95% CI)	まとめと注釈（研究の limitation）
Campbell DM J Perinatology 2006	RCT N=40 Single center in Canada	早産児 GA<37wkGA, BW<1250g	介入群: HFNC (N=20) 対照群: NCPAP (N=20)	CLD: 12/20(60%) vs. 3/20(15%) RR 4.00 [95%CI 1.33-12.05] 治療失敗: 12/20(60%) vs. 3/20(15%) RR 4.00 [95%CI 1.33-12.05] NEC: 0/20 vs. 0/20 Not estimable ROP: 2/20(10%) vs. 3/20(15%) RR 0.67 [95%CI 0.12-3.57] 鼻腔損傷: 0/20 vs. 0/20 Not estimable	対象症例数が少ない 治療失敗率、CLD で有意 差は認めるが、症例数が 少ない。

Collins CL J Pediatr. 2013	RCT N=132 Single center in Australia	早産児 GA<32wkGA	介入群: HFNC (N=67) 対照群: NCPAP (N=65)	CLD: GA<28wk 14/30(47%) vs. 16/29(55%), RR 0.85 [95%CI 0.51- 1.40] GA32≥28wk 16/37(43%) vs. 16/36(44%)], RR 0.97 [95%CI 0.58- 1.64] 死亡: GA<28wk 1/30(3%) vs. 3/29(10%), RR 0.32 [95%CI 0.04- 2.92] GA32≥28wk 0/37 vs. 0/36 Not estimable 治療失敗: 15/67(22%) vs. 22/65(34%) [GA<28wk 11/30(37%) vs. 15/29(52%) RR 0.71 [95%CI 0.39-1.28] GA32≥28wk 4/37(11%) vs. 7/36(19%)] RR 0.56 [95%CI 0.18-1.74]] 再挿管: GA<28wk 5/30(17%) vs. 7/29(24%) RR 0.69 [95%CI 0.25-1.93]	主要アウトカムであ る CLD、死亡、治療 失敗や再挿管だけで なく、NEC/FIP や air leak も治療群間 で有意差なし。

				GA32 $\geq$ 28wk 2/37(5%) vs. 1/36(3%)] RR 1.95 [95%CI 0.18-20.53]] Air leak: 0/67(0%) vs. 1/65(2%) RR 0.32 [95%CI 0.01-7.8] NEC: 2/63(3%) vs. 5/58(9%) RR 0.37 [95%CI 0.07-1.83]	
Manley BJ NEJM 2013	RCT N=303 Multi-centers in Australia (tertiary NICUs)	早産児 GA<32wkGA,	介入群: HFNC (N=152) 対照群: nCPAP (N=151)	CLD: GA<28wk 42/83(51%) vs. 41/91(45%), RR 1.12[95%CI 0.82-1.53] GA28-32wk 5/69(7%) vs. 11/60(18%) RR 0.40 [95%CI 0.15-1.07] 死亡: GA<28wk 4/83(5%) vs. 4/91(4%), RR 1.410[95%CI 0.28-4.24] GA28-32wk 1/69(1%) vs. 2/60(3%) RR 0.43 [95%CI 0.04-4.68] 治療失敗: GA<28wk 43/83(52%) vs. 32/91(35%), RR 1.47 [95%CI 1.04- 2.09] GA28-32wk 9/69(13%) vs. 7/60(12%) RR 1.12 [95%CI 0.44-2.82] 再挿管: GA<28wk 25/83(30%) vs. 31/91(34%), RR 0.88 [95%CI 0.57- 1.37] GA28-32wk 2/69(3%) vs. 7/60(12%) RR 0.25 [95%CI 0.05-1.15] Air leak: 1/152(1%) vs. 4/151(3%) RR 0.25 [95%CI 0.03-2.20] NEC/FIP: 4/152(3%) vs. 9/151(6%) RR 0.44 [95%CI 0.14-1.40] ROP: 8/152(5%) vs. 8/151(5%) RR 0.99 [95%CI 0.38-2.58] 鼻腔損傷: 60/152(39%) vs. 82/151(54%) RR 0.73 [95%CI 0.57-0.93]	CLD、死亡、再挿管、 ほか新生児合併症 air leak, NEC/FIP、 ROP、ほとんどの項目 において治療群間で有 意差なし。 治療失敗率は、在胎 <28 週のサブグルー プ解析において NCPAP の方が有意に 少なかった。在胎 28- 32 週ではイベント数 も少なく有意差はなか った。 鼻腔損傷は nCPAP 群 と比較して有意に HFNC 群で少なかっ た。
Yoder BA Pediatrics 2013	RCT N=226 Single center in USA	早産児 GA28- 37wkGA	介入群: HFNC (N=107) 対照群: NCPAP (N=119)	CLD: GA28-32wk 12/55(22%) vs. 11/56(20%), RR 1.11 [95%CI 0.54- 2.30] GA>32wk 6/52(12%) vs. 8/61(13%)], RR 0.87 [95%CI 0.32-2.33]	主要アウトカムである CLD、死亡、治療失敗 や再挿管だけでなく、 NEC/FIP や air leak も治療群間で有意差な し。

				死亡: GA28-32wk 0/55(0%) vs. 2/58(3%), RR 0.21 [95%CI 0.01-4.29] GA>32wk 0/52(0%) vs. 2/61(3%)], RR 0.23 [95%CI 0.01-4.77] 治療失敗: GA28-32wk 3/55(5%) vs. 3/58(5%), RR 1.05 [95%CI 0.22-5.00] GA>32wk 8/52(15%) vs. 6/61(10%)], RR 1.56 [95%CI 0.58-4.22] 再挿管: GA28-32wk 3/55(5%) vs. 5/56(9%), RR 0.61 [95%CI 0.15-2.43] GA>32wk 8/52(15%) vs. 7/61(10%)], RR 1.34 [95%CI 0.52-3.45] Air leak: 0/107(0%) vs. 1/119(1%), RR 0.37 [95%CI 0.02-9.00] NEC/FIP: 1/107(1%) vs. 4/119(3%), RR 0.28 [95%CI 0.03-2.45] 鼻腔損傷: 4/102(4%) vs. 15/115(13%), RR 0.30 [95%CI 0.10-0.88]	在胎週数別サブグループ解析でも結果は変わらなかった。 鼻腔損傷のみ HFNC 群で有意に少なかった。
Liu C Pediatrics 2013	RCT N=150 Multi-center in China	早産児 GA>32wkGA	介入群: HFNC (N=71) 対照群: NCPAP (N=79)	CLD: GA28-32wk 6/23(26%) vs. 5/19(26%), RR 0.99 [95%CI 0.36-2.75] GA>32wk 4/48(8%) vs. 2/60(3%)], RR 2.50 [95%CI 0.48-13.07] 死亡: GA28-32wk 5/23(22%) vs. 6/19(32%), RR 0.69 [95%CI 0.25-1.91] GA>32wk 6/48 vs. 4/60, RR 1.88 [95%CI 0.56-6.27] 再挿管: GA28-32wk 4/23(17%) vs. 6/19(32%) RR 0.55 [95%CI 0.18-1.67] GA>32wk 5/48(10%) vs. 7/60(12%)] RR 0.89 [95%CI 0.30-2.64] Air leak: 1/71(0%) vs. 2/79(3%) RR 0.56 [95%CI 0.05-6.00] NEC: 2/71(3%) vs. 0/79(0%) RR 5.56 [95%CI 0.27-113.80]	主要アウトカムである CLD、死亡、治療失敗や再挿管だけでなく、NEC/FIP や air leak も治療群間で有意差なし。 在胎週数別サブグループ解析でも結果は変わらず。
Mostafa-Gharehbaghi	RCT N=85 Singlecenter in Iran	早産児 GA30-34wk GA	介入群: HFNC (N=42) 対照群:	CLD: GA28-32wk 1/14(7%) vs. 3/13(23%) RR 0.31 [95%CI 0.04-2.61] GA>32wk 0/28(0%) vs. 0/30(0%)] Not estimable	主要アウトカムである CLD、死亡、治療失敗や再挿管だけでなく、NEC/FIP や air leak

Zahedan J Research in Medical Science 2014		BW1250- 2000g	NCPAP (N=43)	死亡: GA28-32wk 0/14(0%) vs. 0/13(0%), Not estimable GA>32wk 0/28(0%) vs. 0/30(0%), Not estimable 治療失敗: : GA28-32wk 2/14(14%) vs. 4/13(31%) RR 0.46 [95%CI 0.10-2.12] GA>32wk 3/28(0%) vs. 4/30(0%), RR 0.80 [95%CI 0.20-3.28] 再挿管: GA28-32wk 2/14(14%) vs. 4/13(31%) RR 0.46 [95%CI 0.10-2.12] GA>32wk 3/28(0%) vs. 4/30(0%), RR 0.80 [95%CI 0.20-3.28] Air leak: 1/42(2%) vs. 3/43(7%) RR 0.34 [95%CI 0.04-3.15] 鼻腔損傷: 14/42(33%) vs. 27/43(63%) RR 0.53 [95%CI 0.33-0.86]	も治療群間で有意差なし。 在胎週数別サブグループ解析でも結果は変わらず。 唯一、鼻腔損傷は NCPAP 群と比較して有意に HFNC 群で少なかった。 本研究はそもそもの対象が在胎 30 週以上であり、CLD ほか合併症のリスクは少なくイベント数も少なかった。

リスクバイアス評価

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
Soonsawad, 2017	HFNC	NCPAP	死亡	NA	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
Soonawad,2017	HFNC	NCPAP	CLD	NA	+	+	+	!	+	!	!	Some concerns
Soonsawad, 2017	HFNC	NCPAP	再插管	NA	+	+	+	+	+	+	+	High risk
Soonsawad, 2017	HFNC	NCPAP	治療失敗/呼吸状態悪化	NA	+	+	+	+	+	+	+	
Soonsawad, 2017	HFNC	NCPAP	air leak	NA	+	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
Soonsawad, 2017	HFNC	NCPAP	鼻腔損傷	NA	+	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
Soonsawad, 2017	HFNC	NCPAP	NEC/FIP	NA	+	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
Soonsawad, 2017	HFNC	NCPAP	sIVH	NA	+	+	+	+	+	+	+	D4 Measurement of the outcome
Soonsawad, 2017	HFNC	NCPAP	ROP	NA	+	+	+	+	+	+	+	D5 Selection of the reported result
Yengkhom, 2020	HFNC	NCPAP	死亡	NA	+	+	+	+	+	+	+	
Yengkhom, 2020	HFNC	NCPAP	CLD	NA	+	+	+	!	+	!	!	
Yengkhom, 2020	HFNC	NCPAP	再插管	NA	+	+	+	+	!	!	!	
Yengkhom, 2020	HFNC	NCPAP	治療失敗/呼吸状態悪化	NA	+	+	+	+	!	!	!	
Yengkhom, 2020	HFNC	NCPAP	air leak	NA	+	+	+	+	+	+	+	
Yengkhom, 2020	HFNC	NCPAP	nasal injury	NA	+	+	+	+	+	+	+	
Yengkhom, 2020	HFNC	NCPAP	sIVH	NA	+	+	+	+	+	+	+	
Yengkhom, 2020	HFNC	NCPAP	NEC/FIP	NA	+	+	+	+	+	+	+	
Yengkhom, 2020	HFNC	NCPAP, NIPPV	ROP	NA	+	+	+	+	+	+	+	

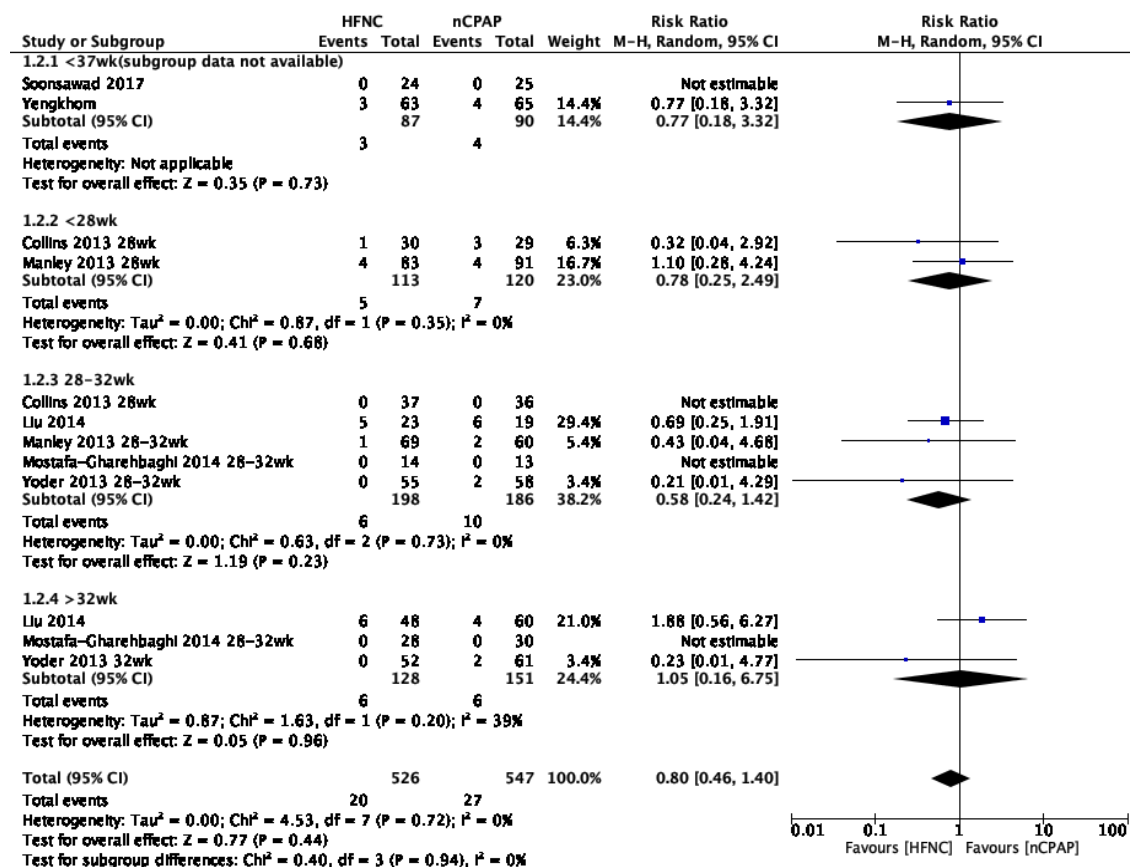
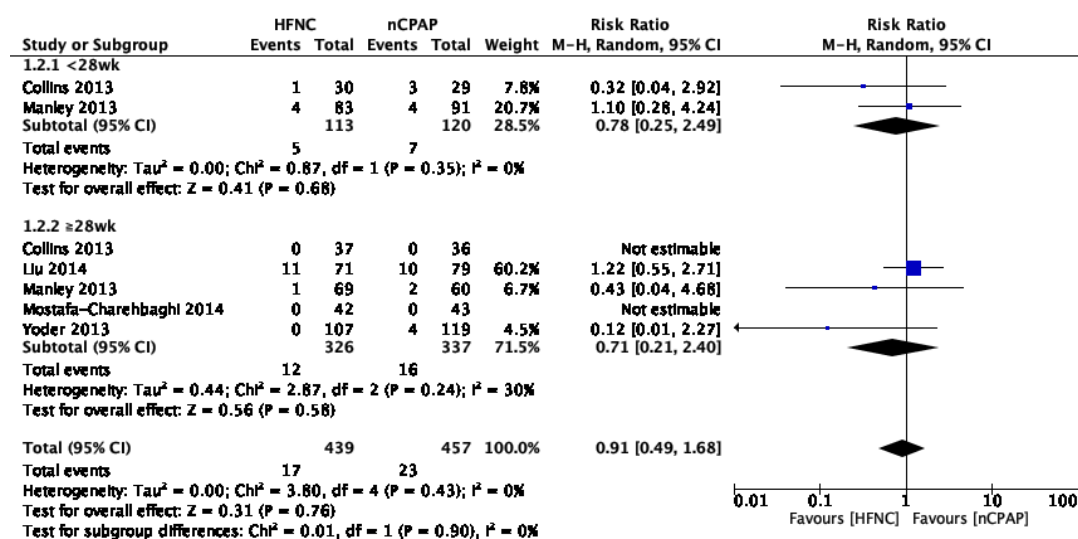
* Chen, 2020 研究に関しては、ITT ではなく per protocol 解析が採用され、ランダム化された治療を受けなかった症例が HFNC 群 58 症例のうち 10 症例、NCPAP 群 59 症例のうち 13 症例認め、理由の明記もなくそれらを除いて解析されており、バイアスリスクは高い。

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

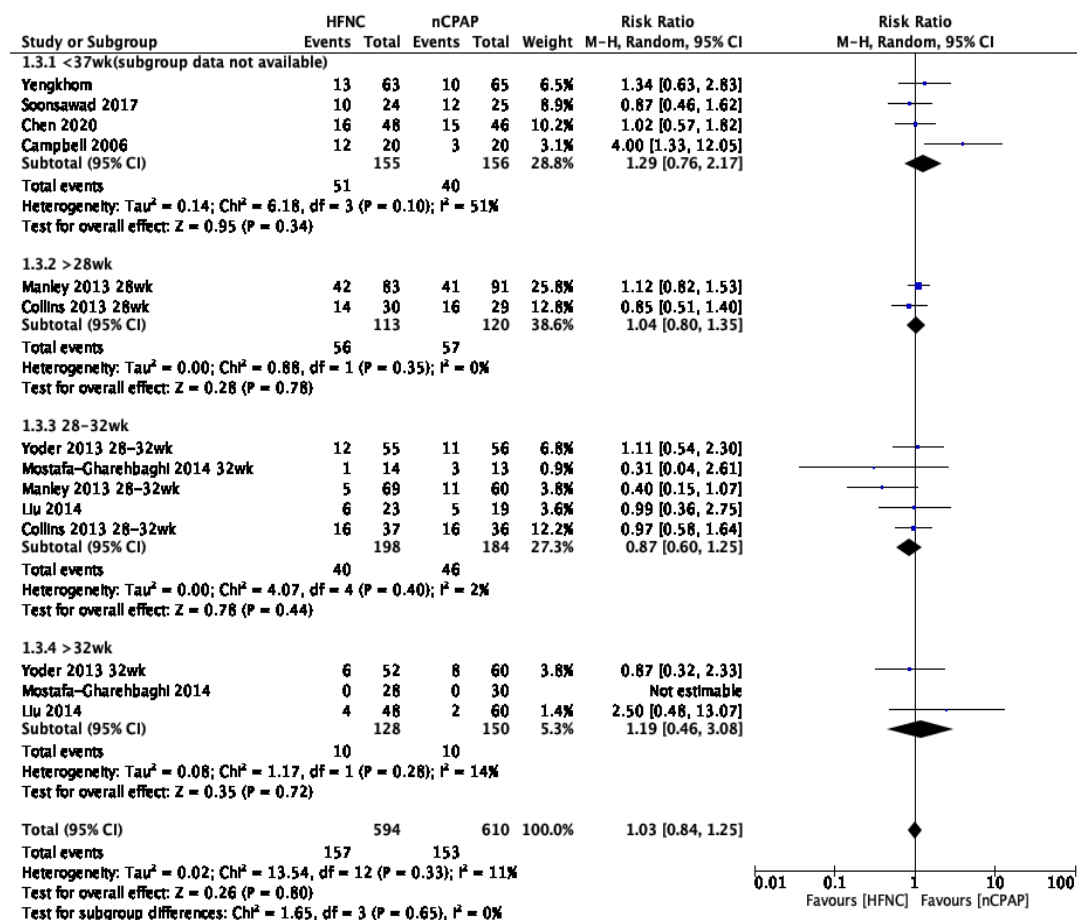
Forest plot of comparison: HFNC vs. nCPAP

*Review Manager 5.4 版を使用して作成

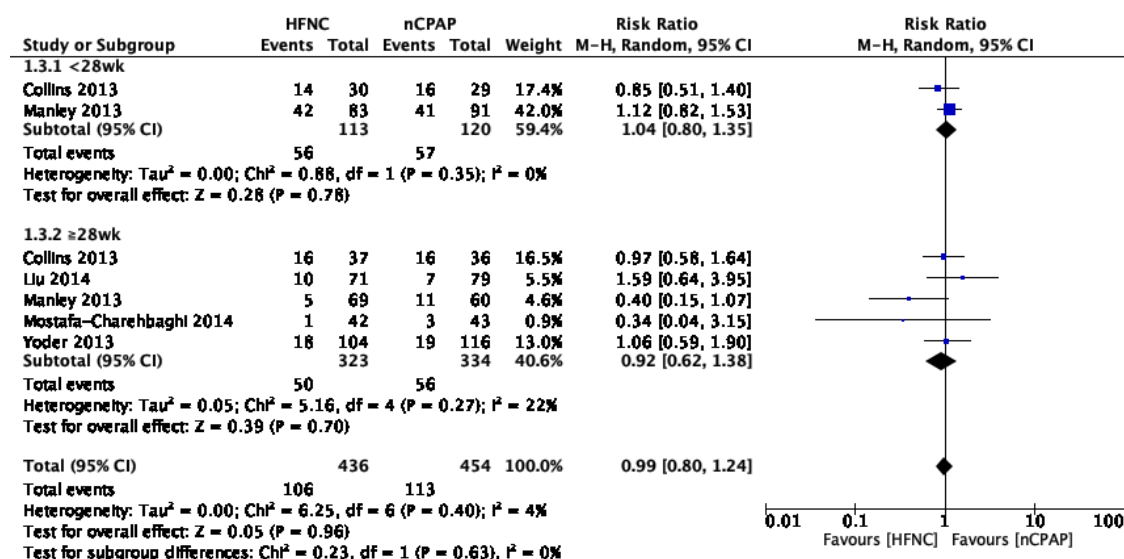
死亡

上記のうち、データが得られた症例に対して $GA < 28wk$, $GA \geq 28wk$ にてサブグループ解析

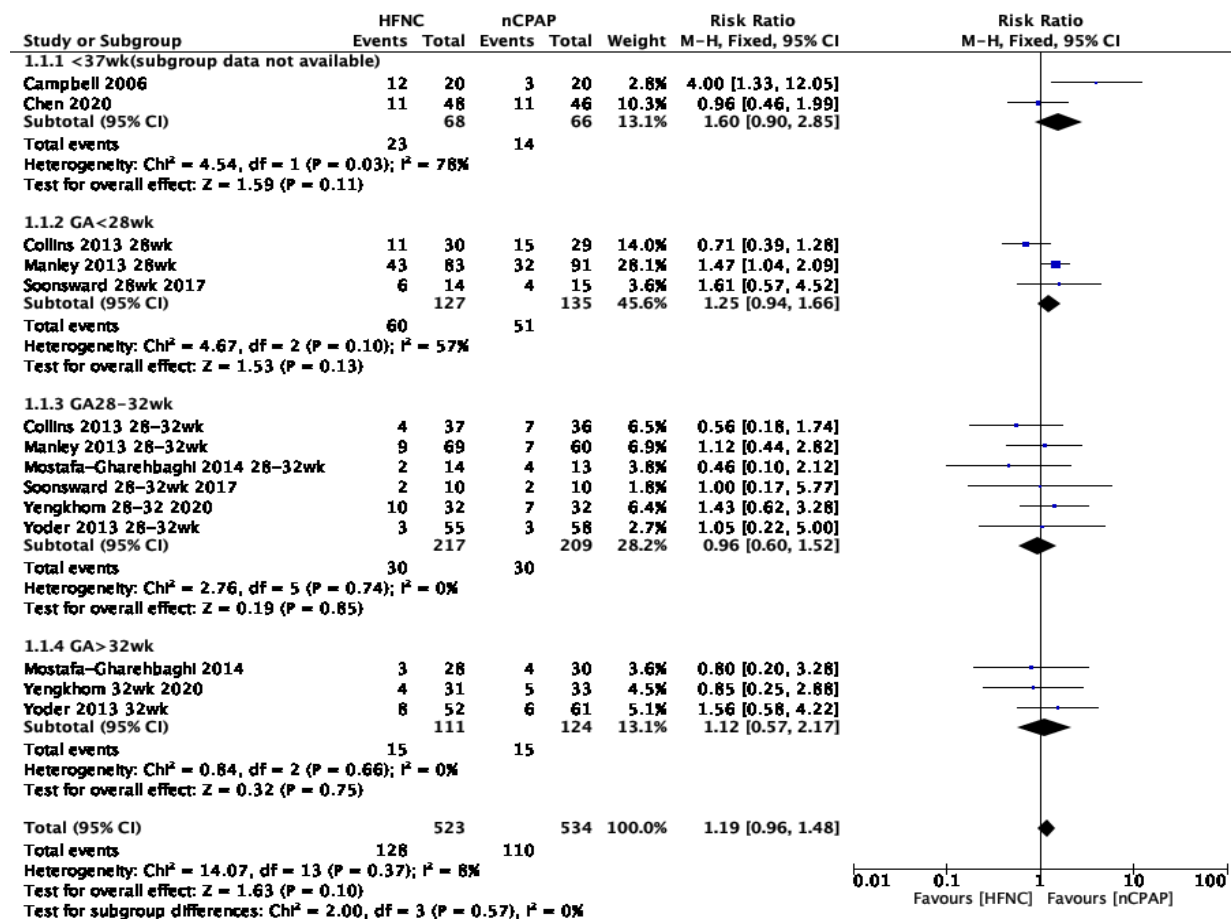
CLD



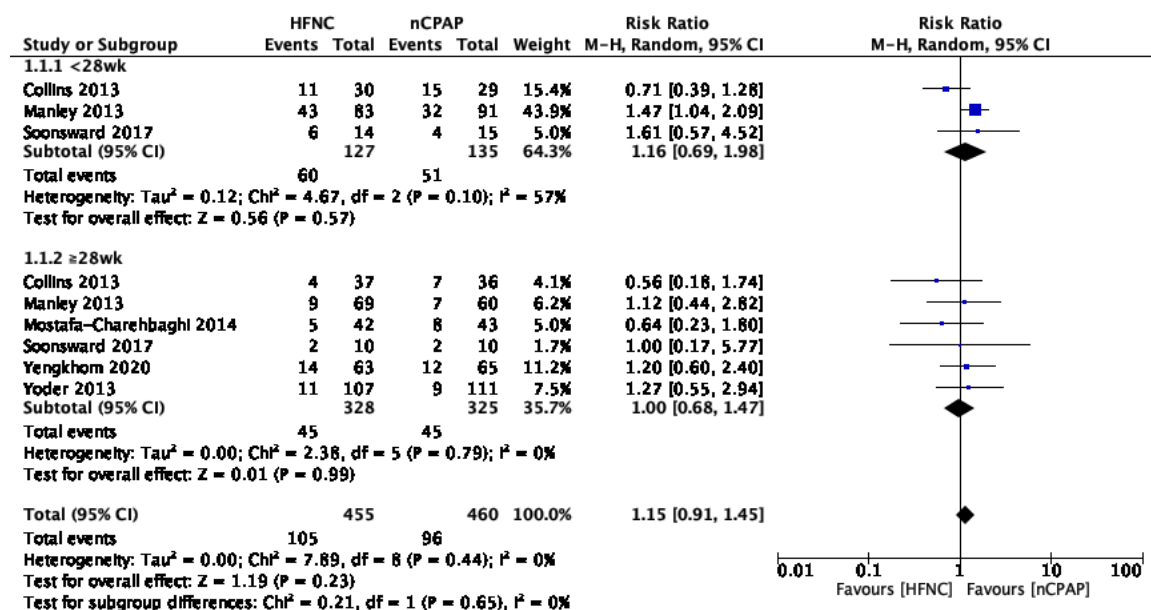
上記のうち、データが得られた症例に対して $GA < 28wk$, $GA \geq 28wk$ にてサブグループ解析



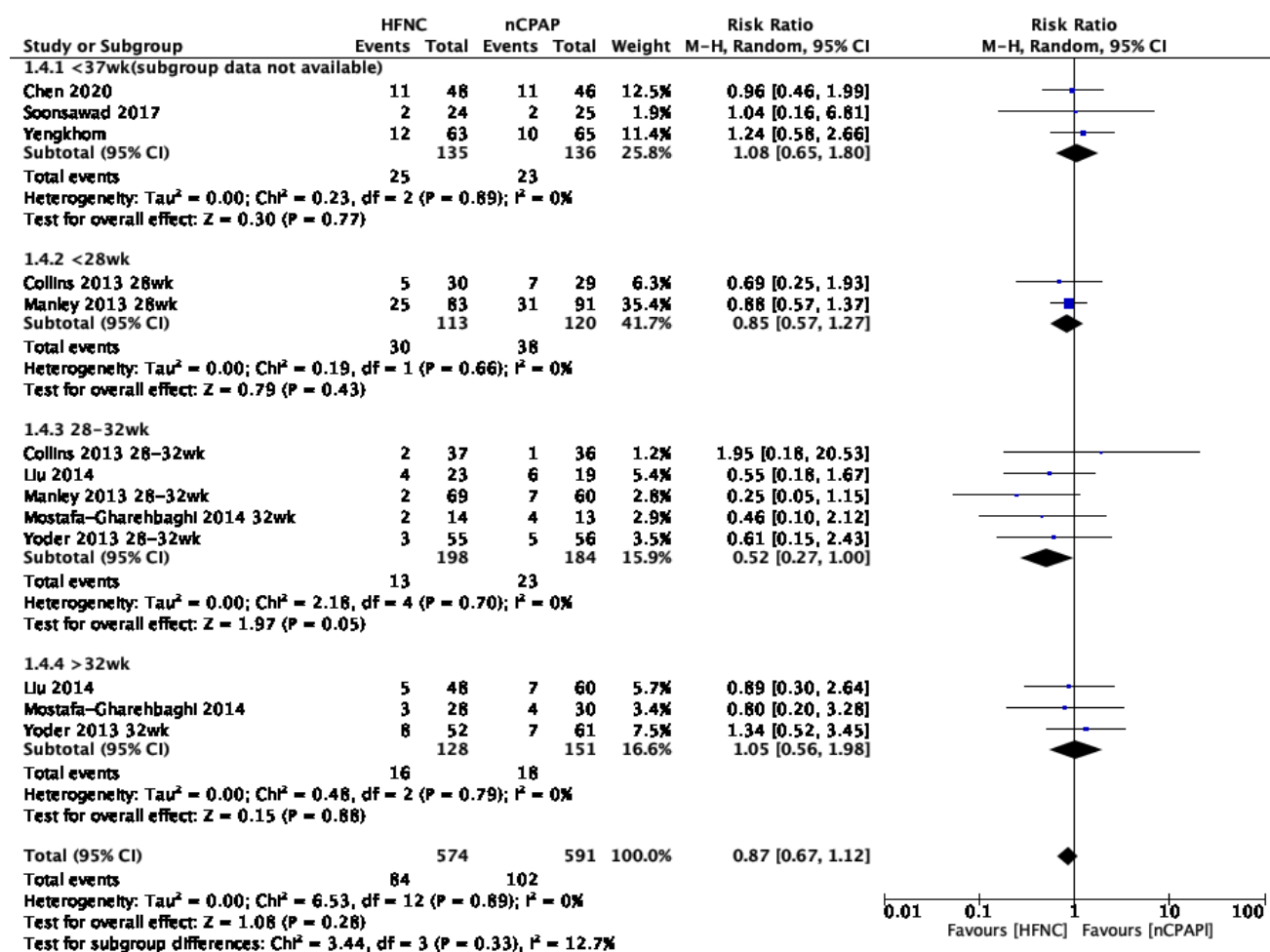
治療失敗(呼吸狀態惡化/治療強化)



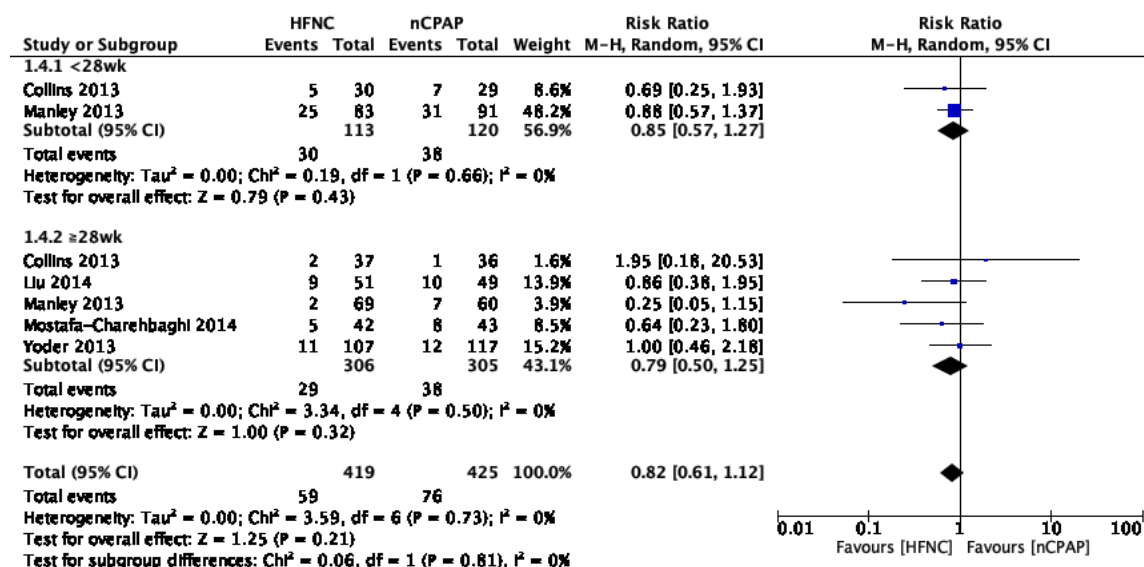
上記のうち、データが得られた症例に対して GA<28wk, GA≥28wk にてサブグループ解析



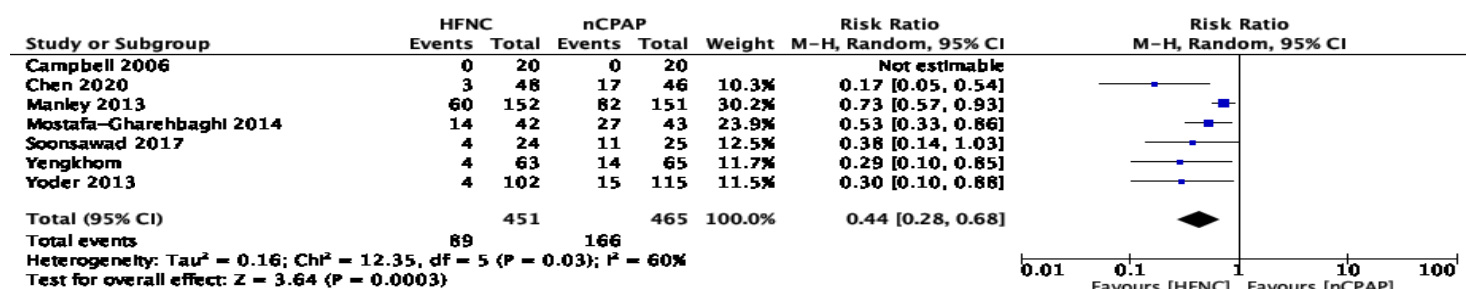
再挿管



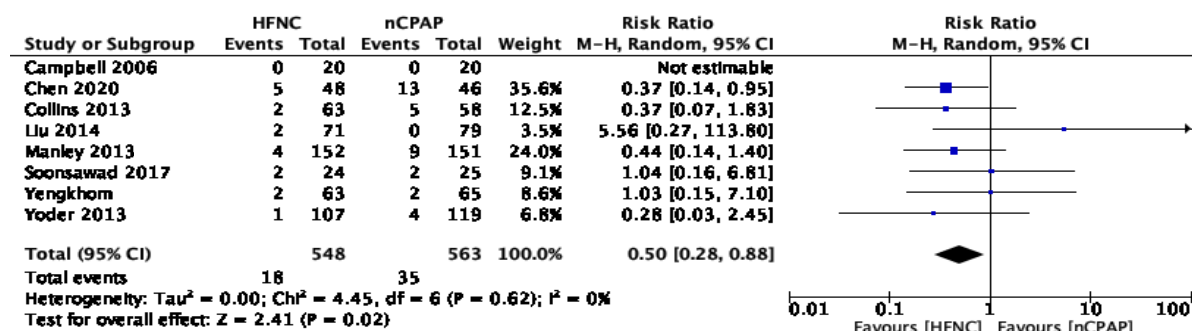
上記のうち、データが得られた症例に対して GA<28wk, GA≥28wk にてサブグループ解析



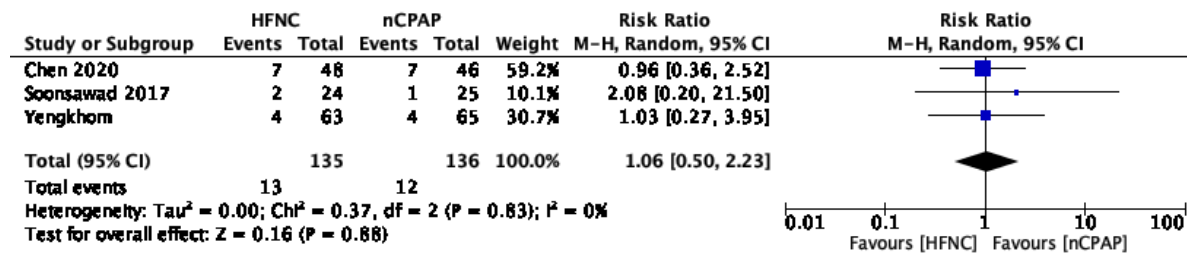
鼻腔損傷



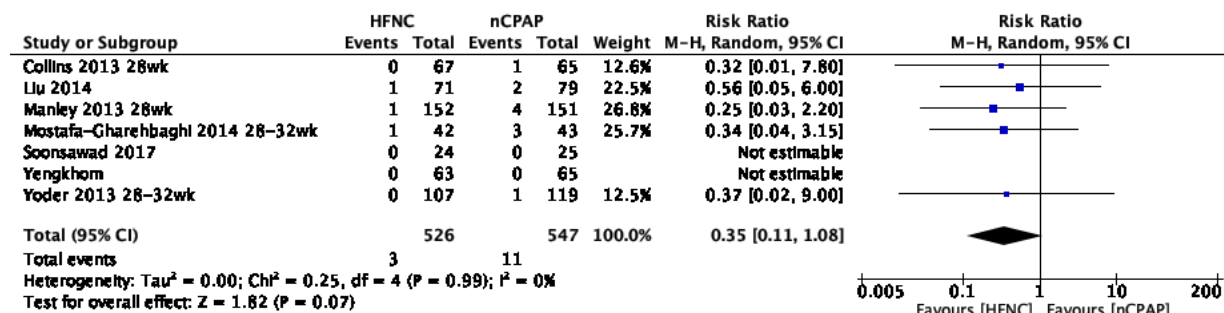
NEC/FIP



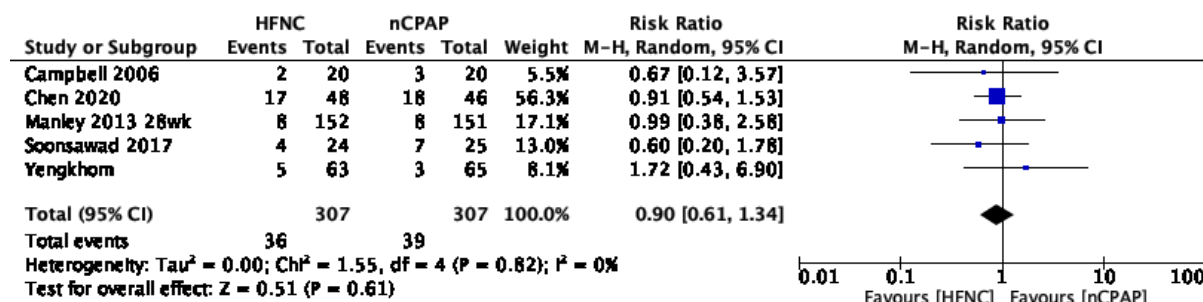
sIVH



Air leak(气胸)



ROP



追加文献を加えた Grade EP table

確実性の評価 (Certainty assessment)							症例数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	HFNC	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Treatment failure

8	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	128/523 (24.5%)	110/534 (20.6%)	RR 1.19 (0.96 to 1.48)	39 more per 1,000 (from 8 fewer to 99 more)	⊕⊕⊕○ 中等度	重要

Treatment failure -

2	ランダム化 試験	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^a	なし	23/68 (33.8%)	14/66 (21.2%)	RR 1.60 (0.90 to 2.85)	127 more per 1,000 (from 21 fewer to 392 more)	⊕⊕○○ 低い	重要

Treatment failure - GA<28wk

3	ランダム化 試験	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^a	なし	60/127 (47.2%)	51/135 (37.8%)	RR 1.25 (0.94 to 1.66)	94 more per 1,000 (from 23 fewer to 249 more)	⊕⊕○○ 低い	重要

Treatment failure - GA28-32wk

6	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	30/217 (13.8%)	30/209 (14.4%)	RR 0.96 (0.60 to 1.52)	6 fewer per 1,000 (from 57 fewer to 75 more)	⊕○○○ 非常に低い	重要

Treatment failure - GA>32wk

3	ランダム化 試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	15/111 (13.5%)	15/124 (12.1%)	RR 1.12 (0.57 to 2.17)	15 more per 1,000 (from 52 fewer to 142 more)	⊕○○○ 非常に低い	重要

Death

確実性の評価（Certainty assessment）							症例数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	HFNC	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
8	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	20/526 (3.8%)	27/547 (4.9%)	RR 0.80 (0.46 to 1.40)	10 fewer per 1,000 (from 27 fewer to 20 more)	⊕⊕○○ 低い	重大

Death – No GA data

2	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	3/87 (3.4%)	4/90 (4.4%)	RR 0.77 (0.18 to 3.32)	10 fewer per 1,000 (from 36 fewer to 103 more)	⊕⊕○○ 低い	重大

Death - <28wk

2	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	5/113 (4.4%)	7/120 (5.8%)	RR 0.78 (0.25 to 2.49)	13 fewer per 1,000 (from 44 fewer to 87 more)	⊕⊕○○ 低い	重大

Death - 28-32wk

5	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	6/198 (3.0%)	10/186 (5.4%)	RR 0.58 (0.24 to 1.42)	23 fewer per 1,000 (from 41 fewer to 23 more)	⊕⊕○○ 低い	重大

Death - >32wk

3	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	6/128 (4.7%)	6/151 (4.0%)	RR 1.05 (0.16 to 6.75)	2 more per 1,000 (from 33 fewer to 228 more)	⊕⊕○○ 低い	重大

BPD

9	ランダム化 試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	147/594 (24.7%)	141/610 (23.1%)	RR 1.04 (0.84 to 1.30)	9 more per 1,000 (from 37 fewer to 69 more)	⊕⊕○○ 低い	重大

確実性の評価 (Certainty assessment)							症例数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	HFNC	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

BPD – No GA data

4	ランダム化 試験	深刻 ^c	深刻 ^b	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	41/155 (26.5%)	28/156 (17.9%)	RR 1.55 (0.78 to 3.09)	99 more per 1,000 (from 39 fewer to 375 more)	⊕○○○ 非常に低い	重大

BPD - >28wk

2	ランダム化 試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	56/113 (49.6%)	57/120 (47.5%)	RR 1.04 (0.80 to 1.35)	19 more per 1,000 (from 95 fewer to 166 more)	⊕⊕○○ 低い	重大

BPD - 28-32wk

5	ランダム化 試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	40/198 (20.2%)	46/184 (25.0%)	RR 0.87 (0.60 to 1.25)	33 fewer per 1,000 (from 100 fewer to 63 more)	⊕⊕○○ 低い	重大

BPD - >32wk

3	ランダム化 試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	10/128 (7.8%)	10/150 (6.7%)	RR 1.19 (0.46 to 3.08)	13 more per 1,000 (from 36 fewer to 139 more)	⊕○○○ Very low	重大

Intubation

8	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	84/574 (14.6%)	102/591 (17.3%)	RR 0.87 (0.67 to 1.12)	22 fewer per 1,000 (from 57 fewer to 21 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	重要

Intubation – NO GA data

確実性の評価 (Certainty assessment)							症例数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	HFNC	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	25/135 (18.5%)	23/136 (16.9%)	RR 1.08 (0.65 to 1.80)	14 more per 1,000 (from 59 fewer to 135 more)	⊕⊕○○ Low	重要

Intubation - <28wk

2	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	30/113 (26.5%)	38/120 (31.7%)	RR 0.85 (0.57 to 1.27)	48 fewer per 1,000 (from 136 fewer to 86 more)	⊕⊕○○ Low	重要

Intubation - 28-32wk

5	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	13/198 (6.6%)	23/184 (12.5%)	RR 0.52 (0.27 to 1.00)	60 fewer per 1,000 (from 91 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	重要

Intubation - >32wk

3	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	16/128 (12.5%)	18/151 (11.9%)	RR 1.05 (0.56 to 1.98)	6 more per 1,000 (from 52 fewer to 117 more)	⊕⊕○○ Low	重要

air leak

7	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	3/526 (0.6%)	11/547 (2.0%)	RR 0.35 (0.11 to 1.08)	13 fewer per 1,000 (from 18 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	重大

nasal injury

確実性の評価（Certainty assessment）							症例数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	HFNC	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
7	ランダム化 試験	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	89/451 (19.7%)	166/465 (35.7%)	RR 0.44 (0.28 to 0.68)	200 fewer per 1,000 (from 257 fewer to 114 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	重要

NEC/FIP

8	ランダム化 試験	非常に深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	18/548 (3.3%)	35/563 (6.2%)	RR 0.50 (0.28 to 0.88)	31 fewer per 1,000 (from 45 fewer to 7 fewer)	⊕⊕○○ Low	重大

sIVH

3	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	13/135 (9.6%)	12/136 (8.8%)	RR 1.06 (0.50 to 2.23)	5 more per 1,000 (from 44 fewer to 109 more)	⊕⊕○○ Low	重大

ROP

5	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	36/307 (11.7%)	39/307 (12.7%)	RR 0.90 (0.61 to 1.34)	13 fewer per 1,000 (from 50 fewer to 43 more)	⊕⊕○○ Low	重大

- a. 信頼区間が広い、（イベント数が少ない）
- b. 統合された結果の傾向が一致していない
- c. 介入の盲検化ができないため outcome の測定が恣意的になり得る
- d. 診断の定義が曖昧かつランダム化後の介入への対応が不適切

今回の推奨再掲

抜管後の非侵襲的呼吸管理全体のまとめ(CQ206-2. 1,2,3)：

未熟性や呼吸状態から再挿管リスクが高いと考えられる早産児では、抜管後に NIPPV (Nasal intermittent positive pressure ventilation) または NIV-NAVA (Non-Invasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist) を使用することを提案する。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

ただし、患者や各施設の状況に合わせて High Flow Nasal Cannula (HFNC)、Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP)、Bi-level CPAP といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない。

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

HFNC と NCPAP の比較について

	JUDGEMENT						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増()える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

JUDGEMENT							
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨へ至った考え方

今回の推奨作成にあたって抜管後、非侵襲的呼吸管理が必要な早産児に対する HFNC の有効性に関する SR である Wilkinson 2016 のアップデート並びに再解析を行った。

Wilkinson 2016 に新たな 3 研究を追加した全体解析では、死亡、新生児慢性肺疾患、再挿管率のいずれのアウトカムにおいても両群間で有効性に差はなかった。また、超早産か否か(データが得られた症例における $GA < 28wk$ 、 $GA \geq 28wk$)のサブグループ解析においてもそれぞれのアウトカムに有意差はなく、既存の SR と同様の結果であった。唯一治療失敗率に関しては、在胎 28 週未満の症例において NCPAP の方がより低い傾向があり、超早産児において HFNC は NCPAP と比較して抜管後の治療強化を要する可能性が示唆された。鼻腔損傷に関しては HFNC 群で少なかった。

全体として、Wilkinson 2016 と同様、今回のアップデート解析の結果を元に、再挿管を防ぐために抜管後の呼吸サポートとして HFNC の NCPAP いずれかを選択するべきであるとは断言できない。未熟性が高いほど治療強化を要する傾向があったことから、肺の成熟度が不十分な超早産児や呼吸状態が不安定な症例には NCPAP を選択し、肺が十分に成熟した状態で抜管する、ある程度呼吸状態が安定しているといった症例は鼻腔損傷を予防する目的で HFNC を選択する、などの使い分けを検討することは有用であると考えられた。

抜管後の HFNC vs NCPAP における結論

抜管後に呼吸補助を要する早産児に対して、HFNC と NCPAP いずれかを推奨する科学的根拠は乏しく、抜管時の各症例の状態を鑑みて施設の判断に委ねられる（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）。ただし、HFNC は鼻腔損傷発症が少ないため、抜管時の呼吸状態が比較的安定している場合、使用することを提案する（弱い推奨、中等度エビデンスの確実性）。

Knowledge gap

- ・本 SR では HFNC と NCPAP を比較した研究を統合したが、実際は NIPPV、NIV-NAVA、Bi-levelCPAP 等様々な種類のサポートがある。今回、CQ206-2 として各々と NCPAP との比較検討を実施したため推奨として明確な答えを出すことは難しく、今後は全体を統合する Network Meta-analysis 等の検討が必要である。

- ・長期予後として、神経発達障害についてはアウトカムを評価したものがなかった。

参考文献リスト

- Wilkinson 2016: Wilkinson D, Andersen C, Manley BJ, et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2)
- Soonsawad 2017: Soonsawad S, Swatesutipun B, et al. Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula for Prevention of Extubation Failure in Preterm Infants. *Indian J Pediatr.* 2017;84(4)
- Chen 2020: Chen J, Lin Y, Chen Y, et al. The Comparison of HHHFNC and NCPAP in Extremely Low-Birth-Weight Preterm Infants After Extubation: A Single-Center Randomized Controlled Trial. *Front Pediatr.* 2020;8:250
- Yengkhom 2020: Yengkhom R, Suryawanshi P, Deshpande S, et al. Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula vs. Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Post-extubation Respiratory Support in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Trop Pediatr.* 2020;67(1)
- Lemyre 2023 : Lemyre B, Deguise MO, Benson P, Kirpalani H, Paoli AGD, Davis PG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2023(7).
- Victor 2016 : Victor S, Roberts SA, Mitchell S, Aziz H, Lavender T, Extubate Trial Group. Biphasic positive airway pressure or continuous positive airway pressure: a randomized trial. *Pediatrics.* 2016;138(2)
- Goel D, Oei JL, Smyth J, Schindler T. Diaphragm-triggered non-invasive respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3):Cd012935.
- Lee J, Kim HS, Jung YH, Shin SH, Choi CW, Kim EK, et al. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants: a randomised phase II crossover trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(6):F507-13.
- Gibu CK, Cheng PY, Ward RJ, Castro B, Heldt GP. Feasibility and physiological effects of noninvasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants. *Pediatr Res.* 2017;82(4):650-7.
- Makker K, Cortez J, Jha K, Shah S, Nandula P, Lowrie D, et al. Comparison of extubation success using noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) versus noninvasive neurally adjusted ventilatory assist (NI-NAVA). *J Perinatol.* 2020;40(8):1202-10.
- Shin SH, Shin SH, Kim SH, Song IG, Jung YH, Kim EK, et al. Noninvasive Neurally Adjusted Ventilation in Postextubation Stabilization of Preterm Infants: A Randomized Controlled Study. *J Pediatr.* 2022;247:53-9.e1.

CQ 206-2.2 Evidence Update CoSTR: 抜管後の非侵襲的呼吸管理 (NIPPV & Bi-level CPAP vs. NCPAP)

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 206-2. 2 Evidence Update CoSTR: 抜管後の非侵襲的呼吸管理（NIPPV & Bi-level CPAP vs. NCPAP）	1
Contents.....	1
CoSTR title:	2
CoSTR authors and affiliations:.....	2
Version & date :	2
CoSTR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):.....	2
Clinical question (CQ)	2
PICOT	3
既存の推奨:	4
今回の推奨.....	4
Evidence update CoSTR summary.....	4
既存の SR に関して	5
既存の SR を用いた追加解析の結果.....	22
今回の推奨の再掲	32
エビデンスから推奨へ	32
Knowledge gap.....	34
参考文献リスト:.....	34

CoSTR title:

早産児に対する、抜管後の非侵襲的呼吸管理(NIPPV & Bi-level CPAP vs. NCPAP)

CoSTR authors and affiliations:

鴫田雅俊* 杏林大学医学部付属病院 小児科
岩見裕子 大阪市立総合医療センター 新生児科
猪俣慶 熊本市民病院 小児科
小久保雅代 長野県立こども病院 新生児科
南谷曜平 熊本市民病院 小児科

*Corresponding author (責任著者)

Version & date :

第1版・2024年11月17日更新

CoSTR citation:

日本語：鴫田雅俊*、岩見裕子、猪俣慶、小久保雅代、南谷曜平.

早産児に対する、抜管後の非侵襲的陽圧換気(NIPPV & Bi-level CPAP).早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ206-2.2. 2024年11月.

英語：Masatoshi Tokita, Hiroko Iwami, Kei Inomata, Masayo Kokubo, Yohei Minamitani.

Selection of Noninvasive Positive Pressure Ventilation after Extubation for the Prevention of Chronic Lung Disease. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Guidelines for Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. (CQ206-2.2) Nov 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical question (CQ)

抜管後、非侵襲的呼吸管理が必要な早産児に対して、Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV)による管理を行うことは、通常のNasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP)呼吸管理を行うことと比較して、新生児慢性肺疾患などの合併症を減少させるか？

PICOT

Population:

一定期間気管内挿管・人工呼吸管理を要し、抜管できる状態から、抜管後に非侵襲的呼吸管理を行った早産児(在胎週数 37 週未満で出生)

Intervention:

NIPPV (Bi-level,同調/非同調)

Comparators:

NCPAP

Outcomes :

NICU からの死亡退院、新生児慢性肺疾患、再挿管（抜管後 1 週間以内）、換気モード変更(NIV failure、抜管後 1 週間以内)、気胸、壊死性腸炎(Necrotizing Enterocolitis; NEC)/限局性腸穿孔(Focal intestinal perforation; FIP)、未熟児網膜症(Retinopathy of Prematurity; ROP)、神経発達障害(neurodevelopmental impairment; NDI)

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化比較試験 (RCT) ,言語規制なし

Definitions, other notes for PICOT:

経鼻的持続気道陽圧呼吸（Nasal continuous positive airway pressure : NCPAP）：鼻プロングを介して CPAP を行う。

経鼻的間欠的陽圧換気（Nasal intermittent positive pressure ventilation : NIPPV）：鼻プロングを介して人工呼吸を行う。デバイスの種類によるサブグループ解析において対象を明記している場合を除き人工呼吸器を用いた狭義の NIPPV と Bi-level CPAP の両方を含む。またサブグループ解析において記載している場合を除き同調/非同調を問わない。

二相性持続気道陽圧呼吸（Bi-level continuous positive airway pressure : Bi-level CPAP）：非侵襲的呼吸管理専用の機械を用いた二相性の CPAP。

新生児慢性肺疾患(Chronic Lung Disease(CLD)/ Bronchopulmonary Dysplasia(BPD)):修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。

再挿管(抜管後 7 日以内の再挿管)

壊死性腸炎 (Necrotising Enterocolitis (NEC)): Bell 病期分類で 2a 以上

神経発達障害（neurodevelopmental impairment(NDI): 脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害)

既存の推奨:

『抜管後の呼吸状態の悪化、抜管失敗を減少させるために、n-CPAP、n-IPPV を使用することが進められる』（根拠の確かさ B）

新生児慢性肺疾患の診療指針（改訂 2 版）第 2 章⑦抜管基準と抜管前後のケア

今回の推奨

抜管後の非侵襲的呼吸管理全体のまとめ(CQ206-2. 1,2,3) :

未熟性や呼吸状態から再挿管リスクが高いと考えられる早産児では、抜管後に NIPPV (Nasal intermittent positive pressure ventilation) または NIV-NAVA (Non-Invasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist) を使用することを提案する。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

ただし、患者や各施設の状況に合わせて High Flow Nasal Cannula (HFNC)、Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP)、Bi-level CPAP といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない。

Evidence update CoSTR summary

CQ206 は抜管後の非侵襲的呼吸管理全般を取り扱った推奨であるが、NIPPV、NIV-NAVA、Bi-level CPAP、HFNC のいずれの呼吸管理がより優れているかについて調べた Network Meta-analysis の報告はない。推奨文 CQ206-2 を作成するにあたり、CQ206-2. 1(HFNC vs. NCPAP), 2(NIPPV vs. NCPAP), 3(NIV-NAVA vs. NCPAP/NIPPV)、これら 3 つの SR の結果を根拠として採用した。本 CoSTR では、3 つの比較のうち NIPPV に関する Full SR 解析の結果(CQ206-2.2:NIPPV & Bi-level CPAP vs. NCPAP)を主要な部分として記述する。

新生児慢性肺疾患の診療指針（改訂 2 版）の推奨は、2001 年に Davis らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に収載された Systematic Review (SR) (Davis 2001) を根拠としていた。今回の推奨作成に際して、抜管後、非侵襲的呼吸管理が必要な早産児に対する NIPPV & Bi-level CPAP の有効性に関する SR として、2017 年に Lemyre らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に収載された SR (Lemyre 2017) および、同 SR の 2023 年に行われた update という SR が報告されていた (Lemyre 2023)。本 SR は十分に新しい SR であったため、今回の推奨作成においては Update の検索は行わず、そのまま結果を用いた。

Lemyre 2023 の SR には 19 の RCT が含まれていた。NCPAP と比較して、NIPPV は抜管後の呼吸不全のリスクを軽減し (N=19, 372/1385 vs. 492/1353, RR 0.75, [95%CI 0.67-0.84]; moderate-certainty evidence) し、再挿管 (N=17, 360/1315 vs. 460/1293, RR 0.78, [95%CI 0.70-0.87]; moderate-certainty evidence) と air leak (N=13, 30/1213 vs. 53/1191, RR 0.57, [95%CI 0.37-

0.87]; low-certainty evidence) を減少させた。しかし、CLD (N=9, 360/998 vs. 382/1003, RR 0.93, [95%CI 0.84-1.05]; moderate-certainty evidence)、死亡率 (N=11, 85/1141 vs. 99/1117, RR 0.81, [95%CI 0.61-1.07]; low-certainty evidence) は NCPAP と有意な差を認めなかった。

Lemyre 2023 では在胎週数によるサブグループ解析は行われていなかったが、今回の推奨作成に際して Lemyre 2023 に含まれた研究を対象として新規に在胎週数によるサブグループ解析を実施した。平均在胎週数が 28 週未満の研究のみを対象としたサブグループ解析においても抜管後の呼吸不全のリスク、再挿管の減少が示された。

以上の結果から『抜管後に呼吸補助を要する早産児に対して、抜管後の再挿管や気胸を予防するには NIPPV を選択することを提案する』とした。しかし、今回の SR に含まれた研究は盲検化が困難であったこと、結果のばらつきがみられたことなどよりエビデンスの確実性は『低いエビデンスの確実性』とした。

また、非侵襲的呼吸管理に用いたデバイスの種類によるサブグループ解析では人工呼吸器による NIPPV は抜管後の呼吸不全を減らす可能性が高い (N=14, 89/525 vs. 181/532, RR 0.49, [95%CI 0.40-0.62]; moderate-certainty evidence) が、Bi-level CPAP (RR 0.95, [95%CI 0.77-1.17])、人工呼吸器による NIPPV と Bi-level の両方を組み合わせた場合 (RR 0.87, [95%CI 0.73-1.02]) には統計学的有意差を認めなかった。この結果から『Bi-level CPAP について NCPAP と比較した有効性は不明であり、その選択は各施設の判断に委ねられる』とした。

最後に、今回の SR では抜管後に NCPAP で管理を開始し、呼吸状態が悪化して、呼吸サポートを変更したデータは解析していないため、『NCPAP を開始後に呼吸状態の悪化から Bi-level CPAP を含む NIPPV に変更することの効果は現時点では科学的根拠がなく、その選択は各施設の判断に委ねられる』とした。

抜管後の NIPPV vs NCPAP における結論：

NCPAP を開始後に呼吸状態の悪化から Bi-level CPAP を含む NIPPV に変更することの効果は現時点では科学的根拠がなく、その選択は各施設の判断に委ねられる

既存の SR に関して (NIPPV vs NCPAP)

既存の SR の Citation

Authors. : Brigitte Lemyre , Marc-Olivier Deguise , Paige Benson , Haresh Kirpalani , Antonio G De Paoli , Peter G Davis

Title. : Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation.

Journal name. : Cochrane Database Syst Rev.

Year : 2023

Volume(Issue)/Pages. : 7(7)

(Lemyre 2023)

既存の SR の要約

背景：

経鼻的持続気道陽圧 (NCPAP) は、抜管後の呼吸補助に有用である。経鼻的間欠的陽圧換気 (NIPPV) は、鼻プロングを介して人工呼吸器による呼吸を行うことで NCPAP を増強することができる。

目的：

間欠的陽圧換気後に抜管した早産児における NCPAP と NIPPV による管理の影響について明らかにする。

方法：

Cochrane Neonatal の標準的な検索戦略を用いて、2023 年 1月までの期間で、CENTRAL、MEDLINE、Embase、ProQuest Dissertations and Theses、Web of Science Core Collection の各データベースを検索した。

気管挿管による人工呼吸器管理を行った在胎 37 週未満の早産児において、抜管後の NIPPV または NCPAP による管理を比較したランダム化試験および準ランダム化試験を含めた。

Cochrane の方法論に基づいてバイアスのリスクを評価し、呼吸不全、気管内再挿管、腹部膨満、胃腸穿孔、壊死性腸炎、新生児慢性肺疾患、air leak、死亡率、入院期間、無呼吸および徐脈、神経発達障害を解析した。エビデンスの確実性を GRADE で評価した。

結果：

19 の試験（2738 人）が含まれた。盲検化された試験はなく、評価されたアウトカムに関するエビデンスの質は中程度から低レベルであった。

NCPAP と比較して、NIPPV は抜管後の呼吸不全のリスクを軽減する可能性が高く（N=19, 372/1385 vs. 492/1353, RR 0.75, [95%CI 0.67-0.84]; moderate-certainty evidence）、再挿管（N=17, 360/1315 vs. 460/1293, RR 0.78, [95%CI 0.70-0.87]; moderate-certainty evidence）と air leak（N=13, 30/1213 vs. 53/1191, RR 0.57, [95%CI 0.37-0.87]; low-certainty evidence）を減らす可能性がある。

NIPPV では消化管穿孔（N=8, 35/765 vs. 39/713, RR 0.89, [95%CI 0.58-1.38]; low-certainty evidence）、NEC（N=10, 79/1047 vs. 90/1022, RR 0.86, [95%CI 0.65-1.15]; moderate-certainty evidence）、CLD（N=9, 360/998 vs. 382/1003, RR 0.93, [95%CI 0.84-

1.05]; moderate-certainty evidence)、死亡率 (N=11, 85/1141 vs. 99/1117, RR 0.81, [95%CI 0.61-1.07]; low-certainty evidence) はほとんど差がなかった。

サブグループ解析では同期式の NIPPV (N=5, 15/140 vs. 58/132, RR 0.25, [95%CI 0.15-0.41])、非同期式の NIPPV (N=13, 201/822 vs. 252/799, RR 0.79, [95%CI 0.68-0.93]) (moderate-certainty evidence) とどちらも呼吸不全のリスクを減らした。同期式の NIPPV は CLD (N=3, 26/93 vs. 38/88, RR 0.64, [95%CI 0.44-0.95]; low-certainty evidence) を減らす可能性はある。

人工呼吸器による NIPPV は抜管後の呼吸不全を減らす可能性が高い (N=14, 89/525 vs. 181/532, RR 0.49, [95%CI 0.40-0.62]; moderate-certainty evidence)が、Bi-level CPAP (RR 0.95, [95%CI 0.77-1.17])、人工呼吸器による NIPPV と Bi-level CPAP の両方を組み合わせた場合 (RR 0.87, [95%CI 0.73-1.02]) にはほとんど差がない。

結論：

NIPPV は NCPAP よりも抜管後の呼吸不全と再挿管、air leak を減少させた。しかし消化管穿孔、NEC、CLD、死亡率などのアウトカムでは両群に統計学的有意差は認めなかった。人工呼吸器による NIPPV は Bi-level CPAP に比べて呼吸不全と再挿管を減少させた。

既存の SR の AMSTR2 評価結果

1	PICO の要素	Yes
2	方法の明示	Partial Yes
3	選択基準	Yes
4	網羅的文献検索	Yes
5	研究選択	Yes
6	データ抽出	Yes
7	除外研究	Yes
8	研究の詳細の記述	Partial Yes
9	この研究のバイアスリスク評価 RCT	Partial Yes
10	資金源	Yes
11	メタ分析手法 RCT	Yes
12	メタ分析バイアスリスク評価	Yes
13	結果解釈バイアスリスク考慮	Yes
14	異質性	Yes

15	出版バイアス	Yes
16	利益相反	Yes

AMSTAR 2 では重要項目 7 項目を含め全てに置いて「No」の結果はなかった。

既存の SR の PICOT

Population:

人工呼吸器管理から抜管して、非侵襲的呼吸サポートを行った在胎 37 週未満の早産児

Intervention:

NIPPV による管理

Comparators:

NCPAP による管理

Outcomes:

主要アウトカム

- 呼吸不全（呼吸性アシドーシス、酸素需要の増加、無呼吸の頻度または重症度によって定義され、抜管後 1 週間以内に人工呼吸管理を追加する必要があるもの）
- *呼吸不全と気管内挿管の必要性は、呼吸不全で挿管を必要とせずに代替介入（CPAP から NIPPV へ）に移行できた研究を区別するために、別のアウトカムとした。

副次的アウトカム

- 抜管後 1 週間以内の気管内再挿管
- 禁食を必要とする腹部膨満
- 消化管穿孔
- 壊死性腸炎（NEC）
- 新生児慢性肺疾患（CLD）
- 肺気漏
- 死亡率
- 入院期間
- 1 時間あたりの無呼吸と徐脈の発生率
- 18～24 カ月時点の神経発達障害

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

ランダム化比較試験または準ランダム化比較試験とクロスオーバー前のデータが入手可能であれば、クロスオーバー試験も対象, 言語規制なし

文献検索期間・検索日

対象データベース : CENTRAL、MEDLINE、Embase、ProQuest Dissertations and Theses、Web of Science Core Collection

検索日 : 2023 年 1 月

既存の SR の結果

Grade EP table （既存の S R）

NIPPV（同期、非同期）と NCPAP の比較

確実性の評価（Certainty assessment）							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	NIPPV	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Respiratory failure												
19	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	372/1385 (26.9%)	492/1353 (36.4%)	RR 0.75 (0.67 to 0.84)	91 fewer per 1,000 (120 fewer to 58 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要
Respiratory failure - synchronized												
5	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	15/140 (10.7%)	58/132 (43.9%)	RR 0.25 (0.15 to 0.41)	330 fewer per 1,000 (373 fewer to 259 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重要
Respiratory failure - non-synchronized												
13	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	201/822 (24.5%)	252/799 (31.5%)	RR 0.79 (0.68 to 0.93)	66 fewer per 1,000 (101 fewer to 22 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要
Respiratory failure - Mixed NIPPV												
1	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	156/423 (36.9%)	182/422 (43.1%)	RR 0.86 (0.72 to 1.01)	60 fewer per 1,000 (121 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ 低	重要
Reintubation												
18	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	369/1355 (27.2%)	463/1323 (35.0%)	RR 0.79 (0.71 to 0.89)	73 fewer per 1,000 (101 fewer to 38 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	NIPPV	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Reintubation - synchronized

5	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	14/140 (10.0%)	41/132 (31.1%)	RR 0.33 (0.19 to 0.57)	208 fewer per 1,000 (252 fewer to 134 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重要

Reintubation - Non-synchronized

12	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	199/792 (25.1%)	240/769 (31.2%)	RR 0.83 (0.71 to 0.97)	53 fewer per 1,000 (91 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重要

Reintubation - Mixed

1	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	156/423 (36.9%)	182/422 (43.1%)	RR 0.86 (0.72 to 1.01)	60 fewer per 1,000 (121 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ 低	重要

Abdominal distension requiring cessation of feeds

6	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	36/396 (9.1%)	29/392 (7.4%)	RR 1.24 (0.81 to 1.89)	18 more per 1,000 (14 fewer to 66 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

Abdominal distension requiring cessation of feeds - Synchronized

3	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	11/70 (15.7%)	6/66 (9.1%)	RR 1.76 (0.77 to 4.05)	69 more per 1,000 (21 fewer to 277 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

Abdominal distension requiring cessation of feeds - Non-synchronized

3	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	25/326 (7.7%)	23/326 (7.1%)	RR 1.09 (0.66 to 1.78)	6 more per 1,000 (24 fewer to 55 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

Gastrointestinal perforation

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	NIPPV	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
7	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	35/688 (5.1%)	39/713 (5.5%)	RR 0.89 (0.58 to 1.38)	6 fewer per 1,000 (23 fewer to 21 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Gastrointestinal perforation - Synchronized

3	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	0/83 (0.0%)	0/76 (0.0%)	非統合	コメント参照	⊕⊕⊕○ 中	重大

Gastrointestinal perforation - Non-synchronized

4	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	2/175 (1.1%)	4/208 (1.9%)	RR 0.48 (0.09 to 2.58)	10 fewer per 1,000 (18 fewer to 30 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Gastrointestinal perforation - Mixed

1	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	33/430 (7.7%)	35/429 (8.2%)	RR 0.94 (0.60 to 1.48)	5 fewer per 1,000 (33 fewer to 39 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Necrotising enterocolitis

10	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	79/1047 (7.5%)	90/1022 (8.8%)	RR 0.86 (0.65 to 1.15)	12 fewer per 1,000 (31 fewer to 13 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Necrotising enterocolitis - Synchronized

4	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	10/145 (6.9%)	12/143 (8.4%)	RR 0.84 (0.38 to 1.88)	13 fewer per 1,000 (52 fewer to 74 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Necrotising enterocolitis - Non-synchronized

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	NIPPV	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
5	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	14/472 (3.0%)	16/450 (3.6%)	RR 0.80 (0.40 to 1.61)	7 fewer per 1,000 (21 fewer to 22 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Necrotising enterocolitis - Mixed

1	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	55/430 (12.8%)	62/429 (14.5%)	RR 0.89 (0.63 to 1.24)	16 fewer per 1,000 (53 fewer to 35 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Chronic lung disease

9	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	355/982 (36.2%)	377/987 (38.2%)	RR 0.93 (0.83 to 1.04)	27 fewer per 1,000 (65 fewer to 15 more)	⊕⊕○○ 低	重大

Chronic lung disease - Synchronized

3	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない ^d	なし	26/93 (28.0%)	38/88 (43.2%)	RR 0.64 (0.44 to 0.95)	155 fewer per 1,000 (242 fewer to 22 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大

Chronic lung disease - Non-synchronized

5	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	190/511 (37.2%)	214/535 (40.0%)	RR 0.91 (0.78 to 1.05)	36 fewer per 1,000 (88 fewer to 20 more)	⊕⊕○○ 低	重大

Chronic lung disease - Mixed

1	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	139/378 (36.8%)	125/364 (34.3%)	RR 1.07 (0.88 to 1.30)	24 more per 1,000 (41 fewer to 103 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Pulmonary air leak

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	NIPPV	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
13	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	45/1210 (3.7%)	59/1187 (5.0%)	RR 0.70 (0.48 to 1.00)	15 fewer per 1,000 (26 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大

Pulmonary air leak - Synchronized

2	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	5/57 (8.8%)	14/56 (25.0%)	RR 0.35 (0.14 to 0.90)	163 fewer per 1,000 (215 fewer to 25 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大

Pulmonary air leak - Non-synchronized

10	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	29/729 (4.0%)	27/705 (3.8%)	RR 0.91 (0.56 to 1.47)	3 fewer per 1,000 (17 fewer to 18 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Pulmonary air leak - Mixed

1	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	11/424 (2.6%)	18/426 (4.2%)	RR 0.61 (0.29 to 1.28)	16 fewer per 1,000 (30 fewer to 12 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Mortality

11	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	85/1141 (7.4%)	99/1117 (8.9%)	RR 0.81 (0.61 to 1.07)	17 fewer per 1,000 (35 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ 低	重大

Mortality - Synchronized

2	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	3/56 (5.4%)	3/55 (5.5%)	RR 0.97 (0.21 to 4.44)	2 fewer per 1,000 (43 fewer to 188 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Mortality - Non-synchronized

確実性の評価（Certainty assessment）							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	NIPPV	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
8	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	47/655 (7.2%)	55/632 (8.7%)	RR 0.77 (0.53 to 1.12)	20 fewer per 1,000 (から 41 fewer to 10 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Mortality - Mixed

1	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	35/430 (8.1%)	41/430 (9.5%)	RR 0.85 (0.55 to 1.31)	14 fewer per 1,000 (から 43 fewer to 30 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. 呼吸器を使用しているため、盲検化が困難である。
- b. I²が 40%以上
- c. 信頼区間が有益にも有害にも跨いでいる
- d. 症例数が少ない

NIPPV（人工呼吸器による NIPPV と Biphasic）と NCPAP の比較

確実性の評価（Certainty assessment）							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	NIPPV	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Respiratory failure												
19	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	372/1385 (26.9%)	492/1353 (36.4%)	RR 0.75 (0.67 to 0.84)	91 fewer per 1,000 (から 120 fewer to 58 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要
Respiratory failure - Ventilator-generated												
14	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	89/525 (17.0%)	181/532 (34.0%)	RR 0.49 (0.40 to 0.62)	174 fewer per 1,000 (から 204 fewer to 129 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要
Respiratory failure - Bilevel												
3	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	119/357 (33.3%)	126/359 (35.1%)	RR 0.95 (0.77 to 1.17)	18 fewer per 1,000 (から 81 fewer to 60 more)	⊕○○○ 非常に低	重要
Respiratory failure - Mixed												
2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	164/503 (32.6%)	185/462 (40.0%)	RR 0.87 (0.73 to 1.02)	52 fewer per 1,000 (から 108 fewer to 8 more)	⊕⊕○○ 低	重要
Reintubation												
18	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	369/1355 (27.2%)	463/1323 (35.0%)	RR 0.79 (0.71 to 0.89)	73 fewer per 1,000 (から 101 fewer to 38 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要
Reintubation - Ventilator-generated												
13	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	86/495 (17.4%)	152/502 (30.3%)	RR 0.57 (0.45 to 0.72)	130 fewer per 1,000 (から 167 fewer to 85 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重要

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	NIPPV	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Reintubation - Bilevel

3	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	119/357 (33.3%)	126/359 (35.1%)	RR 0.95 (0.77 to 1.17)	18 fewer per 1,000 (から 81 fewer to 60 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

Reintubation - Mixed

2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	164/503 (32.6%)	185/462 (40.0%)	RR 0.87 (0.73 to 1.02)	52 fewer per 1,000 (から 108 fewer to 8 more)	⊕⊕○○ 低	重要

Abdominal distension requiring cessation of feeds

6	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	36/396 (9.1%)	29/392 (7.4%)	RR 1.24 (0.81 to 1.89)	18 more per 1,000 (から 14 fewer to 66 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

Abdominal distension requiring cessation of feeds - Ventilator-generated

4	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	25/106 (23.6%)	19/102 (18.6%)	RR 1.31 (0.80 to 2.12)	58 more per 1,000 (から 37 fewer to 209 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

Abdominal distension requiring cessation of feeds - Bilevel

2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	11/290 (3.8%)	10/290 (3.4%)	RR 1.10 (0.48 to 2.53)	3 more per 1,000 (から 18 fewer to 53 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

Gastrointestinal perforation

9	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	35/804 (4.4%)	39/741 (5.3%)	RR 0.89 (0.58 to 1.38)	6 fewer per 1,000 (から 22 fewer to 20 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Gastrointestinal perforation - Ventilator-generated

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	NIPPV	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
7	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	2/294 (0.7%)	4/272 (1.5%)	RR 0.48 (0.09 to 2.58)	8 fewer per 1,000 (から 13 fewer to 23 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Gastrointestinal perforation - Mixed

2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	33/510 (6.5%)	35/469 (7.5%)	RR 0.94 (0.60 to 1.48)	4 fewer per 1,000 (から 30 fewer to 36 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Necrotizing enterocolitis

10	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	79/1047 (7.5%)	90/1022 (8.8%)	RR 0.86 (0.65 to 1.15)	12 fewer per 1,000 (から 31 fewer to 13 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Necrotizing enterocolitis - Ventilator-generated

6	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	7/200 (3.5%)	10/214 (4.7%)	RR 0.64 (0.25 to 1.64)	17 fewer per 1,000 (から 35 fewer to 30 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Necrotizing enterocolitis - Bilevel

2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	16/337 (4.7%)	17/339 (5.0%)	RR 0.95 (0.49 to 1.84)	3 fewer per 1,000 (から 26 fewer to 42 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Necrotising enterocolitis - Mixed

2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	56/510 (11.0%)	63/469 (13.4%)	RR 0.88 (0.63 to 1.23)	16 fewer per 1,000 (から 50 fewer to 31 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Chronic lung disease

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	NIPPV	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
10	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	371/1018 (36.4%)	385/1011 (38.1%)	RR 0.94 (0.84 to 1.05)	23 fewer per 1,000 (から 61 fewer to 19 more)	⊕⊕○○ 低	重大

Chronic lung disease - Ventilator-generated

7	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	79/306 (25.8%)	95/313 (30.4%)	RR 0.80 (0.62 to 1.03)	61 fewer per 1,000 (から 115 fewer to 9 more)	⊕⊕○○ 低	重大

Chronic lung disease - Bilevel

2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	153/334 (45.8%)	165/334 (49.4%)	RR 0.93 (0.79 to 1.09)	35 fewer per 1,000 (から 104 fewer to 44 more)	⊕⊕○○ 低	重大

Chronic lung disease - Mixed

1	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	139/378 (36.8%)	125/364 (34.3%)	RR 1.07 (0.88 to 1.30)	24 more per 1,000 (から 41 fewer to 103 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Pulmonary air leak

13	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	30/1213 (2.5%)	53/1191 (4.5%)	RR 0.57 (0.37 to 0.87)	19 fewer per 1,000 (から 28 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大

Pulmonary air leak - Ventilator-generated

8	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	9/352 (2.6%)	25/366 (6.8%)	RR 0.38 (0.19 to 0.77)	42 fewer per 1,000 (から 55 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大

Pulmonary air leak - Bilevel

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	NIPPV	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	10/357 (2.8%)	8/359 (2.2%)	RR 1.25 (0.50 to 3.12)	6 more per 1,000 (から 11 fewer to 47 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Pulmonary air leak - Mixed

2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	11/504 (2.2%)	20/466 (4.3%)	RR 0.53 (0.27 to 1.07)	20 fewer per 1,000 (から 31 fewer to 3 more)	⊕⊕○○ 低	重大

Mortality

11	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	85/1141 (7.4%)	99/1117 (8.9%)	RR 0.81 (0.61 to 1.07)	17 fewer per 1,000 (から 35 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ 低	重大

Mortality - Ventilator-generated

6	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	なし	19/274 (6.9%)	31/288 (10.8%)	RR 0.57 (0.34 to 0.98)	46 fewer per 1,000 (から 71 fewer to 2 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大

Mortality - Bilevel

3	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	23/357 (6.4%)	25/359 (7.0%)	RR 0.92 (0.54 to 1.60)	6 fewer per 1,000 (から 32 fewer to 42 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Mortality - Mixed

2	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	43/510 (8.4%)	43/470 (9.1%)	RR 0.92 (0.61 to 1.39)	7 fewer per 1,000 (から 36 fewer to 36 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. 呼吸器を使用しているため、盲検化が困難である。
- b. I^2 が 40%以上
- c. 信頼区間が有益にも有害にも跨いでいる
- d. 結果の傾向が一致していない

既存の SR を用いた追加解析の結果

CLD のハイリスクとなるのは一般に在胎 28 週未満の早産児であるが、Lemyre 2023 の SR では、在胎週数によるサブグループ解析が実施されていなかった。既存の SR の対象研究から確認できた文献の中で Victor 2016 が在胎 28 週未満での解析を行っていた。在胎 28 週未満の抜管失敗率は NIPPV 47/157 (30%) vs NCPAP 44/147 (30%) , OR1.01 (95% CI 0.61–1.67) , P=0.97 と有意差は認めなかった。そこで、今回の SR に含まれた研究のうち Mean GA が在胎 28 週未満のものを対象としてサブグループ解析を行った。19 文献中 7 文献が Mean GA が在胎 28 週未満であった。これらのサブグループにおいて呼吸不全と再挿管率は有意に減少していたが、CLD や死亡率では有意差を認めなかった。以上のことから在胎 28 週未満の児においても、Lemyre 2023 の全体を対象とした解析と同様の結果であることが示された。

追加解析の対象となった研究

Barrington 2001	
研究デザイン	RCT
対象者数 NIPPV/NCPAP	N=27/27
セッティング	Single center in USA
対象者	Mean GA: NIPPV 26.1 (SD 1.4) 、CPAP 26.1 (SD 1.7) 抜管時日齢 : : NIPPV 6.8 、NCPAP 7.9 体重<1251g,生後<6 週, 抜管基準は SIMV で呼吸回数<18 回と酸素<35% 抜管前にアミノフィリンを使用
介入・コントロール (各群の患者数も)	Prongs: Hudson nasal prongs NCPAP settings: NCPAP 6 cmH2O NIPPV settings: ventilator rate 12 breaths/min, PIP 16 cmH2O, PEEP 6 cmH2O, PIP increased to achieve measured pressure $\geq$ 12 cmH2O Synchronisation: synchronised NIPPV NIPPV group: nSIMV; Graseby capsule on Infant Star ventilator(n=27) NCPAP group: Infant Star ventilator(n=27)
アウトカムごとの結果 NIPPV vs NCPAP (Absolute Event Rates, P value; OR/RR; 95% CI)	呼吸不全:4/27 vs 12/27 RR0.33[0.12,0.90] 再挿管:3/27 vs 3/27 RR1.00[0.22,4.52] CLD:12/27 vs 15/27 RR0.80[0.47,1.37] 腹満で栄養中止:10/27 vs 6/27 RR1.67[0.71,3.94] 消化管穿孔はどちらも 0
まとめと注釈	NCPAP 群は再挿管前に NIPPV を試している。 NIPPV は抜管後の 72 時間で抜管失敗の予防に効果的である。

Estay 2020	
研究デザイン	RCT
対象者数 NIPPV/NCPAP	N=112/108
セッティング	Multicenter 9 In Chile,Argentina,Paraguay,Peru and Uruguay
対象者	Mean GA: NIPPV 27.8 (SD 2.0) 、 CPAP 27.9 (SD 1.9) 抜管時日齢 : NIPPV 2.3 (SD 2.7) 、 CPAP 2.1 (SD 2.7) 抜管可能と考えられる出生体重 400～1500g の児 抜管基準は $\text{FiO}_2 \leq 0.5$ 、 $\text{PIP} \leq 18 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、 $\text{RR} \leq 20$ 、 $\text{pH} \geq 7.25$ 、 酸素飽和度 $\geq 88\%$ 、 $\text{pCO}_2 \leq 65 \text{ mmHg}$ メチルキサンチンを投与
介入・コントロール (各群の患者数も)	Ventilators: NIPPV delivered in time-cycled pressure-limited ventilators in a non-SIMV mode. NCPAP delivered by neonatal ventilators or Bubble NCPAP system (Fisher & Pykel) Prongs: Silmag binasal prongs NCPAP settings: 5–6 cmH_2O NIPPV settings: ventilator rate 20 breaths/min, PIP 12–15 cmH_2O (for infants < 1000 g) and 14–18 cmH_2O (for infants 1000–1500 g), PEEP 5–6 cmH_2O Synchronisation: non-synchronised
アウトカムごとの結果 NIPPV vs NCPAP (Absolute Event Rates, P value; OR/RR; 95% CI)	呼吸不全: 36/112 vs 35/108 RR0.99[0.68,1.45] 再挿管: 36/112 vs 35/108 RR0.99[0.68,1.45] CLD: 29/112 vs 28/108 RR1.00[0.64,1.56] 死亡率: 10/112 vs 11/108 RR0.88[0.39,1.98] 消化管穿孔: 2/112 vs 4/108 RR0.48[0.09,2.58] air leak: 2/112 vs 3/108 RR0.64[0.11,3.77]
まとめと注釈	VLBWI では、NIPPV は NCPAP と比較して RDS 後の 抜管失敗例を減少させなかった。

Khalaf 2001	
研究デザイン	RCT
対象者数 NIPPV/NCPAP	N=34/30
セッティング	Single center In USA

対象者	Mean GA: NIPPV 27.7 (SD 0.4) 、NCPAP 27.6 (SD 0.6) 抜管時日齢 : NIPPV 4、NCPAP 2.5 挿管され人工呼吸された RDS の在胎 34 週未満の児 抜管は PIP $\leq$ 16cmH ₂ O、PEEP $\leq$ 5cmH ₂ O、呼吸回数 15～25 回/分、酸素濃度 35%未満 アミノフィリン投与
介入・コントロール (各群の患者数も)	Ventilators: NIPPV via Infant Star ventilator, NCPAP delivered via a Bear Cub or Infant Star ventilator Prongs: Argyle prongs NCPAP settings: 4–6 cmH ₂ O NIPPV settings: PEEP $\leq$ 5 cmH ₂ O, with ventilator rate 15–25 breaths/min and PIP set at 2–4 cmH ₂ O above that used pre-extubation Synchronisation: synchronised
アウトカムごとの結果 NIPPV vs NCPAP (Absolute Event Rates, P value; OR/RR; 95% CI)	呼吸不全: 2/34 vs 12/30 RR0.15[0.04,0.60] 再挿管: 2/34 vs 10/30 RR0.18[0.04,0.74] CLD: 12/34 vs 16/30 RR0.66[0.38,1.16] 腹満: 1/21 vs 0/20 RR2.86[0.12,66.44] 消化管穿孔どちらもなし
まとめと注釈	NIPPV は、RDS の児の抜管サポートについて NCPAP よりも効果的であった

Kirpalani 2013	
研究デザイン	RCT
対象者数 NIPPV/NCPAP	N=430/430
セッティング	Multicenter 34 In USA, Canada, Europe and Asia
対象者	Mean GA: NIPPV 26.1 (SD 1.5) 、NCPAP 26.2 (SD 1.5) ただし、全例含める 抜管時日齢 : NIPPV 3.4 、NCPAP 3.7 出生 30 週未満で出生体重が 1000g 未満の乳児 強制ではないが、カフェインが多くに使われた
介入・コントロール (各群の患者数も)	Ventilators: various ventilators and bilevel devices Prongs: various NCPAP settings: guidelines provided NIPPV settings: guidelines provided Synchronisation: permitted, but not mandated

アウトカムごとの結果 NIPPV vs NCPAP (Absolute Event Rates, P value; OR/RR; 95% CI)	呼吸不全:156/423 vs 182/422 RR0.86[0.72,1.01] 再挿管:156/423 vs 182/422 RR0.86[0.72,1.01] CLD:144/394 vs 130/380 RR1.07[0.88,1.29] 死亡率:35/430 vs 41/430 RR0.85[0.55,1.31] 消化管穿孔:33/430 vs 35/429 RR0.94[0.60,1.48] NEC:55/430 vs 62/429 RR:0.89[0.63,1.24] air leak:11/424 vs 18/426 RR:0.61[0.29,1.28]
まとめと注釈	NIPPV と CPAP は有意差なし

Moretti 2008	
研究デザイン 対象者数 NIPPV/NCPAP セッティング	RCT N=32/31 Single center In Italy
対象者	Mean GA: NIPPV 26.9 (SD 1.7) 、NCPAP 27.1 (SD 2.6) 抜管時日齢 : NIPPV 4 (range 1 to 14) 、NCPAP 6(range 1 to 14) 出生体重 1251g 未満で、生後 48 時間以内に人工呼吸を必要とする RDS を発症し、生後 14 日目までに抜管の基準を満たした児 抜管基準 : 臨床状態が安定しているか改善していて、A/C か PAV を受けている FiO2≤0.35、PIP≤15cmH2O、RR≤15 回/分または pCO2≤60mmHg を維持するためのエラスタンスが 1 未満 臨床的または血液学的に感染徴候がない ; Hb≥10.0g/dL 抜管前にカフェイン投与
介入・コントロール (各群の患者数も)	Ventilators: NIPPV and NCPAP via Giulia ventilator Prongs: short nasal prongs NCPAP settings: 3–5 cmH2O; flow rate 6–10 L/min NIPPV settings: same settings as pre-extubation on the ventilator. PEEP 3–5 cmH2O, PIP titrated according to infant from 10 cmH2O to 20 cmH2O, flow rate 6–10 L/min Synchronisation: synchronised
アウトカムごとの結果 NIPPV vs NCPAP (Absolute Event Rates, P value; OR/RR; 95% CI)	呼吸不全:2/32 vs 12/31 RR0.16[0.04,0.66] 再挿管:2/32 vs 12/31 RR0.16[0.04,0.66] CLD:2/32 vs 7/31 RR0.28[0.06,1.23] 死亡率:3/32 vs 3/31 RR0.97[0.21,4.44] NEC:2/32 vs 2/31 RR0.97[0.15,6.46] air leak:1/32 vs 6/31 RR0.16[0.02,1.26]
まとめと注釈	NIPPV の方が再挿管率は低かった。

O`Brien 2012	
研究デザイン	RCT
対象者数 NIPPV/NCPAP	N=67/69
セッティング	Single center in Canada
対象者	Mean GA: NIPPV 27.3 (SD 1.9) 、NCPAP 27.4 (SD 1.7) 抜管時日齢 : 3 出生時体重 1250g 以下の児で、RDS のため挿管され抜管の基準を満たした児 抜管の基準 : RR<20 回/分、PIP≥16cmH2O、FiO2≥0.35。HFO の場合 : f9～13Hz、振幅<20%、MAP≤8cmH2O、FiO2≤35% 全員が生後 1 週目にカフェインを投与。抜管前の負荷の有無は不明
介入・コントロール (各群の患者数も)	Ventilators: Infant Flow SiPAP Prongs: short prongs NCPAP settings: CPAP with SiPAP. Level of CPAP predefined on the basis of FiO2: 5 cmH2O if FiO2< 0.30;6 cmH2O if FiO2 0.30–0.50; and 7 cmH2O if FiO2 > 0.50 NIPPV settings: ventilator rate 20 breaths/min, IT 1.0 second. Predefined upper and lower CPAP based on FiO2: 8 over 5 for FiO2 < 30%; 9 over 6 for FiO2 30–50%; and 10 over 7 for FiO2 > 50% Synchronisation: NIPPV with SiPAP bilevel device, non-synchronised
アウトカムごとの結果 NIPPV vs NCPAP (Absolute Event Rates, P value; OR/RR; 95% CI)	呼吸不全:22/67 vs 29/69 RR0.78[0.50,1.21] 再挿管:22/67 vs 29/69 RR0.78[0.50,1.21] CLD:21/64 vs 22/64 RR0.95[0.59,1.55] 死亡率:3/67 vs 5/69 RR0.62[0.15,2.48] NEC:7/67 vs 7/69 RR1.03[0.38,2.78] air leak はどちらもなし
まとめと注釈	NIPPV と CPAP は有意差なし stage2 以上の ROP は NIPPV に多かった

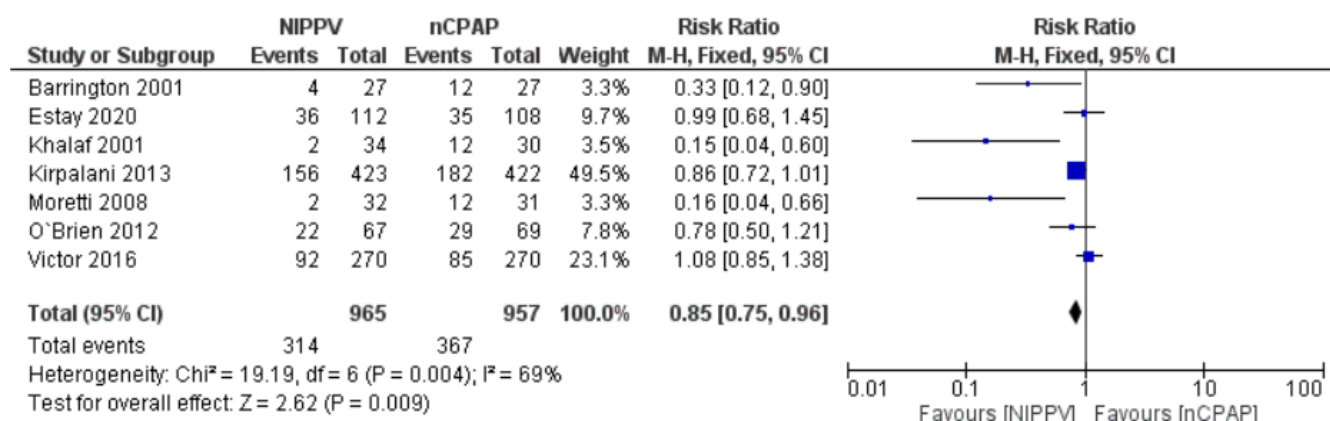
Victor 2016	
研究デザイン	RCT
対象者数 NIPPV/NCPAP	N=270/270
セッティング	Multicenter 8 In England

対象者	Median GA: < 28 weeks: 26 (IQR 25–27), > 28 weeks: 28 (IQR 28–29) in NCPAP group; < 28 weeks: 26 (25–27), > 28 weeks: 29 (28–29) in NIPPV group Median age at extubation: 1 day of life in NIPPV group and NCPAP group 生後 30 週未満および 28 週未満の乳児 MAP$\leq$7cmH₂O、FiO₂$\leq$0.35 で血ガスが pH> 7.25、pCO₂<7kPa カフェイン投与
介入・コントロール (各群の患者数も)	Ventilators: infant flow advance Prongs: not specified NCPAP settings: NCPAP weaned from 6 cmH₂O to 4 cmH₂O NIPPV settings: ventilator rate 30 breaths/min, IP 1 second, MAP 6 cmH₂O, PIP 8 cmH₂O, PEEP 4 cmH₂O Synchronisation: non-synchronised
アウトカムごとの結果 NIPPV vs NCPAP (Absolute Event Rates, P value; OR/RR; 95% CI)	呼吸不全: 92/270 vs 85/270 RR1.08[0.85,1.38] 再挿管: 92/270 vs 85/270 RR1.08[0.85,1.38] CLD: 132/270 vs 143/270 RR0.92[0.78,1.09] 死亡率: 18/270 vs 17/270 RR1.06[0.56,2.01] 腹満: 9/270 vs 6/270 RR1.50[0.54,4.16] NEC: 9/270 vs 10/270 RR0.90[0.37,2.18] air leak: 9/270 vs 5/270 RR1.80[0.61,5.30]
まとめと注釈	在胎 30 週未満および 28 週未満で NIPPV と CPAP は有意差なし

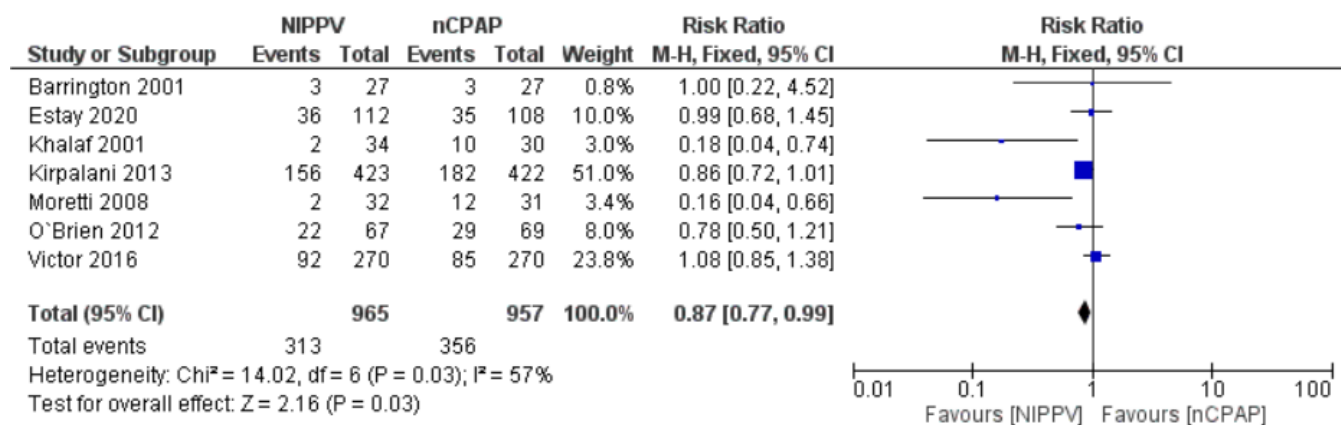
Forest Plot: NIPPV vs. NCPAP (在胎 28 週未満)

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

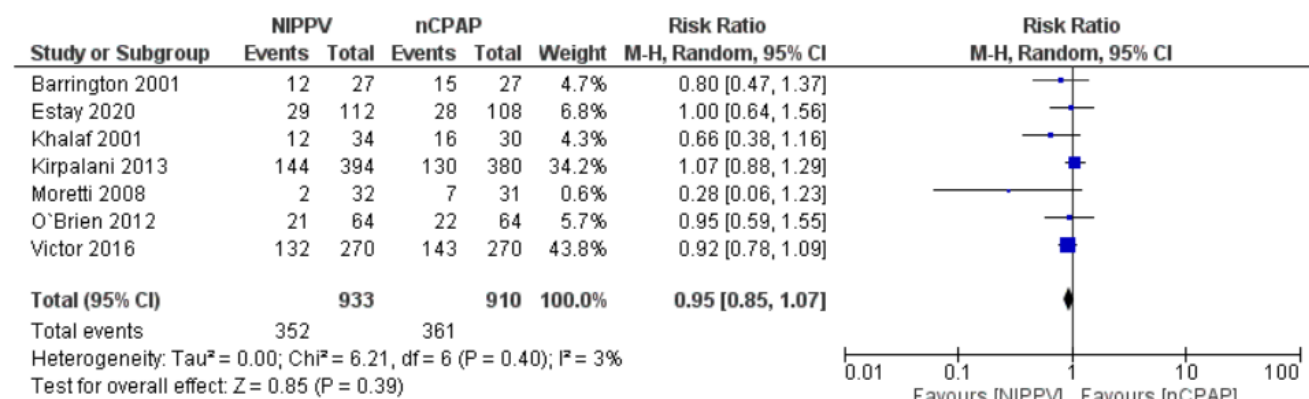
呼吸不全



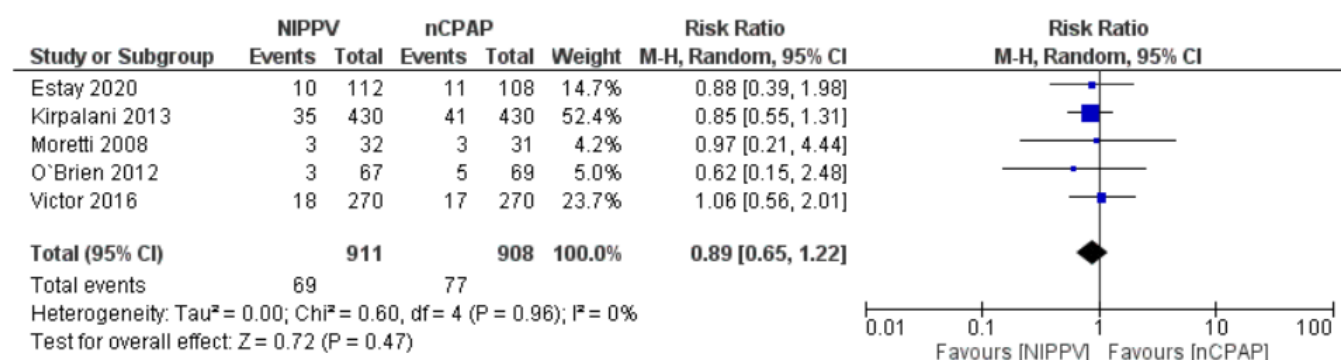
抜管後 1 週間以内の気管内再挿管



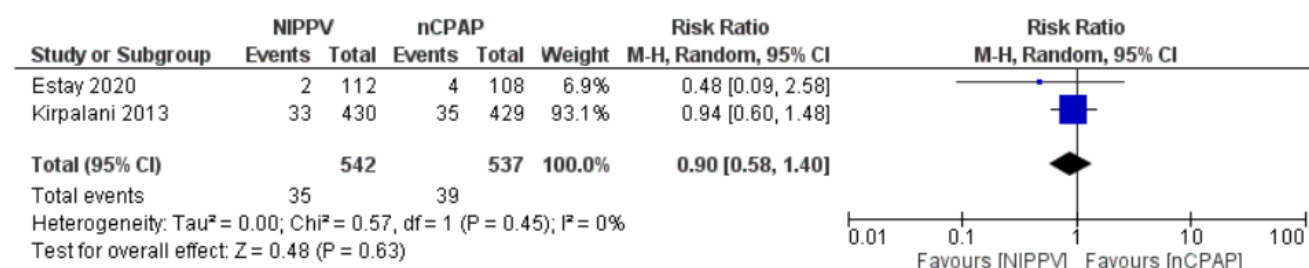
新生儿慢性肺疾患 (CLD)



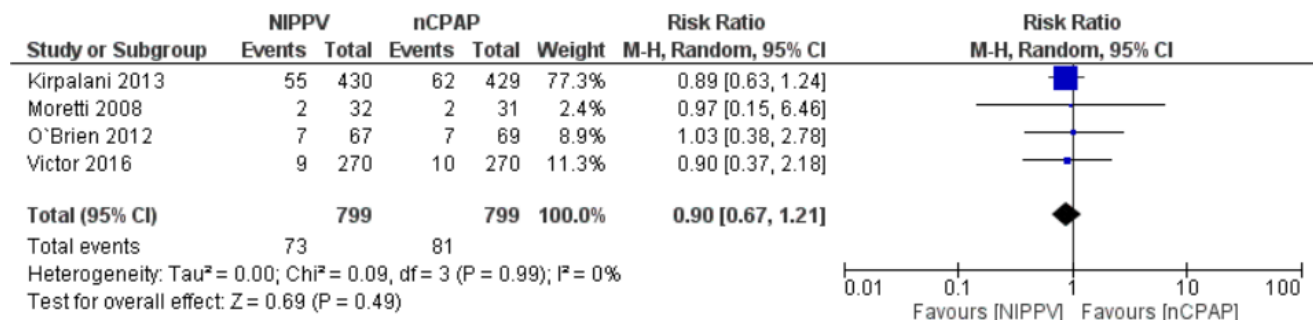
死亡率



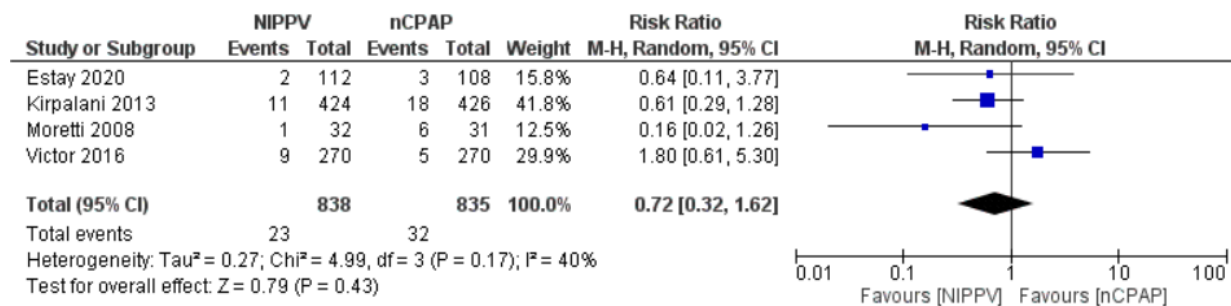
消化管穿孔



壞死性腸炎 (NEC)



Air leak



Grade EP table (追加解析)

確実性の評価（Certainty assessment）							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	NIPPV	NCPAP	相対 (95％ CI)	絶対 (95％ CI)		
Respiratory failure												
7	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	314/965 (32.5%)	367/957 (38.3%)	RR 0.85 (0.75 to 0.96)	58 fewer per 1,000 (から 96 fewer to 15 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要
reintubation												
7	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	313/965 (32.4%)	356/957 (37.2%)	RR 0.87 (0.77 to 0.99)	48 fewer per 1,000 (から 86 fewer to 4 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要
Chronic lung disease												
7	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	352/933 (37.7%)	361/910 (39.7%)	RR 0.95 (0.85 to 1.07)	20 fewer per 1,000 (から 60 fewer to 28 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Mortality												
5	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	69/911 (7.6%)	77/908 (8.5%)	RR 0.89 (0.65 to 1.22)	9 fewer per 1,000 (から 30 fewer to 19 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Gastrointestinal perforation												
2	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	35/542 (6.5%)	39/537 (7.3%)	RR 0.90 (0.58 to 1.40)	7 fewer per 1,000 (から 31 fewer to 29 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Necrotising enterocolitis												
4	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	73/799 (9.1%)	81/799 (10.1%)	RR 0.90 (0.67 to 1.21)	10 fewer per 1,000 (から 33 fewer to 21 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

確実性の評価（Certainty assessment）							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	NIPPV	NCPAP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Pulmonary air leak

4	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	23/838 (2.7%)	32/835 (3.8%)	RR 0.72 (0.32 to 1.62)	11 fewer per 1,000 (から 26 fewer to 24 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. 呼吸器を使用しているため、盲検化が困難である。
- b. I²が 40%以上
- c. 信頼区間が有益にも有害にも跨いでいる

今回の推奨再掲

抜管後の非侵襲的呼吸管理全体のまとめ(CQ206-2. 1,2,3)：

未熟性や呼吸状態から再挿管リスクが高いと考えられる早産児では、抜管後に NIPPV (Nasal intermittent positive pressure ventilation) または NIV-NAVA (Non-Invasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist) を使用することを提案する。(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

ただし、患者や各施設の状況に合わせて High Flow Nasal Cannula (HFNC)、Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP)、Bi-level CPAP といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない。

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

NIPPV と NCPAP の比較について

	JUDGEMENT						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増()える	増える	さまざま	分からない

	JUDGEMENT						
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
				

推奨へと至った考え方

既存の SR では NIPPV は NCPAP と比べて、抜管後の呼吸不全のリスク、再挿管、air leak の割合を減らした。しかし、CLD や死亡率は統計学的有意差を認めなかった。また、在胎 28 週未満でのサブグループ解析は抜管後の呼吸不全のリスク、再挿管は減らず結果であった。NIPPV の安全性に関して、以前は air leak と消化管穿孔に関する懸念があったが、今回はリスクの上昇を認めず、むしろ air leak は減少した。消化管穿孔に関して減少はしなかったが、統計学的有意差は認めなかった。

同期式と非同期式についてはどちらも抜管後の呼吸不全のリスクと再挿管を減らす結果であった。同期式の NIPPV は CLD を減らす可能性はあるが、今回の SR ではサンプル数が少ないため、推奨にはいれなかった。

また、人工呼吸器による NIPPV と Bi-level CPAP についてのサブグループ解析では、人工呼吸器による NIPPV は抜管後の呼吸不全を減らす可能性は高いが、Bi-level CPAP、人工呼吸器による NIPPV と Bi-level CPAP の両方を組み合わせた場合には統計学的有意差を認めなかった。Bi-level CPAP については NCPAP と比較した有効性は不明であった。また、人工呼吸器による NIPPV では死亡率を減らす結果であったが、採用された 6 文献のうち 1 文献のみ NCPAP 群で死亡率が高く、有意差を認めた。

以上の結果から『未熟性や呼吸状態から再挿管リスクが高いと考えられる早産児では、抜管後に NIPPV を使用することを提案する』とした。しかし、今回の SR に含まれた研究は盲検化が困難であったこと、結果のばらつきがみられたことなどよりエビデンスの確実性は『低いエビデンスの確実性』とした。

最後に、今回の SR では抜管後に NCPAP で管理を開始し、呼吸状態が悪化して、呼吸サポートを変更したデータは解析していないため、NCPAP を開始後に呼吸状態の悪化から Bi-level CPAP を含む NIPPV に変更することの効果は現時点では科学的根拠がないため、今回の推奨からは外した。

抜管後の NIPPV vs NCPAP における結論：

NCPAP を開始後に呼吸状態の悪化から Bi-level CPAP を含む NIPPV に変更することの効果は現時点では科学的根拠がなく、その選択は各施設の判断に委ねられる

Knowledge gap

- ・ 在胎 28 週未満のデータについては今回の SR に含まれた文献の中で、Mean GA が在胎 28 週未満のものでサブグループ解析を行っているため、実際の結果と異なる可能性はある。
- ・ 神経発達障害についてはアウトカムを評価したものがなかった。

参考文献リスト：

- ・ Davis 2001 : Davis PG, Lemyre B, Paoli AGD. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. Cochrane Database Syst Rev. 2001;2001(3).
- ・ Lemyre 2017 : Lemyre B, Davis PG, Paoli AGD, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2017(2).
- ・ Lemyre 2023 : Lemyre B, Deguise MO, Benson P, Kirpalani H, Paoli AGD, Davis PG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. Cochrane Database Syst Rev. 2023;2023(7).
- ・ Victor 2016 : Victor S, Roberts SA, Mitchell S, Aziz H, Lavender T, Extubate Trial Group. Biphasic positive airway pressure or continuous positive airway pressure: a randomized trial. Pediatrics. 2016;138(2)

CQ 206-2.3 Evidence Update CoSTR: 抜管後の非侵襲的呼吸管理（NIV-NAVA vs. NCPAP/NIPPV など）

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 206-2.3 Evidence Update CoSTR: 抜管後の非侵襲的呼吸管理（NIV-NAVA vs. NCPAP/NIPPV など）	1
Contents	1
CoSTR title:	2
CoSTR authors and affiliations:	2
Version & date:	2
CoSTR citation (引用方法):	2
Full SR citation (Full SR の引用):	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical Question:	3
PICOT	3
既存の推奨	4
今回の推奨	4
非侵襲的神経調節補助換気（NIV-NAVA : Noninvasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist）とは	5
CoSTR summary	5
Methodological notes（方法）	6
Inclusion & exclusion criteria	6
検索対象データベース	6
最終検索日	6
Consensus of Science（科学的根拠のまとめ）	7
文献検索フローチャート	7

対象研究のまとめ	7
バイアスリスクの評価	8
GRADE Evidence profile table	9
GRADE 評価.....	11
結果のまとめ	11
今回の推奨再掲	13
エビデンスから推奨へ	13
Summary of judgements	13
Type of recommendation	14
推奨に至った考え方	14
Knowledge gap.....	15
参考文献リスト:	15

CoSTR title:

抜管後の早産児に対する非侵襲的神経調整補助換気（NIV-NAVA）

CoSTR authors and affiliations:

岩見裕子 大阪市立総合医療センター 新生児科

猪俣慶 熊本市民病院 新生児内科

小久保雅代 長野県立こども病院 新生児科

鵜田雅俊 杏林大学医学部付属病院 小児科

南谷曜平* 熊本市民病院 新生児内科

*Corresponding author（責任著者）

Version & date:

第 1.0 版、2024 年 11 月 17 日更新

CoSTR citation (引用方法):

日本語：岩見裕子、猪俣慶、小久保雅代、鵜田雅俊、南谷曜平*.

早産児に対する抜管後の非侵襲的神経調整補助換気（NIV-NAVA）．早産児の慢性肺疾患予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ206-2.3. 2024 年 11 月.

英語：Hiroko Iwami, Kei Inomata, Masayo Kokubo, Masatoshi Tokita, Yohei Minamitani.

Non-invasive neurally-adjusted ventilatory assist in preterm infants after extubation.

Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. (CQ206-2.3). Nov 2024.

Full SR citation (Full SR の引用):

Yohei Minamitani, Naoyuki Miyahara, Kana Saito, Masayo Kanai, Fumihiko Namba, Erika Ota. Noninvasive neurally-adjusted ventilatory assist in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2024;37(1):2415373. doi: 10.1080/14767058.2024.2415373.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

著者のうち鴫田雅俊は、「NAVA ワークショップ実行委員会」のメンバーとして、年に 1～2 回のワークショップ等を企画・開催している。本実行委員会は、過去 3 年間にわたり株式会社フクダ電子より資金的支援を受けている。

Clinical Question:

抜管後、非侵襲的呼吸管理が必要な早産児に対して、Non-Invasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist（NIV-NAVA）管理は、経鼻的持続陽圧療法（NCPAP）や非侵襲的間欠式陽圧換気（NIPPV）など NIV-NAVA 以外を用いた非侵襲的呼吸管理を行うことと比較して、新生児慢性肺疾患などの合併症を減少させるか？

PICOT

Population:

抜管後に非侵襲的呼吸療法を要する在胎 37 週未満の早産児

Intervention:

抜管後の呼吸補助としての NIV-NAVA を用いた非侵襲的呼吸療法

Comparators:

抜管後の呼吸補助としての経鼻的持続陽圧療法（NCPAP）や非侵襲的間欠式陽圧換気（NIPPV）など NIV-NAVA 以外を用いた非侵襲的呼吸療法

Outcomes:

新生児慢性肺疾患（CLD）、重症 CLD、重症脳室内出血（IVH）、壊死性腸炎（NEC）、動脈管開存症（PDA）、未熟児網膜症（ROP）、治療失敗、気胸

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

全てのランダム化比較試験（RCT）を対象とする。

非ランダム化比較試験、クロスオーバー試験、コホート研究、症例対照研究、前後比較試験、症例集積報告、症例報告、会議録や抄録のみの研究、動物実験のみの研究は除外する。英語の抄録がある限り、言語での制約は行わない。

Definitions, other notes for PICOT:

CLD; JEBNeo の定義に従う（修正 36 週時点での酸素投与または圧サポート）

重症 CLD; 修正 36 週時点で FiO₂ 30%以上の酸素投与または圧サポート

重症 IVH; Papille's classification, Grades III and IV

NEC; Bell's criteria ≥IIa

PDA; treatment（インドメタシンなどの薬物療法や ligation など外科的治療）を要した PDA

ROP; 治療を要したもの、または国際分類 III 期以上

治療失敗; 治療開始後 72 時間以内の再挿管、人工呼吸管理への移行

既存の推奨

既存の推奨に記載なし

今回の推奨**抜管後の非侵襲的呼吸管理全体のまとめ(CQ206-2. 1,2,3) :**

未熟性や呼吸状態から再挿管リスクが高いと考えられる早産児では、抜管後に NIPPV（Nasal intermittent positive pressure ventilation）または NIV-NAVA（Non-Invasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist）を使用することを提案する。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

ただし、患者や各施設の状況に合わせて High Flow Nasal Cannula（HFNC）、Nasal Continuous Positive Airway Pressure（NCPAP）、Bi-level CPAP といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない。

非侵襲的神経調節補助換気（NIV-NAVA : Noninvasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist）とは

NAVA は、呼吸中枢から横隔膜へ伝わる横隔膜電氣的活動（Diaphragm Electrical Activity : EAdi）を利用して呼吸補助のタイミング、吸気圧、吸気時間、換気量などを調節する人工呼吸器モードである。患者の呼吸努力に応じた呼吸補助を行うことができ、患者と人工呼吸器の非同期を低減することが期待される。NIV-NAVA は NAVA を用いた呼吸管理のうち、気管挿管を行わずに患者の自発呼吸に合わせて人工呼吸器が補助を行う呼吸管理法である。

CoSTR summary

CQ206 は抜管後の非侵襲的呼吸管理全般を取り扱った推奨であるが、NIPPV、NIV-NAVA、Bi-level CPAP、HFNC のいずれの呼吸管理がより優れているかについて調べた Network Meta-analysis の報告はない。推奨文 CQ206-2 を作成するにあたり、CQ206-2. 1(HFNC vs. NCPAP), 2(NIPPV vs. NCPAP), 3(NIV-NAVA vs. NCPAP/NIPPV) 、これら 3 つのシステマティックレビュー（SR）の結果を根拠として採用した。本 CoSTR は、これらのうち NIV-NAVA に関する SR の結果(CQ206-2.3: NIV-NAVA vs. NCPAP/NIPPV)を主要な部分として構成した。

NIV-NAVA の有効性と安全性を他の非侵襲的呼吸補助法を比較した Goel らによる 2020 年のコクランレビュー(Goel 2020)では、2 編のランダム化クロスオーバー試験（Gibu 2017, Lee 2015）のみの結果について言及されており、NIV-NAVA では他の非侵襲的呼吸療法と比較して使用中の最大吸入酸素濃度が有意に低かったが（研究数 N=1、対象患者数 n=8、MD -4.29 [95%信頼区間 (CI) -5.47, -3.11]）、挿管下の人工呼吸管理を要した治療失敗数には統計学的に有意な差はみられなかったことを報告している（N=1、n=16、RR 0.33 [95%CI 0.02, 7.14]、RD -0.13 [95%CI -0.41, 0.16]、非常に低い CoE）。しかし、いずれもクロスオーバー試験による短期的な呼吸生理学的アウトカムを主体とした検討であり、CLD などの長期的なアウトカムについては対象となる研究がなかった。

そこで、今回の推奨作成に際して、対象の研究デザインを RCT のみに限定しクロスオーバー試験は除外したデザインで、新規に生後早期の早産児に対する NIV-NAVA(Noninvasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist)による管理と NCPAP(Nasal Continuous Positive Airway Pressure)または NIPPV(Noninvasive Positive-Pressure Ventilation)による管理を比較したシステマティックレビュー（SR）を実施した。2024 年 6 月までの期間を対象として網羅的な文献検索を行って得られた全 278 編のうち、重複を除いた 150 編が 1 次スクリーニングの対象となり、27 編のフルテキストレビューを行った。最終的に抜管後の NIV-NAVA と NCPAP/NIPPV を比較した研究として 2 編の RCT が得られ、これらの研究を対象として CLD を含む NICU 入院中のアウトカムについてメタ解析を行った（Makker 2020,

Shin 2022) 。 Makker 2020 は NIV-NAVA と NIPPV、 Shin 2022 は NIV-NAVA と NCPAP を比較した研究であった。 抜管後の管理において NIV-NAVA 群では NCPAP/NIPPV 群と比較して死亡、 CLD、 重症 IVH のいずれのアウトカムについても有意差はなかったが (CLD : N=1, n=26: RR 0.67 [95% CI 0.24, 1.82], RD -0.15 [-0.35, 0.38], CoE 非常に低い／重症 CLD : N=1, n=70: RR 0.69 [95%CI 0.34, 1.41], RD 0.12 [-0.25, 0.15], CoE 低い／重症 IVH : N=2, n=123: RR 1.67 [95% CI 0.42, 6.60], RD 0.04 [-0.04, 0.34], CoE 低い) 、 治療失敗による再挿管を有意に減少させることが示された (治療失敗 : N=2, n=96: RR 0.29 [95%CI 0.10, 0.81], RD -0.21 [-0.26, -0.05], CoE 低い) 。 また、 NEC や PDA、 ROP、 気胸などのアウトカムについては統計学的な有意な差はなかった。 一方で、 本検討に含まれた 2 編の文献はいずれもサンプルサイズが小さい RCT で効果値の 95%信頼区間も広いことからエビデンスの確実性としては「低い」～「非常に低い」とした。

上記の結果から、 抜管後に呼吸管理を要する早産児に対する NIV-NAVA は他の非侵襲的呼吸療法と比較して、 CLD など臨床的に重要な転帰を改善または増悪させるという十分な科学的根拠があるとは言えない。 しかし、 治療失敗による再挿管率を低下させるという一定の有効性のエビデンスが示された。

抜管後の HIV-NAVA vs NCPAP/NIPPV における結論：

未熟性や呼吸状態から再挿管リスクが高いと考えられる早産児では、 抜管後に再挿管を予防する目的で NIV-NAVA を使用することを提案する。(弱い推奨、 低いエビデンスの確実性) ただし他の非侵襲的呼吸療法の使用を否定するものではなく、 施設毎の人工呼吸器の保有状況に応じて治療法を選択する。

Methodological notes (方法)

Inclusion & exclusion criteria

適格基準：

抜管後に呼吸補助を要する在胎 37 週未満の早産児に対して NIV-NAVA とその他の非侵襲的呼吸療法を比較しているすべての RCT

除外基準：

クロスオーバー試験や非ランダム化比較試験、 コホート研究、 症例対照研究、 前後比較試験、 症例集積報告、 症例報告など上記の適格基準に合致しないものは除外した

検索対象データベース

CENTRAL, CINAHL, ClinicalTrials.gov, Embase, MEDLINE, PubMed, WHO ICTRP

各検索式については Full SR を参照

最終検索日

2024 年 6 月 27 日

Consensus of Science（科学的根拠のまとめ）

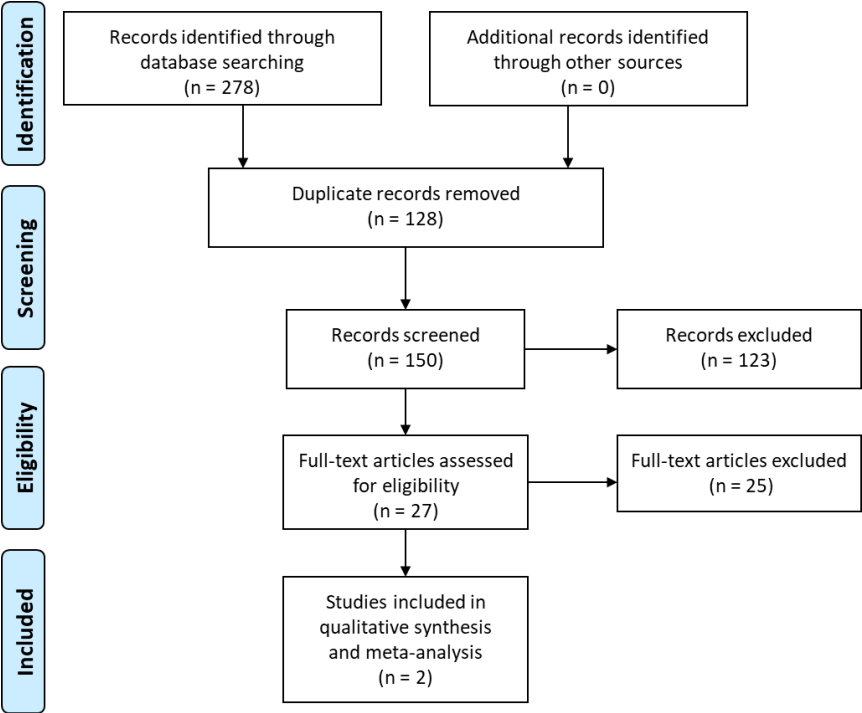
検索式ヒット数：278 論文

1 次スクリーニング：150 論文（重複による除外：123 件）

2 次スクリーニング：27 論文をフルテキストレビュー

最終結果：2 論文

文献検索フローチャート



対象研究のまとめ

著者 出版年	国	セッテ ィング	対象	介入／ コントロール (対象患者数)	在胎週数 (週)	出生体重 (g)	主要な結果や特色

Makker K 2020 ⁴⁾	米国	single	在胎 24 週～32 週	NIV-NAVA (n=13)	27 (25-28)	1000 (840-1120)	Primary outcome: 抜管成功 120h CLD や治療失敗 72h (挿管) に有意差なし
		center RCT	出生体重≤1500g の早産児	vs NIPPV (n=13)	vs 27 (26-30)	vs 990 (690-1370)	
Shin SH 2022 ⁵⁾	韓国	single	在胎 30 週未満の	NIV-NAVA (n=35)	26.6 (25-28)	880 (740-1110)	Primary outcome: 72h の治療失敗 (再挿管) NIV-NAVA で有意に少ない 3/35 (8.6) vs 10/35 (28.6), P=0.03 severe CLD に有意差なし
		center RCT	早産児	vs NCPAP (n=35)	vs 27.1 (26-29)	vs 970 (740-1120)	

バイアスリスクの評価

すべての研究でランダム化の方法や割付の隠匿化については低リスクであった。盲検化については、研究の特性上、使用する人工呼吸器の機種やモード設定に関して完全な盲検化は難しいと考えられ、高リスクと評価した。その他の項目はいずれの研究でも低リスクであった。以上を総合して、研究全体のバイアスリスクは高リスクと評価した。

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Makker 2020	+	+	-	-	+	+	+
Shin 2022	+	+	-	-	+	+	+

GRADE Evidence profile table

Certainty assessment								対象者数		効果		Certainty	重要性
アウトカム	研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	NIV-NAVA	NCPAP / NIPPV	相対リスク比 (95% CI)	絶対リスク差 (95% CI)		
CLD	1	RCT	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	4/13 (30.8%)	6/13 (46.2%)	RR 0.67 (0.24 to 1.82)	152 fewer per 1,000 (from 351 fewer to 378 more)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
重症 CLD	1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	9/35 (25.7%)	13/35 (37.1%)	RR 0.69 (0.34 to 1.41)	115 fewer per 1,000 (from 245 fewer to 152 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
重症 IVH	2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	5/48 (10.4%)	3/48 (6.3%)	RR 1.67 (0.42 to 6.60)	42 more per 1,000 (from 36 fewer to 350 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
NEC	2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	2/48 (4.2%)	1/48 (2.1%)	RR 1.67 (0.23 to 12.00)	14 more per 1,000 (from 16 fewer to 229 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
PDA	2	RCT	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	27/48 (56.3%)	31/48 (64.6%)	RR 0.87 (0.66 to 1.14)	84 fewer per 1,000 (from 220 fewer to 90 more)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
ROP	1	RCT	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	3/13 (23.1%)	2/13 (15.4%)	RR 1.50 (0.30 to 7.55)	77 more per 1,000 (from 108 fewer to 1,000 more)	⊕○○○ 非常に低	IMPORTANT

治療失敗	2	RCT	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	4/48 (8.3%)	14/48 (29.2%)	RR 0.29 (0.10 to 0.81)	207 fewer per 1,000 (from 263 fewer to 55 fewer)	⊕⊕○○ 低	IMPORTANT
気胸	1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	0/13 (0.0%)	1/13 (7.7%)	RR 0.33 (0.01 to 7.50)	52 fewer per 1,000 (from 76 fewer to 500 more)	⊕⊕○○ 低	IMPORTANT

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. Attrition bias was high risk. (-1), b. Wide 95%CI and small sample size. (-2),
c. Performance and detection bias were high risk because it is difficult to completely blind interventions. (-1), d. Small sample size. (-1)

GRADE 評価

エビデンスの確実性について GRADE アプローチを用いて評価した。バイアスリスクについては、アウトカムの評価者に対して人工呼吸器の機種やモード設定の盲検化ができないことで、その評価に影響を与える治療失敗や CLD などのアウトカムで高リスクと判断し、1 段階ダウングレードした。また不精確性について、ほとんどすべてのアウトカムにおいてサンプルサイズが小さく、推定値の 95%信頼区間も広く有益性と有害性に大きく跨ることから、1～2 段階ダウングレードした。以上からいずれのアウトカムでも、エビデンスの確実性は「低い」～「非常に低い」と評価した。

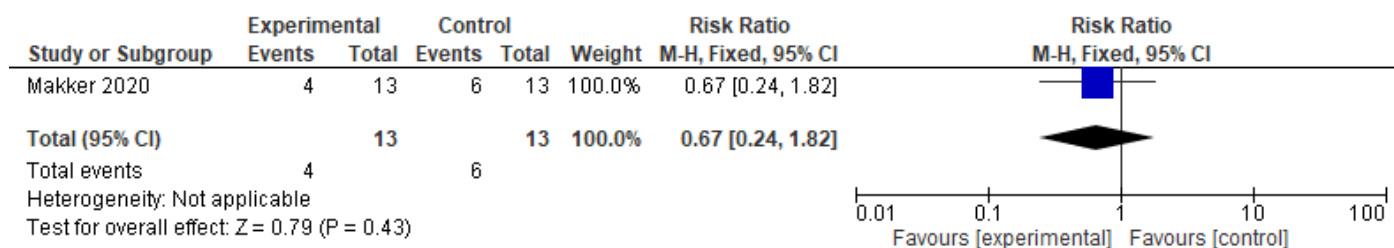
結果のまとめ

Forest plot of comparison: NIV-NAVA vs NCPAP/NIPPV

* RevMan 5.4.1 版を使用して作成

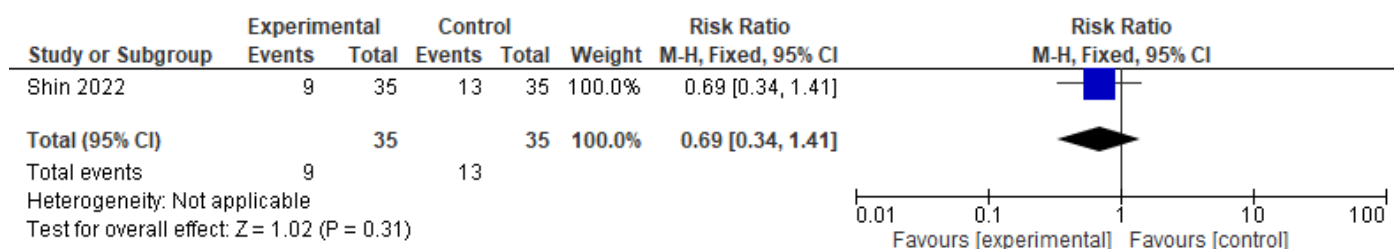
CLD

研究数 1, 患者数 26, RR 0.67 [95% CI 0.24, 1.82], RD -0.15 [-0.35, 0.38], CoE 非常に低い



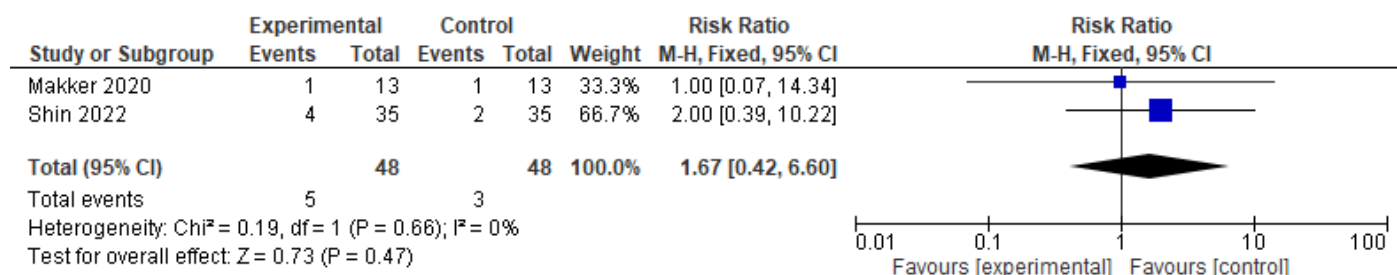
重症 CLD

研究数 1, 患者数 70, RR 0.69 [95%CI 0.34, 1.41], RD 0.12 [-0.25, 0.15], CoE 低い



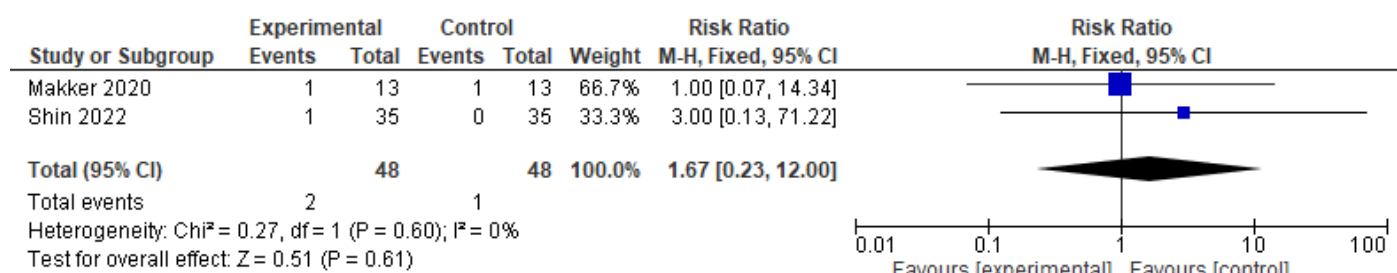
重症 IVH

研究数 2, 患者数 96, RR 1.67 [95% CI 0.42, 6.60], RD 0.04 [-0.04, 0.34], CoE 低い



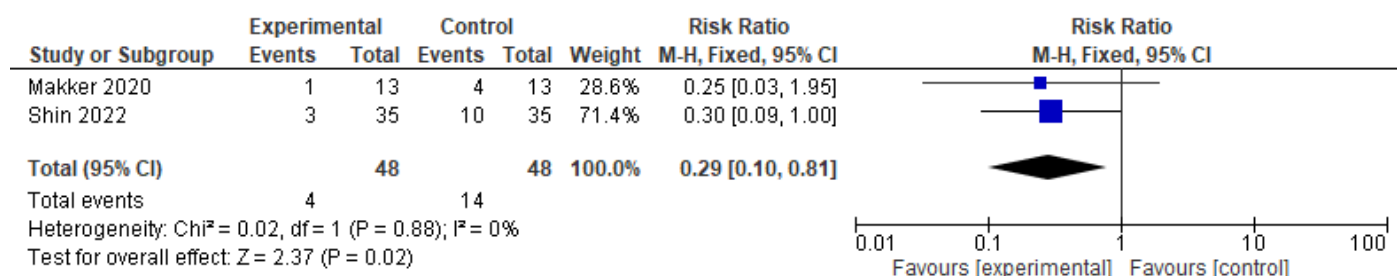
NEC

研究数 2, 患者数 96, RR 1.67 [95% CI 0.23, 12.00], RD 0.02 [-0.06, 0.10], CoE 低い



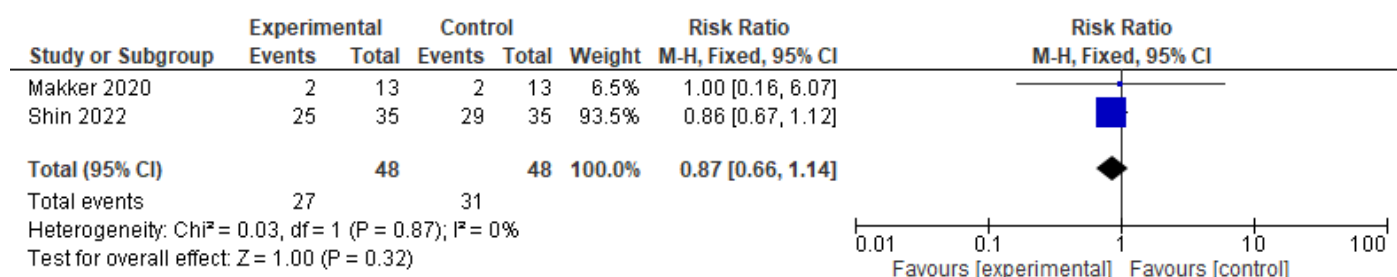
治療失敗（再挿管）

研究数 2, 患者数 96, RR 0.29 [95%CI 0.10, 0.81], RD -0.21 [-0.26, -0.05], CoE 低い



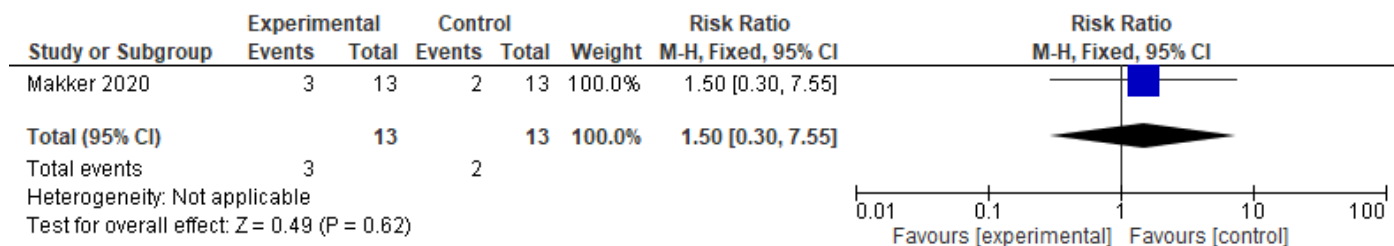
PDA

研究数 2, 患者数 96, RR 0.87 [95%CI 0.66, 1.14], RD -0.08 [-0.24, 0.08], CoE 非常に低い



ROP

研究数 1, 患者数 26, RR 1.50 [95%CI 0.30, 7.55], RD 0.08 [-0.22, 0.38], CoE 非常に低い



気胸

研究数 1, 患者数 26, RR 0.33 [95%CI 0.01, 7.50], RD -0.08 [-0.27, 0.11], CoE 低い



今回の推奨再掲

抜管後の非侵襲的呼吸管理全体のまとめ(CQ206-2. 1,2,3) :

未熟性や呼吸状態から再挿管リスクが高いと考えられる早産児では、抜管後に NIPPV (Nasal intermittent positive pressure ventilation) または NIV-NAVA (Non-Invasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist) を使用することを提案する。 (弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

ただし、患者や各施設の状況に合わせて High Flow Nasal Cannula (HFNC)、Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP)、Bi-level CPAP といった他の非侵襲的呼吸管理を選択することを否定するものではない。

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	JUDGEMENT						
課題の重要性	いいえ	おそらくいいえ	おそらくはい	はい		さまざま	わからない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	わからない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	わからない
エビデンスの確実性	非常に低い	低い	中	高い			該当研究なし

	JUDGEMENT						
価値観	重大な不確実性またはばらつきあり	重大な不確実性またはばらつきの可能性あり	おそらく重大な不確実性またはばらつきの可能性なし	重大な不確実性またはばらつきなし			
効果のバランス	対照群が優位	おそらく対照群が優位	介入群と対照群で優劣なし	おそらく介入群が優位	介入群が優位	さまざま	わからない
必要資源	大きなコスト	中程度のコスト	無視できる程度のコストまたは節減	中程度の節減	大きな節減	さまざま	わからない
必要資源に関するエビデンスの確実性	非常に低い	低い	中	高い			該当研究なし
費用対効果	対照群が優位	おそらく対照群が優位	介入群と対照群で優劣なし	おそらく介入群が優位	介入群が優位	さまざま	該当研究なし
公平性	低くなる	おそらく低くなる	おそらく影響なし	おそらく高くなる	高くなる	さまざま	わからない
容認性	いいえ	おそらくいいえ	おそらくはい	はい		さまざま	わからない
実行可能性	いいえ	おそらくいいえ	おそらくはい	はい		さまざま	わからない

Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○

推奨に至った考え方

今回の推奨作成あたって生後早期の早産児に対する NIV-NAVA(Noninvasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist)による管理と NCPAP(Nasal Continuous Positive Airway Pressure)または NIPPV(Noninvasive Positive-Pressure Ventilation)による管理を比較した RCT のみを対象としたシステムティックレビュー (SR) を新規に実施した。結果として抜管後における NIV-NAVA を NCPAP/NIPPV と比較した RCT2 編が得られ、これらを対象として CLD を含む NICU 入院中のアウトカムについてメタ解析を行った。メタ解析の結果、抜管後に非侵襲的呼吸療法を要する早産児に対して NIV-NAVA を選択することにより、CLD、重症 IVH や NEC、PDA、気胸などの重大なアウトカムを改善させるという科学

的根拠は示されなかった。しかし、NIV-NAVA 群において治療失敗による再挿管が有意に少なく、他の非侵襲的呼吸療法と比較して再挿管率を低下させる可能性が示された。また、対象患者の在胎週数に関する詳細な情報が得られなかったことや、対象となった論文数が少なかったことから在胎週数や対照群のデバイスの違い（NCPAP vs NIPPV）によるサブグループ解析は実施できなかった。

対象となった RCT は 2 論文のみでいずれもサンプルサイズの小さいもので、効果値の 95%信頼区間が広がった。また、異なる非侵襲的呼吸療法を比較するという研究の特性から、介入の盲検化が困難であり、必然的にバイアスリスクの評価は高いものとなった。結果として、いずれのアウトカムにおいても、エビデンスの確実性としては「低」～「非常に低」という判定した。

以上より、今回の SR で抜管後の早産児に対する NIV-NAVA は、CLD や気胸、NEC などの早産児合併症に対する有効性は示されなかったものの、治療失敗による再挿管を軽減させる可能性が示唆された。エビデンスの確実性としては低いことを考慮して、「再挿管を予防する目的で NIV-NAVA を使用することを提案する。（弱い推奨、低い CoE）ただし、他の非侵襲的呼吸療法の使用を否定するものではなく、施設毎の人工呼吸器の保有状況に応じて治療法を選択する。」という結論の提案に至った。

抜管後の NIV-NAVA vs NCPAP, NIPPV における結論

再挿管を予防する目的で NIV-NAVA を使用することを提案する。（弱い推奨、低い CoE）

ただし、他の非侵襲的呼吸療法の使用を否定するものではなく、施設毎の人工呼吸器の保有状況に応じて治療法を選択する。

Knowledge gap

- 今回の SR では対象文献が 2 論文と少なく、いずれもサンプルサイズの小さい検討であったことから、十分なサンプルサイズの RCT が必要となる。
- NCPAP および NIPPV によるサブグループ解析は対象論文数が少なかったことから実施できていないため、対照群の違いによる検討も今後期待される。
- 長期予後や費用対効果に関するアウトカムが乏しく、長期的なフォローアップやコスト面の評価を含めた質の高い RCT が必要である。

参考文献リスト:

- ・ Goel 2020: Goel D, Oei JL, Smyth J, Schindler T. Diaphragm-triggered non-invasive respiratory support in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2020;3(3):Cd012935.

- Minamitani 2024: Minamitani Y, Miyahara N, Saito K, Kanai M, Namba F, Ota E. Noninvasive neurally-adjusted ventilatory assist in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024 Dec;37(1):2415373.
- Lee 2015: Lee J, Kim HS, Jung YH, Shin SH, Choi CW, Kim EK, et al. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants: a randomised phase II crossover trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(6):F507-13.
- Gibu 2017: Gibu CK, Cheng PY, Ward RJ, Castro B, Heldt GP. Feasibility and physiological effects of noninvasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants. *Pediatr Res.* 2017;82(4):650-7.
- Makker 2020: Makker K, Cortez J, Jha K, Shah S, Nandula P, Lowrie D, et al. Comparison of extubation success using noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) versus noninvasive neurally adjusted ventilatory assist (NI-NAVA). *J Perinatol.* 2020;40(8):1202-10.
- Shin 2022: Shin SH, Shin SH, Kim SH, Song IG, Jung YH, Kim EK, et al. Noninvasive Neurally Adjusted Ventilation in Postextubation Stabilization of Preterm Infants: A Randomized Controlled Study. *J Pediatr.* 2022;247:53-9.e1.

CQ 207 Evidence Update CoSTR: 自動酸素調節システム

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 207 Evidence Update CoSTR: 自動酸素調節システム	1
Contents.....	1
CoSTR title:	2
CoSTR authors and affiliations:	2
Version & date:	2
CoSTR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical Question (CQ)	2
PICOT	3
既存の推奨:	4
今回の推奨.....	4
Evidence update CoSTR summary.....	4
既存の SR に関して	5
Grade EP table	27
今回の推奨（案）再掲	29
エビデンスから推奨へ	29
Knowledge gap.....	31
現在進行中の RCT 一覧	32
参考文献リスト:	35
Supplement（補足資料）	38

CoSTR title:

自動酸素調節システムによる新生児慢性肺疾患の予防について

CoSTR authors and affiliations:

田中広輔* アラバマ大学バーミングハム校小児科 新生児部門
東京大学医学部附属病院 小児科
北岡寛己 東京大学医学部附属病院 小児科
久世崇史 松戸市立総合医療センター 新生児科
穴戸将人 東京大学医学部附属病院 小児科
仲井あや 大阪公立大学, 看護学研究院・大学院看護学研究科・看護学部

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

Version 1.0, 2024 年 8 月 29 日更新

CoSTR citation:

日本語：田中広輔*、北岡寛己、久世崇史、穴戸将人、仲井あや

自動酸素調節システムによる新生児慢性肺疾患の予防について。早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ207. 2024 年 11 月。

英語：Kosuke Tanaka, Kitaoka Hiroki, Kuze Takashi, Shishido Masato, Aya Nakai. Prevention of chronic lung disease in neonates using automated oxygen delivery. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Guidelines for Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. (CQ207) Nov 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (CQ)

呼吸機能障害があり、呼吸サポートまたは酸素療法を必要とする早産児に対して、自動酸素調節システムにより吸入酸素濃度の自動調節を行うことは、行わないことと比較して、新生児慢性肺疾患やその他合併症といった予後を改善するか？

PICOT

Population:

呼吸機能障害があり、呼吸サポートまたは酸素療法を必要とする早産児

Intervention:

自動酸素調節システムを用いた呼吸サポートまたは酸素療法

Comparators:

吸入酸素濃度の手動調節

Outcomes:

NICU からの死亡退院、新生児慢性肺疾患、重症未熟児網膜症、重症脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、酸素療法の期間、NICU入院期間、神経発達アウトカム、希望する酸素飽和度（SpO₂）範囲にある時間、スタッフの満足度

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

ランダム化臨床試験および準ランダム化臨床試験（ランダム化クロスオーバー研究を含む）、言語規制なし

Definitions, other notes for PICOT:

自動酸素調節システム： 人工呼吸器や酸素供給装置に組み込まれ、パルスオキシメトリ（SpO₂）または経皮的オキシメトリ（経皮酸素分圧；tcPO₂）を通じた患者の酸素飽和度の継続的なモニタリングによって提供されるフィードバックに応じて供給される酸素濃度を自動的に調節する（クローズドループ）システム。

新生児慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease(CLD)/ Bronchopulmonary Dysplasia(BPD)):修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。

重症未熟児網膜症 (severe Retinopathy of Prematurity(ROP)): 国際分類で Stage3 以上

重症脳室内出血 (Severe Intraventricular Hemorrhage (sIVH)): Papile grades III または IV

壊死性腸炎 (Necrotising Enterocolitis (NEC)): Bell 病期分類で 2a 以上

脳室周囲白質軟化症 (Periventricular Leukomalacia (PVL)): 虚血性障害に起因する脳画像上の脳室周囲嚢胞

神経発達障害 (Neurodevelopmental Impairment(NDI)): 脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害

既存の推奨:

新生児慢性肺疾患の診療指針（改訂 2 版）には自動酸素調節システムの使用に関する記載はなかった。

今回の推奨

自動酸素調節システムが早産児の予後を改善するという明確なエビデンスはない。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。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

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。

Evidence update CoSTR summary

自動酸素調節システムの有効性に関しては、2023 年に Stafford らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に掲載された SR がある(Stafford 2023)。本研究は十分に新しいため、今回の推奨の作成において update の文献検索は行わず、同 SR の結果をそのままエビデンスとして採用した。

Stafford 2023 では、18 の試験（27 報、457 人）が対象となり、そのうち 13 件（乳児 339 人）がメタ解析にデータを提供した。現在進行中の研究は 12 件であった。自動酸素投与と通常の手動酸素投与（16 件）、自動酸素投与と人員増員による手動酸素投与の強化（3 件）、1 つの自動システムと別のシステム（2 件）の 3 つの比較を評価した。これらの試験のうち 16 件がクロスオーバーデザインを用いており、ほとんどの試験は非常に短期間（24 時間以内）で実施された。6 件の試験は、自動酸素投与装置の製造業者または販売業者から資金提供を受けていた。

自動酸素調節システムは、通常の手動酸素調節と比較して、目標とする SpO₂ 範囲内にいる時間（%）を増加させた（N=11, n=284, MD 13.54%, 95%CI [11.69, 15.39], I² = 80% ; 中等度の確実性）。しかし、患者予後に関するデータを報告した研究は 1 本(n=39)のみであり、severe ROP、CLD、PVL のリスクにほとんどまたは全く影響を与えなかった（severe ROP: RR 0.24, 95%CI [0.031, 1.94] ; 低い確実性、CLD: RR 0.80, 95%CI [0.39, 1.66] ; 低い確実性、PVL: RR 1.73, 95%CI [0.17, 17.59] ; 非常に低い確実性）。院内死亡率、神経発達の結果について評価した研究はなかった。

現時点で自動酸素調節システムについて報告されているエビデンスは、そのほとんどがアウトカムとして管理中の SpO₂ など短期的な代替指標を用いた研究である。重要アウトカムである死亡や CLD、severe ROP、IVH、PVL、NEC、NDI といった患者予後に関する報告は非常に限られている。自動酸素調節システムは通常の手動酸素調節と比較して、呼吸補助を受けている早産児において望ましい SpO₂ 範囲にある時間をおそらく増加させるが、このことが患者予後の改善につながるかどうかについては現時点では十分な研究報告がなく不明である。また、自動酸素調節システムは現時点では一部のハイエンド人工呼吸器にのみ搭載されており、導入に際しては治療の導入の資源要件（コスト）が比較的高いことも考慮する必要がある。

一方、自動酸素調節システムは、患児の SpO₂ の変化に応じて投与酸素濃度を調節するという医療スタッフの負担を軽減することが期待される。Stafford 2023 においても、医療スタッフが酸素調節を行う回数を大幅に減らす（Number of manual adjustments during study: N=4, n=147, MD -10.81, 95%CI [-13.37, -8.25]）ことが示された。医療スタッフの負担軽減の重要性は、施設の状況等により大きく左右されるため、この点の重要性についてはある程度各施設の判断に委ねられると考えた。

以上の議論より、現時点では自動酸素調節システムを強く推奨する根拠、使用を否定する根拠のいずれも乏しいことから、推奨文としては中立に近い立場の表現を採用した。また、本 CQ に関しては、現在 12 の RCT が進行中であり、これらの RCT の報告する結果次第で推奨の方向性が変わってくる可能性がある。これを踏まえ、但し書きを追加した。

以上を踏まえて、先述の推奨とした。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors. : Isabella G Stafford, Nai Ming Lai, Kenneth Tan

Title. : Automated oxygen delivery for preterm infants with respiratory dysfunction.

Journal name. : Cochrane Database Syst Rev.

Year : 2023

Volume(Issue)/Pages. : 11(11)

既存の SR の要約

背景：多くの早産児は、適切な酸素供給を維持するために呼吸補助を必要とする。酸素レベルが最適範囲を下回る、または上回ると有害な結果を引き起こすことが知られている。特に新生児集中治療室（NICU）

でスタッフが不足している場合、未熟児への酸素療法の最適な調節は大きな課題となる。1970 年代以降、未熟児の呼吸補助中に自動酸素投与を行う装置が開発され、その効果を評価するために様々なトライアルが行われてきた。

目的： 呼吸補助や補助酸素療法を必要とする呼吸障害の早産児に対して、自動酸素投与システムの益と害を評価すること。

方法： 2023 年 1 月 23 日に、CENTRAL、MEDLINE、CINAHL を検索した。妊娠 37 週以前に出生した早産児を対象に、自動酸素投与と手動酸素投与を比較した無作為化対照試験や無作為化クロスオーバー試験、または異なる自動酸素投与システムを直接比較した試験を対象とした。標準的なコクランの方法を使用し、主なアウトカムは望ましい酸素飽和度 (SpO_2) 範囲内の時間の割合 (%)、修正月齢 36 週までの院内死亡率、重症未熟児網膜症 (ROP)、および修正 2 歳時点での神経発達アウトカムであった。結果は平均差 (MD)、標準化平均差 (SMD)、リスク比 (RR) と 95%信頼区間 (CI) で表し、GRADE アプローチを使用してエビデンスの確実性を評価した。

結果： 18 の研究 (27 報告、457 人) を対象とし、このうち 13 の研究 (339 人) から得られたデータを解析に使用した。また、12 件の進行中の研究を特定した。自動酸素投与と通常の手動酸素投与 (16 研究)、自動酸素投与と熟練したスタッフによる強化手動酸素投与 (3 研究)、および 1 つの自動システムと別のシステム (2 研究) の 3 つの比較を評価した。ほとんどの研究では、スタッフと結果評価の盲検化、不完全な結果データ、および選択的な結果報告に関してバイアスのリスクが低く、半数の研究ではランダムな順序生成および割り当ての秘匿化に関してバイアスのリスクが低いと評価された。しかし、クロスオーバー試験に特有の重要な領域においては、16 のクロスオーバー試験のうち、介入の各期間 (クロスオーバー前と後) に関して別々の結果データを提供していたのは 2 つのみであったため、ほとんどの試験が高いバイアスリスクとされた。

自動酸素投与対通常の手動酸素投与

自動酸素投与は通常の手動酸素投与と比較して、望ましい SpO_2 範囲内の時間 (%) を増加させる可能性がある (N=11, n=284, MD 13.54%, 95%CI [11.69, 15.39], $I^2 = 80\%$; 中等度の確実性)。院内死亡率についての評価はなかった。自動酸素投与は重症 ROP のリスクにほとんどあるいは全く影響を与えない可能性がある (severe ROP: N=1, n=39, RR 0.24, 95%CI [0.031, 1.94]; 低い確実性)。神経発達に関するアウトカムについての評価はなかった。

自動酸素投与対強化された手動酸素投与

自動酸素調節システムと強化した手動酸素調節（専任の研究看護師または研究助手が F_{iO_2} を調節し、通常のケアを超えたレベルのケアを提供する）と比較した場合、望ましい SpO_2 範囲にいる時間（％）に明確な差はなかった（ $N=2$, $n=19$, MD 7.28%, 95%CI [-1.63, 16.19], $I^2 = 0\%$; 低い確実性）。院内死亡率、重症 ROP、神経発達のアウトカムに関する評価はなかった。

CLAC fast 対 CLAC slow

酸素の自動調節を行う頻度が異なるアルゴリズムを有する自動酸素調節システムを比較した。CLAC fast は 1 時間あたり最大 120 回の自動調節を行い、CLAC slow は最大 20 回の自動調節を行った。CLAC fast は CLAC slow と比較して望ましい SpO_2 範囲内の時間（％）にほとんどまたは全く影響を与えない可能性がある（ $N=1$, $n=19$, MD 3.00%, 95% CI [-3.99, 9.99]; 低い確実性）。院内死亡率、重症 ROP、神経発達のアウトカムに関する評価はなかった。

OxyGenie 対 CLiO2

単一の小規模研究からのデータは中央値と四分位範囲で提示されていたため、メタアナリシスに適していなかった。

結論：自動酸素投与は、通常の手動酸素投与と比較して、呼吸補助を受けている早産児において望ましい SpO_2 範囲内にある時間を増加させる可能性がある。しかし、これが重要な臨床的利益につながるかどうかは不明である。重症未熟児網膜症などの臨床転帰に関するエビデンスは確実性が低く、群間の差はほとんどなかった。強化された手動酸素投与との比較、あるいは CLAC slow と比較した CLAC fast の有効性に関しては、エビデンスが不十分である。今後の研究では、死亡率、重症 ROP、新生児慢性肺疾患、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、動脈管開存症、壊死性腸炎、長期神経発達アウトカムなどの重要な短期および長期の臨床転帰を評価すべきである。この評価に最適な研究デザインは、並行群間無作為化比較試験である。様々な環境におけるリソースに応じた再現性を評価するために、特に手動投与群におけるスタッフのレベルを明確に記述する必要がある。現在進行中の 12 の研究のデータが利用可能になれば、結論が変わる可能性がある。

既存の SR の AMSTAR 2 評価結果

1	PICO の要素	YES
2	方法の明示	YES
3	選択基準	YES
4	網羅的文献検索	PY
5	研究選択	YES
6	データ抽出	YES
7	除外研究	YES

8	研究の詳細の記述	YES
9	ここの研究のバイアスリスク評価 RCT	YES
10	資金源	YES
11	メタ分析手法 RCT	YES
12	メタ分析バイアスリスク評価	YES
13	結果解釈バイアスリスク考慮	YES
14	異質性	YES
15	出版バイアス	YES
16	利益相反	YES

AMSTAR 2 では 15 項目中 0 項目が「No」、重要項目 7 項目では「No」の結果はなかった。

4) 対象研究の参考文献リスト／書誌を検索したという項目の記載がないため

15) ただし、METHODS には publication bias の評価のため funnel plot を作成したとの記述はあるものの論文中に示されていない。

既存の SR の PICOT

Population:

呼吸障害があり呼吸補助または酸素療法を要した早産児

Intervention:

酸素濃度自動調節システムを用いた酸素療法

Comparators:

通常管理（吸入酸素濃度の手動調節による酸素療法）、他の酸素濃度自動調節システムを用いた酸素療法

Outcomes:

主要アウトカム

希望する酸素飽和度（SpO₂）範囲にある時間

副次アウトカム

修正 36 週までの院内全死亡率、ROP（Stage1 以上）、Severe ROP（Stage3 以上）、CLD、アラーム設定限界または望ましい SpO₂ 範囲外で過ごした時間、特定の SpO₂ 範囲内で過ごした時間、Severe IVH、PVL、酸素療法の期間、入院期間、神経発達アウトカム、動脈管開存症、Feed intolerance（授乳不耐性）、NEC、血液ガスパラメータ、身長/体重、家族の満足度、スタッフの満足度

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

ランダム化臨床試験および準ランダム化臨床試験（ランダム化クロスオーバー研究を含む）

文献検索期間・検索日

対象データベース：CENTRAL、MEDLINE、CINAHL

検索日：2023 年 1 月 23 日

既存の SR における対象研究のまとめ

Claire 2001	
セッティング	single site in USA
対象人数 介入/対照（人）	14(cross-over study)
対象者	酸素投与を必要とする VLBW, MV 管理下, 頻回の低酸素症のエピソード
呼吸サポート	SIMV
目標 SpO ₂ / アラーム設定	88–96% / 報告なし
デバイス/システム	Draeger Babylog 8000
介入	F _I O ₂ 自動調節
対照群	F _I O ₂ 手動調節 (強化)
プライマリアウト カム	希望する酸素飽和度範囲にある時間(%) 手動: 66.3±13.9%, 自動:74.9±12.5% (p<.05)
セカンダリアウト カム	- SpO₂≥96%の時間(%) 手動: 14.9±14.3, 自動: 9.9±9.5 - SpO₂<88%の時間(%) 手動: 18.7± 16.4, 自動: 16.5±12.4 - 平均の SpO₂ 手動: 91.8±2.4%, 自動: 91.8±1.8% - 平均の F_IO₂ 手動: 0.34± 0.11, 自動: 0.34±0.12
結論/解釈	・頻回の低酸素症のエピソードを呈する早産児に対し、F _I O ₂ 自動調節は、目標範囲に SpO ₂ を維持することにおいて、少なくとも専属の看護師による F _I O ₂ 手動調節と同等の効果があると言える。

Claire 2009	
セッティング	single site in USA
対象人数 介入/対照（人）	16(cross-over study)
対象者	酸素投与を必要とする早産児, MV 管理下, 8 回以上/4 h の酸素飽和度低下 (SpO ₂ < 85%) のエピソード
呼吸サポート	SIMV
目標 SpO ₂ / アラーム設定	88–95% / 85–95%
デバイス/システム	AVEA
介入	F _I O ₂ 自動調節
対照群	F _I O ₂ 手動調節

プライマリアウトカム	希望する酸素飽和度 (SpO ₂) 範囲にある時間 (%) 手動 : 42±9%, 自動 : 58±10% (P<.001)
セカンダリアウトカム	- SpO₂≥95%の時間(%) 手動 : 31±8, 自動 : 9±10 (P<.001) - SpO₂<88%の時間(%) 手動 : 27±9, 自動 : 33±7 (p=.003) - 低酸素症のエピソード(SpO₂<88%, ≥10 s) 手動 : 15±5 回/h, 自動 : 23±5 回/h (P=.001) - 平均の SpO₂ 手動 : 93±1%, 自動 : 91±2% (p<.001)
結論/解釈	・ F _I O ₂ 自動調節は、酸素付加の暴露を低減しつつ、意図する範囲内に酸素飽和度を維持することを改善した。

Claire 2011	
セッティング	multiple site in USA
対象人数 介入/対照 (人)	32(cross-over study)
対象者	酸素投与を必要とする早産児, MV 管理下, 研究開始前 24 時間以内に 4 回以上/8 h の酸素飽和度低下(SpO ₂ < 80%)のエピソード
呼吸サポート	SIMV, SIMV+PS, AC
目標 SpO ₂ / アラーム設定	87–93% / 85–94%
デバイス/システム	AVEA
介入	F _I O ₂ 自動調節
対照群	F _I O ₂ 手動調節
プライマリアウトカム	希望する酸素飽和度 (SpO ₂) 範囲にある時間 (%) 手動 : 32±13%, 自動 : 40±14% (p<.001)
セカンダリアウトカム	- SpO₂>93%の時間(%) 手動 : 43±12, 自動 : 28± 21 (p<.001) - SpO₂<87%の時間(%) 手動 : 23±9, 自動 : 32±12 (p<.001) - 低酸素症のエピソード(SpO₂ < 87%, ≥10 s) 手動 : 11±8 回/h, 自動 : 19±16 回/h (p<.001) - 平均の SpO₂ 手動 : 93%程度を維持, 自動 : 90%程度
結論/解釈	酸素飽和度の頻回な変動を伴う児において、自動 F _I O ₂ 調節は、手動 F _I O ₂ 調節と比較し、意図する範囲内に酸素飽和度を維持することを改善し、加えて、高い酸素飽和度への暴露や集中的な酸素吸入、スタッフの労力を減少させた。

Dijkman 2021	
セッティング	single site in the Netherlands
対象人数 介入/対照 (人)	27(cross-over study)
対象者	酸素投与($F_{I}O_2 > 0.25$)を必要とする早産児(<GA30 週) HFNC 管理下
呼吸サポート	HFNC
目標 SpO_2 / アラーム設定	88–95% / 報告なし
デバイス/システム	Fabian
介入	$F_{I}O_2$ 自動調節
対照群	$F_{I}O_2$ 手動調節
プライマリアウトカム	希望する酸素飽和度 (SpO_2) 範囲にある時間 (%) PRICO(自動)>RMC(手動) MD 10.8% (95% CI 7.6-13.9 p<0.001)
セカンダリアウトカム	• $SpO_2 \geq 95\%$ の時間 (%) 手動 > 自動 MD 3.1 (95% CI 2.9–6.2) (p=0.048) • $SpO_2 < 88\%$ の時間 (%) 手動 > 自動 MD 7.6 (95% CI 4.2–11.0) (p<0.001) • 平均の SpO_2 手動: 91% 自動: 91% MD 0.5 (95% CI 0.02–1.0) (p=0.057) • 平均の $F_{I}O_2$ 手動: 0.29 自動: 0.30 MD 0.019 (95% CI 0.006–0.030) (p=0.003) • 24 時間あたりの手動 $F_{I}O_2$ 調節回数 (回) 自動 < 手動 MD 9 (95% CI 6–12) (p<0.001)
結論/解釈	HFNC による呼吸サポートを受けている早産児において、PRICO による $F_{I}O_2$ 自動調節は、低酸素症を回避するとともに、 $F_{I}O_2$ 手動調節と比較し、意図する範囲内に酸素飽和度を維持することに優れていた。

Gajdos 2019	
セッティング	single site in Germany
対象人数 介入/対照 (人)	12(cross-over study)
対象者	酸素投与を必要とする早産児 (<GA30 週), NIV or MV 管理下, 研究開始前 24 時間以内に 4 回以上/8 h の酸素飽和度低下($SpO_2 < 80\%$)のエピソード
呼吸サポート	P-SIMV, CPAP, NIPPV/AC
目標 SpO_2 / アラーム設定	88–96% / 87–97%
デバイス/システム	Sophie

介入	F _I O ₂ 自動調節
対照群	F _I O ₂ 手動調節
プライマリアウトカム	希望する酸素飽和度範囲にある時間 (%) 手動: 68.52 ± 7.7, 自動: 77.83 ± 7.1 (p=0.0012)
セカンダリアウトカム	・ SpO₂ ≥ 96% の時間 (%) 手動: 5.88 ± 3.6, 自動: 4.05 ± 3.8 (p=0.189) ・ SpO₂ < 88% の時間 (%) 手動: 25.61 ± 7.6, 自動: 18.12 ± 6.4 (p=0.002) ・ 低酸素症エピソード (SpO₂ < 88%, > 60 s) 手動: 90.5 回 (31–216), 自動: 34.6 回 (6–72) (p<0.001) ・ 平均の SpO₂ 手動: 89.76 ± 1.3%, 自動: 90.5 ± 1.0% (p=0.0198) ・ 平均の F_IO₂ 手動: 0.292 ± 0.09, 自動: 0.305 ± 0.1, (p=0.2) ・ 1 時間あたりの手動 F_IO₂ 調節回数 (回) 手動: 7.5 (2.1–14.3), 自動: 0.5 (0–1) (p<0.001)
結論/解釈	酸素自動調節は、手動調節と比較し、VLBW 児の動脈血酸素飽和度が意図した範囲内にある時間を有意に高め、手動で酸素濃度を調節する必要性を有意に減少させた。 組織の酸素飽和度（脳、肝臓、腎臓）に違いは認められなかった。

Hallenberger 2014	
セッティング	multiple site in Germany
対象人数 介入/対照 (人)	34(cross-over study)
対象者	酸素投与を必要とする早産児 (< 37 週), NIV or MV
呼吸サポート	MV, NCPAP
目標 SpO ₂ / アラーム設定	Centre-specific* / Centre-specific *Center(1):90–95, (2):80–92, (3)83–93, (4)85–94
デバイス/システム	Leoni plus
介入	F _I O ₂ 自動調節
対照群	F _I O ₂ 手動調節
プライマリアウトカム	希望する酸素飽和度範囲にある時間 (%) 手動: 61.0 (SD 15.2), 自動: 72.1 (SD 13.6) (p<.001)
セカンダリアウトカム	・ SpO₂ > 目標上限の時間 (%) 手動: 16.0 (0.0–60.0), 自動: 15.9 (1.9–34.8) (p=0.108) ・ SpO₂ < 目標下限の時間 (%) 手動: 15.0 (0.5–39.6), 自動: 9.1 (1.9–24.2) (p=0.001) ・ 手動 F_IO₂ 調節回数 (回) 手動: 77 (0–224), 自動: 52 (10–317) (p=.007)

結論/解釈	closed-loop F_iO_2 自動調節 (CLAC) は、酸素飽和度が意図した範囲内にある時間の割合を高め、同時に、低酸素症のエピソードの回数を減少させた。このことは、ベッドサイドのスタッフによる（追加の） F_iO_2 手動調節の減少と関連していた。

Kaltsogianni 2023	
セッティング	single site in UK
対象人数 介入/対照（人）	16 (cross-over study)
対象者	MV 管理下にある GA34 週以降の児（除外：チアノーゼ性先天性心疾患、および HFO 管理下）
呼吸サポート	MV, NCPAP
目標 SpO_2 / アラーム設定	92–96% / 報告なし
デバイス/システム	SLE6000
介入	F_iO_2 自動調節
対照群	F_iO_2 手動調節
プライマリアウトカム	希望する酸素飽和度範囲にある時間 (%) 手動: 79.62 (21.36–99.85), 自動: 98.25 (91.82–99.95) ($p=0.001$)
セカンダリアウトカム	• $SpO_2 < 85\%$ の時間 (%) 手動: 0.11 (0.00–1.49), 自動: 0.05 (0.00–3.38) ($p=0.264$) • 6 時間あたりの低酸素症のエピソード ($SpO_2 < 92\%$) 手動: 17 回 (3–87), 自動: 30 回 (2–217) ($p=0.069$) • 6 時間あたりの平均の F_iO_2 手動: 22% (21–42), 自動: 21% (21–30) ($p=0.018$)
結論/解釈	酸素自動調節システムは、在胎 34 週以降に出生した人工呼吸管理中の児において、酸素飽和度が意図した範囲内にある時間の割合を高めた。また、低酸素血症や高酸素血症の状態が続く時間を減少させ、より少ない手動調節で、酸素吸入からの早期の離脱を可能とした。

Lal 2016	
セッティング	single site in UK
対象人数 介入/対照（人）	27 (cross-over study)
対象者	酸素投与を必要とする早産児, MV 管理下
呼吸サポート	AC

目標 SpO ₂ / アラーム設定	90–95% / 89–96%
デバイス/システム	AVEA
介入	F _I O ₂ 自動調節
対照群	F _I O ₂ 手動調節
プライマリアウトカム	希望する酸素飽和度範囲にある時間 (%) 手動: 59.6 (49.3–73.3), 自動: 72.8 (58.8–82.6) (p=0.031), () IQR
セカンダリアウトカム	- SpO₂ ≥ 96% の時間 (%) 手動: 10.1 (6.4–22.5), 自動: 4.8 (3.0–16.0) (p=0.026) - SpO₂ < 90% の時間 (%) 手動: 25.9 (17.8–30.7), 自動: 18.1 (12.7–23.6) (p=0.029) - 低酸素症のエピソード/12h (SpO₂ < 80%, ≥ 10 s) 手動: 42 回 (14–67), 自動: 20 回 (4–59) (p=0.17) - 平均の F_IO₂ 手動: 0.35 (0.29–0.43), 自動: 0.34 (0.27–0.42) (p=0.31) - 手動 F_IO₂ 調節回数/12h (回) 手動: 63 (26–107), 自動: 0 (0–2) (p=0.001)
結論/解釈	酸素自動調節は、酸素投与を必要とする人工呼吸器管理中の早産児において、目標範囲内 (90–95%) に酸素飽和度の維持を有意に改善した。また、低酸素症や高酸素血症への暴露を有意に減少させた。加えて、手動で繰り返し F _I O ₂ の調節を行うスタッフの負担も有意に軽減させた。

Nair 2023	
セッティング	single site in UK
対象人数 介入/対照 (人)	23/21 (randomised parallel trial)
対象者	出生後 72 時間以内に MV 管理下または NCPAP のサポートを受けている在胎 33 週未満で出生した早産児
呼吸サポート	MV (特定のモードに関する言及なし), NCPAP
目標 SpO ₂ / アラーム設定	90–95% / 89–96%
デバイス/システム	AVEA
介入	F _I O ₂ 自動調節
対照群	F _I O ₂ 手動調節
プライマリアウトカム	- 低酸素症の時間 (%) (SpO₂ < 80%) 手動: 0.6 (0.2–2), 自動: 0.1 (0.07–0.7) (p=0.03) - 低酸素症が持続する回数 (回/日) 手動: 2 (0.6–6), 自動: 0.3 (0–2) (p=0.02) () IQR

セカンダリアウトカム	・ SpO₂ > 97%の時間 (%) 手動: 0.9 (0.01–3) , 自動: 0.07 (0.01–0.8) (p=0.24) ・ 希望する酸素飽和度範囲にあるまたは酸素付加をせずに目標上限にある時間 (%) 手動: 83 (70–95), 自動: 94 (75–99) (p=0.16) ・ BPD 発症率 手動: 47.4%, 自動: 38.1% (p=0.75) ・ 重症 ROP 発症率 手動: 21%, 自動: 5% (p=0.18) ・ PVL 発症率 手動: 5.3%, 自動: 9% (p=0.48)
結論/解釈	酸素自動調節システムは、酸素の手動調節と比較し、重度の低酸素状態を示す時間の割合および、低酸素状態の持続を有意に減少させた。

Reynolds 2019	
セッティング	multiple site in UK
対象人数 介入/対照 (人)	30(cross-over study)
対象者	酸素投与を必要とする早産児, NIV(high flow のみ) ,12 回以上の FiO ₂ 調節を要する
呼吸サポート	HFNC
目標 SpO ₂ / アラーム設定	90–95% / 90–95%
デバイス/システム	Vapotherm Precision Flow
介入	FiO ₂ 自動調節
対照群	FiO ₂ 手動調節
プライマリアウトカム	希望する酸素飽和度範囲にある時間 (%) 手動: 49 (40–57), 自動: 80 (70–87) (p<0.0001) () IQR
セカンダリアウトカム	・ SpO₂ > 95%の時間 (%) 手動: 23 (15–41), 自動: 12 (8.9–16) (p<0.0001) ・ SpO₂ < 90%の時間 (%) 手動: 28 (17–36), 自動: 12 (8.8–17) (p<0.0001) ・ 低酸素症のエピソード(SpO₂<80%, ≥60s) 手動: 5 回 (2.8–14), 自動: 0 回 (0–1.3) (p<0.0001) ・ 平均の FiO₂ 手動: 29% (0.27–0.36), 自動: 34% (0.29–0.38) (p<0.0001) ・ 1 時間あたりの FiO₂ 調節回数 (回) 手動: 1.6 (1.1–2.4), 自動: 96 (93–101) (p<0.0001)
結論/解釈	酸素自動調節システムは、酸素の手動調節と比較し、酸素飽和度を目標範囲内に維持することにおいて有意に効果的であった。また、低酸素症および高酸素血症を示す時間を減少させた。

セッティング	single site in the Netherland
対象人数 介入/対照 (人)	15(cross-over study)
対象者	酸素投与を必要とする早産児(GA24/0-29/6) , MV 管理下 or NIV サポート
呼吸サポート	MV (特定のモードに関する言及なし), CPAP
目標 SpO ₂ / アラーム設定	91%–95% 酸素付加あり, or 91%–100% 酸素付加なし / 報告なし
デバイス/システム	SLE 6000, AVEA
介入	F _I O ₂ 自動調節 (OxyGenie by SLE6000)
対照群	F _I O ₂ 自動調節 (CLiO2 by AVEA)
プライマリアウトカム	希望する酸素飽和度 (SpO ₂) 範囲にある時間 (91%–95% 酸素付加あり, 91%–100% 酸素付加なし) 12 名の対象児は OxyGenie control のほうが、3 名の対象者は CLiO2 control のほうが、酸素飽和度が目標範囲内にある時間が長かった
セカンダリアウトカム	・ 目標 SpO₂ 範囲 or 酸素付加をせずに目標上限にある時間 (%) Oxygenie: 80.2 (72.6–82.4), CLiO2: 68.5 (56.7–79.3) (p=0.005) ・ SpO₂ > 95%の時間 (%) Oxygenie: 6.3 (5.1–9.9), CLiO2: 15.9 (11.5–30.7) (p=0.001) ・ SpO₂ < 91%の時間 (%) Oxygenie: 14.7 (11.8–17.2), CLiO2: 9.3 (8.2–12.6) (p=0.020) ・ 低酸素症のエピソード (/6h) (SpO₂ < 80%, > 30 s) Oxygenie: 0 回 (0–0), CLiO2: 0.2 回 (0–0.5), (p=0.001) ・ 平均の F_IO₂ Oxygenie: 0.27 ± 0.05, CLiO2: 0.26 ± 0.08 (p=0.56) ・ 手動 F_IO₂ 調節回数 (回) Oxygenie: 4 (対象児 1 名), CLiO2: 16 (対象児 9 名)
結論/解釈	OxyGenie のアルゴリズムは CLiO2 と比較し、酸素飽和度を目標範囲内に維持することにおいて、より効果的であった。また、軽度の低酸素症 (SpO ₂ 80-90%) となるわずかな時間があるものの、高酸素血症と重度の低酸素症 (SpO ₂ 80%未満) を防ぐことにおいて効果的であった。

Schwarz 2019	
セッティング	multiple sites in Germany
対象人数 介入/対照 (人)	23 (cross-over study) *最終的に 19 名
対象者	酸素投与を必要とする早産児(< 34 週), NIV or MV, 研究開始前 8 時間以内に SpO ₂ 80% 未満
呼吸サポート	MV (特定のモードに関する言及なし), NCPAP

目標 SpO ₂ / アラーム設定	center specific* / 報告なし * center (1)90–95%, (2)個別設定(85–93% or 85–96%)
デバイス/システム	Leoni plus
介入	① CLAC fast, ② CLAC slow
対照群	③ F _I O ₂ 手動調節
プライマリアウトカム	希望する酸素飽和度 (SpO ₂) 範囲にある時間 (%) CLAC fast : 68% ± 11%, CLACs low : 65% ± 11%, RMC (手動) 58% ± 11% CLAC fast vs RMC : MD9.5 [95%CI 4.8 to 14.3] p=0.0001 CLAC fast vs CLAC slow : MD3.4 [95%CI -1.4 to 8.1] p=0.0005
セカンダリアウトカム	- SpO₂ > 目標上限の時間 (%) - CLAC fast vs 手動: MD 0.0 (95% CI -4.2–4.2, p=0.99) - CLAC fast vs CLAC slow: MD 1.2 (95% CI -3.0–5.5, p=0.55) - SpO₂ < 目標下限の時間 (%) - CLAC fast vs 手動: MD -9.1 (95% CI -13.5–-4.6, p=0.0002) - CLAC fast vs CLAC slow: MD -3.1 (95% CI -7.6–1.3, p=0.16) 1 時間あたりの低酸素症のエピソード (回) (SpO₂ < 80%) - 手動: 0.37 回 (0.00–0.63), CLAC fast: 0.12 回 (0.00–0.57), CLAC slow: 0.23 回 (0.00–0.44) - 低酸素症の持続時間 (s) (SpO₂ < 80%) - 手動: 83 (70–104), CLAC fast: 84 (73–99), CLAC slow: 79 (75–94) 1 時間あたりの F_IO₂ 調節回数 (回) - 手動: 3.8 (2.1–5.4), CLAC fast: 2.7 (2.0–3.8), CLAC slow: 3.6 (1.0–6.1)
結論/解釈	新しい CLAC アルゴリズムにより提供される自動酸素調節は NIV サポートを受けている早産児の酸素療法を改善した。1 分間あたり 2 回までの F _I O ₂ 自動調節が可能となり、安全で効果的であることが分かった。

Sturrock 2020	
セッティング	single site in UK
対象人数 介入/対照 (人)	24 (cross-over study)
対象者	酸素投与を必要とする早産児, 人工呼吸器管理下, 修正月齢 6 か月未満
呼吸サポート	SIMV, AC
目標 SpO ₂ / アラーム設定	92–96% / 報告なし
デバイス/システム	SLE6000
介入	F _I O ₂ 自動調節

対照群	F _I O ₂ 手動調節
プライマリアウトカム	希望する酸素飽和度範囲にある時間 (%) 手動: 69.6, 自動: 88.3 (p<.001)
セカンダリアウトカム	・ SpO₂ > 目標上限の時間 (%) 手動: 15.5, 自動: 3.2 (p<.001) ・ SpO₂ < 目標下限の時間 (%) 手動: 15.6, 自動: 8.7 (p=.018) ・ 低酸素症のエピソード(SpO₂<85%, >60s) 手動: 24.1 回, 自動: 8.7 回 (p=.002) ・ 高酸素症のエピソード(SpO₂ 85%, >60s) 手動: 152.6 回, 自動: 240.7 回 (p=.045) ・ 平均の SpO₂ 手動: 94%, 自動: 93% ・ 平均の F_IO₂ 手動: 0.3, 自動: 0.31 ・ 手動 F_IO₂ 調節回数 (回)/12h 手動: 11.29, 自動: 0.58 (p<.001)
結論/解釈	酸素自動調節は、目標とする SpO ₂ の範囲内にある時間を増加させるとともに、SpO ₂ 低下が長引く頻度を減少させた。血液ガス、胸部レントゲン検査の実施回数に有意な差は認めなかった。

Urschitz 2004	
セッティング	single site in Germany
対象人数 介入/対照 (人)	12 (cross-over study)
対象者	酸素投与を必要とする早産児(< 34 週), NIV(NCPAP)サポート
呼吸サポート	NCPAP
目標 SpO ₂ / アラーム設定	87–96% / 報告なし
デバイス/システム	Leoni
介入	① F _I O ₂ 自動調節
対照群	② F _I O ₂ 手動調節 (強化) ③ F _I O ₂ 手動調節 (通常)
プライマリアウトカム	希望する酸素飽和度範囲にある時間 (%) ① 自動: 90.5 (59.0–99.4), ② 手動 (強化): 91.0 (41.4–99.3), ③ 手動 (通常): 81.7 (39.0–99.8) ① vs ③ p=0.02
セカンダリアウトカム	・ 高酸素症のエピソード (回/h) ① 4.7 ② 4 ③ 9.3 ・ 高酸素症のエピソード持続時間平均 (s) ① 10.1 ② 16.4 ③ 19.3 ・ 低酸素症のエピソード (回/h) ① 9.3 ② 8.7 ③ 12.7 ・ 低酸素症のエピソード持続時間平均 (s) ① 12.4 ② 16.4 ③ 19.0 ・ 平均の SpO₂ ① 92.3 ② 91.3 ③ 91.9

	・ 1 時間あたりの手動 $F_{I}O_2$ 調節(回) ① 0.3 ② 7.7 ③ 3.0 ($p < 0.001$)
結論/解釈	酸素自動調節は、希望する酸素飽和度の範囲内にある時間を有意に増加させた。

van Kaam 2015	
セッティング	multiple sites Europe (8 sites) and Canada (1 site)
対象人数 介入/対照 (人)	40(Target range 89%-93%), 40(Target range 91%-95%) (cross-over study)
対象者	酸素投与を必要とする早産児(< 33 週), 体重 0.4 kg–4 kg, NIV サポート or MV 管理下
呼吸サポート	MV (特定のモードに関する言及なし)
目標 SpO_2 / アラーム設定	Target range 89-93% / 88-94%, Target range 91-95% / 90-96%
デバイス/システム	AVEA
介入	$F_{I}O_2$ 自動調節
対照群	$F_{I}O_2$ 手動調節
プライマリアウトカム	希望する酸素飽和度範囲にある時間 (%) ・ SpO_2 target 89%-93% 手動: 54 ± 16 , 自動: 62 ± 17 ($p < .001$) ・ SpO_2 target 91%-95% 手動: 58 ± 15 , 自動: 62 ± 17 ($p < .001$)
セカンダリアウトカム	・ $SpO_2 >$ 目標上限の時間 (%) (TR 89-93%) 手動: 25 ± 10 自動: 21 ± 13 (TR 91-95%) 手動: 19 ± 8 自動: 22 ± 13 ・ $SpO_2 <$ 目標下限の時間 (%) (TR 89-93%) 手動: 21 ± 8 自動: 17 ± 11 (TR 91-95%) 手動: 23 ± 9 自動: 17 ± 10 ・ 低酸素症のエピソード ($SpO_2 < 80\%$, $> 60s$) (TR 89-93%) 手動: 15 回 (5-24) 自動: 4 回 (1-12) (TR 91-95%) 手動: 13 回 (3-24) 自動: 4 回 (1-11) ・ 平均の SpO_2 (TR 89-93%) 手動: $91.8 \pm 0.8\%$ 自動: $91.9 \pm 1.3\%$ (TR 91-95%) 手動: $93.5 \pm 1.0\%$ 自動: $93.9 \pm 1.0\%$ ・ 平均の $F_{I}O_2$ (TR 89-93%) 手動: 0.30 ± 0.09 自動: 0.31 ± 0.08 (TR 91-95%) 手動: 0.33 ± 0.09 自動: 0.35 ± 0.11

結論/解釈	F _I O ₂ 自動調節は、人工呼吸器管理または非侵襲的呼吸サポートを受けている早産児において、様々な SpO ₂ 範囲にわたる SpO ₂ ターゲティング（酸素飽和度が目標範囲にある時間）を改善するとともに、低酸素血症を軽減した。

Waitz 2015	
セッティング	single site in Germany
対象人数 介入/対照（人）	15（cross-over study）
対象者	酸素投与を必要とする早産児(< 30 週), NIV サポート or MV, 研究開始前 24 時間以内に 4 回以上/8 h の低酸素症(SpO ₂ < 80%)のエピソード
呼吸サポート	NCPAP, NIPPV, P-SIMV
目標 SpO ₂ / アラーム設定	88–96% / 87–97%
デバイス/システム	AVEA
介入	F _I O ₂ 自動調節
対照群	F _I O ₂ 手動調節
プライマリアウトカム	希望する酸素飽和度範囲にある時間 (%) 手動: 69.1 ± 8.2, 自動: 76.3 ± 9.2 (p<.01)
セカンダリアウトカム	- SpO₂ > 目標上限の時間 (%) 手動: 10.4 ± 3.3, 自動: 6.6 ± 4.4 (p=.02) - SpO₂ < 目標下限の時間 (%) 手動: 20.5 ± 6.8, 自動: 17.2 ± 8.9 (p=.08) - 低酸素症のエピソード/24h (SpO₂<88%, >60 s) 手動: 115 回 (67–240), 自動: 54 回 (7–184) (p<.01) - 平均の SpO₂ 手動: 90.9 ± 1.1%, 自動: 91.0 ± 1.4% (p=.63) - 平均の F_IO₂ 手動: 0.30 ± 0.12, 自動: 0.32 ± 0.15 (p=0.5) - 組織の酸素化（大脳）AUC (%*s) below / above SctO₂ threshold 手動: 59.7 (17.2–208.3), 自動: 49.0 (4.3–193.7) (p=.36)
結論/解釈	酸素自動調節は、SpO ₂ の変動が頻回に起こる早産児において、酸素の手動調節と比較し、SpO ₂ が目標範囲にある時間を有意に高めた。また、長引く低酸素症の発生を減少させた。しかし、大脳組織の酸素化には有意な影響は及ぼさなかった。

Willinska 2015	
セッティング	single site in Poland

対象人数 介入/対照（人）	5（cross-over study）
対象者	酸素投与を必要とする早産児, MV 管理下, 研究開始前に 4 回以上/8 h の酸素飽和度低下 ($SpO_2 < 80\%$) のエピソード
呼吸サポート	MV (特定のモードに関する言及なし)
目標 SpO_2 / アラーム設定	87–93% / 報告なし
デバイス/システム	AVEA
介入	① F_{IO_2} 自動調節
対照群	② F_{IO_2} 手動調節（強化）, ③ F_{IO_2} 手動調節（通常）
プライマリアウト カム	希望する酸素飽和度範囲にある時間 (%) ① 自動: 66.3 (18.8), ② 手動 (強化): 65.4 (15.8), ③ 手動 (通常): 62.7 (14.9)
セカンダリアウト カム	• $SpO_2 >$ 目標上限の時間 (%) ① 0.2 (0.3), ② 1.3 (1.8), ③ 1.7 (2.6) • $SpO_2 <$ 目標下限の時間 (%) ① 2.2 (2.3), ② 3.2 (2.9), ③ 3.9 (4.0) • 低酸素症のエピソード (回)/1h ($SpO_2 < 80\%$) ① 3.1 (3.2), ② 2.6 (2.5), ③ 3.1 (3.2) • 平均の SpO_2 ① 90.3 (2.4), ② 90.9 (0.8), ③ 91.3 (1.1) • 平均の F_{IO_2} ① .317 (0.069), ② .333 (0.040), ③ .326 (0.085)
結論/解釈	酸素飽和度の低下があまり起こらない早産児において、3 つの全てのアプローチは典型的な日常ケアと比較し、 F_{IO_2} の優れたコントロールを示した。酸素飽和度の低下が頻回に起こる早産児では管理が難しく、より素早く対応することがより良いコントロールに繋がるように思われた。

Zapata 2014	
セッティング	single site in Colombia
対象人数 介入/対照（人）	10/10(RCT)
対象者	酸素投与を必要とする ELBW 児 (< 30 週), NIV サポート(nasal cannula), 酸素飽和度低下 or 低酸素症のエピソード
呼吸サポート	NIV
目標 SpO_2 / アラーム設定	85–93% / 84–94%
デバイス/システム	stand-alone O_2 blender
介入	F_{IO_2} 自動調節
対照群	F_{IO_2} 手動調節

プライマリアウトカム	希望する酸素飽和度範囲にある時間 (%) 手動: 33.7 ± 4.7 , 自動: 58 ± 4 ($p < 0.01$)
セカンダリアウトカム	• $\text{SpO}_2 > 95\%$ の時間 (%) 手動: 54.8, 自動: 26.5 ($p < 0.01$) • 平均の SpO_2 手動: 92.2%, 自動: 89.8% ($p < 0.05$) • 平均の F_IO_2 手動: 0.44, 自動: 0.37 ($p < 0.01$) • 1 時間あたりの手動 F_IO_2 調節回数 (回) 手動: 80, 自動: 0, ($p < 0.001$)
結論/解釈	酸素自動調節を用いると、高酸素飽和度への暴露は少なく、目標とする酸素飽和度を良好に維持。同時に、Auto-Mixer アルゴリズムは、現存する従来の非侵襲的な酸素管理のいくらかの限界を補い、 F_IO_2 の必要性和スタッフの介入の必要性を減少させた。より頻回だが短い時間の軽度の低酸素症 (SpO_2 80-85%) を伴った。

AC: Assist/Control

HFNC: High-Flow Nasal Cannula

MV: Mechanical Ventilation

NCPAP: Nasal Continuous Positive Airway Pressure

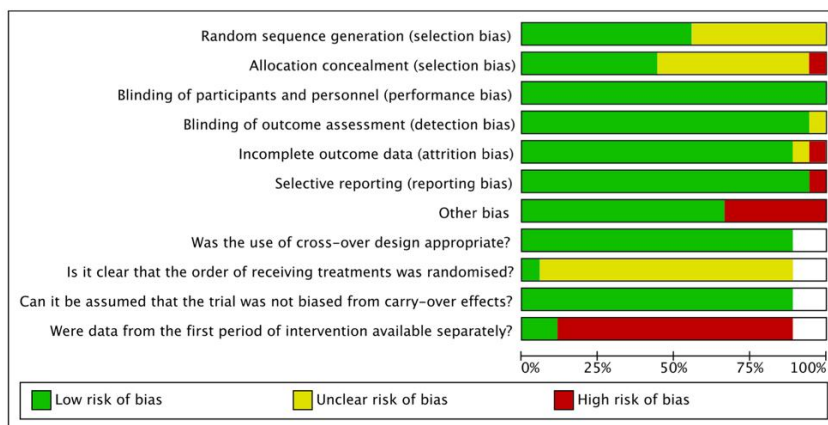
NIPPV: Non Invasive Positive Pressure Ventilation

NIV: Non Invasive Ventilation

SIMV: Synchronized intermittent mandatory ventilation

リスクバイアス評価

*Review Manager 5.4 版を使用して作成

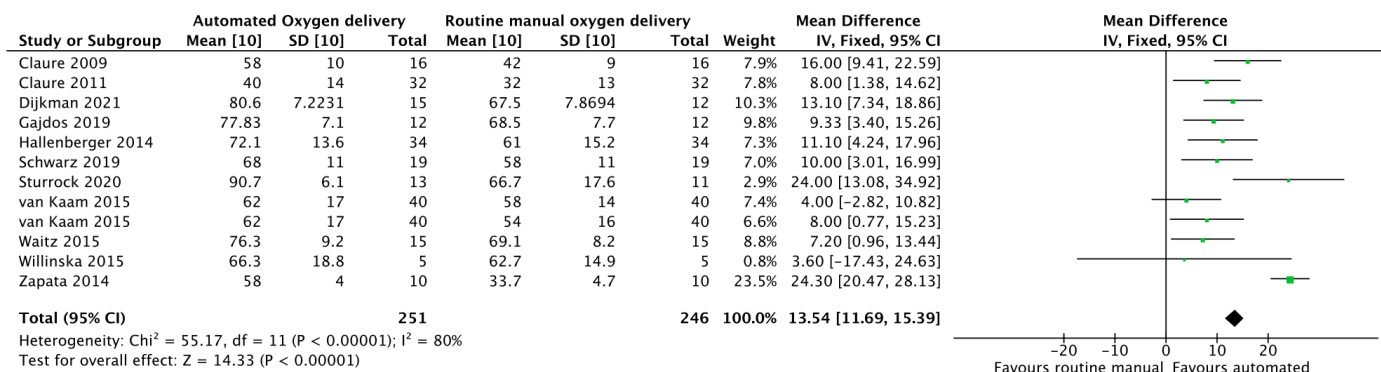


	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Was the use of cross-over design appropriate?	Is it clear that the order of receiving treatments was randomised?	Can it be assumed that the trial was not biased from carry-over effects?	Were data from the first period of intervention available separately?
Claire 2001	+	?	+	+	+	+	+	+	?	+	+
Claire 2009	?	?	+	+	+	+	+	+	?	+	+
Claire 2011	?	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+
Dijkman 2021	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+
Gajdos 2019	?	?	+	+	+	+	+	+	?	+	+
Hallenberger 2014	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+
Kaltsogianni 2023	+	?	+	+	+	+	+	+	?	+	+
Lal 2016	?	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+
Nair 2023	+	+	+	?	+	+	+				
Reynolds 2019	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+
Salverda 2022	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+
Schwarz 2019	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+
Sturrock 2020	+	?	+	+	+	+	+	+	?	+	+
Urschitz 2004	?	?	+	+	+	+	+	+	?	+	+
van Kaam 2015	+	+	+	+	?	+	+	+	?	+	+
Waitz 2015	?	?	+	+	+	+	+	+	?	+	+
Willinska 2015	?	?	+	+	+	+	+	+	?	+	+
Zapata 2014	?	?	+	+	+	+	+				

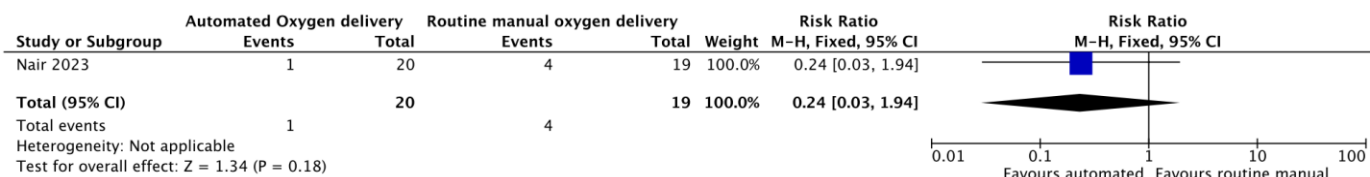
Forest plot of comparison: 1 自動酸素調節 vs. 手動酸素調節

*Review Manager 5.4 版を使用して作成

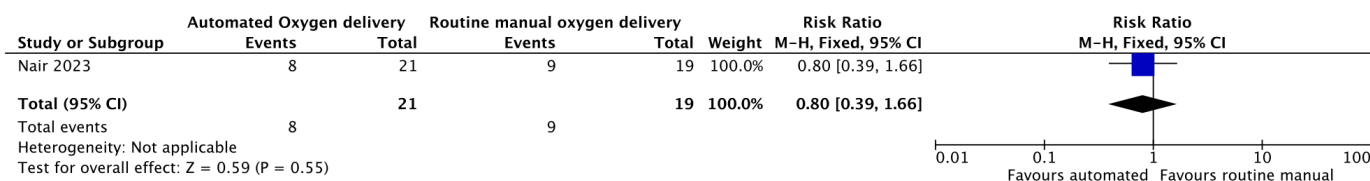
Time(%) in target oxygen saturation range



Severe ROP



CLD



その他の結果: 自動酸素調節 vs. 手動酸素調節

自動酸素調節 vs. 手動酸素調節	研究数	患者数 自動/手動	MD [95%CI]
Time (%) above alarm limit or desired oxygen saturation range, regardless of $F_{I}O_2$ (Invasive respiratory support)	2	45/43	-15.39 [-22.11, -8.68]
Time (%) above alarm limit or desired oxygen saturation range, regardless of $F_{I}O_2$ (Non-Invasive respiratory support)	6	141/138	-2.31 [-3.89, -0.72]

Time (%) above alarm limit or desired oxygen saturation range, excluding time in room air (Invasive respiratory support)	2	32/32	-16.00[-24.08, -7.92]
Time (%) above alarm limit or desired oxygen saturation range, excluding time in room air (Non-Invasive respiratory support)	3	99/99	-0.18[3.11, -2.75]
Time (%) below alarm limit or desired oxygen saturation range (Invasive respiratory support)	3	61/59	4.86[1.40, 8.32]
Time (%) below alarm limit or desired oxygen saturation range (Non-Invasive respiratory support)	6	141/138	-5.95[-7.98, -3.92]
Hypoxic episodes during study period	2	29/27	-2.19[4.29, -0.09]
Time (%) with oxygen saturation below 80%	2	21/21	-1.45[-2.15, -0.75]
Average oxygen saturation (%) (Invasive respiratory support)	2	29/27	-1.43[-2.26, -0.61]
Average oxygen saturation (%) (Non-Invasive respiratory support)	6	127/124	0.25[-0.03, 0.52]
Average fraction of inspired oxygen	8	156/151	0.02[0.00, 0.04]
Number of manual adjustments during study	4	76/71	-10.81[-13.37, -8.25]

自動酸素調節 vs. 手動酸素調節	研究数	患者数 自動/手動	RR [95%CI]
PeriVentricular Leukomalacia(PVL)	1	22/19	1.73[0.17, 17.59]

酸素自動調節と強化した酸素手動調節の比較、およびアルゴリズム間の比較（CLAC fast vs CLAC slow）の結果については、今回の推奨作成の趣旨から外れるため割愛した。

Grade EP table

Automated oxygen delivery compared to routine manual delivery

確実性の評価(Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	酸素自動調節	酸素手動調節	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

ターゲット SpO₂ の範囲であった時間

11	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	なし	251	246	-	MD 13.54% 増加 (11.69–15.39)	⊕⊕⊕○ 中	重要

重症 ROP

1	ランダム化 試験	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 ^b	なし	1/20 (5.0%)	4/19 (21.1%)	RR 0.24 (0.03–1.94)	-160 per 1,000 (-204– 198)	⊕⊕○○ 低	重大

CLD

1	ランダム化 試験	深刻で ない	深刻 ^c	深刻で ない	深刻 ^c	なし	8/21 (38.1%)	9/19 (47.4%)	RR 0.80 (0.39–1.66)	-95 per 1,000 (-289–313)	⊕⊕○○ 低	重大

脳室周囲白質軟化症

1	ランダム化 試験	深刻で ない	深刻 ^c	深刻で ない	非常に 深刻 ^d	なし	2/22 (9.1%)	1/19 (5.3%)	RR 1.73 (0.17 to 17.59)	38 per 1,000 (-44– 873)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. 大部分のクロスオーバー研究で、クロスオーバー前後の二つの研究期間のデータが示されていなかった。
- b. 95%信頼区間の幅が非常に広く、1 つの小規模な研究のみからデータを抽出した。
- c. 採用文献が 1 文献のみであった
- d. 採用文献が 1 文献のみであり、イベント数が少なく 95%信頼区間が広い

*CLD、脳室周囲白質軟化症の「確実性の評価」に関する個別項目の記載は元論文に存在せず、ガイドライン作成にあたり、評価を行った。なお、それぞれの個別項目を総合した「エビデンスの確実性」については本論文の本文の記載と一致している。

今回の推奨（案）再掲

自動酸素調節システムが早産児の予後を改善するという明確なエビデンスはない。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。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

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。

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	Judgement						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし

Judgement							
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

酸素自動調節システムについて

本 CQ において取り扱う自動酸素調節システムとは、看護師や医療スタッフによる手作業での酸素供給量調節の代わりに、酸素測定値の変化に応じて患者に供給される酸素量 ($F_{I}O_2$) を自動的に調節するシステムのことである。フィードバックループによって SpO_2 の目標と現在の患児の SpO_2 の実測値の差異に基づき $F_{I}O_2$ を自律的に調節しており、そのシステムの仕組みより Closed-loop automated oxygen control (CLAC) とも呼ばれている。制御アルゴリズムと作動器が一体となって機能するため、例外的に手動での介入が必要な場合を除いて、人間の介入なしで酸素療法を継続的に最適化することが可能である。人工呼吸器を使用している児や非侵襲的換気を受けている児、インキュベーター内で酸素療法を受けている児などに適用可能とされている。本邦で使用可能な製品としては、Inspiration Healthcare 社製 SLE6000 に搭載された OxyGenie や Vyaire Medical 社製 AVEA に搭載された Clio2 など人工呼吸器に搭載されたものが挙げられる。

推奨へと至った考え方

今回、根拠として採用した SR (Stafford 2023) では、自動酸素調節システムが通常の手動酸素調節と比較して、目標とする SpO_2 範囲内にいる時間を増加させることが中等度の確実性を持って示された。しかし、本 CQ における重要性の高いアウトカムである患者予後（死亡、重症 ROP、CLD、PVL、severe IVH、NEC、神経発達予後）については、現時点では判断の根拠となるような十分なデータがないことが明らかとなった。また、本治療を行うことに伴う患者の短期的な不利益については報告されなかった。

ガイドライン作成班では、“目標とする SpO_2 範囲内にいる時間が増加すること”が果たして患者予後の改善に繋がるのかという点が議論となった。早産児の呼吸管理における酸素飽和度の目標範囲に関する研究 (Askie LM 2018) では、目標 SpO_2 を低く設定した管理を行うと死亡と壊死性腸炎のリスクが上昇し、目標 SpO_2 を高く設定した管理を行うと未熟児網膜症治療のリスクが上昇することがわかっている。これまでの SpO_2 の目標範囲は手動での酸素調節を前提に設定されたものである。この管理目標に対して自動酸素調節システムで最適化することにより、 SpO_2 を高く保つ管理の利益（死亡と壊死性腸炎のリスク低

下)と不利益(未熟児網膜症治療のリスク上昇)のどちらが結果として得られるかは、今後の患者予後アウトカムとして含む研究の結果を待たなければ判断できないと結論づけた。また、自動酸素調節システムは現時点では一部のハイエンド人工呼吸器にのみ搭載されており、導入に際しては治療の導入の資源要件(コスト)が比較的高いことも考慮する必要がある。

以上の議論より、現時点では自動酸素調節システムを強く推奨する根拠、使用を否定する根拠のいずれも乏しいことから、推奨文としては中立に近い立場の表現を採用した。

本CQに関しては、現在12のRCTが進行中である。現時点で死亡、重症ROP、CLD、NECといった臨床転帰を主要アウトカムとして計画された研究は1本のみであり、ほとんどの研究は主要アウトカムとして、目標SpO₂の範囲に含まれる時間など短期的なアウトカムの評価目標と設定している。ただし、これらのRCTの対象となった患児のフォローアップにより、今後患者予後のデータを含む成績が報告されることも期待される。酸素自動調節の有効性をより正確に判断するためには、これら予後に関わるアウトカムを含む報告を待つ必要があり、これらのRCTの報告する結果次第で推奨の方向性が変わってくる可能性がある。これを踏まえ、但し書きを追加した。

また、Stafford 2023では、医療スタッフが酸素調節を行う回数を大幅に減らすことが示され、同システムが医療スタッフの負担を軽減することも期待される。医療スタッフの負担軽減の重要性は、施設の状況等により大きく左右されるため、この点の重要性についてはある程度各施設の判断に委ねられると考えた。

以上を踏まえて、先述の推奨とした。

Knowledge gap

- ・酸素自動調節システムの患者予後に関わるアウトカム(severe ROP、CLD、死亡、PVL、severe IVH、NEC、神経発達予後)に対する効果については十分なエビデンスがない。
- ・酸素自動調節システムによる医療スタッフの手動酸素調節の回数の減少が、スタッフの負担軽減や満足度上昇へと繋がるのかについて、より掘り下げた研究が必要である。

現在進行中の RCT 一覧

推奨作成班の把握している研究に限る

ACTRN12619000742178	
Title	Controlled oxygen administration in term newborns and young infants requiring mechanical respiratory support and oxygen therapy
Source	trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000742178
CENTRAL	CN-01972378
PMID	
参加国	オーストラリア
予定人数	70 人
代表者	Peter Dargaville

CTRI/2022/07/044483	
Title	Automated versus manual modification of oxygen in premature newborn on respiratory support: a clinical trial
Source	trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/07/044483
CENTRAL	CN-02452499
PMID	
参加国	インド
予定人数	55 人
代表者	Venkataseshan Sundaram

DRKS00025959	
Title	Automatic oxygen control versus manual oxygen control in neonatal and pediatric patients during high-flow oxygen therapy
Source	drks.de/search/en/trial/DRKS00025959
CENTRAL	
PMID	
参加国	ドイツ
予定人数	40 人
代表者	Süha Demirakca

NCT05030337	
Title	Does closed-loop automated oxygen control reduce the duration of mechanical ventilation? A randomised controlled trial in ventilated preterm infants

Source	clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05030337
CENTRAL	CN-02307590
PMID	35395952
参加国	イギリス
予定人数	70 人
代表者	Ourania Kaltsogianni

NCT03168516	
Title	Effects of closed-loop automatic control of the inspiratory fraction of oxygen (FiO ₂ -C) on outcome of extremely preterm infants
Source	clinicaltrials.gov/show/NCT03168516
CENTRAL	CN-01494523
PMID	31630690
参加国	ドイツ
予定人数	1065 人
代表者	Axel Franz

NCT02748447	
Title	Automated adjustment of inspired oxygen to maintaining regional cerebral oxygenation in preterm infants on respiratory support
Source	clinicaltrials.gov/show/nct02748447
CENTRAL	CN-01595404
PMID	
参加国	イタリア
予定人数	60 人
代表者	Ilaria Stucchi

NCT03785899	
Title	Automatic oxygen control (SPOC) in preterm infants - evaluation of a revised algorithm and effect of averaging time of pulse oximetry signal
Source	clinicaltrials.gov/show/nct03785899
CENTRAL	CN-01795604
PMID	
参加国	ドイツ
予定人数	24

代表者	Christoph E Schwarz

NCT04269161	
Title	NICU automatic oxygen control with parameter and disturbance estimation
Source	clinicaltrials.gov/show/NCT04269161
CENTRAL	CN-02072621
PMID	
参加国	アメリカ
予定人数	48 人
代表者	John A Pardalos

NCT05017727	
Title	Closed-loop oxygen control in ventilated infants born at or near term
Source	clinicaltrials.gov/show/NCT05017727
CENTRAL	CN-02307251
PMID	
参加国	イギリス
予定人数	31
代表者	Anne Greenough

NCT05508308	
Title	Automated versus manual control of oxygen for preterm infants on continuous positive airway pressure in Nigeria
Source	clinicaltrials.gov/show/NCT05508308
CENTRAL	CN-02456752
PMID	
参加国	ナイジェリア
予定人数	49
代表者	Hamish R Graham

NCT05657795	
Title	Optimising neonatal ventilation with closed-loop oxygen control
Source	clinicaltrials.gov/show/NCT05657795

CENTRAL	CN-02508569
PMID	
参加国	イギリス
予定人数	40 人
代表者	Theodore Dassios

NL-OMON27305 / NTR6543 / NTR 6731	
Title	Prolonged administration of closed-loop inspired oxygen support in preterm infants (Opticlio 2) A randomised controlled trial
Source	trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON27305
CENTRAL	CN-01887456
PMID	
参加国	オランダ
予定人数	40 人
代表者	W. Onland

参考文献リスト:

- Askie LM 2018: Askie LM, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Stenson B, Tarnow-Mordi W, Davis PG, Carlo WA, Brocklehurst P, Davies LC, Das A, Rich W, Gantz MG, Roberts RS, Whyte RK, Costantini L, Poets C, Asztalos E, Battin M, Halliday HL, Marlow N, Tin W, King A, Juszczak E, Morley CJ, Doyle LW, Gebski V, Hunter KE, Simes RJ; Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis (NeOProM) Collaboration. Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. JAMA. 2018 Jun 5;319(21):2190-2201. doi: 10.1001/jama.2018.5725. Erratum in: JAMA. 2018 Jul 17;320(3):308. doi: 10.1001/jama.2018.9635. PMID: 29872859; PMCID: PMC6583054.
- Claire 2001: Claire N, Gerhardt T, Everett R, Musante G, Herrera C, Bancalari E. Closed-loop controlled inspired oxygen concentration for mechanically ventilated very low birth weight infants with frequent episodes of hypoxemia. Pediatrics. 2001 May;107(5):1120-4. doi: 10.1542/peds.107.5.1120. PMID: 11331696.
- Claire 2009: Claire N, D'Ugard C, Bancalari E. Automated adjustment of inspired oxygen in preterm infants with frequent fluctuations in oxygenation: a pilot clinical trial. J Pediatr. 2009 Nov;155(5):640-5.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.04.057. PMID: 19595375.
- Claire 2011: Claire N, Bancalari E, D'Ugard C, Nelin L, Stein M, Ramanathan R, Hernandez R, Donn SM, Becker M, Bachman T. Multicenter crossover study of automated control of inspired oxygen in

ventilated preterm infants. *Pediatrics*. 2011 Jan;127(1):e76-83. doi: 10.1542/peds.2010-0939. Epub 2010 Dec 27. PMID: 21187305.

- Dijkman 2021: Dijkman KP, Mohns T, Dieleman JP, van Pul C, Goos TG, Reiss IK, Andriessen P, Niemarkt HJ. Predictive Intelligent Control of Oxygenation (PRICO) in preterm infants on high flow nasal cannula support: a randomised cross-over study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 Nov;106(6):621-626. doi: 10.1136/archdischild-2020-320728. Epub 2021 May 10. PMID: 33972265.
- Gajdos 2019: Gajdos M, Waitz M, Mendler MR, Braun W, Hummler H. Effects of a new device for automated closed loop control of inspired oxygen concentration on fluctuations of arterial and different regional organ tissue oxygen saturations in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Jul;104(4):F360-F365. doi: 10.1136/archdischild-2018-314769. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30154236.
- Hallenberger 2014: Hallenberger A, Poets CF, Horn W, Seyfang A, Urschitz MS; CLAC Study Group. Closed-loop automatic oxygen control (CLAC) in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2014 Feb;133(2):e379-85. doi: 10.1542/peds.2013-1834. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24470641.
- Kaltsogianni 2023: Kaltsogianni O, Dassios T, Lee R, Harris C, Greenough A. Closed-loop automated oxygen control in ventilated infants born at or near term: A crossover trial. *Acta Paediatr*. 2023 Feb;112(2):246-251. doi: 10.1111/apa.16598. Epub 2022 Nov 27. PMID: 36403205; PMCID: PMC10099764.
- Lal 2015: Lal M, Tin W, Sinha S. Automated control of inspired oxygen in ventilated preterm infants: crossover physiological study. *Acta Paediatr*. 2015 Nov;104(11):1084-9. doi: 10.1111/apa.13137. PMID: 26194933.
- Nair 2023: Nair V, Kannan Loganathan P, Lal MK, Pringleton H, Bachman TE, Brodlie M, Dixon P. Automatic oxygen control for reducing extremes of oxygen saturation: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023 Mar;108(2):136-141. doi: 10.1136/archdischild-2022-324160. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35999043.
- Reynolds 2019: Reynolds PR, Miller TL, Volakis LI, Holland N, Dungan GC, Roehr CC, Ives K. Randomised cross-over study of automated oxygen control for preterm infants receiving nasal high flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Jul;104(4):F366-F371. doi: 10.1136/archdischild-2018-315342. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30464005.
- Salverda 2022: Salverda HH, Cramer SJE, Witlox RSGM, Gale TJ, Dargaville PA, Pauws SC, Te Pas AB. Comparison of two devices for automated oxygen control in preterm infants: a randomised crossover trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022 Jan;107(1):20-25. doi: 10.1136/archdischild-2020-321387. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34112721; PMCID: PMC8685610.
- Schwarz 2019: Schwarz CE, Kidszun A, Bieder NS, Franz AR, König J, Mildemberger E, Poets CF, Seyfang A, Urschitz MS. Is faster better? A randomised crossover study comparing algorithms for closed-loop automatic oxygen control. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020 Jul;105(4):369-374. doi: 10.1136/archdischild-2019-317029. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31527093.

- Stafford 2023: Stafford IG, Lai NM, Tan K. Automated oxygen delivery for preterm infants with respiratory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Nov 30;11(11):CD013294. doi: 10.1002/14651858.CD013294.pub2. PMID: 38032241; PMCID: PMC10688253.
- Sturrock 2020: Sturrock S, Ambulkar H, Williams EE, Sweeney S, Bednarczuk NF, Dassios T, Greenough A. A randomised crossover trial of closed loop automated oxygen control in preterm, ventilated infants. *Acta Paediatr*. 2021 Mar;110(3):833-837. doi: 10.1111/apa.15585. Epub 2020 Oct 6. PMID: 32969040.
- Urschitz 2004: Urschitz MS, Horn W, Seyfang A, Hallenberger A, Herberts T, Miksch S, Popow C, Müller-Hansen I, Poets CF. Automatic control of the inspired oxygen fraction in preterm infants: a randomized crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Nov 15;170(10):1095-100. doi: 10.1164/rccm.200407-929OC. Epub 2004 Sep 3. PMID: 15347564.
- van Kaam 2015: van Kaam AH, Hummler HD, Wilinska M, Swietlinski J, Lal MK, te Pas AB, Lista G, Gupta S, Fajardo CA, Onland W, Waitz M, Warakomska M, Cavigioli F, Bancalari E, Claure N, Bachman TE. Automated versus Manual Oxygen Control with Different Saturation Targets and Modes of Respiratory Support in Preterm Infants. *J Pediatr*. 2015 Sep;167(3):545-50.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.06.012. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26144575.
- Waitz 2015: Waitz M, Schmid MB, Fuchs H, Mendler MR, Dreyhaupt J, Hummler HD. Effects of automated adjustment of the inspired oxygen on fluctuations of arterial and regional cerebral tissue oxygenation in preterm infants with frequent desaturations. *J Pediatr*. 2015 Feb;166(2):240-4.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.10.007. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25454938.
- Wilinska 2015: Wilińska M, Bachman T, Swietlinski J, Wasko A, Jakiel G. Quicker response results in better SpO2 control - a comparison of 3 FiO2-titration strategies in ventilated preterm infants. *Ann Agric Environ Med*. 2015;22(4):708-12. doi: 10.5604/12321966.1185781. PMID: 26706983.
- Zapata 2014: Zapata J, Gómez JJ, Araque Campo R, Matiz Rubio A, Sola A. A randomised controlled trial of an automated oxygen delivery algorithm for preterm neonates receiving supplemental oxygen without mechanical ventilation. *Acta Paediatr*. 2014 Sep;103(9):928-33. doi: 10.1111/apa.12684. Epub 2014 Aug 1. PMID: 24813808; PMCID: PMC4228757.

Supplement (補足資料)

Evidence to decision table

問題 この問題は優先事項ですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	早産児における酸素投与は CLD や severe ROP といった合併症の発症に深く関わっており、早産児の呼吸管理において過剰な酸素投与を避けることは重要である。本問題はその治療選択において重要な臨床的疑問である。	
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ わずか ☐ 小さい ☒ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	SpO2 が目標範囲内に留まる時間の割合を増加させ、SpO2 や最終的には PaO2 の不安定性を減少させる。 スタッフの時間の節約につながり、スタッフの満足度が向上する可能性がある。 Severe ROP や CLD といった周産期合併症を減らす可能性がある（現時点ではエビデンス不十分）。	
望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☒ わずか ☐ さまざま	望ましくない効果に関しては、現時点でリスク上昇が示唆される項目はなく、懸念はない。	

○ 分からない		
エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ 非常に低 ● 低 ○ 中 ○ 高 ○ 採用研究なし	短期的な代替アウトカムである SpO2 が希望する目標範囲内にある時間については十分な研究数/患者数がありエビデンスの確実性は中等度であるが、重要な指標である長期予後（CLD、severe ROP）において研究数/患者数が非常に少なくエビデンスの確実性が低いことから、全体の確実性も低度と判定した。	
価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性がありますか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ 重要な不確実性またはばらつきあり ● 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ○ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし	主要なアウトカムとしての長期予後（CLD、severe ROP）については、その重要性については"重大"であり不確実性はないと考えられる。また、SpO2 が希望する目標範囲内にある時間についても、患児にとって不利益は想定されず、"重要"としてばらつきはないだろう。しかし、自動酸素調節システムの効果における、スタッフの負担軽減、スタッフの満足度向上といった側面については、施設の状況や判断する人の立場によって重要性が大きくばらつくと考えられる。	
効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☒ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 分からない	確実性を持って示された効果は、短期的な代替アウトカムである SpO2 が希望する目標範囲内にある時間のみである。重要性の高いアウトカムである長期予後（CLD、severe ROP）については現時点では十分な根拠がない。ただし、望ましくない効果について現時点で報告はないため、おそらく介入が優位と判断した。	

必要資源量

資源要件（コスト）はどの程度大きいですか？

Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 大きなコスト ☒ 中等度のコスト ☐ 無視できるほどのコストや節減 ☐ 中等度の節減 ☐ 大きな節減 ☐ さまざま ☐ 分からない	酸素自動調節システムによる管理を行うためには、同モードを搭載した機種の人呼吸器が必要となる。同システムが搭載されている人工呼吸器は、現時点では一部のハイエンドの機種に限定される。	

必要資源量に関するエビデンスの確実性

必要資源量（コスト）に関するエビデンスの確実性はなんですか？

Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☒ 採用研究なし		

費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照を支持しますか？

Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☒ 採用研究なし		

公平性

医療上の不公平さへの影響は何ですか？

Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 減る ☐ おそらく減る ☐ おそらく影響無し ☐ おそらく増える ☐ 増える ☐ さまざま ☒ 分からない		
容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☒ 分からない		
実行可能性 その介入は実行可能ですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	酸素自動調節システムを搭載した機種的人工呼吸器が使用可能であれば、問題なく実行することができる。	

CQ 501 EvUp CoSTR: ブデゾニド&ステロイド気管内投与

(EvUp: Evidence update; CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 501 EvUp CoSTR: ブデゾニド&ステロイド気管内投与	1
CoSTR title (タイトル):	3
CoSTR authors (著者):	3
Version & date (版・最終更新日):	3
CoSTR citation (引用方法):	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical Question (CQ)	3
PICOT	3
既存の推奨（あれば）：なし	4
今回の推奨（案）	4
Evidence update CoSTR summary	4
既存の SR に関して	6
既存の SR の Citation	6
既存の SR のまとめ	6
既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ	7
既存の SR の PICOT	7
既存の SR の結果	8
今回の Update 追加論文に関して	9
Update のための文献検索式	9

((("respiratory distress syndrome, newborn"[MeSH Terms] OR "respiratory distress syndrome"[Text Word] OR "RDS"[Text Word]) AND ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR "premature"[All Fields] OR "preterm"[Text Word] OR "newborn*"[Text Word] OR "neonate"[Text Word]) AND (("Budesonide"[MeSH Terms] OR "Budesonide"[Text Word]) AND ("Pulmonary Surfactants"[MeSH Terms] OR "surfactant"[Text Word]) AND ("inhalation"[Text Word] OR "inhaled"[Text Word] OR "intratracheal instillation"[Text Word] OR "intratracheal administration"[Text Word]))) AND (2021/09/01:2050/12/31[Date - Publication])	9
検索データベース	9
検索期間・検索日	9
対象論文条件	9
文献スクリーニングの詳細	9
対象研究のまとめ	10
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	15
エビデンスから推奨へ	18
今回の推奨（案）再掲	19
SUMMARY OF JUDGEMENTS	20
TYPE OF RECOMMENDATION	21
Knowledge gap	21
参考文献リスト:	21

CoSTR title (タイトル):

慢性肺疾患予防のための生後早期のコルチコステロイドとサーファクタントの気管内投与

CoSTR authors (著者):

南谷曜平*, 須賀健一, 渡辺哲, 小川亮, 関純子 *Corresponding author (責任著者)

Version & date (版・最終更新日):

第4版: 2023年3月18日更新

CoSTR citation (引用方法):

南谷曜平, 須賀健一, 渡辺哲, 小川亮, 関純子. 慢性肺疾患予防のための生後早期のコルチコステロイドとサーファクタントの気管内投与. 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR. 2023.CQ501

Conflict of interest (COI: 利益相反):

利益相反状態なし

Clinical Question (CQ)

呼吸窮迫症候群 (RDS)のある、または RDS のリスクの高い早産児に対して、生後 24 時間以内にサーファクタントとコルチコステロイドを気管内投与することは、サーファクタント単独またはサーファクタント+プラセボを投与することと比較して、慢性肺疾患などの合併症の発症を減少させるか？

PICOT

Population: 呼吸窮迫症候群 (RDS)のある、または RDS のリスクの高い早産児 (在胎 37 週未満)

Intervention: 生後 24 時間以内のコルチコステロイドとサーファクタントの気管内投与

Comparators: 生後 24 時間以内のサーファクタント単独またはサーファクタント+プラセボの気管内投与

Outcomes: 慢性肺疾患 (CLD), 死亡, CLD または死亡, 神経学的発達異常 (NDI), 脳室内出血 (IVH), 壊死性腸炎 (NEC), 敗血症, 未熟児動脈管開存症 (PDA), 未熟児網膜症 (ROP), 肺炎

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.: 全てのランダム化比較試験 (RCT: randomized controlled trials) を対象とした。非ランダム化比較試験、クロスオーバー試験、観察研究は除外した。英語の抄録がある限り、言語の制約はなしとした。

Definitions, other notes for PICOT:

RDS; FIO₂ 30%以上を要する呼吸障害

CLD; JEBNeo の定義に従う

Severe IVH (sIVH; Papille's classification, Grades III and IV)

NEC; Bell's criteria ≥2a

NDI; 脳性麻痺、精神運動発達遅滞、視覚・聴覚障害

PDA; treatment (インドメタシンなどの薬物療法や ligation など外科的治療) を要した PDA
敗血症; (血液培養陽性例)

ROP; 治療を要したもの、または国際分類Ⅲ期以上

既存の推奨 (あれば) : なし

今回の推奨 (案)

「呼吸窮迫を呈する極低出生体重児に対して、生後 4 時間以内にブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与することは慢性肺疾患や死亡などを減らすことが報告されているが、エビデンスの確実性が低く、日本国内ではブデソニドの直接気管内投与は現段階で未承認であるため、一律には投与しないことを提案する。ただし、適用外使用あるいは臨床研究としての承認、患者家族への説明と同意を得てブデソニドを投与することを検討してもよい。」 (弱い推奨, 低いエビデンスの確実性)

Evidence update CoSTR summary

2022 年に Tang らによって報告された systematic review (SR) では、RDS のある在胎 33 週未満、出生体重 1,500g 未満の早産児に対して生後早期にブデソニドとサーファクタントを経気道的に投与する介入について検討した RCT16 編のメタ解析が行われている (Tang 2022) ⁽¹⁾。そこでは、ブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与するサブグループと、ブデソニドおよびサーファクタントの吸入を行うサブグループについて比較されており、生後 24 時間以内にブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与することは、敗血症や IVH、2-3 歳時の精神運動発達遅滞などの合併症を増加させることなく、CLD や死亡を減少させることが報告されている。

今回のガイドライン作成にあたり、完全に PICO が一致する既存の SR はなかったが Tang 2022 の SR におけるサブグループ解析について、我々の PICO にほぼ一致するものであったため update を行った。既存の SR で検討された 12 編の RCT のうち原文が入手可能であった 6 編の RCT^{(2) (3) (4) (5) (6) (7) (8)}に加え、2021 年 9 月から 2022 年 12 月の期間を対象として網羅的文献検索を行い、新規に得られた 1 編の RCT⁽⁹⁾を合わせた計 7 編の RCT についてメタ解析を実施した。

メタ解析の結果、生後 4 時間以内にブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与することは、サーファクタント単独投与と比較して、CLD、死亡、CLD または死亡のいずれのアウトカムについても減少させる可能性が示された（CLD: 対象研究数 7 件, 対象患者数 787 名: RR 0.52 [95% CI 0.41, 0.67], RD -0.17 [-0.23, -0.11], NNT=5.9, エビデンスの確実性 (CoE: Certainty of Evidence) 高 / **死亡**: 対象研究数 5 件, 対象患者数 573 名: RR 0.62 [95% CI 0.42, 0.91], RD -0.07 [-0.13, -0.02], NNT=14.3, エビデンスの確実性 中 / **CLD または死亡**: 対象研究数 5 件, 対象患者数 573 名, RR: 0.57, 95% CI [0.48, 0.67], RD -0.28 [-0.36, -0.21], NNT=3.6, エビデンスの確実性 高)。IVH や敗血症、NEC などの短期的な合併症の頻度については、ブデソニド+サーファクタント群とサーファクタント単独群で、有意な差を認めなかった（エビデンスの確実性 極めて低～低）。さらに、7 編中 2 編の RCT で長期予後に関する検討が行われており、ブデソニド+サーファクタントの気管内投与による神経学的発達異常 (NDI) の増加は認めなかった（対象研究数 2 件, 対象患者数 239 名, RR 0.78, 95% CI [0.55, 1.11], RD -0.09 [-0.21, 0.03], NNT=11.1, エビデンスの確実性 低）。

一方で、今回検討した RCT のほとんどが中国、台湾、韓国といったアジア諸国からの報告であり、限定された地域のみでの検討である。さらに、本邦で気管内投与の保険適応があるブデソニド製剤（パルミコート®）は、添付文書上はネブライザーを用いた吸入投与のみに投与経路が限定されている。

上記の経緯から、呼吸窮迫を呈する極低出生体重児に対して、生後早期にブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与する介入は、科学的には CLD や死亡率の減少が示唆されるが、日本国内での使用経験やエビデンスの蓄積が乏しく、投与方法としてもブデソニド製剤の気管内直接投与は本邦では未承認であることを踏まえて、「一律には投与しないことを提案する」という推奨とした。現在、米国で大規模な多施設共同ランダム化比較試験が進行中であり（The Budesonide in Babies Trial (BiB trials), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04545866⁽¹⁰⁾）、今後、国内外での質の高い臨床研究と有効性および安全性に関するさらなるエビデンスの蓄積が期待される。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Tang W, et al. Effectiveness and safety of early combined utilization of budesonide and surfactant by airway for bronchopulmonary dysplasia prevention in premature infants with RDS: A meta- analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2022; 57: 455-469.

既存の SR のまとめ

背景：近年 CLD 予防や治療のための抗炎症薬としてコルチコステロイド投与の効果が示されている。コルチコステロイドの全身投与は CLD の発生率を減少させることが報告されているが、一方で、短期的な合併症および長期的な神経学的後遺症の増加も懸念される。生後早期のコルチコステロイドの気管内投与は、全身投与と比較して少ない副作用で肺へ直接的にステロイドを作用させることで、代替的な選択肢となる可能性がある。さらに、RDS に対してブデソニドとサーファクタントを混合して投与することにより、死亡率や合併症の増加なく CLD を減少させることが報告されている。

目的：RDS のある早産児に対する生後早期のブデソニドとサーファクタントの投与の効果と安全性を評価する。

方法：2021 年 9 月までの期間を対象として PubMed, Web of Science, EMBASE, Cochrane Library, Wanfang, CQ VIP, China National Knowledge Infrastructure databases の各データベースを網羅的に検索して、メタ解析が行われた。

結果：RDS のある在胎 32 週以下、体重 1,500g 未満の早産児に対する、生後早期のブデソニドとサーファクタントの気管内投与は、CLD (RR = 0.64; 95% CI: 0.55–0.74, $p < 0.001$), 死亡 (RR = 0.63; 95%CI: 0.43–0.93, $p = 0.019$), CLD または死亡 (RR = 0.59; 95%CI: 0.50–0.70, $p < 0.001$)をいずれも減少させた。IVH、NEC、敗血症、ROP の頻度は増加させず、PDA の頻度を減少させた (RR = 0.80; 95%CI: 0.65, 0.99, $p = 0.044$)。さらに 2-3 歳時の mental developmental index (MDI) および psychomotor developmental index (PDI)に有意差はなかった。サブグループ解析ではブデソニドとサーファクタントの投与経路について、ブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与することがサーファクタント+ブデソニド吸入と比較して死亡率や人工呼吸期間、入院期間、PDA の発生率で優位であった。

結論：RDS のある早産児への CLD 予防を目的としたブデソニドとサーファクタントの気管内投与は、有用かつ安全である可能性がある。一方で、検討された多くの RCT は小規模でアジア地域からの報告に限定されており、世界各地からの大規模で長期のフォローアップ期間を含む RCT が今後期待される。

既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	Yes
2	方法の明示	No
3	選択基準	Yes
4	網羅的文献検索	Partial Yes
5	研究選択	Yes
6	データ抽出	Yes
7	除外研究	No
8	研究の詳細記述	No
9-1	個々の研究のバイアスリスク評価 RCT	Partial Yes
10	資金源	No
11-1	メタ分析手法 RCT	YES
12	メタ分析バイアスリスク評価	No
13	結果解釈バイアスリスク考慮	Yes
14	異質性	Yes
15	出版バイアス	Yes
16	利益相反	Yes

既存の SR の PICOT

Participants: RDS と診断された在胎 33 週未満、出生体重 1,500g 未満の極低出生体重児

Intervention: 生後早期（8 日以内）の**ブデソニド**とサーファクタントの気管内投与

Comparison: 生後早期（8 日以内）のサーファクタント単独の気管内投与

Outcomes:

主要評価項目: CLD、死亡、CLD または死亡

副次評価項目: サーファクタント追加投与、補助換気期間、人工呼吸管理期間、在院日数、PDA、IVH、ROP、菌血症、NEC、mental developmental index (MDI)、psychomotor developmental index (PDI)

Study design: RCT

既存の SR の結果

アウトカム	No. of participants (studies)	No. of patients		Effect		エビデンスの確実性
		ブデソニド +サーファクタント群	サーファクタント単独群	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
CLD	1,377 (12 RCTs)	170/679 (25.0%)	275/698 (39.4%)	RR 0.64 (0.55 to 0.74)	144 fewer per 1,000 (from 95 fewer to 192 more)	評価なし
死亡	771 (6 RCTs)	36/383 (9.3%)	57/388 (14.7%)	RR 0.63 (0.43 to 0.93)	53 fewer per 1,000 (from 7 fewer to 99 fewer)	
CLDまたは死亡	771 (6 RCTs)	120/383 (31.3%)	205/388 (52.8%)	RR 0.59 (0.50 to 0.70)	215 fewer per 1,000 (from 147 fewer to 283 more)	
PDA	543 (4 RCTs)	90/271 (33.2%)	111/272 (40.8%)	RR 0.80 (0.65 to 0.99)	76 fewer per 1,000 (from 5 fewer to 157 more)	
IVH	897 (7 RCTs)	130/441 (29.5%)	132/456 (28.9%)	RR 1.03 (0.85 to 1.24)	5 more per 1,000 (from 54 fewer to 65 more)	
ROP	1105 (9 RCTs)	112/545 (20.6%)	134/560 (23.9%)	RR 0.87 (0.70 to 1.07)	34 fewer per 1,000 (from 15 fewer to 83 more)	
NEC	969 (8 RCTs)	39/475 (8.2%)	39/494 (7.9%)	RR 1.05 (0.69 to 1.58)	3 more per 1,000 (from 31 fewer to 37 more)	
感染または敗血症	1051 (8 RCTs)	68/519 (13.1%)	84/532 (15.8%)	RR 0.83 (0.63 to 1.09)	27 fewer per 1,000 (from 16 fewer to 69 more)	
MDI≤69	239 (2 RCTs)	28/120 (23.3%)	31/119 (26.0%)	RR 0.89 (0.57 to 1.38)	27 more per 1,000 (from 82 fewer to 136 more)	
PDI≤69	239 (2 RCTs)	34/120 (28.3%)	39/119 (32.8%)	RR 0.86 (0.59 to 1.26)	44 more per 1,000 (from 72 fewer to 161 more)	

Tang W, et al. Pediatr Pulmonol. 2022; 57: 455-469.を元に作成

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

((("respiratory distress syndrome, newborn"[MeSH Terms] OR "respiratory distress syndrome"[Text Word] OR "RDS"[Text Word])) AND ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR "premature"[All Fields] OR "preterm"[Text Word] OR "newborn*"[Text Word] OR "neonate"[Text Word])) AND (("Budesonide"[MeSH Terms] OR "Budesonide"[Text Word])) AND ("Pulmonary Surfactants"[MeSH Terms] OR "surfactant"[Text Word]) AND ("inhalation"[Text Word] OR "inhaled"[Text Word] OR "intratracheal instillation"[Text Word] OR "intratracheal administration"[Text Word]))) AND (2021/09/01:2050/12/31[Date - Publication])

検索データベース

PubMed

検索期間・検索日

2023/01/04

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数：3 編

1 次スクリーニング：1 編 include, 2 編は wrong study design のため exclude した

2 次スクリーニング：full-text review で 1 編 include

対象研究のまとめ

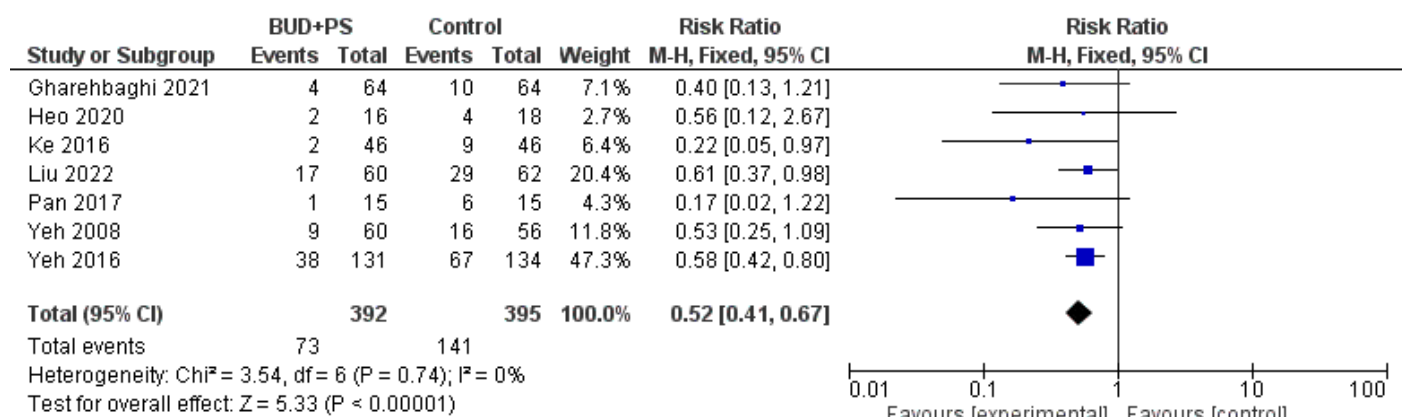
	著者 出版年	単施設／多施設 研究期間	国	対象患者 (総患者数)	介入群 (症例数)	対照群 (症例数)	在胎週数 (週)	出生体重 (g)	臨床試験 登録番号
1	Yeh 2008 Kou 2010	単施設 2004年9月 ～2006年2月	台湾	出生体重<1,500g RDS (FiO ₂ >60%) (N=116)	生後4時間以内 ブデソニド 0.25 mg/kg サーファクタント 100 mg/kg (n=60)	生後4時間以内 サーファクタント 100 mg/kg 単独投与 (n=56)	介入群 26.4±2.2 対照群 26.7±2.3	881 ± 245 919 ± 272	NCT001446497
2	Yeh 2016	多施設 2009年4月 ～2013年3月	台湾 米国	出生体重<1,500g RDS (FiO ₂ >0.5) (N=265)	生後4時間以内 ブデソニド 0.25 mg/kg サーファクタント 100 mg/kg (n=131)	生後4時間以内 サーファクタント 100 mg/kg 単独投与 (n=134)	介入群 26.5±2.2 対照群 26.8±2.2	882 ± 249 935 ± 283	NCT00883532
3	Ke 2016	単施設 2012年3月 ～2014年9月	中国	在胎週数<32週 出生体重<1,500g RDS (FiO ₂ >60%) (N=92)	生後4時間以内 ブデソニド 0.25 mg/kg サーファクタント 200 mg/kg (n=46)	生後4時間以内 サーファクタント 200 mg/kg 単独投与 (n=46)	記載なし	記載なし	なし
4	Pan 2017	単施設 2015年6月 ～2016年3月	中国	在胎週数<32週 出生体重<1,500g RDSかつ子宮内感染 (N=30)	生後4時間以内 ブデソニド 0.25 mg/kg サーファクタント 70 mg/kg (n=15)	生後4時間以内 サーファクタント 70 mg/kg 単独投与 (n=15)	介入群 30.0±1.7 対照群 29.5±1.8	1,360 ± 370 1,260 ± 240	なし
5	Heo 2020	単施設 2018年1月 ～2018年12月	韓国	出生体重<1,500g RDS (FiO ₂ >50%) (N=34)	ブデソニド 0.25 mg/kg サーファクタント 105 mg/kg (n=16)	サーファクタント 105 mg/kg 単独投与 (n=18)	介入群 28.6±1.9 対照群 28.3±2.0	1,055 ± 247 1,032 ± 255	なし
6	Gharehbaghi 2021	単施設 2017年10月 ～2018年6月	イラン	在胎週数<30週 出生体重<1,250g RDS (FiO ₂ >40%) (N=128)	生後4時間以内 ブデソニド 0.25 mg/kg サーファクタント 200 mg/kg (n=64)	生後4時間以内 サーファクタント 200 mg/kg 単独投与 (n=64)	介入群 28.2±1.7 対照群 28.4±1.5	1,055 ± 192 1,089 ± 168	IRCT 20100512003915 N20
7	Liu 2022	単施設 2021年1月 ～2021年7月	中国	在胎週数<32週 出生体重<1,500g RDS (FiO ₂ >60%) (N=122)	生後4時間以内 ブデソニド 0.25 mg/kg サーファクタント 200 mg/kg (n=60)	生後4時間以内 サーファクタント 200 mg/kg 単独投与 (n=62)	介入群 29.6±1.3 対照群 29.3±1.4	1,199 ± 137 1,175 ± 175	なし

Risk of bias tool 2

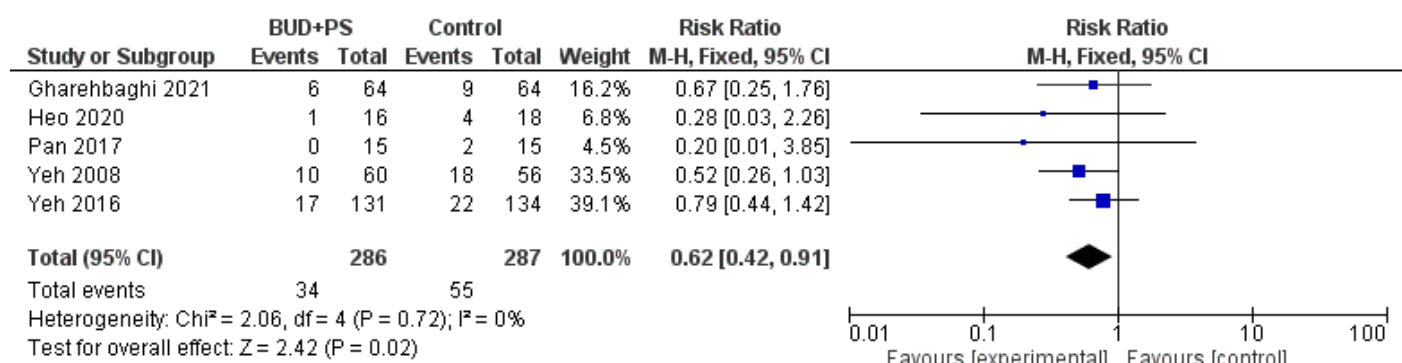
Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	Yeh 2008	BUD+PS	PS	BPD	1	+	+	+	+	+	+	Low risk
2	Yeh 2008	BUD+PS	PS	Mortality	1	+	+	+	+	+	+	Some concerns
3	Yeh 2008	BUD+PS	PS	BPD or Mortality	NA	+	+	+	+	+	+	High risk
4	Yeh 2008	BUD+PS	PS	NDI	NA	+	+	+	+	+	+	
5	Yeh 2008	BUD+PS	PS	IVH	NA	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
6	Yeh 2008	BUD+PS	PS	Sepsis	NA	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended intervention:
7	Yeh 2008	BUD+PS	PS	PDA	NA	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
8	Yeh 2008	BUD+PS	PS	ROP	NA	+	+	+	+	+	+	D4 Measurement of the outcome
9	Yeh 2016	BUD+PS	PS	BPD	NA	+	+	+	+	+	+	D5 Selection of the reported result
10	Yeh 2016	BUD+PS	PS	Mortality	NA	+	+	+	+	+	+	
11	Yeh 2016	BUD+PS	PS	BPD or Mortality	NA	+	+	+	+	+	+	
12	Yeh 2016	BUD+PS	PS	NDI	NA	+	+	!	+	+	!	
13	Yeh 2016	BUD+PS	PS	IVH	NA	+	+	+	+	+	+	
14	Yeh 2016	BUD+PS	PS	NEC	NA	+	+	+	+	+	+	
15	Yeh 2016	BUD+PS	PS	Sepsis	NA	+	+	+	+	+	+	
16	Yeh 2016	BUD+PS	PS	PDA	NA	+	+	+	+	+	+	
17	Yeh 2016	BUD+PS	PS	ROP	NA	+	+	+	+	+	+	
18	Ke 2016	BUD+PS	PS	BPD	NA	-	-	-	-	+	-	
19	Pan 2017	BUD+PS	PS	BPD	NA	!	!	+	-	!	-	
20	Pan 2017	BUD+PS	PS	Mortality	NA	!	!	+	+	!	!	
21	Pan 2017	BUD+PS	PS	BPD or Mortality	NA	!	!	+	-	!	-	
22	Pan 2017	BUD+PS	PS	NEC	NA	!	!	+	-	!	-	
23	Heo 2020	BUD+PS	PS	BPD	NA	!	!	+	-	+	-	
24	Heo 2020	BUD+PS	PS	Mortality	NA	!	!	+	+	+	!	
25	Heo 2020	BUD+PS	PS	BPD or Mortality	NA	!	!	+	-	+	-	
26	Heo 2020	BUD+PS	PS	IVH	NA	!	!	+	-	+	-	
27	Heo 2020	BUD+PS	PS	NEC	NA	!	!	+	-	+	-	
28	Heo 2020	BUD+PS	PS	PDA	NA	!	!	+	-	+	-	
29	Heo 2020	BUD+PS	PS	ROP	NA	!	!	+	-	+	-	
30	Gharehbaghi 2021	BUD+PS	PS	BPD	NA	+	+	+	+	+	+	
31	Gharehbaghi 2021	BUD+PS	PS	Mortality	NA	+	+	+	+	+	+	
32	Gharehbaghi 2021	BUD+PS	PS	BPD or Mortality	NA	+	+	+	+	+	+	
33	Gharehbaghi 2021	BUD+PS	PS	NEC	NA	+	+	+	+	+	+	
34	Gharehbaghi 2021	BUD+PS	PS	PDA	NA	+	+	+	+	+	+	
35	Gharehbaghi 2021	BUD+PS	PS	Sepsis	NA	+	+	+	+	+	+	
36	Gharehbaghi 2021	BUD+PS	PS	ROP	NA	+	+	+	+	+	+	
37	Liu 2022	BUD+PS	PS	BPD	NA	!	+	+	-	+	-	
38	Liu 2022	BUD+PS	PS	IVH	NA	!	+	+	-	+	-	
39	Liu 2022	BUD+PS	PS	NEC	NA	!	+	+	-	+	-	
40	Liu 2022	BUD+PS	PS	PDA	NA	!	+	+	-	+	-	
41	Liu 2022	BUD+PS	PS	Sepsis	NA	!	+	+	-	+	-	
42	Liu 2022	BUD+PS	PS	ROP	NA	!	+	+	-	+	-	

Forest plot

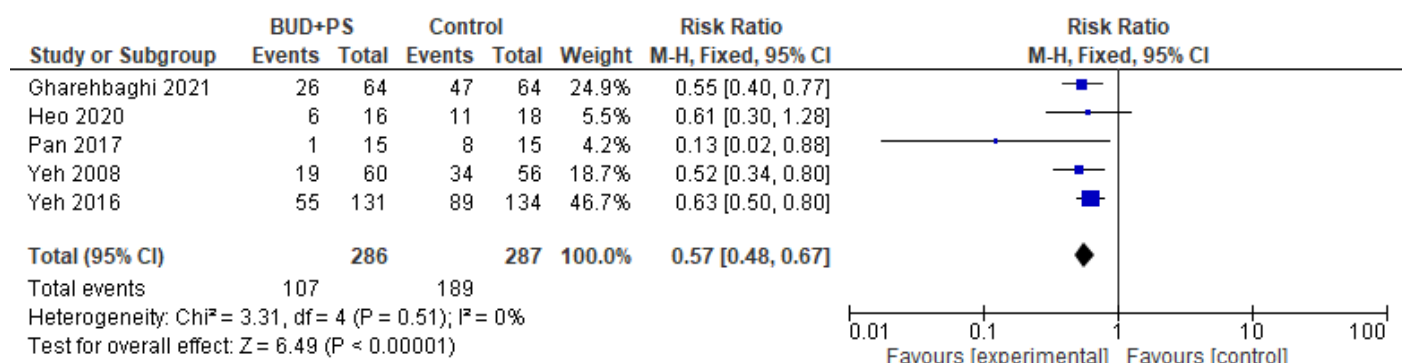
CLD



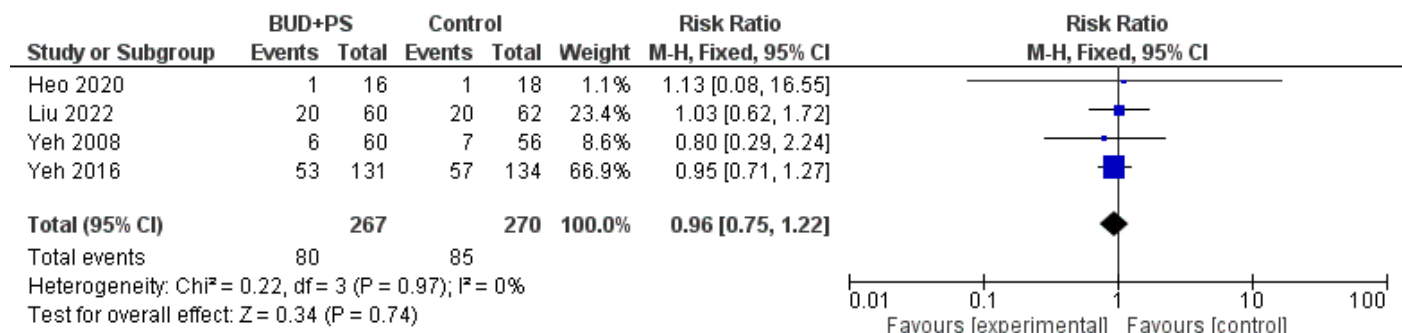
死亡



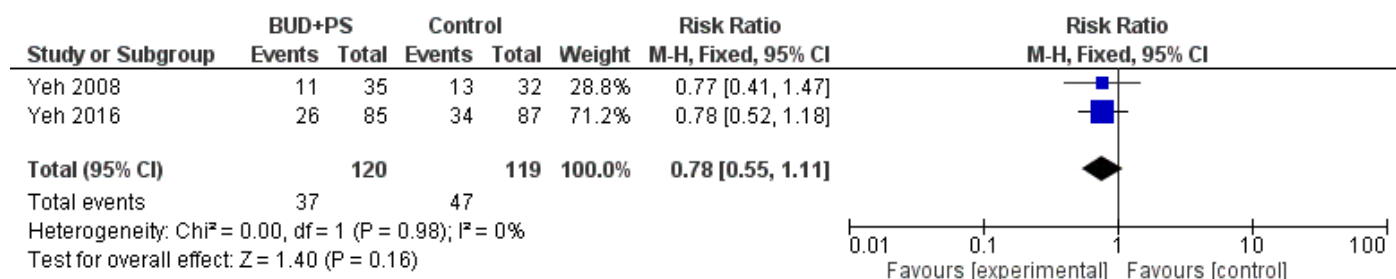
CLD または死亡



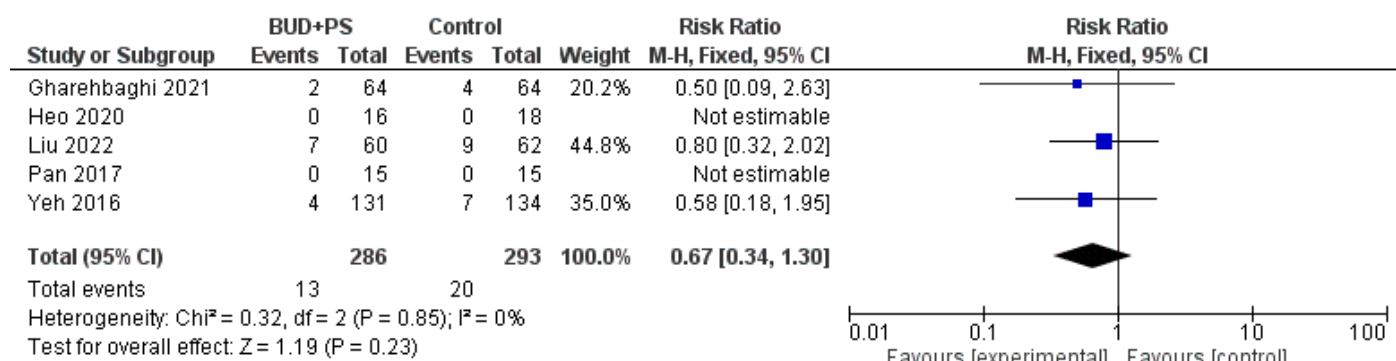
IVH



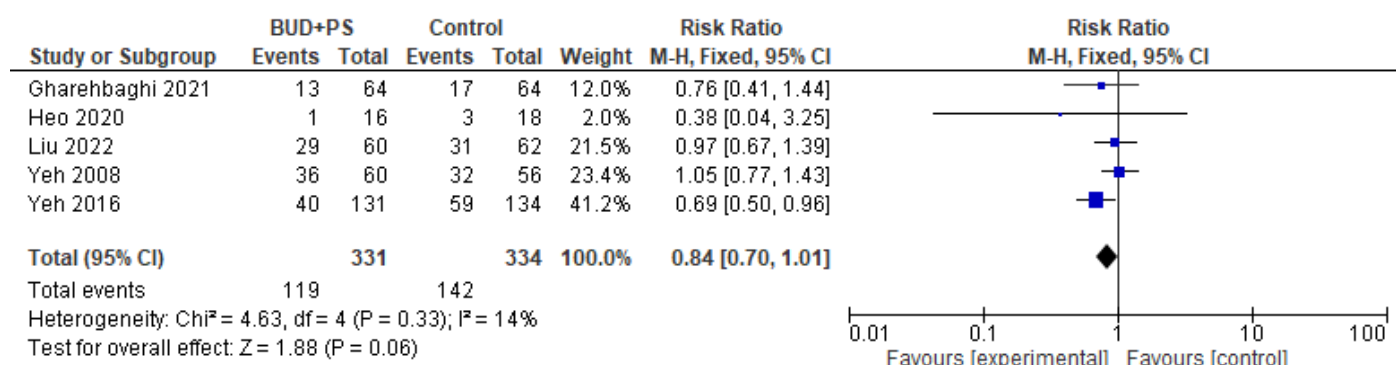
NDI



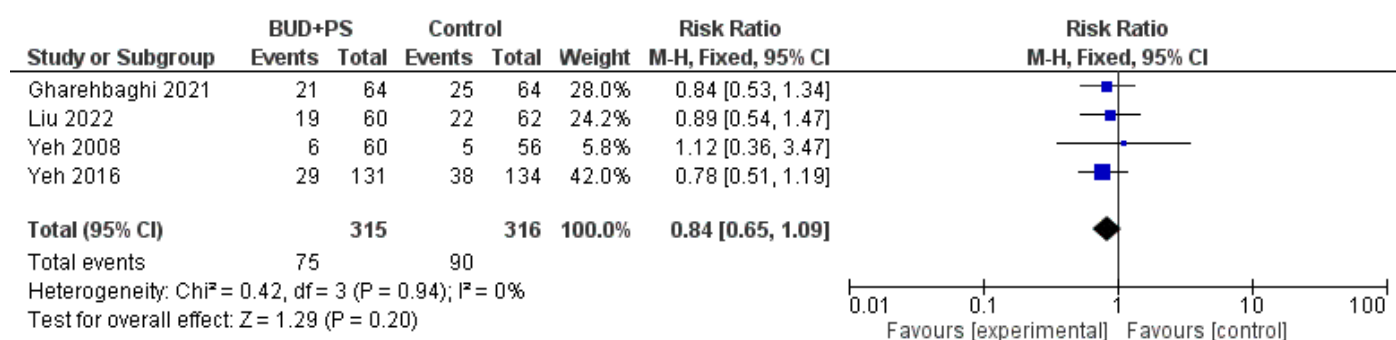
NEC



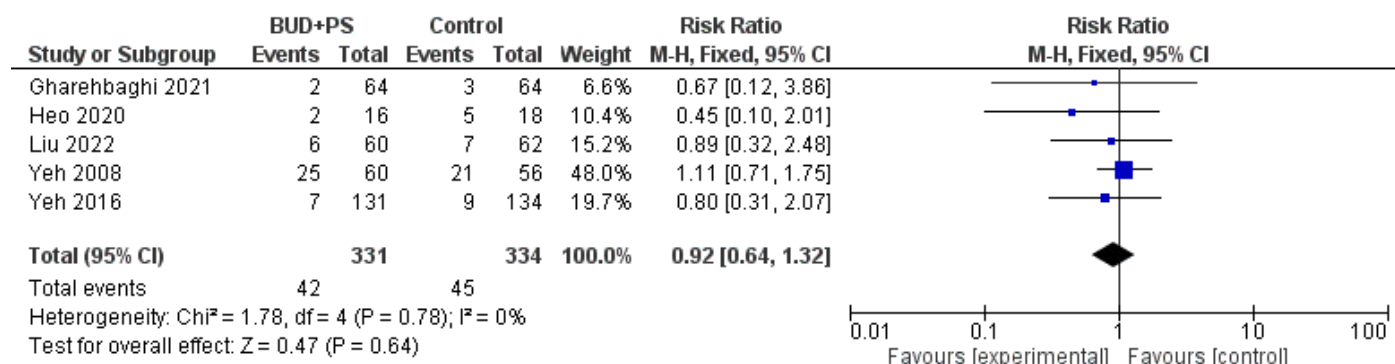
PDA



敗血症



ROP



既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BUD + PS	PS	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

CLD

7	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	73/392 (18.6%)	141/395 (35.7%)	RR 0.52 (0.41 to 0.67)	171 fewer per 1,000 (from 211 fewer to 118 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL

死亡

5	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	34/286 (11.9%)	55/287 (19.2%)	RR 0.62 (0.42 to 0.91)	73 fewer per 1,000 (from 111 fewer to 17 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL

CLD または死亡

5	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	107/286 (37.4%)	189/287 (65.9%)	RR 0.57 (0.48 to 0.67)	283 fewer per 1,000 (from 342 fewer to 217 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL

IVH

4	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	80/267 (30.0%)	85/270 (31.5%)	RR 0.96 (0.75 to 1.22)	13 fewer per 1,000 (from 79 fewer to 69 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

NDI

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BUD + PS	PS	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	37/120 (30.8%)	47/119 (39.5%)	RR 0.78 (0.55 to 1.11)	87 fewer per 1,000 (from 178 fewer to 43 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

NEC

5	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	extremely serious ^c	none	13/286 (4.5%)	20/293 (6.8%)	RR 0.67 (0.34 to 1.30)	23 fewer per 1,000 (from 45 fewer to 20 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL

PDA

5	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	119/331 (36.0%)	142/334 (42.5%)	RR 0.84 (0.70 to 1.01)	68 fewer per 1,000 (from 128 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

敗血症

4	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	75/315 (23.8%)	90/316 (28.5%)	RR 0.84 (0.65 to 1.09)	46 fewer per 1,000 (from 100 fewer to 26 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

ROP

5	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	extremely serious ^c	none	42/331 (12.7%)	45/334 (13.5%)	RR 0.92 (0.64 to 1.32)	11 fewer per 1,000 (from 49 fewer to 43 more)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. included some high risk of bias studies, but resolved by sensitivity analysis.

b. wide 95%CI (-1)

c. wide 95%CI, small sample size (-2)

エビデンスから推奨へ

◎既報との違い

今回の update では Tang 2022 の SR とほぼ同様の結果であった。既報の SR で検討された 12 編の RCT のうち、6 編は英語抄録のない中国語雑誌に掲載された報告であり、中国国内でアクセス可能なデータベースに登録されているため入手困難であった。原文が入手可能であった 6 編の RCT に加え、2021 年 9 月～2022 年 12 月を対象期間として網羅的文献検索を行い、新規に得られた 1 編の RCT を合わせた計 7 編の RCT についてメタ解析を実施した。

◎益について

メタ解析の結果、ブデソニドとサーファクタントの気管内投与はサーファクタント単独投与と比較して、CLD、死亡、CLD または死亡のいずれのアウトカムについても減少させる可能性が示された。

CLD: N=7, n=787: RR 0.52 [95% CI 0.41, 0.67], RD -0.17 [-0.23, -0.11], NNT=5.9, CoE 高
死亡: N=5, n=573: RR 0.62 [95% CI 0.42, 0.91], RD -0.07 [-0.13, -0.02], NNT=14.3, CoE 中
CLD or 死亡: N=5, n=573, RR: 0.57, 95%CI [0.48, 0.67], RD -0.28 [-0.36, -0.21], NNT=3.6, CoE 高

また、既存の SR ではブデソニド+サーファクタント投与群で PDA の減少が示されたが、今回の検討ではブデソニド+サーファクタント群で PDA の頻度が少ない傾向にあるものの統計学的な有意差はなかった。

◎害について

短期的な合併症について IVH、NEC、ROP に関しては、ブデソニド+サーファクタント群はサーファクタント単独群と比較して、明らかなリスクの減少または増加は示されなかった。

IVH: N=4, n=537: RR 0.96 [95%CI 0.75, 1.22], RD -0.01 [-0.09, 0.06], NNT=100, CoE 低
NEC: N=5, n=579: RR 0.67 [95%CI 0.34, 1.30], RD -0.02 [-0.06, 0.02], NNT=50, CoE 極めて低
ROP: N=5, n=665: RR 0.92 [95%CI 0.64, 1.32], RD -0.01 [-0.06, 0.04], NNT=100, CoE 極めて低

また、PDA と sepsis についてはブデソニド+サーファクタントの気管内投与はリスクを増加させないという結果であった。

PDA: N=5, n=665: RR 0.84 [95%CI 0.70, 1.01], RD -0.07 [-0.14, 0.00], NNT=14.3, CoE 低
敗血症: N=4, n=631: RR 0.84 [95%CI 0.65, 1.09], RD -0.04 [-0.11, 0.02], NNT=25, CoE 低

さらに、7 編中 2 編の RCT で長期予後に関する検討が行われており、ブデソニド+サーファクタントの気管内投与による神経学的発達異常（NDI）の増加は認めなかった

NDI: N=2, n=239, RR 0.78, 95% CI [0.55, 1.11], RD -0.09 [-0.21, 0.03], NNT=11.1, CoE 低

◎サブグループ解析

すべての RCT で初回の介入は生後 4 時間以内に行われていた。また、すべての RCT で出生体重 1,500g 未満の極低出生体重児を対象としていたが、在胎週数や体重別のサブグループ解析については詳細な情報が得られず実施できなかった。さらに、ブデソニドの投与量についてはすべての RCT で一律 0.25mg/kg であった。

◎その他の limitation

今回の検討を行った RCT のほとんどが中国、台湾、韓国といったアジア諸国からの報告であり、限定された地域のみでの検討である。さらに、本邦で気管内投与の保険適応があるブデソニド製剤（パルミコート®）は、添付文書上はネブライザーを用いた吸入投与のみに投与経路が限定されている。

◎まとめ

以上から、呼吸窮迫を呈する極低出生体重児に対して、生後早期にブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与する介入は、科学的根拠としては重大な合併症のリスクを増加させることなく、CLD、死亡、CLD または死亡を減らす可能性が示唆されたが、日本国内での使用経験やエビデンスの蓄積が乏しいこと、また、投与方法としてもブデソニド製剤の気管内直接投与は本邦では未承認であることを考慮して、

「呼吸窮迫を呈する極低出生体重児に対して、生後 4 時間以内にブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与することは慢性肺疾患や死亡などを減らすことが報告されているが、エビデンスの確実性が低く、日本国内ではブデソニドの直接気管内投与は現段階で未承認であるため、一律には投与しないことを提案する。ただし、適用外使用あるいは臨床研究としての承認、患者家族への説明と同意を得てブデソニドを投与することを検討してもよい。」（弱い推奨, 低い CoE）

という限定的な推奨文とした。今後、国内外での質の高い臨床研究と有効性および安全性に関するさらなるエビデンスの蓄積が期待される。

今回の推奨（案）再掲

「呼吸窮迫を呈する極低出生体重児に対して、生後 4 時間以内にブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与することは慢性肺疾患や死亡などを減らすことが報告されているが、エビデンスの確実性が低く、日本国内ではブデソニドの直接気管内投与は現段階で未承認であるため、一律には投与しないこと

を提案する。ただし、適用外使用あるいは臨床研究としての承認、患者家族への説明と同意を得てブデソニドを投与することを検討してもよい。」（弱い推奨, 低いエビデンスの確実性）

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings ^a	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

	JUDGEMENT						
FEASIBILITY	No	Probably no ^b	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

a: Pulmicort Respules 0.5mg ¥196.8/A

b: Off-label use in japan

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
				

Knowledge gap

- サンプルサイズが小さくバイアスリスクの高い検討が含まれている
- 長期予後に関するデータが不十分である
- 在胎週数や投与量などのサブグループ解析が行えていない
- アジア地域からの報告に限定されており、早産児の管理や各合併症の発生率が日本国内の現状と異なる可能性がある
- 有効性や安全性について判断するには国内外での長期的なフォローアップを含めた大規模で質の高いRCTが期待される

参考文献リスト:

1. Tang W, Chen S, Shi D, Ai T, Zhang L, Huang Y, et al. Effectiveness and safety of early combined utilization of budesonide and surfactant by airway for bronchopulmonary dysplasia prevention in premature infants with RDS: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(2):455-69.
2. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, Wu TS, Su BH, Li TC, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1310-8.

3. Kuo HT, Lin HC, Tsai CH, Chouc IC, Yeh TF. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr*. 2010;156(4):537-41.
4. Ke H, Li ZK, Yu XP, Guo JZ. [Efficacy of different preparations of budesonide combined with pulmonary surfactant in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome: a comparative analysis]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016;18(5):400-4.
5. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):86-95.
6. Pan J, Chen MW, Ni WQ, Fang T, Zhang H, Chen Y, et al. [Clinical efficacy of pulmonary surfactant combined with budesonide for preventing bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017;19(2):137-41.
7. Heo M, Jeon GW. Intratracheal administration of budesonide with surfactant in very low birth weight infants to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Turk J Pediatr*. 2020;62(4):551-9.
8. Gharehbaghi MM, Ganji S, Mahallei M. A Randomized Clinical Trial of Intratracheal Administration of Surfactant and Budesonide Combination in Comparison to Surfactant for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *Oman Med J*. 2021;36(4):e289.
9. Liu MM, Ji L, Dong MY, Zhu XF, Wang HJ. Efficacy and safety of intratracheal administration of budesonide combined with pulmonary surfactant in preventing bronchopulmonary dysplasia: a prospective randomized controlled trial. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2022;24(1):78-84.
10. NCT04545866. The Budesonide in Babies (BiB) Trial (BiB). clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545866 (first received September 11, 2020)

CQ 502-3 Evidence Update: 早産児に対する吸入ステロイド

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 502-3 Evidence Update: 早産児に対する吸入ステロイド	1
Contents.....	1
CoSTR title (タイトル):	2
CoSTR authors and affiliations (著者と所属):	2
Version & date (版・最終更新日):	2
CoSTR citation (引用方法):	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical question (CQ)	2
PICOT	3
既存の推奨	4
今回の推奨	4
Evidence update CoSTR summary	4
既存の SR に関して	5
今回の Update 追加論文に関して	7
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	8
Grade EP table.....	17
今回の推奨の再掲	21
エビデンスから推奨へ	21
Knowledge gap.....	23
参考文献リスト:	24

CoSTR title (タイトル):

人工呼吸などの呼吸補助を要する在胎 32 週未満の早産児に対する生後 14 日以内の吸入ステロイド投与の有効性と安全性について

CoSTR authors and affiliations (著者と所属):

西 大介*	横浜労災病院新生児内科
荒木亮佑	京都大学医学部附属病院小児科
小泉正人	聖隷浜松病院新生児科
須賀健一	徳島大学病院地域小児科診療部
星野雄介	茨城県立こども病院新生児科
本田勝亮	聖隷浜松病院薬剤部

*Corresponding author (責任著者)

Version & date (版・最終更新日):

2024 年 8 月 23 日初版

CoSTR citation (引用方法):

日本語：西大介、荒木亮佑、小泉正人、須賀健一、星野雄介、本田勝亮

．早産児、極低出生体重児に対する生後 14 日以内の吸入ステロイド投与の有効性と安全性について．早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ502-3． 2024 年 8 月．

英語：Daisuke Nishi, Ryosuke Araki, Masato Koizumi, Kenichi Suga, Yusuke Hoshino, Katsuaki Honda. Efficacy and safety of early (≤ 14 days) administration of inhaled corticosteroids for preterm or very low birth weight infants. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Guidelines for Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. CQ502-3. Aug 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical question (CQ)

人工呼吸などの呼吸補助を要する在胎 32 週未満の早産児に対して、生後 14 日までに吸入ステロイドを投与することで、新生児慢性肺疾患やその他の周産期予後が改善するか。

PICOT

Population:

人工呼吸管理などの呼吸補助を要する生後 14 日以内の在胎 32 週未満 または出生体重 1500g 未満の早産児

Intervention:

吸入ステロイド

Comparators:

プラセボまたは無治療

Outcomes:

死亡 / 死亡 or 新生児慢性肺疾患 / 脳性麻痺 / 神経学的発達異常 / 新生児慢性肺疾患 / 重症消化管合併症 / 重症感染症/ 全身ステロイド投与/ 在宅酸素療法/ 肺炎

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

全ての無作為化比較試験 (RCT: randomized controlled trials)、準無作為化比較試験 (Quasi-RCT)を対象とする。

会議録や抄録のみの研究は除外する。

言語は英語のみとする。

Definitions, other notes for PICOT:

人工呼吸管理などの呼吸補助：侵襲的人工呼吸管理及び非侵襲的陽圧呼吸補助 (nasal high flow を含める・酸素投与のみは含めない)

全身ステロイド投与：新生児慢性肺疾患に対する全身ステロイド投与

新生児慢性肺疾患(Chronic lung disease:CLD):修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。

重症消化管合併症：胃消化管穿孔、壊死性腸炎 (Necrotizing Enterocolitis (NEC); Bell's criteria $\geq 2a$)

神経発達異常(Neurodevelopmental Impairment(NDI)):脳性麻痺、認知障害、視覚障害、聴覚障害

脳性麻痺（Cerebral Palsy (CP)）：GMFCS レベル III 以上

重症感染症：敗血症

既存の推奨

新生児慢性肺疾患の予防のために吸入ステロイドを投与することを推奨しない。（田村正徳ほか 2010）

今回の推奨

32 週未満の早産児もしくは極低出生体重児に対して、吸入ステロイドを生後 14 日以内に投与を開始することで、新生児慢性肺疾患を減らす可能性がある。ただし、有効な使用方法が不確実であるため、投与するかどうかについて施設毎に検討することを提案する。（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）

Evidence update CoSTR summary

生後 14 日以内の極低出生体重児に対する新生児慢性肺疾患を予防とした吸入ステロイド投与については、2017 年に Shah らによって報告され Cochrane Database of Systematic Reviews に収載された Systematic Review (SR) がある (Shah 2017)。

この SR では RCT (randomized controlled trial) 10 編、1644 例が解析の対象となった。メタ解析の結果、吸入ステロイド投与は、全ての患者を対象とした解析では CLD を減少させなかったが (RR 0.97, 95%CI 0.62 to 1.52)、生存者のみを対象とした CLD (RR 0.76, 95%CI 0.63 to 0.93)、修正 36 週までの死亡 or CLD (RR 0.86, 95%CI 0.75 to 0.99) を有意に減少させた。この SR の著者らは、極低出生体重児に対して早期に吸入ステロイド投与を開始することによる修正 36 週時点での死亡または CLD を減少させる効果について、その効果を支持する研究が増えてきており、今回の SR では統計学的有意差も示されたが、未だ臨床的な効果については疑問が残るさらなる研究が必要としている。

今回の推奨作成に際して、上記 SR の検索実施日（2016 年 1 月 5 日）以降の研究について、同様の検索式を用いてアップデートの文献検索を行った。基準に従ってスクリーニングを行ったところ、1 編の研究 (Bassler 2018) が解析対象として追加された。また、Shah 2017 で採用されていた会議録のみの研究 (Townsend 1998) を除外し、計 10 編の研究を対象としてメタ解析を実施した。解析の結果、吸入ステロイド投与は死亡 (RR 1.14, 95%CI 0.88 to 1.46) への効果は示されなかったものの、CLD (RR 0.75, 95%CI 0.62 to 0.92)、修正 36 週時点での死亡 or CLD (RR 0.87, 95%CI 0.77 to 0.99)、在宅酸素療法 (Home Oxygen Therapy (HOT)) (RR 0.38, 95%CI 0.16 to 0.88) を有意に減少させた。脳性麻痺 (RR 1.10, 95%CI 0.70 to 1.72) および神経発達異常 (RR 0.93, 95%CI 0.80 to 1.08) といったステロイド投与に伴い懸念される有害事象については差を認めなかった。

ステロイド吸入について一定の効果が示された一方で、SR の対象となった各研究の間で、用いられたステロイドの種類、投与量、投与期間、肺内到達率に影響する因子（投与方法、剤形、機器、機器の取付

位置、呼吸器条件など）に関して多くのバリエーションを認めた。ステロイド使用方法の違いによって効果が変わる可能性が考えられたが、研究数が少ないこともありこれら使用方法に関わる因子間でのサブグループ解析の実施は困難であった。結果として、今回のメタ解析によって得られたステロイド吸入により CLD や HOT が減少するという効果が得られる確実性は不明であると考え、推奨文においては「有効な使用方法が不確実」とし、明確な推奨とはしなかった。また、エビデンスの確実性についても非常に低いエビデンスの確実性と判定した。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1(1):CD001969.

既存の SR のまとめ

極低出生体重児に対して早期に吸入ステロイド投与を開始することは、研究参加者全体でも生存者のみにあっても、修正 36 週時点での死亡と CLD を減らす効果があるとする根拠が増えてきている。

ただし、統計学的有意差はあるものの、95%信頼区間の上限が高く、臨床的に効果がでるかは疑問が残る。今後の研究では短期予後や長期予後とともに副作用、特に神経学的発達予後に対する副作用について調べる必要がある。

CLD (修正 36 週) : 影響なし (RR 0.97, 95%CI 0.62 to 1.52)。

対象を生存者に限定すると有意に減少する (RR 0.76, 95%CI 0.63 to 0.93)。

死亡 (修正 36 週まで) : 影響なし (RR 1.07, 95%CI 0.82 to 1.40)

死亡 or CLD (修正 36 週) : 有意に減少する (RR 0.86, 95%CI 0.75 to 0.99)

死亡 or 神経発達異常 (3 歳) : 1 研究のみの結果から影響なし。(RR 1.03, 95%CI 0.68 to 1.56)

既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	YES
2	方法の明示	Partial Yes
3	選択基準	YES
4	網羅的文献検索	Partial Yes
5	研究選択	YES

6	データ抽出	YES
7	除外研究	YES
8	研究の詳細の記述	YES
9	ここの研究のバイアスリスク評価 RCT	YES
10	資金源	YES
11	メタ分析手法 RCT	YES
12	メタ分析バイアスリスク評価	YES
13	結果解釈バイアスリスク考慮	YES
14	異質性	YES
15	出版バイアス	YES
16	利益相反	YES

AMSTAR 2 では 15 項目中 0 項目が「No」、重要項目 7 項目では「No」の結果はなかった。

既存の SR の PICOT

Patient or population: 生後 2 週間以内の出生体重 1500g 以下の早産児

Intervention: ステロイド吸入

Comparison: プラセボ or 無治療

Outcome:

主要評価項目: 修正 36 週時点での慢性肺疾患 (CLD) 〈全対象児, 生存児〉

副次評価項目:

1. 全対象児

日齢 28 時点での CLD / 死亡 (日齢 28, 修正 36 週) / 死亡 or CLD (日齢 28, 修正 36 週)

入院中死亡 / CLD のない生存退院 / 全身ステロイド投与 / 抜管失敗 (日齢 14)/

NICU 入院中の合併症 (細菌培養陽性の感染症 (血液、髄液) / 高血糖 / 高血圧 / 消化管出血 / 白内障 / 脳室内出血 / 脳室周囲白質軟化症 / 脳損傷 / 壊死性腸炎 / 未熟児網膜症 / 副腎抑制、動脈管開存症)

2. 生存児

日齢 28 時点での CLD

3. 長期神経学的発達

神経学的発達不良 (生後 18 から 24 か月. 脳性麻痺, 知的障害、視覚障害、聴覚障害のいずれか)

Type of studies: 無作為化比較試験、準無作為比較試験

検索日: 2016/1/5

既存の SR の結果

今回の推奨作成にあたってアップデート検索を行っており、得られた追加文献を統合したメタ解析の結果を以降にまとめて記載する。

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

```
((bronchopulmonary dysplasia OR lung diseases OR chronic lung disease) AND (anti-inflammatory agents OR steroids OR dexamethasone OR inhalation OR aerosols OR budesonide OR beclomethasone dipropionate OR flunisolide OR fluticasone propionate)) AND ((infant, newborn[MeSH] OR newborn OR neonate OR neonatal OR premature OR low birth weight OR VLBW OR LBW or infan* or neonat*) AND (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab])) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])) AND (("2017"[PDat] : "3000"[PDat]))
```

検索データベース

OVID-MEDLINE

検索期間・検索日

2022 年 10 月 18 日

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数 : 1418 編

1 次スクリーニング : 6 編

2 次スクリーニング : include 1 編 Bassler 2018 (Bassler 2015 のフォローアップ研究)

2 次スクリーニングで除外した論文

論文	除外理由
Allison 2020	当 CQ で設定した PICO と不一致であったため。
Kugelman 2017	当 CQ で設定した PICO と不一致であったため。
Sadeghnia 2018	当 CQ で設定したアウトカムの記載がなかったため。
Tukova 2020	当 CQ で設定した PICO と不一致であったため。
Yao 2021	当 CQ で設定したアウトカムの記載がなかったため。

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

対象研究のまとめ (Shah 2017+追加文献)

研究 ID (Author/ Published year)	研究デザイン	対象者	対象者数	薬剤の種類	投与量	投与期間	アウトカム毎の結果	まとめと解釈
Bassler/ 2015	Multi-national RCT 40 centers in 9 European countries	GA 23-28w 生後 12 時間まで に何らかの PPV をしている児	介入群 : 437 Placebo 群 : 419	ブデソニド pMDI	日齢 14 まで 400ug 1 日 2 回 日齢 15 以降 200ug 1 日 2 回	修正 32 週 or MV 終了	死亡 RR 1.24, 95%CI 0.91-1.71 死亡 or BPD RR 0.86, 95%CI 0.74-1.01 BPD RR 0.70, 95%CI 0.56-0.87	死亡に有意な影響なし BPD を有意に減少させる
Bassler/ 2018 Bassler 2015 のフォローア ップ研究	Multi-national RCT 40 centers in 9 European countries	GA 23-28w 生後 12 時間まで に何らかの PPV をしている児	介入群 : 308 Placebo 群 : 321	ブデソニド pMDI	日齢 14 まで 400ug 1 日 2 回 日齢 15 以降 200ug 1 日 2 回	修正 32 週 or MV 終了	CP RR 1.18, 95%CI 0.67-2.07 NDI RR 0.93, 95%CI 0.80-1.09	CP、NDI に有意な影響 なし
Cole/ 1999	Multicenter RCT 3 centers in the US	GA<33w、BW≤ 1250g 日齢 3-14 に MV を要している児	介入群 : 123 Placebo 群 : 130	ベクロメタゾ ン pMDI	1 週目 1000ug/kg 2 週目 750ug/kg 3 週目 500ug/kg 4 週目 250-125ug/kg	4 週間 or 全身ステロイド 投与	死亡 RR 1.45, 95%CI 0.60-3.49 死亡 or BPD RR 1.02, 95%CI 0.66-1.58 BPD RR 0.87, 95%CI 0.50-1.52	死亡、BPD、重症消化 管合併症、全身ステロ イド投与に有意な影響 なし

Denjean/ 1998	Multicenter RCT 6 centers in France	GA<31w RDS と診断さ れ、日齢 10 まで MV を要している 児	介入群 : 43 Placebo 群 : 43	ベクロメタゾ ン pMDI	250ug 1 日 4 回	日齢 10-28 最後 8 日は漸減		主要項目に該当なし。 重症感染症、全身ステ ロイド投与に有意な影 響なし。
Fok/ 1999	RCT in Hong Kong	GA<32w、 BW<1500g MV を要している 児 2 回目の S-TA 投 与から 6~10 時 間が経過して arterial PO2:alveolar PO2<0.25 の児	介入群 : 27 Placebo 群 : 26	フルチカゾン pMDI	500µg 1 日 2 回	14 日間	死亡 RR 0.53, 95%CI 0.21-1.39 死亡 or BPD RR 0.48, 95%CI 0.21-1.09 BPD RR 0.32, 95%CI 0.04-2.89	死亡、BPD、重症感染 症、全身ステロイド投 与に有意な影響なし。
Jangaard/ 2002	RCT in Canada	BW<1250g RDS と診断さ れ、生後 72 時間 の時点で MV を要 している児	介入群 : 30 placebo 群 : 30	ベクロメタゾ ン pMDI	出生体重 500 - 749 g 250µg 1 日 4 回 750 - 999 g 500µg 1 日 3 回 1000 - 1249 g 500µg 1 日 4 回	生後 96h~日齢 28 (24~25 日)	死亡 RR 1.00, 95%CI 0.07-15.26 死亡 or BPD RR 1.00, 95%CI 0.36-2.75 BPD RR 1.00, 95%CI 0.32-3.10 CP RR 1.33, 95%CI 0.33-5.45 HOT RR 1.00, 95%CI 0.15-6.64	死亡、BPD、CP、HOT に有意な影響なし

Jonsson/ 2000	RCT in Sweden	BW≤1500g 日齢6の時点で MV、またはFiO2 0.3以上の NCPAPを要して いる児	介入群：15 Placebo 群：15	ブデソニド JN	500μg 1日2回	14日間		重症感染症に有意な影 響なし
Merz/ 1999	RCT in Germany	GA25-32w、BW 750-1,500g、日 齢3の時点で換 気回数15回/分 以上のMVを要 し、SpO2>90% を維持するために FiO2>0.25を要 している児	介入群：12 Placebo 群：11	ブデソニド pMDI	400μg 1日4回	10日間 or MV 終了		死亡とBPDはいずれの 群でも認められなかつ た。 全身ステロイド投与に 有意な影響なし
Nakamura/ 2016	Multicenter RCT 12 centers in Japan	BW<1000gで MVを要している 児	介入群：107 Placebo 群：104	フルチカゾン pMDI	50μg 1日2回	6週間 or MV 終 了	CP RR 0.87, 95%CI 0.37-2.07 NDI RR 0.88, 95%CI 0.50-1.54 HOT RR 0.30, 95%CI 0.12-0.80	HOTを有意に減少させ た。 CP、NDIに有意な影響 なし
Yong/ 1999	RCT in UK	GA<32wで出生 時よりMVを要す る児	介入群：20 Placebo 群：20	フルチカゾン pMDI	250μg 1日2回	14日間	死亡 RR 0.36, 95%CI 0.14-0.95 死亡 or BPD RR 0.77, 95%CI 0.45-1.32 BPD RR 3.00, 95%CI 0.69-13.12	死亡を有意に減少させ た。 死亡 or BPD、BPDに 有意な影響なし。

RCT : Randomized controlled trial, GA: gestational age, PPV: positive pressure ventilation, pMDI: pressurized metered dose inhaler, MV: 気管挿管下 mechanical ventilation, RR: relative risk, CI: confidence interval, BPD: bronchopulmonary dysplasia, CP: 脳性麻痺, NDI:神経学的発達異常, BW: birth weight, RDS: 新生児特発性呼吸窮迫症候群, HOT: 在宅酸素療法, NCPAP: nasal continuous positive airway pressure, JN: jet nebulizer

リスクバイアス評価

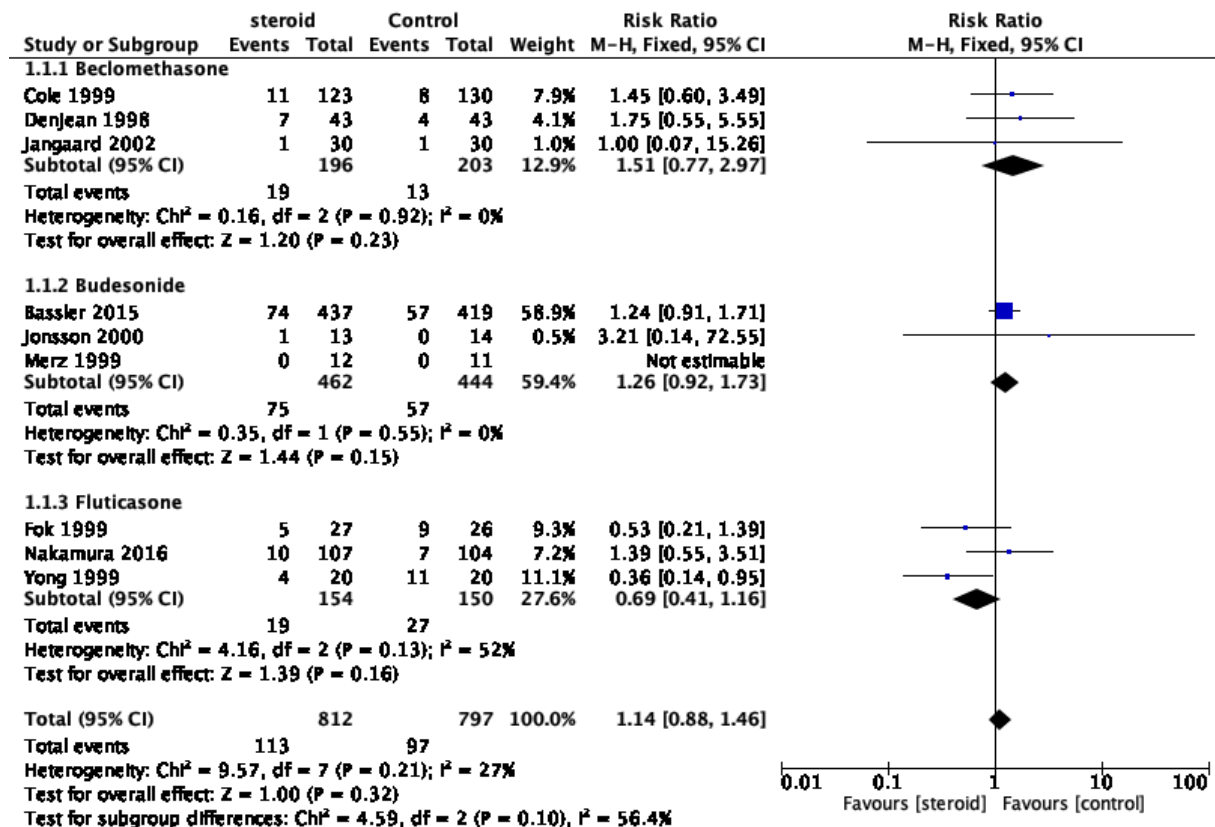
Yong 1999	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nakamura 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Merz 1999	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Jonsson 2000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Jangaard 2002	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fok 1999	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Denjean 1998	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cole 1999	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bassler 2018	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bassler 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

- Random sequence generation (selection bias)
- Allocation concealment (selection bias)
- Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes
- Blinding of outcome assesment (detection bias): All outcomes
- Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes
- Selective reporting (reporting bias)
- Other bias

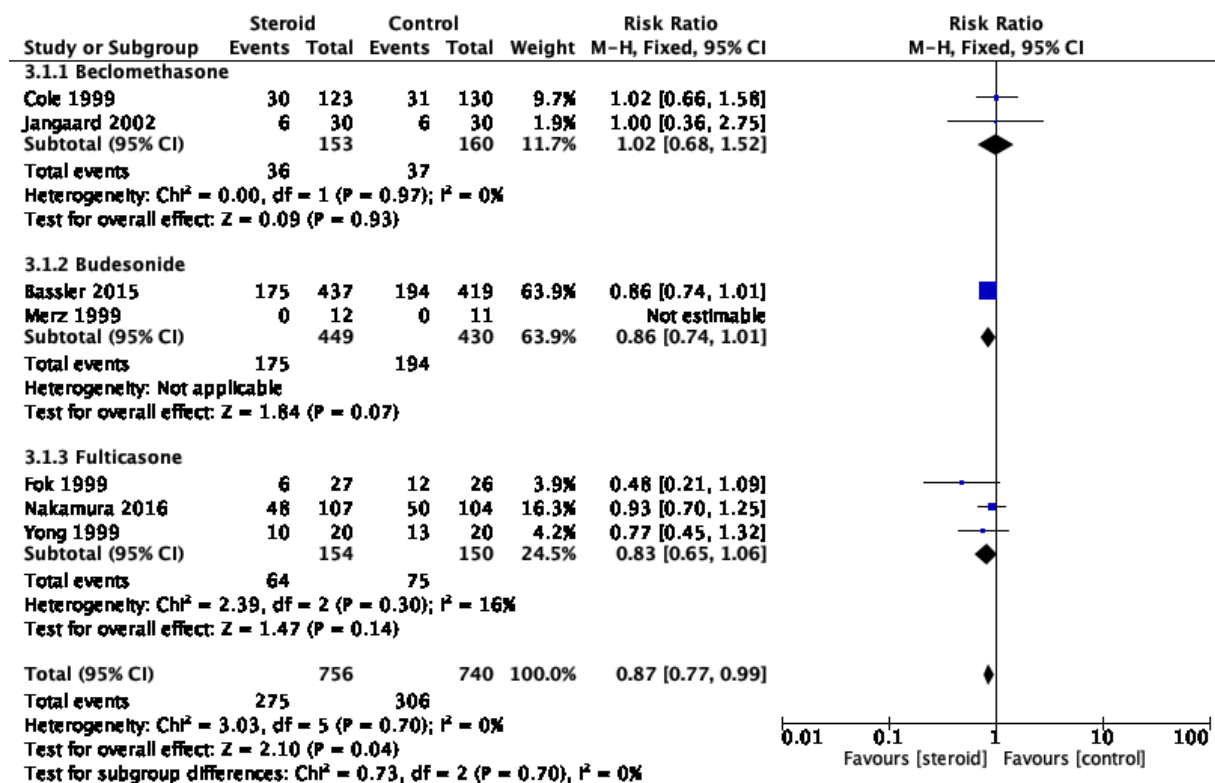
結果のまとめ

Forest plot of comparison: Inhaled Steroid vs. Placebo

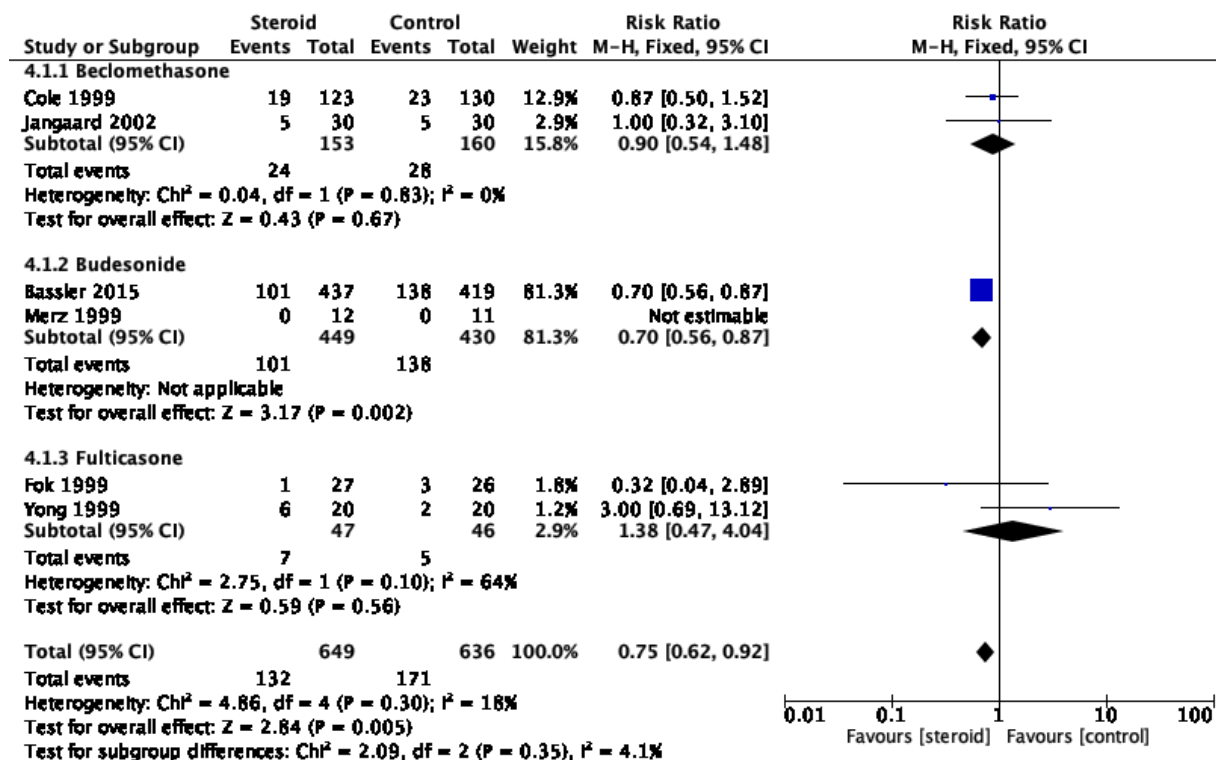
死亡（修正 36 週時点あるいは退院時）



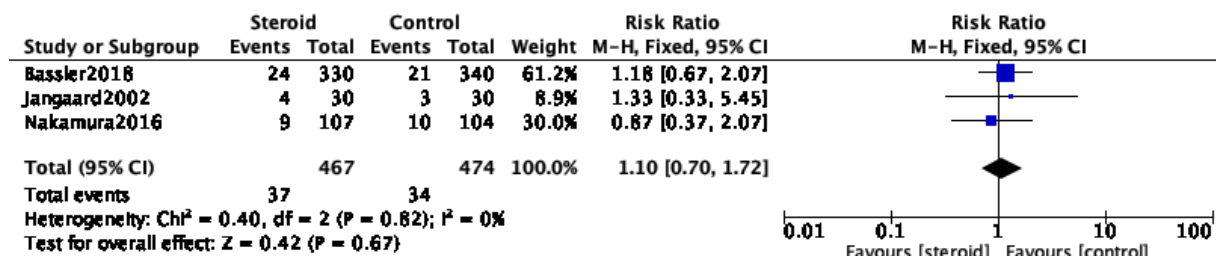
死亡（修正 36 週時点あるいは退院時） or CLD



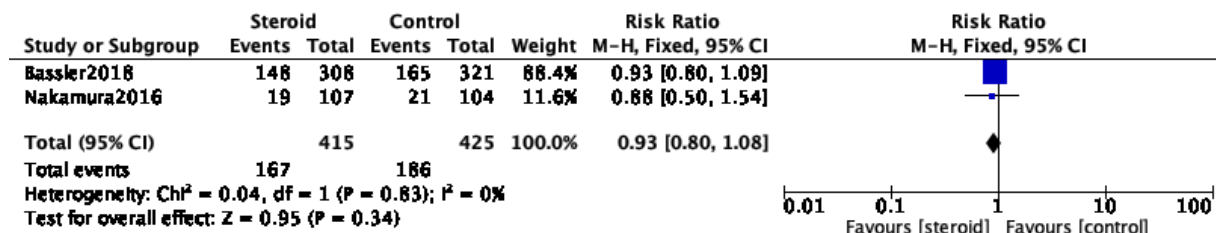
CLD



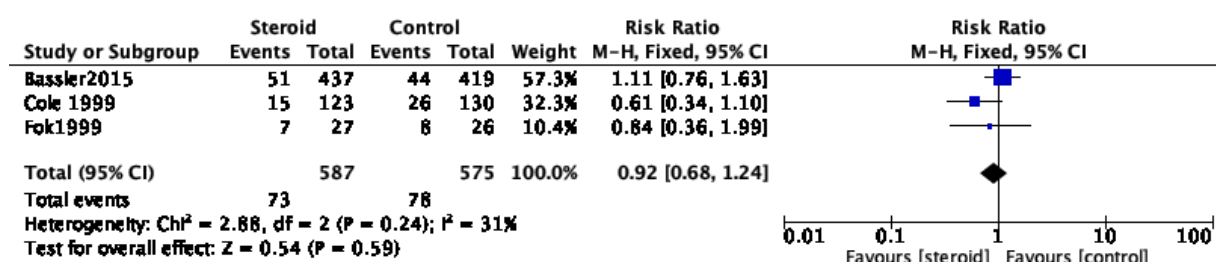
CP



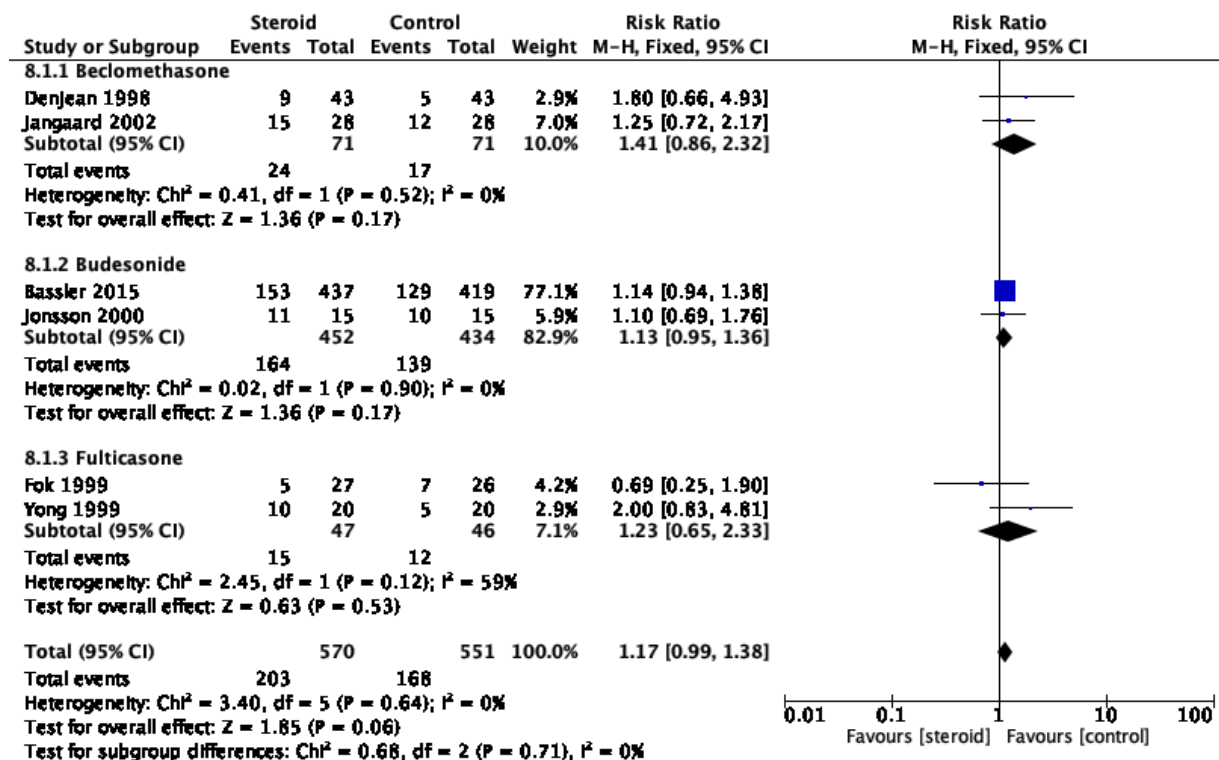
NDI



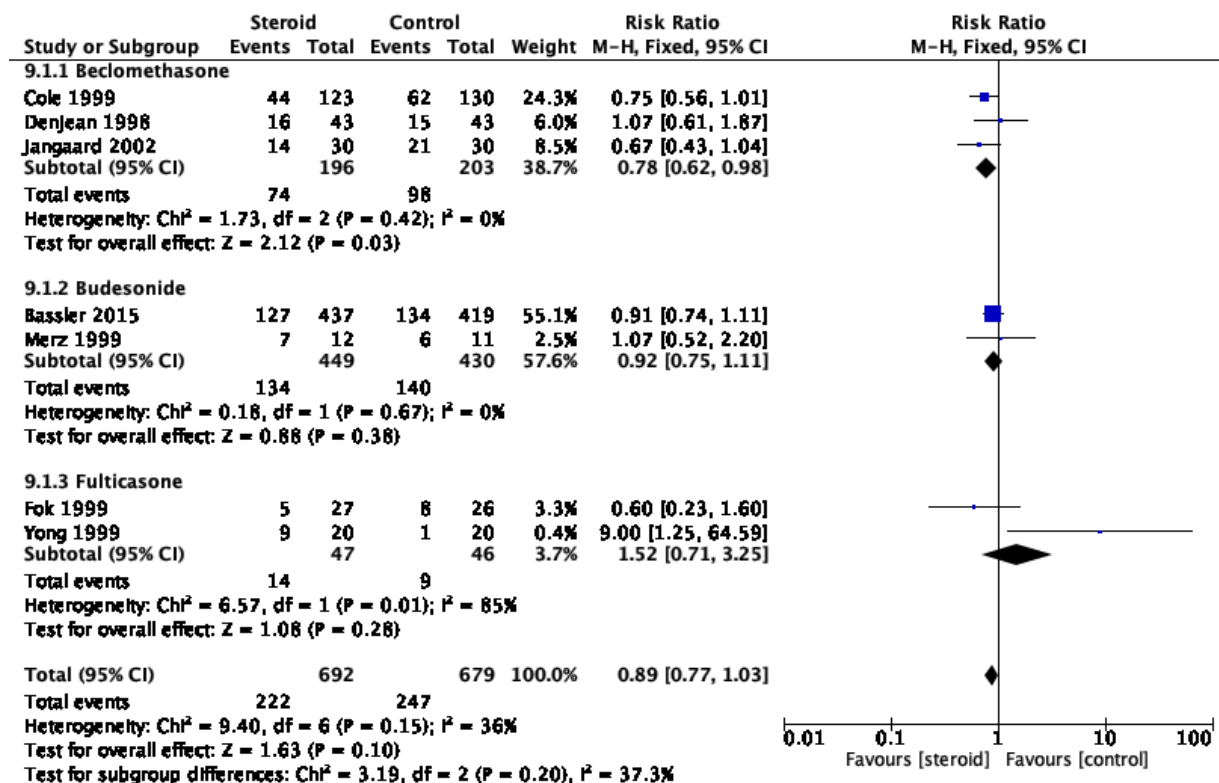
重症消化管合併症



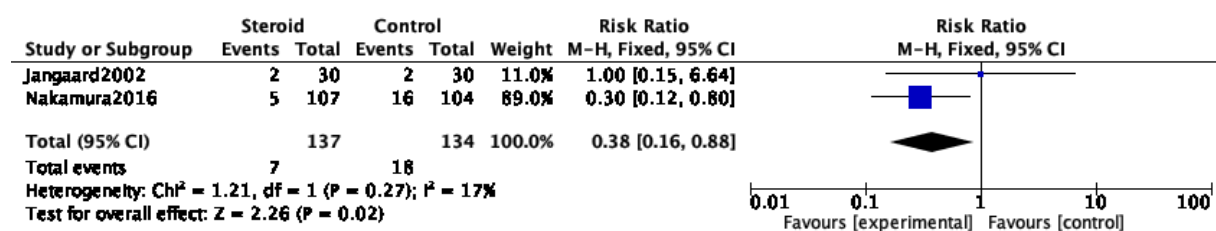
重症感染症



全身ステロイド投与



HOT



Grade EP table

Inhaled Steroids compared to Placebo

確実性の評価(Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	吸入 ステロイド	プラセボ	相対 (95 % CI)	絶対 (95 % CI)		

死亡（修正 36 週時あるいは退院時）

9	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻 ^{ab}	深刻で ない	深刻 ^{cd}	なし	113/812 (13.9%)	97/797 (12.2%)	RR 1.14 (0.88 to 1.46)	17 more per 1,000 (15 fewer to 56 more)	⊕⊕○○ 低	重大

死亡（修正 36 週時あるいは退院時）または BPD

7	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^a	深刻で ない	なし	275/756 (36.4%)	306/740 (41.4%)	RR 0.87 (0.77 to 0.99)	54 fewer per 1,000 (95 fewer to 4 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CLD

6	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^a	深刻で ない	なし	132/649 (20.3%)	171/636 (26.9%)	RR 0.75 (0.62 to 0.92)	67 fewer per 1,000 (102 fewer to 22 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CP

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	吸入 ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^a	非常に 深刻 ^{d,e}	なし	37/467 (7.9%)	34/474 (7.2%)	RR 1.10 (0.70 to 1.72)	7 more per 1,000 (22 fewer to 52 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

NDI

2	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻で ない	深刻 a,f	深刻 g	なし	167/415 (40.2%)	186/425 (43.8%)	RR 0.93 (0.80 to 1.08)	31 fewer per 1,000 (88 fewer to 35 more)	⊕⊕○○ 低	重大

重症消化管合併症

3	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻で ない	深刻 a	非常に 深刻 d,e	なし	73/587 (12.4%)	78/575 (13.6%)	RR 0.92 (0.68 to 1.24)	11 fewer per 1,000 (43 fewer to 33 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

重症感染症

6	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻で ない	深刻 a	深刻 c	なし	203/570 (35.6%)	168/551 (30.5%)	RR 1.17 (0.99 to 1.38)	52 more per 1,000 (3 fewer to 116 more)	⊕⊕○○ 低	重大

確実性の評価(Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	吸入 ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全身ステロイド投与												
7	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻 a,b	深刻で ない	深刻 g	なし	222/692 (32.1%)	247/679 (36.4%)	RR 0.89 (0.77 to 1.03)	40 fewer per 1,000 (84 fewer to 11 more)	⊕⊕○○ 低	重要
HOT												
2	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻で ない	深刻 a	深刻 d	なし	7/137 (5.1%)	18/134 (13.4%)	RR 0.38 (0.16 to 0.88)	83 fewer per 1,000 (113 fewer to 16 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要

CI:Confidence interval,信頼区間, RR:Risk ratio,リスク比

説明

- a. 各研究間での介入の差が大きく、かつ、日本での適応が難しい
- b. $I^2 > 40$
- c. 95%信頼区間が広く、有害・無益いずれの可能性もあるため
- d. サンプル数が少ない
- e. 95%信頼区間が広く、有益・有害どちらの可能性も示唆するため
- f. 各研究間でのアウトカムの定義が異なる

g. 95%信頼区間が広く、有益・無益いずれの可能性もあるため

今回の推奨の再掲

32 週未満の早産児もしくは極低出生体重児に対して、吸入ステロイドを生後 14 日以内から投与を開始することで、新生児慢性肺疾患を減らす可能性がある。ただし、有効な使用方法が不確実であるため、投与するかどうかについて施設毎に検討することを提案する。（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	JUDGEMENT						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨へ至った考え方

- ・ 生後 14 日以内の極低出生体重児に対する吸入ステロイド投与により CLD、修正 36 週時点での死亡 or CLD、在宅酸素療法 を減らす可能性が示された。
- ・ 脳性麻痺、神経発達異常、重症消化管合併症、重症感染症といった有害事象は増加しなかった。
- ・ メタ解析の対象となった研究で用いられた薬剤はベクロメタゾン、ブデソニド、フルチカゾンの 3 剤があった。薬剤間でサブグループ解析を行ったところ、死亡と死亡 or CLD では差がなかった。

CLD については対象研究が少なく、有効なサブグループ解析を実施できなかった。

- ・採用された研究数が少なく、投与量、投与期間、投与経路に関するサブグループ解析は実施できなかった。

- ・SR の対象となった各研究で用いられた吸入ステロイドの使用方法（種類、投与量、投与期間、肺内到達率に影響する因子（投与方法、剤形、機器、機器の取付位置、呼吸器条件など））に関して多くのバリエーションがあった。研究数が少ないこともあり、薬剤間以外の使用方法に関わる因子によるサブグループ解析の実施は困難であり、使用方法の違いによって効果が変わる可能性があると考えた。結果として、今回のメタ解析によって得られたステロイド吸入により CLD や HOT が減少するという効果が得られる確実性は不明であると考え、推奨文においては「有効な使用方法が不確実」とし、明確な推奨とはしなかった。

有効な使用方法が不確実と判断した理由の詳細

《ステロイド剤の種類》

今回の SR で対象となった研究で用いられた薬剤はベクロメタゾン(Cole 1999、Denjean 1998、Jangaard 2002)、ブデソニド (Bassler 2015、Bassler 2018、Jonsson 2000、Merz 1999) 、フルチカゾン (Fok 1999、Nakamura 2016、Yong 1999) の 3 剤であった。主要なアウトカムの解析において、ブデソニドを用いた研究が患者数の大きな割合を占めていた。研究数が少なく、薬剤毎のサブグループ解析が十分にできておらず、効果の違いの有無を明らかにできなかった。そのため、ステロイド剤の種類は今回の SR で得られた効果の確実性を下げる要因と考えた。

さらに、日本国内で 2021 年に施行されたアンケート調査において、202 施設中、予防的に吸入ステロイドを投与している施設は 16%であった。使用されるステロイド剤の種類はベクロメタゾン 14%、ブデソニド 23%、フルチカゾン 68%とフルチカゾンが最多であった (Tanaka 2023) 。SR の対象となった研究と、日本国内で使用されている薬剤の割合が異なるため、今回得られた吸入ステロイドの有効性が日本国内の多くの施設にあてはまるかは明らかでないと考えられる。

《投与量》

今回の SR の対象研究において、同一薬剤間でも投与量に大きな差があった。（結果のまとめ表を参照）。日本国内からの使用方法の報告としては、ベクロメタゾン 50 μ g 1–2puff 1 日 1–2 回（東京大学医学部小児科編 2017,大山ほか 2015）、フルチカゾン 50 μ g 1–2puff 1 日 1–2 回（Nakamura 2016,西巻 2018）があり投与量の目安としている施設が多い可能性がある。これらと比較すると、今回の SR の対象となった研究のほとんどで、非常に多い投与量が用いられていたこととなる。

これらのことから、今回の SR の結果が、国内で予想される主な使用方法でも同様の結果になるかは明らかでないと考えた。

《肺内到達率に影響する因子》

薬剤の肺内到達率には、剤形(pMDI or 吸入懸濁液)、使用する機器 (スパーサーの種類、ネブライザーの種類や機種)、投与位置 (薬剤投与部位から口元までの距離など)、気管内挿管の有無、呼吸器条件など多くの因子が関与している (Fok 1996、Grigg 1992、Arnon 1992、Fok 1997、Ali 2010a、Ali 2010b、Esmaeilizand 2020、Pelkonen 1997、Li 2023)。実際に人工呼吸器管理下の新生児にける吸入ステロイドの肺内到達率は 0.02～14.2% (Arnon 1992) などの報告がある。

今回の SR では研究毎にこれら因子の統一性はなくバリエーションは非常に大きかった。また研究数が少なく、これらの違いを明らかにするサブグループ解析は実施できなかった。対象症例数が最も多い Bassler 2015・2018 の研究においては、国内では手に入らない pMDI 製剤を用いており、国内の吸入懸濁液を用いた方法に結果をそのまま当てはめることは難しい。こういった点も、SR の結果得られた効果についてエビデンスの確実性を下げる重要な点になると考えた。

上記のようにステロイド剤の種類、投与量、肺内到達率に影響する因子それぞれだけでも効果に影響し、効果の確実性が下がると考えられる。それぞれの組み合わせを考慮すると、さらに確実性は下がると考えられ「有効な使用方法が不確実」とであると判断し、エビデンスの確実性も低く判定した。

一方で、これらの要因を考慮する必要性が低い Nakamura ら日本の研究において、HOT を減らす可能性が示されていることから、有効性は否定できないと考えている。

【有害事象の結果の解釈】

重症細菌感染症の 95%信頼区間が 0.99-1.38 と増加させる可能性が高いことには注意が必要である。

また、早産児に全身ステロイドを高用量で投与すると、神経学的予後を悪化させる可能性が知られている。たとえ吸入ステロイドであったとしても、全身への影響があり得るため、神経学的予後への影響の有無も重要である。

今回の SR の結果では脳性麻痺については RR 1.10 95%CI 0.7-1.72 と有意差は認めなかったものの、95%信頼区間の幅が広く精確性が低いことには注意が必要である。

Knowledge gap

- ・ステロイド剤の種類、投与量、肺内到達率に影響する因子が統一された研究
- ・長期神経学的予後をアウトカムとした研究

参考文献リスト:

- Ali 2010a: Ari A, Areabi H, Fink JB. Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult mechanical ventilation. *Respir Care*. 2010;55(7):837-44.
- Ali 2010b: Ari A, Atalay OT, Harwood R, Sheard MM, Aljamhan EA, Fink JB. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respir Care*. 2010;55(7):845-51.
- Arnon 1992: Arnon S, Grigg J, Nikander K, Silverman M. Delivery of micronized budesonide suspension by metered dose inhaler and jet nebulizer into a neonatal ventilator circuit. *Pediatr Pulmonol*. 1992;13(3):172-5.
- Bassler 2015: Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine* 2015;373(16):1497-506.
- Bassler 2018: Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Plavka R, Carnielli V, Meisner C, Engel C, Koch A, Kreutzer K, van den Anker JN, Schwab M, Halliday HL, Poets CF; Neonatal European Study of Inhaled Steroids Trial Group. Long-Term Effects of Inhaled Budesonide for Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 2018;378(2):148-157.
- Cole 1999: Cole CH, Colton T, Shah BL, Abbasi S, MacKinnon BL, Demissie S, et al. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine* 1999;340(13):1005-10.
- Denjean 1998: Denjean A, Paris-Llado J, Zupan V, Debillon T, Kieffer F, Magny JF, et al. Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing broncho-pulmonary dysplasia: a randomised double-blind study. *European Journal of Pediatrics* 1998;157(11):926-31.
- Esmailizand 2020: Esmailizand R, Rocha T, Harrison A, Gray S, Fusch G, Dolovich M, Mukerji A. Efficiency of budesonide delivery via a mesh nebulizer in an in-vitro neonatal ventilator model. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(9):2283-2288.
- Fok 1996: Fok TF, Monkman S, Dolovich M, Gray S, Coates G, Paes B, Rashid F, Newhouse M, Kirpalani H. Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(5):301-9.
- Fok 1997: Fok TF, Al-Essa M, Monkman S, et al. Pulmonary deposition of salbutamol aerosol delivered by metered dose inhaler, jet nebulizer, and ultrasonic nebulizer in mechanically ventilated rabbits. *Pediatr Res*. 1997;42(5):721-727.

- Fok 1999: Fok TF, Lam K, Dolovich M, Ng PC, Wong W, Cheung KL, et al. Randomised controlled study of early use of inhaled corticosteroid in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 1999;80(3):F203-8.
- Grigg 1992: Grigg J, Arnon S, Jones T, Clarke A, Silverman M. Delivery of therapeutic aerosols to intubated babies. *Arch Dis Child*. 1992;67(1 Spec No):25-30.
- Jangaard 2002: Jangaard KA, Stinson DA, Allen AC, Vincer MJ. Early prophylactic inhaled beclomethasone in infants < 1250 gms for the prevention of chronic lung disease. *Paediatrics & Child Health* 2002;7(1):13-9.
- Jonsson 2000: Jonsson B, Eriksson M, Soder O, Broberger U, Lagercrantz H. Budesonide delivered by dosimetric jet nebulization to preterm very low birthweight infants at high risk for development of chronic lung disease. *Acta Paediatrica* 2000;89(12):1449-55.
- Li 2023: Li J, Liu K, Lyu S, et al. Aerosol therapy in adult critically ill patients: a consensus statement regarding aerosol administration strategies during various modes of respiratory support. *Ann Intensive Care*. 2023;13(1):63.
- Merz 1999: Merz U, Kusenbach G, Hausler M, Peschgens T, Hornchen H. Inhaled budesonide in ventilator dependent preterm infants: A randomized, double-blind pilot study. *Biology of the Neonate* 1999;75:46-53.
- Nakamura 2016: Nakamura T, Yonemoto N, Nakayama M, Hirano S, Aotani H, Kusuda S, et al. Early inhaled steroid use in extremely low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2016:F1-5.
- 西巻 2018: 西巻 滋・関 和夫・立石 格. 時間経過で診る NICU マニュアル. 第 5 版, 東京医学社, 2018
- 大山ほか 2015: 大山牧子・齋藤純一・星野陸夫編. 新生児診療マニュアル. 第 6 版. 猪谷泰史監修, 東京医学社, 2015.
- Pelkonen 1997: Pelkonen AS, Nikander K, Turpeinen M. Jet nebulization of budesonide suspension into a neonatal ventilator circuit: synchronized versus continuous nebulizer flow. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24(4):282-6.
- Shah 2017: Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD001969.
- 田村正徳ほか編著. 科学的根拠に基づいた新生児慢性肺疾患の診療指針. 改訂 2 版. 藤村正哲監修, メディカ出版, 2010.

Tanaka 2023: Tanaka K, Hayashi R, Ariyama Y, Takahashi N, Namba F. Management of bronchopulmonary dysplasia in Japan: A nationwide survey. *Early Hum Dev.* 2023 Nov;186:105867.

東京大学医学部小児科編 2017: 東京大学医学部小児科編. 東大病院新生児診療マニュアル, 診断と治療社, 2017

Townsend 1998: Townsend SF, Hale KA, Thilo EH. Early treatment with inhaled steroids does not improve outcome in extremely premature infants with respiratory distress. *Pediatric Research* 1998;43:300A.

Yong 1999: Yong WSC, Carney S, Pearse RG, Gibson AT. The effect of inhaled fluticasone propionate (FP) on premature babies at risk for developing chronic lung disease of prematurity. *Archives of Disease in Childhood* 1999;80:G64.

CQ 502-1 EvUp CoSTR: ステロイドの早期投与

(EvUp: Evidence update; CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 502-1 EvUp CoSTR: ステロイドの早期投与	1
CoSTR title:	3
CoSTR authors:	3
Version & date:	3
CoSTR citation:	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical Question (CQ)	3
PICOST	3
既存の推奨:	4
今回の推奨	5
Evidence update CoSTR summary	5
既存の SR に関して	6
既存の SR の Citation	6
既存の SR のまとめ	6
既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ	8
既存の SR の PICOT	8
既存の SR の結果	9
今回の Update 追加論文に関して	9
Update のための文献検索式	9
検索データベース	10
検索期間・検索日	10
対象論文条件	10

文献スクリーニングの詳細	10
対象研究のまとめ	10
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	11
今回の解析において Doyle 2021 より除外する研究	11
Doyle 2021 に含まれる研究のうち今回統合の対象とした研究のまとめ	13
リスクバイアス評価	23
結果のまとめ	24
フォレストプロット: 全身ステロイド投与 vs. プラセボ	24
Grade EP table	28
全身ステロイド投与とプラセボの比較	28
今回の推奨の再掲	34
エビデンスから推奨へ	34
Summary of judgements	34
推奨へと至った考え方	34
Knowledge gap	37
参考文献リスト:	38

CoSTR title:

在胎 32 週未満の早産児,極低出生体重児に対する日齢 6 以内の全身ステロイド投与の有効性と安全性について

CoSTR authors:

荒木亮佑^{*}、甲斐明彦、神澤孝洋、鈴江真史、西大介、小泉正人、坂井拓朗、篠原健、須賀健一、星野雄介、本田勝亮

^{*}Corresponding author (責任著者)

Version & date:

2023 年 6 月 16 日更新

CoSTR citation:

日本語：荒木亮佑^{*}、甲斐明彦、神澤孝洋、鈴江真史、西大介、小泉正人、坂井拓朗、篠原健、須賀健一、星野雄介、本田勝亮. 早産児,極低出生体重児に対する日齢 6 以内の全身ステロイド投与の有効性と安全性について. 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ201. 2023 年 6 月.

英語：Ryosuke Araki, Akihiko Kai, Takahiro Kanzawa, Masashi Suzue, Daisuke Nishi, Masato Koizumi, Takuro Sakai, Ken Shinohara, Kenichi Suga, Yusuke Hoshino, Katsuaki Honda. Efficacy and safety of early (6≤ days) systemic postnatal corticosteroid for preterm or very low birth weight infants. Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. JEBNeo CoSTR CQ201. June 2023.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (CQ)

人工呼吸などの呼吸補助を要する在胎 32 週未満の早産児に対して、生後 6 日以内のコルチコステロイドの全身投与は副作用や神経学的後遺症などのリスクを考慮にいれても予後改善に寄与するか？

PICOST

Population:

人工呼吸などの呼吸補助を要する日齢 6 以前の在胎 32 週未満または出生体重 1500g 未満の早産児

Intervention:

ハイドロコルチゾン (HDC)/ デキサメタゾン(DEX)の全身投与

Comparators:

プラセボまたは無治療

Outcomes:

死亡、死亡 or 慢性肺疾患、脳性麻痺、神経学的発達異常、慢性肺疾患、重症脳室内出血
重症消化管合併症、消化管穿孔、壊死性腸炎

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

全ての無作為化比較試験 (RCT: randomized controlled trials)。

Cluster randomized trials, Cross-over trials, quasi-RCT は除外する。

言語は英語のみとする。

Definitions, other notes for PICOT:

人工呼吸器などの呼吸補助：人工呼吸及び非侵襲的陽圧呼吸補助(nasal high flow を含める・経鼻酸素は含めない)

慢性肺疾患（CLD）：修正 36 週時点での酸素投与または呼吸圧サポート

壊死性腸炎（NEC）：Bell の病期分類 $\geq 2a$

重症消化管合併症：消化管穿孔、壊死性腸炎

重症脳室内出血（sIVH）：Papille's 分類において Grades III or IV

神経発達障害（NDI）：脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害

脳性麻痺（CP）：GMFCS レベル III 以上

重症感染症：敗血症

既存の推奨:

消化管穿孔などの重篤な副作用や脳性麻痺・運動機能障害といった長期予後悪化の報告もある一方で、有効性についての根拠は十分とは言えない。そのため、使用は最重症例の rescue use に限定されるべきであり、予防的に投与することは奨められない。（新生児慢性肺疾患の診療指針（改訂 2 版））

今回の推奨

在胎 32 週未満の早産児または極低出生体重児に対する生後 48 時間以内のハイドロコルチゾンの投与は、慢性肺疾患を減少させず、死亡を減少させた。患者の重症度や状態を考慮して、生後早期にハイドロコルチゾンを一定期間投与することを検討してもよい。ただし、シクロオキシゲナーゼ阻害薬との併用による消化管穿孔の発症に注意する。デキサメタゾンは生後 6 日以内に一律には投与しないことを提案する。

(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

Evidence update CoSTR summary

早産児に対する全身ステロイド投与の有効性、安全性に関しては 2021 年に Doyle らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に掲載された Systematic Review (SR) がある (Doyle 2021)。

この SR では在胎週数の限定はなく、早産児を対象とした全身ステロイド投与の有効性、安全性の検討がなされており、全部で 4395 人が含まれる 32 本の RCT を対象としている。

解析の結果、出生後早期の全身ステロイド投与は「死亡または CLD」の複合アウトカム及び CLD を減少させる効果が期待できるが、消化管穿孔のリスクが増加し、脳性麻痺を増加させる可能性があることが報告された。

今回、上記 SR の検索実施日 (2020 年 9 月 25 日) 以降の研究について、追加の文献検索を行った。同様の検索式を用いて検索し、基準に従ってスクリーニングを行ったところ、解析の追加対象となる研究はなかった。さらに、全身ステロイドの投与を必要とする症例は、より重症度の高い症例が中心と考えられたため、在胎 32 週未満もしくは極低出生体重児を対象とした RCT に限定することとした。

その結果、既存の SR で用いられた 32 本のうち 12 本を除外した 20 本の RCT でメタ解析を実施した。

アップデート並びに再解析では、ステロイドの全身投与で死亡を減らさなかったが、ステロイドの種類別のサブグループ解析で差を認め、HDC でのみ死亡を減少させた (N=9, 117/681 vs. 150/698, RR 0.80 [95%CI 0.64-0.99])。「死亡または CLD」の複合アウトカム、CLD はいずれも全身ステロイド投与で減少させた。死亡または CLD (N=19, 763/1586 vs. 855/1605, RR 0.90 [95%CI 0.84-0.97])、CLD (N=19, 454/1586 vs. 544/1605, RR 0.84 [95%CI 0.76-0.93])。これらのアウトカムに関してはステロイドの種類別サブグループ解析で差を認めなかった。

有害性を示唆するアウトカムとしては全身ステロイド投与により、消化管穿孔が増加した (N=15, 106/1383 vs. 58/1399, RR 1.85 [95%CI 1.36-2.51])。脳性麻痺、神経発達異常、重症脳室内出血、

消化管合併症、壊死性腸炎については、いずれも 5%有意水準の有意差は示されず、ステロイドの種類別サブグループ解析でも差を認めなかった。ただし、脳性麻痺は 95%信頼区間が広く精確性が低いことから、今後の研究の蓄積によっては結果が変わりうることに留意すべきである (N=9, 51/681 vs. 48/688, RR 1.06 [95%CI 0.73-1.55])。

これらの結果から、死亡を減らす効果を認めた HDC は有益性が高いと考えられるが、その効果はあくまで死亡のリスクが高い症例に限られると考える。一方で死亡を減らす効果が得られないような症例では、有害性の方が上回ると考えられる。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors. : Lex W Doyle, Jeanie L Cheong, Susanne Hay, Brett J Manley, Henry L Halliday.

Title. : Early (< 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants.

Journal name. : Cochrane Database Syst Rev.

Year : 2021

Volume(Issue)/Pages. : 10(10)

(Doyle 2021)

既存の SR のまとめ

背景 : CLD は超早産児における重要な課題である。肺における慢性的な炎症が重要な病態である。全身ステロイド投与は、抗炎症効果に期待され CLD の予防、治療に用いられてきた。

目的 : CLD に罹患するリスクのある早産児に対して、日齢 6 以内に全身ステロイドを投与することの効果、有害性について検証する。

方法 : Cochrane Neonatal の標準的な検索戦略を用いて、2020 年 9 月 25 日までの期間において MEDLINE (OVID)、CENTRAL(CRS)の各データベースを検索した。クラスターランダム化試験、クロスオーバー試験、または準 RCT は対象としなかった。

早産児に対して日齢 6 以内に全身ステロイド投与を行なった RCT を対象とした。

Cochrane の方法論に基づいてバイアスのリスクを評価し、死亡、CLD、死亡または CLD、抜管失敗、入院中の臨床転帰、長期神経学的予後を解析した。GRADE 基準を用いて各アウトカムのエビデンスの質を評価した。

結果：4395 人を含む 32 本の RCT が対象となった。CLD に関しては出版バイアスによって、エビデンスの質は中程度としたがそれ以外はいずれも高いと判断した。

死亡に関しては全身ステロイドの効果を認めなかった (N=31, 486/2194 vs. 506/2179, RR 0.95, [95%CI 0.85-1.06]; high-certainty evidence)。HDC に限定すると死亡を減少させた (N=11, 127/707 vs. 163/726, RR 0.80, [95%CI 0.65-0.99]; high quality evidence)。

CLD は全身ステロイド投与で減少した (N=26, 513/2090 vs. 640/2077, RR 0.80, [95%CI 0.73-0.88]; moderate-certainty evidence)。DEX では同様の結果であったが (N=17, 270/1410 vs. 372/1381, RR 0.72, [95%CI 0.63-0.82]; high-certainty evidence)、HDC では CLD を減少させなかった (N=9, 243/680 vs. 268/696, RR 0.92, [95%CI 0.81-1.06]; high-certainty evidence)。

死亡または CLD は全身ステロイド投与で減少した (N=26, 950/2090 vs. 1068/2077, RR 0.89, [95%CI 0.83-0.94]; high-certainty evidence)。DEX、HDC で効果の違いは認めなかった。

消化管穿孔は全身ステロイド投与で増加した (N=16, 109/1513 vs. 59/1527, RR 1.84, [95%CI 1.36-2.49]; high-certainty evidence)。DEX、HDC で効果の違いは認めなかった。

CP はステロイドの全身投与により増加した (N=13, 111/992 vs. 73/981, RR 1.43, [95%CI 1.07-1.92]; high-certainty evidence)。DEX では同様の結果であったが (N=7, 76/472 vs. 40/449, RR 1.77, [95%CI 1.21-2.58]; high-certainty evidence)、HDC では CP を増加させなかった (N=6, 35/520 vs. 33/532, RR 1.05, [95%CI 0.66-1.66]; high-certainty evidence)。

死亡または CP はステロイドの全身投与による影響を認めなかった (N=13, 346/992 vs. 329/981, RR 1.03, [95%CI 0.91-1.16]; high-certainty evidence)。HDC では同様の結果であったが (N=6, 133/520 vs. 157/532, RR 0.86, [95%CI 0.71-1.05]; high-certainty evidence)、DEX では死亡または CP を増加させた (N=7, 213/472 vs. 172/449, RR 1.18, [95%CI 1.01-1.37]; high-certainty evidence)。

結論：日齢 6 以内の出生後早期に全身ステロイドを投与すると、CLD、死亡または CLD を減少させるが、消化管穿孔、CP、死亡または CP を増加させる。DEX は HDC よりも有効性も有害性も強いが、死亡に関しては HDC の投与で減少するが DEX に同様の効果は認めない。乳児期には評価ができないような高次機能の評価をはじめとした長期予後が重要である。特に HDC を中心とした、長期予後を主要評価項目とした早期全身ステロイド投与に関する RCT の蓄積が望まれる。

既存の SR の AMSTAR 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	Yes
2	方法の明示	Partial Yes
3	選択基準	Yes
4	網羅的文献検索	Partial Yes
5	研究選択	Yes
6	データ抽出	Yes
7	除外研究	Yes
8	研究の詳細の記述	Partial Yes
9	ここの研究のバイアスリスク評価 RCT	Partial Yes
10	資金源	Yes
11	メタ分析手法 RCT	Yes
12	メタ分析バイアスリスク評価	Yes
13	結果解釈バイアスリスク考慮	Yes
14	異質性	Yes
15	出版バイアス	Yes
16	利益相反	Yes

AMSTAR 2 では重要項目 7 項目を含め全てに置いて「No」の結果はなかった。

既存の SR の PICOT

Population:

慢性肺疾患のリスクのある早産児

Intervention:

出生後 6 日以内の全身ステロイド投与。

Comparators:

プラセボ or 無治療

Outcomes:

主要アウトカム：

- ・ 死亡 (日齢 28、修正 36 週、退院時、直近)
- ・ CLD (日齢 28、修正 36 週、生存児における修正 36 週)
- ・ 死亡 または CLD (日齢 28、修正 36 週)

- ・長期予後 (視力障害、難聴、脳性麻痺、主要神経発達異常)

副次アウトカム

- ・抜管失敗 (日齢 3、7、14、28)
- ・HDC、DEX のレスキュー投与
- ・在宅酸素療法の有無
- ・NICU 入院中の合併症 (感染、高血糖、高血圧、気胸、動脈管開存症、重度脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔、重症未熟児網膜症)

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化比較試験 (クラスターランダム化試験、クロスオーバー試験、または準 RCT は除く)。

言語は英語のみ。

文献検索期間・検索日

対象データベース：MEDLINE (OVID)、CENTRAL

検索日：2020 年 9 月 25 日

既存の SR の結果

今回の EvUp sheet では、本 SR の結果のうち在胎 32 週未満もしくは極低出生体重児を対象とした研究に限定した上で解析を行い、まとめて結果を提示する。

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

1. exp Adrenal Cortex Hormone / 2. exp Steroids / 3. exp Glucocorticoids / 4. (adrenal cortex hormone* or DEXamethasone or betamethasone or hydrocortisone or steroid or corticosteroid* or prednisolone or methylprednisolone or glucocorticoid*).mp.
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. exp infant, newborn/ 7. (newborn* or new born or new borns or newly born or baby* or babies or premature or prematurity or pre term or low birth weight or low birthweight or VLBW or LBW or infant or infant or infant's or infantile or infancy or neonat*).ti,ab.
8. 6 or 7
9. randomized controlled trial.pt. / 10.controlled clinical trial.pt. / 11.randomized.ab.
- 12.placebo.ab. / 13.drug therapy.fs. / 14.randomly.ab. / 15.trial.ab. / 16.groups.ab.
- 17.or/9-16 / 18.exp animals/not humans.sh.
- 19.17 not 18 / 20.8 and 19

21.randomi?ed.ti,ab. / 22.randomly.ti,ab. / 23.trial.ti,ab. / 24.groups.ti,ab. / 25.((single or double* or tripl* or terb*) and (blind* or mask*)).ti,ab. / 26.placebo*.ti,ab.

27.or/21-26 / 28.7 and 27

29.Limit 28 to yr="2021-current"

30.20 or 29 / 31.5 and 30

32.limit 31 to yr="2020-current"

検索データベース

OVID - MEDLINE

検索期間・検索日

2020 年 9 月 1 日 - 2022 年 9 月 17 日

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数 : 1701 論文

1 次スクリーニング結果 : 6 論文

2 次スクリーニング結果 : 該当論文なし

2 次スクリーニングで除外した論文

論文	除外理由
Allison 2020	当 CQ で設定したアウトカムに関する記述がなかったため。

対象研究のまとめ

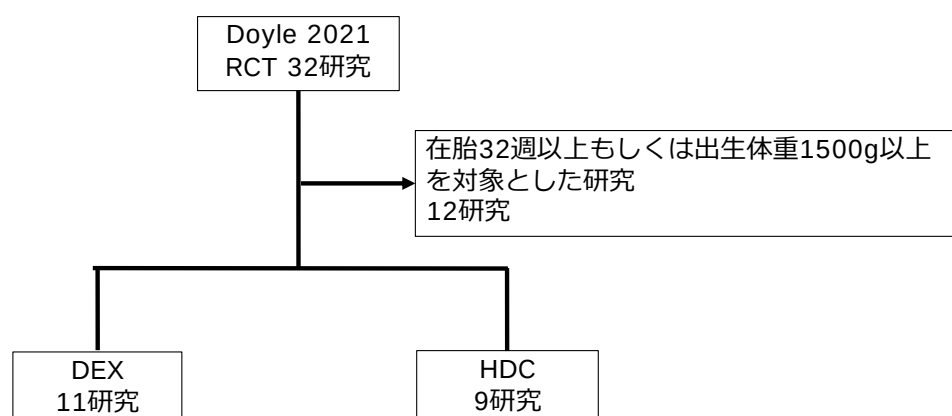
新規解析対象となった研究はなし。

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

Doyle 2021 の対象研究のうち、在胎週数・出生体重に関して基準を満たさなかった 12 論文を除外した上で結果を統合した。Doyle 2021 と同様にステロイドの種類（DEX / HDC）でサブグループ解析を行なった。

今回の解析において Doyle 2021 より除外する研究

論文	除外理由
Baden 1972	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Halac 1990	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Lin 1999	出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Mukhopadthavay 1998	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Romagnoli 1999	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Shinwell 1996	出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Suske 1996	在胎 32 週以上の児を含んでいるため
Tapia 1998	出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Vento 2004	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Wang 1996	出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Yeh 1990	出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Yeh 1997	出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため



Doyle 2021 に含まれる研究のうち今回統合の対象とした研究のまとめ

研究 ID (Author / year)	セッティング	対象者	対象者数 介入/対照	介入 / コントロール	アウトカム毎の結果	結果まとめ
Anttila / 2005	Multicenter RCT in Finland	GA<32w, BW 500-1000g MV, 酸素を要した児	109 53 / 56	DEX 0.5mg/kg/day 2 日間 / プラセボ	死亡 or CLD RR 0.86, 95%CI 0.57-1.31 CLD RR 0.77, 95%CI 0.39-1.53 sIVH RR 1.06, 95%CI 0.42-2.61 NEC RR 1.06, 95%CI 0.42-2.61 消化管穿孔 RR 3.11, 95%CI 0.33-29.0	死亡や CLD に有意な効果は見られなかった。 入院中の合併症に関して有意な影響は認めず。
Baud / 2016	Multicenter RCT in France	GA 24-27w	523 255 / 256	HDC 1mg/kg/day 7 日間 + 0.5mg/kg/day 3 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.75, 95%CI 0.54-1.04 死亡 or CLD RR 0.82, 95%CI 0.67-0.99 CLD RR 0.82, 95%CI 0.60-1.12 CP RR 1.25, 95%CI 0.55-2.85 sIVH RR 1.07, 95%CI 0.65-1.77 NEC RR 1.51, 95%CI 0.72-3.16 消化管穿孔 RR 1.27, 95%CI 0.57-2.80	HDC 投与群で死亡 or CLD を有意に低下させた。神経学的異常に有意差は認めなかった。

Biswas / 2003	Multicenter RCT in England	GA<30w.	253 125 / 128	HDC 1mg/kg/day 5 日間 +0.5mg/kg/day 2 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.94, 95% CI 0.57-1.57 死亡 or CLD RR 1.06, 95%CI 0.87-1.30 CLD RR 1.08, 95%CI 0.82-1.41 sIVH RR 0.81, 95%CI 0.43-1.52 NEC RR 1.09, 95%CI 0.56-2.11	死亡や CLD に有意な効果は見られなかった.
Bonsante / 2007	Multicenter RCT in Italy	GA 24-30w or BW<1250g MV を要する児	50 25 /25	HDC 1mg/kg/day 9 日間 +0.5mg/kg/day 3 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.40, 95%CI 0.14-1.11 死亡 or CLD RR 0.53, 95%CI 0.29-0.95 CLD RR 0.75, 95%CI 0.30-1.85 CP RR 1.00, 95%CI 0.15-6.55 sIVH RR 0.50, 95%CI 0.05-5.17 NEC RR 0.50, 95%CI 0.05-5.17 消化管穿孔 RR 2.00, 95%CI 0.19-20.7	HDC 投与群で死亡 or CLD を有意に低下させた.
Efird / 2005	Single center RCT in USA	GA24-28w,BW 500-1000g	34 16 /18	HDC 2 mg/kg/day 2 日間 +0.6mg/kg/day 3 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.75, 95%CI 0.14-3.94 死亡 or CLD	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった.NEC, sIVH,消化管穿孔などにも有意な影響は認めず.

					RR 1.13, 95%CI 0.69-1.85 CLD RR 1.27, 95%CI 0.65-2.48 sIVH RR 0.45, 95%CI 0.10-2.01 NEC RR 1.13, 95%CI 0.18-7.09 消化管穿孔 RR 3.35, 95%CI 0.15-76.9	
Garland / 1999	Multicenter RCT in USA	BW 500-1500g	241 118 / 123	DEX 0.8mg/kg/day + 0.4mg/kg/day + 0.15mg/kg/day / プラセボ	死亡 RR 0.79, 95%CI 0.46-1.36 死亡 or CLD RR 0.70, 95%CI 0.50-0.99 CLD RR 0.62, 95%CI 0.35-1.09 sIVH RR 0.68, 95%CI 0.39-1.19 NEC RR 0.78, 95%CI 0.28-1.19 消化管穿孔 RR 1.79, 95%CI 0.73-4.38	DEX 投与群で死亡 or CLD を有意に低下させた.消化管穿孔は有意ではないが増加傾向であった.
Hochwald / 2014	Single center RCT in Canada	GA $\leq$ 30w BW $\leq$ 1250g	22 11 / 11	HDC 48 時間で 7mg/kg (2mg/kg + 1mg/kg 3 回 + 0.5mg/kg 4 回) / プラセボ	死亡 RR 0.11, 95%CI 0.01-1.85 死亡 or CLD RR 0.44, 95%CI 0.19-1.02 CLD RR 0.57, 95%CI 0.23-1.41	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった.NEC, sIVH などにも有意な影響は認めず.

Kopelman / 1999	Multicenter RCT in USA	GA<28w MVを要した児	70 33 / 37	DEX 0.2mg/kg/dose 1 回 / プラセボ	死亡 RR 1.78, 95%CI 0.68-4.68 死亡 or CLD RR 1.67, 95%CI 0.82-3.43 CLD RR 1.07, 95%CI 0.36-2.18	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった.IVHや有害事象についても有意な影響は認めず.
Lauterbach / 2006	Single center RCT in Poland	BW<1251g 酸素を要した児	70 33 / 37	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 / プラセボ	死亡 or CLD RR 0.85, 95%CI 0.62-1.16 CLD RR 0.76, 95%CI 0.45-1.28	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった.
Ng / 2006	Single center RCT in China	GA<32w BW<1500g 低血圧の児	48 24 24	HDC 3 mg/kg/day 5 日間 / プラセボ	死亡 RR 1.33, 95%CI 0.33-5.33 死亡 or CLD RR 1.18, 95%CI 0.67-2.09 CLD RR 1.13, 95%CI 0.52-2.42 sIVH RR 0.60, 95%CI 0.16-2.23 NEC RR 0.67, 95%CI 0.12-3.64 消化管穿孔 RR 0.50, 95%CI 0.05-5.15	死亡/ CLD に有意な効果は見られなかった.その他合併症についてお有意な影響は認めず.
Peltoniemi / 2005	Multicenter RCT in Finland	GA 23-30w BW 501-1250g	51 25 / 26	HDC 2mg/kg/day 2 日間 + 1.5mg/kg/day 2 日間 + 0.75mg/kg/day 6 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.69, 95%CI 0.13, 3.81 死亡 or CLD RR 0.78, 95%CI 0.40-1.52 CLD	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった.消化管穿孔は HDC 投与で有意に増加した. CP の割合は両群で有意差なし.

					RR 0.66, 95%CI 0.31-1.43 CP RR 5.19, 95%CI 0.26-103.07 sIVH RR 1.10, 95%CI 0.06-18.6 NEC RR 2.17, 95%CI 0.19-25.6 消化管穿孔 RR 2.17, 95%CI 0.19-25.6	
Rastogi / 1996	Singlecenter RCT in USA	BW 700-1500g RDS を伴い MV を要した児	30 13 / 17	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.3mg/kg/day 3 日間 + 0.2mg/kg/day 3 日間 + 0.1mg/kg/day 3 日間 / プラセボ	死亡 RR 1.89, 95%CI 0.37-9.65 死亡 or CLD RR 0.47, 95%CI 0.16-1.43 CLD RR 0.07, 95%CI 0.00-1.24	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった.
Romagnoli / 1999	Single center RCT in Italy	GA<33w BW<1251g	50 25 / 25	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.25mg/kg/day 3 日間 + 0.125mg/kg/day 1 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.67, 95%CI 0.12-3.65 死亡 or CLD RR 0.26, 95%CI 0.12-0.59 CLD RR 0.18, 95%CI 0.06-0.53 CP RR 0.67, 95%CI 0.12-3.65	DEX 投与で死亡 or CLD, CLD が有意に減少した.CP などの長期的な影響に関して有意なものは認めず.
Sanders / 1994	Single center RCT in USA	GA<30w RDS を伴い MV を要した児	40 19 / 21	DEX 0.5mg/kg/dose 12 時間 毎 2 回 / プラセボ	死亡 RR 0.32, 95%CI 0.07-1.34 死亡 or CLD RR 0.55, 95%CI 0.26-1.18	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった.CP などの長期的な影響についても有意なものは認めず.

					CLD RR 0.55, 95%CI 0.20-1.54 CP RR 3.32, 95%CI 0.38-29.23	
Sinkin / 2000	Multicenter RCT in USA	GA<30w RDS を伴い MV を要した児	348 189 /195	DEX 0.5mg/kg/dose 12 時間 毎に 2 回 / プラセボ	死亡 RR 1.25, 95%CI 0.83-1.89 死亡 or CLD RR 1.01, 95%CI 0.79-1.28 CLD RR 0.82, 95%CI 0.56-1.19 CP RR 3.38, 95%CI 0.40-28.42 sIVH RR 1.08, 95%CI 0.62-1.90 NEC RR 1.27, 95%CI 0.63-2.57 消化管穿孔 RR 1.55, 95%CI 0.26-9.16	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった.CP などの長期的な影響についても有意なものは認めず.
Soll / 1999	Multicenter RCT in USA	BW 501-1000g MV を要した児	542 273 / 269	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.25mg/kg/day 3 日間 + 0.1mg/kg/day 3 日間 + 0.05mg/kg/day 3 日間 / プラセボ	死亡 RR 1.21, 95%CI 0.90-1.61 死亡 or CLD RR 0.93, 95%CI 0.79-1.09 CLD RR 0.72, 95%CI 0.55-0.96 sIVH RR 0.75, 95%CI 0.51-1.11 NEC	DEX 投与群で CLD が有意に減少した.DEX 投与群で治療を要する高血糖が増加したが,その他の合併症に有意な影響は認めず

					RR 0.95, 95%CI 0.55-1.61 消化管穿孔 RR 1.53, 95%CI 0.89-2.61	
Stark / 2001	Multicenter RCT in USA	BW 501-1000g MV を要した児	220 111/ 109	DEX 0.15mg/kg/day 3 日間 + tapering(10 日間で計 0.89mg/kg) / プラセボ	死亡 RR 0.81, 95%CI 0.50-1.31 死亡 or CLD RR 0.92, 95%CI 0.76-1.11 CLD RR 0.94, 95%CI 0.70-1.27 CP RR 0.90, 95%CI 0.42-1.95 sIVH RR 0.7, 95%CI 0.4-1.2 NEC RR 1.4, 95%CI 0.6-3.0 消化管穿孔 RR 1.8, 95%CI 0.8-4.2	死亡/CLD に有意な効果は見られなかつた.DEX 投与群で消化管穿孔が増加した. CP などの長期的な影響についても有意なものは認めず.
Subhedar / 1997	Single center RCT in England	GA<32w MV を要した児	42 21 / 21	DEX 1.0mg/kg/day 3 日間 + 0.5mg/kg/day 3 日間 / プラセボ	死亡 RR 1.13, 95%CI 0.54-2.35 死亡 or CLD RR 0.95, 95%CI 0.84-1.09 CLD RR 0.85, 95%CI 0.50-1.43 CP RR 0.20, 95%CI 0.01-3.93 NEC RR 2.00, 95%CI 0.20-20.41	死亡/CLD に有意な効果は見られなかつた. CP などの長期的な影響についても有意なものは認めず.

Vento / 2004	Single center RCT in Italy	GA<33w BW<1251g MV, 酸素を要した児	20 10 / 10	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.25mg/kg/day 3 日間 + 0.1mg/kg/day 1 日間 / 無治療	推奨作成に用いた重大アウトカム の記載なし。	主要評価項目に関する記載なし.sIVH に有意な影響は認めず。
Watterberg / 1999	Multicenter RCT in USA	BW 500-999g MV を要した児	40 20 / 20	HDC 1mg/kg/day 9 日間 + 0.5mg/kg/day 3 日間 / プラセボ	死亡 RR 1.00, 95%CI 0.23-4.37 死亡 or CLD RR 0.62, 95%CI 0.33-1.15 CLD RR 0.50, 95%CI 0.21-1.20 CP RR 0.50, 95%CI 0.05-4.86 sIVH RR 2.00, 95%CI 0.20-20.33 NEC RR 1.00, 95%CI 0.16-6.42 消化管穿孔 RR 1.00, 95%CI 0.07-14.9	死亡/CLD に有意な効果は見られな かった。 CP などの長期的な影響についても有 意なものは認めず。
Watterberg / 2004	Multicenter RCT in USA	BW 500-999g MV を要した児	360 180 / 180	HDC 1mg/kg/day 12 日間 + 0.5mg/kg/day 3 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.97, 95%CI 0.62-1.52 死亡 or CLD RR 0.98, 95%CI 0.84-1.14 CLD RR 0.98, 95%CI 0.80-1.21 CP RR 0.89, 95%CI 0.47-1.69 sIVH	死亡/CLD に有意な効果は見られな かった。 HDC 投与群で消化管穿孔が有意に増 加した。 CP などの長期的な影響についても有 意なものは認めず。

					RR 1.14, 95%CI 0.72-1.79 NEC RR 0.50, 95%CI 0.21-1.21 消化管穿孔 RR 4.25, 95%CI 1.46-12.38	

RCT: Randomized controlled trial, GA: Gestational age, BW: Birth weight, MV: Mechanical ventilation, DEX: Dexamethasone, BPD: Bronchopulmonary dysplasia, RR: Relative risk, CI: Confidence interval, RDS: Respiratory distress syndrome, HDC: Hydrocortisone, CP: Cerebral palsy, sIVH: severe intraventricular hemorrhage, NEC: Necrotizing enterocolitis.

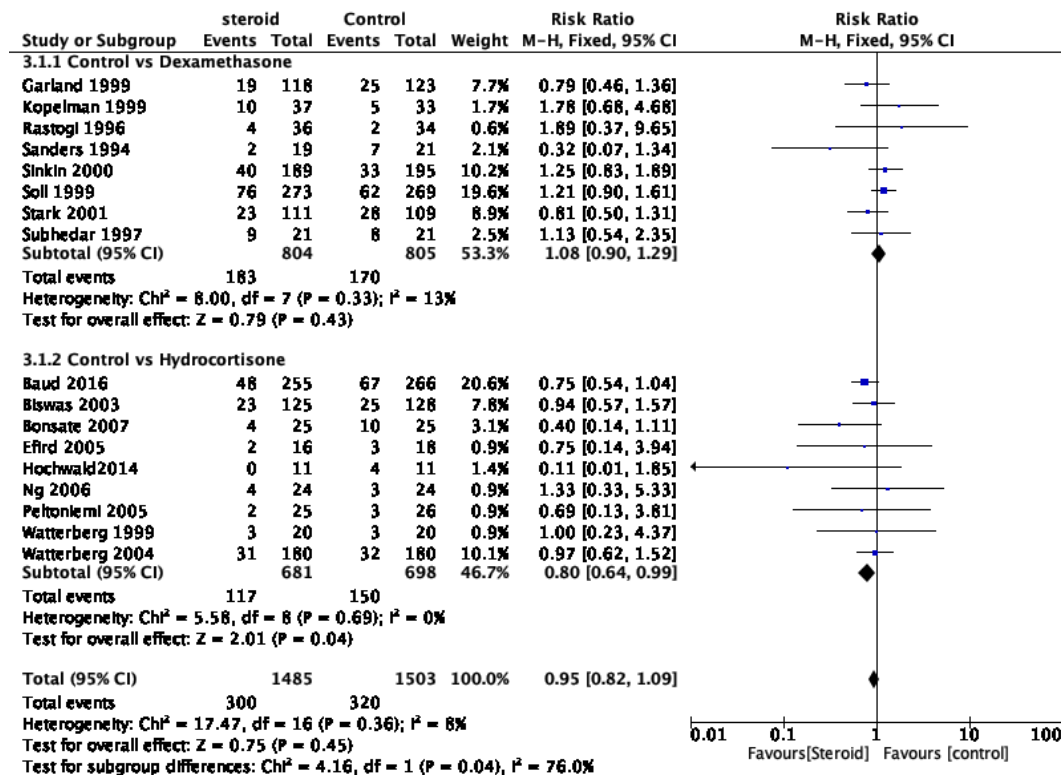
Author (Year)	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Anttila 2005	?	+	+	+	+	+	+
Baden 1972	+	+	+	+	+	+	+
Barton 2012	+	+	+	+	+	+	+
Baud 2016	+	+	+	+	+	?	+
Biswas 2003	+	+	+	+	+	+	?
Bonsante 2007	+	+	+	+	+	+	+
Efird 2005	+	+	+	+	+	+	+
Garland 1999	+	+	+	+	+	+	+
Halach 1990	+	+	+	+	+	+	+
Hochwald 2014	?	?	?	?	?	?	+
Kopelman 1999	?	?	+	+	+	+	+
Lauterbach 2006	?	?	+	+	+	+	+
Lin 1999	?	?	+	+	+	+	+
Mukhopadhyay 1998	?	?	?	+	+	+	+
Ng 2006	+	+	+	+	+	+	+
Peltoniemi 2005	?	+	+	+	+	+	+
Rastogi 1996	+	+	?	?	?	+	+
Romagnoli 1999	+	+	+	+	+	+	+
Sanders 1994	?	+	+	+	+	+	+
Shinwell 1996	+	+	+	+	+	+	+
Sinkin 2000	?	+	+	+	+	+	+
Soil 1999	?	+	+	+	+	?	+
Stark 2001	+	+	+	+	+	?	+
Subbendar 1997	+	+	+	+	+	+	+
Suske 1996	?	+	+	+	+	+	+
Tapia 1998	?	+	+	+	+	+	+
Vento 2004	?	?	?	?	+	+	+
Wang 1996	?	+	+	+	+	+	+
Watterberg 1999	+	+	+	+	+	+	+
Watterberg 2004	+	+	+	+	+	?	+
Yeh 1990	?	+	+	+	+	+	+
Yeh 1997	?	+	+	+	+	+	+

結果のまとめ

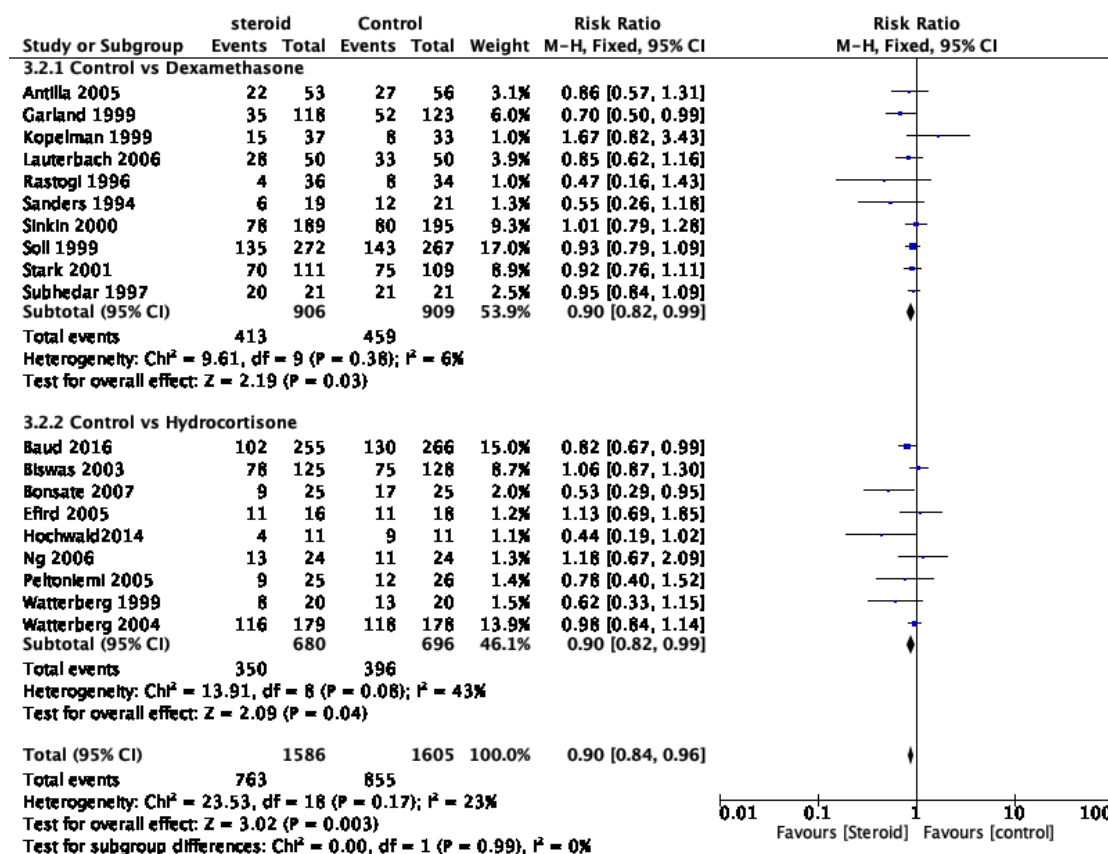
フォレストプロット: 全身ステロイド投与 vs. プラセボ

*Review Manager 5.4 版を使用して作成

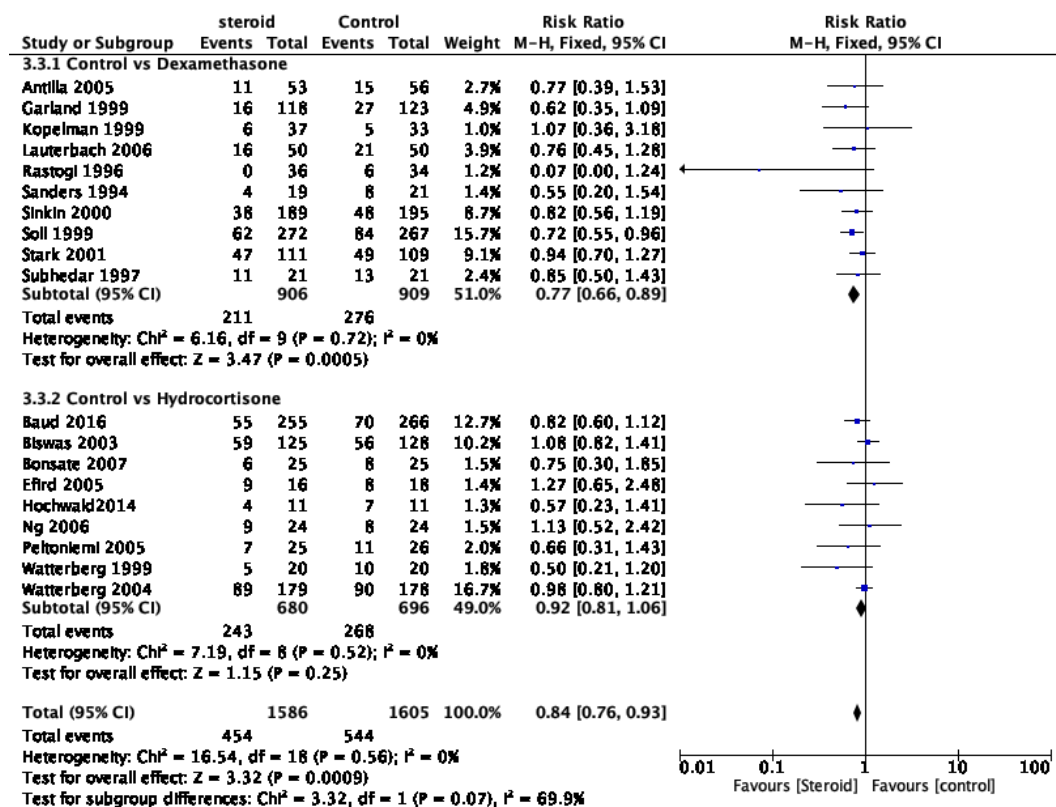
死亡



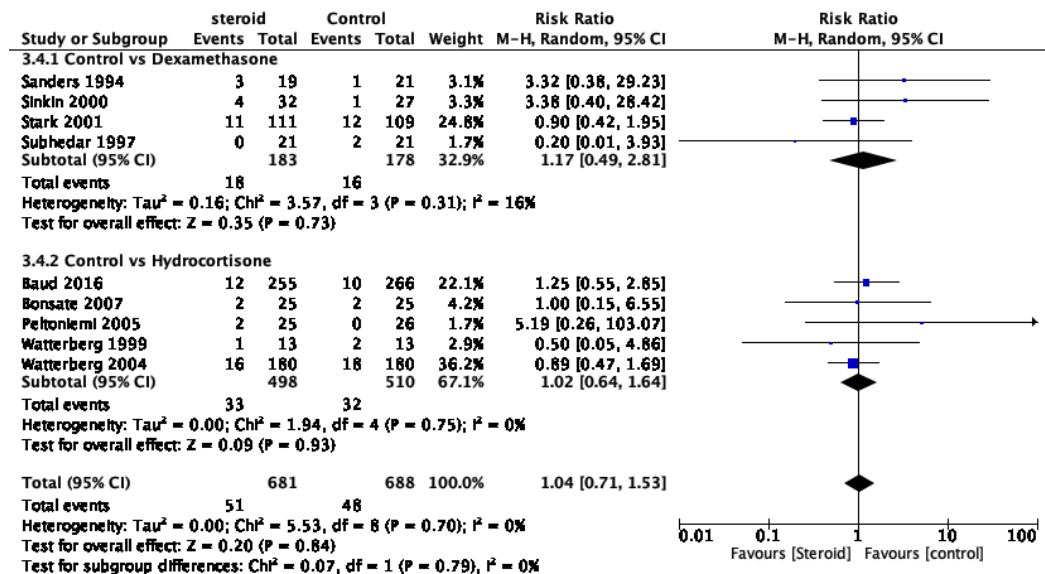
死亡 or CLD



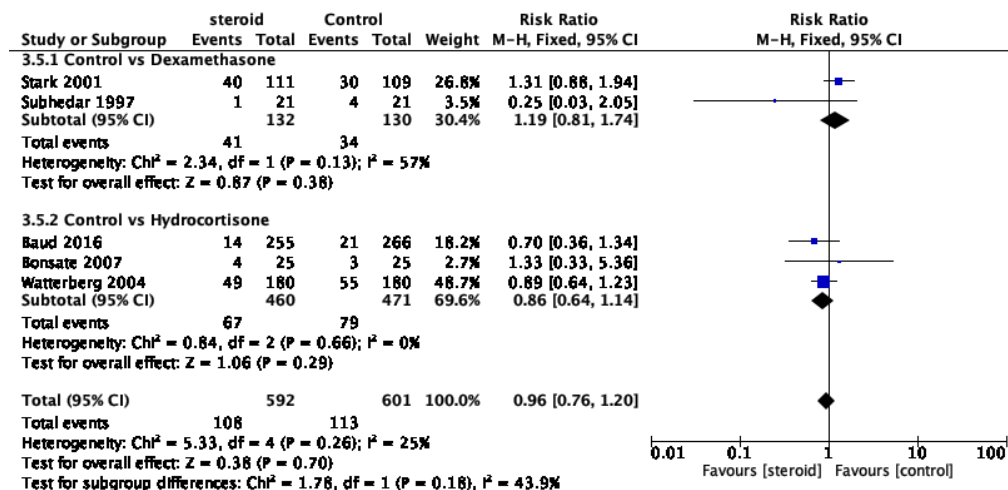
CLD



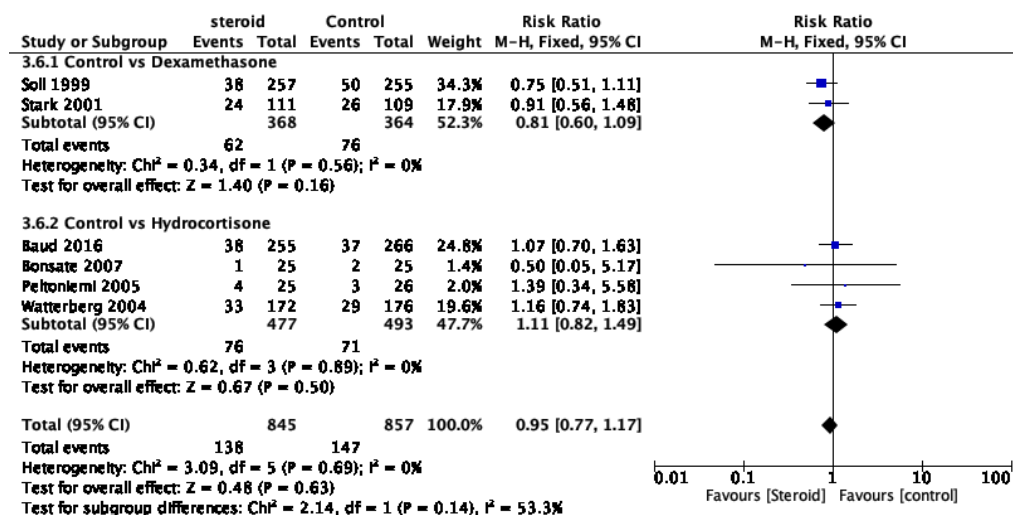
CP



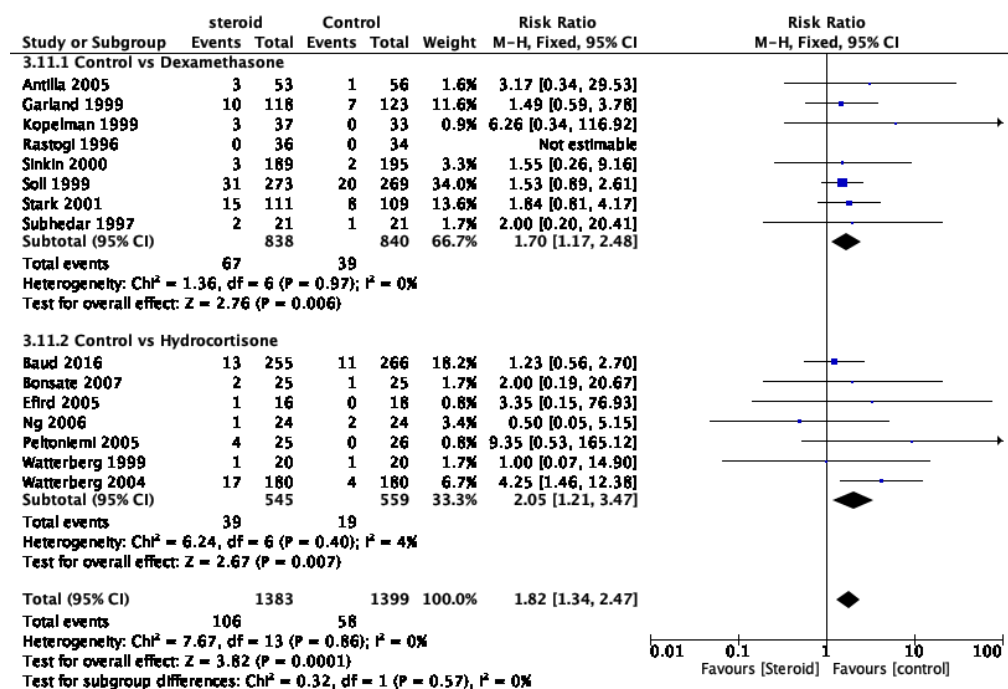
NDI



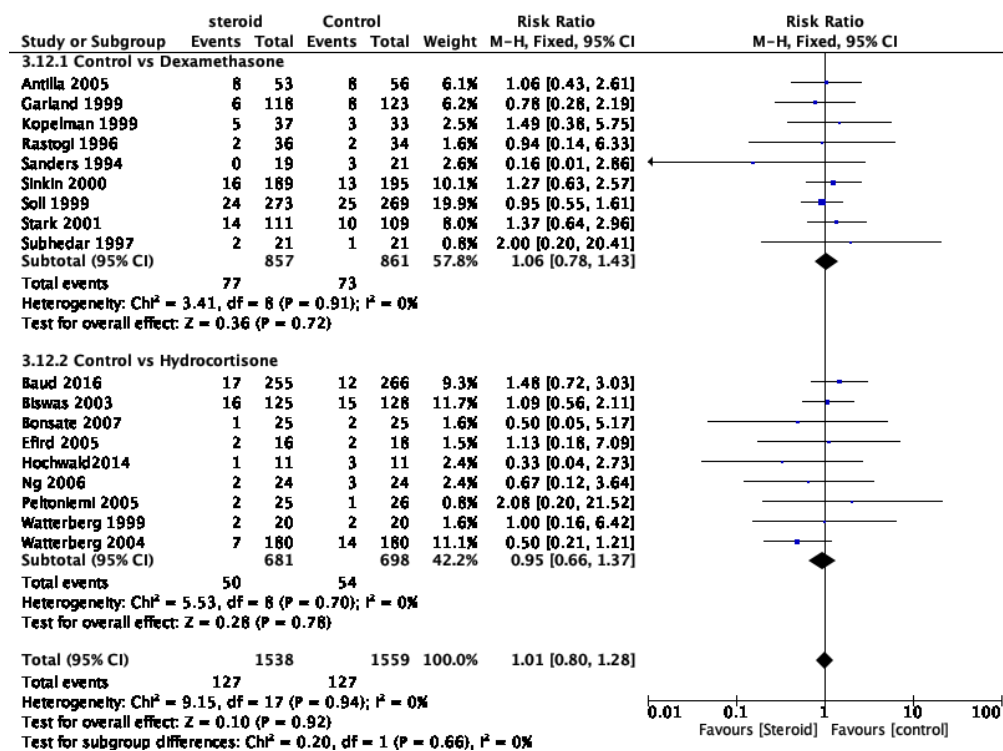
重症脑室内出血



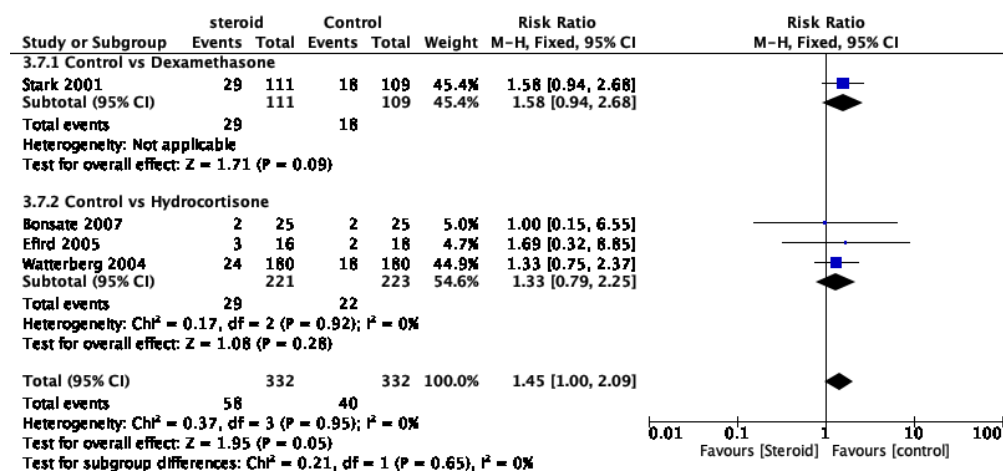
消化管穿孔



壞死性腸炎



重症消化管合併症



Grade EP table

全身ステロイド投与とプラセボの比較

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡

17	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	300/1485 (20.2%)	320/1503 (21.3%)	RR 0.95 (0.82 to 1.09)	RD -0.01 (-0.04 to 0.02)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

死亡 - Control vs Dexamethasone

8	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	183/804 (22.8%)	170/805 (21.1%)	RR 1.08 (0.90 to 1.29)	RD 0.02 (-0.02 to 0.06)	⊕⊕⊕○ 中	重大

死亡 - Control vs Hydrocortisone

9	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	深刻でない	なし	117/681 (17.2%)	150/698 (21.5%)	RR 0.80 (0.64 to 0.99)	RD -0.04 (-0.08 to 0.00)	⊕⊕⊕○ 中	重大

死亡 or CLD

19	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	763/1586 (48.1%)	855/1605 (53.3%)	RR 0.90 (0.84 to 0.97)	RD -0.05 (-0.08 to - 0.02)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

死亡 or CLD - Control vs Dexamethasone

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
10	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	413/906 (45.6%)	459/909 (50.5%)	RR 0.90 (0.82 to 0.99)	RD -0.05 (-0.09 to 0.00)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

死亡 or CLD - Control vs Hydrocortisone

9	RCT	深刻でない	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	なし	350/680 (51.5%)	396/696 (56.9%)	RR 0.90 (0.82 to 0.99)	RD -0.04 (-0.08 to 0.00)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CLD

19	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	454/1586 (28.6%)	544/1605 (33.9%)	RR 0.85 (0.76 to 0.94)	RD -0.05 (-0.08 to 0.02)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

CLD - Control vs Dexamethasone

10	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	211/906 (23.3%)	276/909 (30.4%)	RR 0.77 (0.66 to 0.89)	RD -0.07 (-0.11 to - 0.03)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

CLD - Control vs Hydrocortisone

9	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	243/680 (35.7%)	268/696 (38.5%)	RR 0.92 (0.81 to 1.06)	RD -0.03 (-0.08 to 0.02)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

脳性麻痺

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
9	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	51/681 (7.5%)	48/688 (7.0%)	RR 1.06 (0.73 to 1.55)	RD 0.00 (-0.02 to 0.03)	⊕⊕○○ 低	重大

脳性麻痺 - Control vs Dexamethasone

4	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	18/183 (9.8%)	16/178 (9.0%)	RR 1.17 (0.49 to 2.81)	RD 0.01 (-0.05 to 0.07)	⊕⊕○○ 低	重大

脳性麻痺 - Control vs Hydrocortisone

5	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	33/498 (6.6%)	32/510 (6.3%)	RR 1.02 (0.64 to 1.64)	RD 0.00 (-0.03 to 0.03)	⊕⊕○○ 低	重大

神経発達異常

5	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	108/592 (18.2%)	113/601 (18.8%)	RR 0.96 (0.76 to 1.20)	RD -0.01 (-0.05 to 0.03)	⊕⊕⊕○ 中	重大

神経発達異常 - Control vs Dexamethasone

2	RCT	深刻でない	深刻 ^d	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	41/132 (31.1%)	34/130 (26.2%)	RR 0.80 (0.18 to 3.58)	RD 0.05 (-0.06 to 0.16)	⊕○○○ 非常に低	重大

神経発達異常- Control vs Hydrocortisone

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	67/460 (14.6%)	79/471 (16.8%)	RR 0.86 (0.65 to 1.15)	RD -0.02 (-0.07 to 0.02)	⊕⊕⊕○ 中	重大

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

重症脳室内出血

6	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	138/845 (16.3%)	147/857 (17.2%)	RR 0.95 (0.77 to 1.17)	RD -0.01 (-0.04 to 0.03)	⊕⊕⊕○ 中	重大

重症脳室内出血- Control vs Dexamethasone

2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	62/368 (16.8%)	76/364 (20.9%)	RR 0.81 (0.60 to 1.09)	RD -0.04 (-0.10 to 0.02)	⊕⊕⊕○ 中	重大

重症脳室内出血- Control vs Hydrocortisone

4	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	76/477 (15.9%)	71/493 (14.4%)	RR 1.11 (0.82 to 1.49)	RD -0.02 (-0.03 to 0.06)	⊕⊕⊕○ 中	重大

重症消化管合併症

4	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	58/332 (17.5%)	40/332 (12.0%)	RR 1.45 (1.00 to 2.09)	RD 0.05 (0.00 to 0.11)	⊕⊕⊕○ 中	重大

重症消化管合併症- Control vs Dexamethasone

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	29/111 (26.1%)	18/109 (16.5%)	RR 1.58 (0.94 to 2.68)	RD 0.10 (-0.10 to 0.20)	⊕⊕⊕○ 中	重大

重症消化管合併症- Control vs Hydrocortisone

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	29/221 (13.1%)	22/223 (9.9%)	RR 1.33 (0.79 to 2.25)	RD 0.03 (-0.03 to 0.09)	⊕⊕○○ 低	重大

消化管穿孔

15	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	108/1383 (7.8%)	58/1399 (4.1%)	RR 1.85 (1.36 to 2.51)	RD 0.03 (0.02 to 0.05)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

消化管穿孔- Control vs Dexamethasone

8	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	67/838 (8.0%)	39/840 (4.6%)	RR 1.67 (1.14 to 2.44)	RD 0.03 (0.01 to 0.06)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

消化管穿孔- Control vs Hydrocortisone

7	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	39/545 (7.2%)	19/559 (3.4%)	RR 2.05 (1.21 to 3.47)	RD 0.04 (0.01 to 0.06)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

壊死性腸炎

18	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	127/1538 (8.3%)	127/1559 (8.1%)	RR 1.01 (0.80 to 1.28)	RD 0.00 (-0.02 to 0.02)	⊕⊕⊕○ 中	重大

壊死性腸炎- Control vs Dexamethasone

9	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	77/857 (9.0%)	73/861 (8.5%)	RR 1.08 (0.79 to 1.46)	RD 0.00 (-0.02 to 0.03)	⊕⊕○○ 低	重大

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
壊死性腸炎- Control vs Hydrocortisone												
10	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	50/685 (7.3%)	54/704 (7.7%)	RR 0.96 (0.66 to 1.40)	RD 0.00 (-0.03 to 0.02)	⊕⊕○○ 低	重大

RCT: randomized controlled trial; CI: confidence interval; RR: risk ratio; RD: risk difference.

説明

- a. 95%信頼区間が広く,有益・有害どちらの可能性も示唆するため.
- b. 95%信頼区間が広く,有益・無益いずれの可能性もあるため.
- c. 95%信頼区間が広く,有害・無益いずれの可能性もあるため.
- d. I2 40%以上
- e. コントロール群のイベント発症率が国内の疫学と乖離しているため.

今回の推奨の再掲

在胎 32 週未満の早産児または極低出生体重児に対する生後 48 時間以内のハイドロコルチゾンの投与は、慢性肺疾患を減少させず、死亡を減少させた。患者の重症度や状態を考慮して、生後早期にハイドロコルチゾンを一定期間投与することを検討してもよい。ただし、シクロオキシゲナーゼ阻害薬との併用による消化管穿孔の発症に注意する。デキサメタゾンとは生後 6 日以内に一律には投与しないことを提案する。

(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	JUDGEMENT						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増()える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨へと至った考え方

■推奨へと至った考え方の重要な点

- ・全身ステロイド投与で死亡 or CLD、CLD を減少させる。

- ・全身ステロイド投与で消化管合併症を増加させる。
- ・全身ステロイド投与で脳性麻痺や神経発達異常に影響は認めなかったものの、精確性が低く、懸念が残る。
- ・HDC の投与は死亡を減少させた。ただしその効果は死亡リスクの高い週数に限られると考えられる。
- ・HDC はシクロオキシゲナーゼ阻害薬の併用がなければ消化管穿孔を増加させない可能性がある。

以下に上記の詳細を記載する。

■デキサメサゾン (DEX)、ハイドロコルチゾン (HDC)の有益性

全身ステロイド投与による死亡への効果は認めなかったが、サブグループ間の差を認め、HDC でのみ死亡を減少させた (DEX N=8, 183/804 vs. 170/805, RR 1.08, [95%CI 0.90-1.29]; moderate-certainty evidence、HDC : N=9, 117/681 vs. 150/698, RR 0.80, [95%CI 0.64-0.99]; moderate-certainty evidence)。HDC が死亡を減らす直接要因は不明だが、国内で生後早期に HDC を使用するのには主に循環管理目的であることが多い。今回解析した主要研究の中には相対的副腎不全が背景にあるとする論調も複数あるため、今後その因果関係を示す研究の蓄積が望まれる。

全身ステロイド投与で死亡または CLD、CLD を減少させた。死亡 or CLD (N=19, 763/1586 vs. 855/1605, RR 0.90, [95%CI 0.84-0.96]; high-certainty evidence)、BPD (N=19, 454/1586 vs. 544/1605, RR 0.84, [95%CI 0.76-0.93]; high-certainty evidence)。この 2 つのアウトカムに関してサブグループ間の差は認めなかった。

■DEX、HDC の有害性

全身ステロイド投与は消化管穿孔を増加させ、サブグループ間での差を認めなかった (N=15, 106/1383 vs. 58/1399, RR 1.82, [95%CI 1.34-2.47]; high-certainty evidence)。

ただし、HDC に限っては個人データを用いることが可能だった 4 編に関するメタ解析の報告があり、ここでは消化管穿孔についてインドメタシン投与の有無でサブグループ解析が示されている (Shaffer 2019)。HDC を投与された児のうち「インドメタシン投与有」でのみ消化管穿孔のリスクが増加することが示された。(インドメタシン投与有: OR 9.37 95% CI 2.02 to 43.5, インドメタシン投与無: OR 1.52 95% CI 0.73 to 3.15)。ただし DEX にシクロオキシゲナーゼ阻害剤を併用した場合の検証をした報告はない。脳性麻痺、神経発達異常、重症脳室内出血、消化管合併症、壊死性腸炎は全身ステロイド投与による影響は認めず、サブグループ間での差を認めなかった。ただし、脳性麻痺は 95%信頼区間が広く精確性が低いことから、増加させる懸念は否定できない (DEX : N=4, 18/183 vs. 16/178, RR 1.09, [95%CI 0.58-2.07]; low-certainty evidence、HDC : N=5, 51/681 vs. 48/688, RR 1.06, [95%CI 0.66-1.67]; low-certainty evidence)。

■対象となった HDC を投与した研究に関して

HDC を用いた対象研究はいずれも生後 48 時間以内にランダム化され薬剤投与が開始されている。

また、ほとんどの研究で投与開始から一定期間の投与がなされている (多くが 5 日以上) の投与プロトコル。P12 対象研究のまとめの表を参照)。上記死亡への効果も、あくまで一定期間の HDC 投与によって得られたものであることに注意が必要である。

また、今回対象とした研究の患者背景を確認すると、ほとんどの研究で在胎週数の中央値は 25-27 週であった。メタ解析のコントロール群における死亡は約 20% であったが、NRNJ データでは在胎 25 週の死亡率は約 10% である。死亡率の低い国内では、今回のメタ解析と同様の死亡を減少させる効果が得られない可能性がある。

さらに、国内において死亡を減らす効果が得られうるのは、死亡リスクの高い症例や状況と考える。具体的には、より在胎週数が早い症例などを想定するが、国内で死亡率の高い在胎 22-23 週を対象としたデータは今回対象とした研究にほとんど含まれていないことに注意が必要である。

■有益性と有害性のバランス

死亡を減らす効果を認めた HDC は有益性が上回ると考えられるが、その効果はあくまで死亡のリスクが高い症例に限られると考える。死亡を減らす効果が得られない場合、有益性より有害性が上回ると考える。

■既存の SR と今回実施したメタ解析の違い

既存の SR は BPD のリスクのある早産児を対象としているが、国内で BPD に対して DEX、HDC を使用する対象の多くは在胎 32 週未満もしくは極低出生体重児になると考えられる。そのため、今回は update の上、対象となる研究の絞り込みを行っており、既存の SR と結果が異なる部分がある。対象としている研究の違いが、既存の SR との結果の違いに影響していることを留意すべきである。

既存の SR では全身ステロイド投与により脳性麻痺が増加した ($N=13,111/992$ vs. $73/981$, RR 1.43, [95%CI 1.07-1.92]; high-certainty evidence)。またサブグループ解析で有意差があり、DEX でのみ増加させるという結果であった (DEX: $N=7$, $76/472$ vs. $40/449$, RR 1.77, [95%CI 1.21-2.58]、HDC: $N=6$, $35/520$ vs. $33/532$, RR 1.05, [95%CI 0.66-1.66])。この結果を鑑みて、生後 1 週間以内に DEX を投与することに大きな懸念を持つ施設が多いと思われる。しかし今回対象の研究を絞ったことで全身ステロイド投与による脳性麻痺への影響は認めなかった。さらにサブグループ間でも差を認めなかった (DEX: $N=7$, $76/472$ vs. $40/449$, RR 1.77, [95%CI 1.21-2.58]; high-certainty evidence、HDC $N=6$, $35/520$ vs. $33/532$, RR 1.05, [95%CI 0.66-1.66]; high-certainty evidence)。

除外された研究 12 編のうち 11 編が DEX で比較的高用量を用いた報告であったこと、かつ年代も 1990 年代の報告が中心であったことが今回の結果の違いに繋がった可能性があるかと推察している。95%信頼区

間が広く精確性が低いこと事からも、今後の研究の集積により、これら有害性のアウトカムが増加する可能性があることに注意が必要である。

■在胎週数をより限定した解析

国内で DEX、HDC の投与を必要とする週数は在胎 28 週未満の早産児が多いと思われ、在胎週数によるサブグループ解析を検討した (在胎 28 週未満 vs 在胎 28-32 週)。しかし、在胎週数 28-32 週未満に該当する論文がなかったため、在胎 28 週未満 or 出生体重 1250g 未満を対象とした論文のみを抽出し解析を試みた。対象となった論文は 7 編に限定されたが、重大アウトカムの結果は全体の解析と違いを認めなかった。

以上を踏まえて以下の推奨とした。

在胎 32 週未満の早産児または極低出生体重児に対する生後 48 時間以内のハイドロコルチゾンの投与は、慢性肺疾患を減少させず、死亡を減少させた。患者の重症度や状態を考慮して、生後早期にハイドロコルチゾンを一定期間投与することを検討してもよい。ただし、シクロオキシゲナーゼ阻害薬との併用による消化管穿孔の発症に注意する。デキサメタゾンは生後 6 日以内に一律には投与しないことを提案する。

(弱い推奨, 低いエビデンスの確実性)

Knowledge gap

- ・ HDC / DEX 投与による長期予後への影響。
- ・ より在胎週数の早い児や死亡リスクの高い症例を対象とした研究。
- ・ HDC を使用する場合の適正な投与量に関する検討。

参考文献リスト:

- Anttila 2005: Anttila E, Peltonemi O, Haumont D, Herting E, ter Horst H, Heinonen K, et al. Early neonatal DEXamethasone treatment for prevention of bronchopulmonary dysplasia. Randomised trial and meta-analysis evaluating the duration of DEXamethasone therapy. *European Journal of Pediatrics* 2005;164(8):472-81.
- Badem 1972: Baden M, Bauer CR, Cole E, Klein G, Taeusch HW, Stern L. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1972;50(4):526-34.
- Batton 2012: Batton BJ, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, et al, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Feasibility study of early blood pressure management in extremely preterm infants. *Journal of Pediatrics* 2012;161(1):65-9.
- Baud 2016: Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al, PREMILOC Trial Study Group. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2016;387(10030):1827-36
- Biswas 2003: Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland M, Markiewicz M, Walters D. Pulmonary effects of triiodothyronine (T3) and hydrocortisone (HC) supplementation in preterm infants less than 30 weeks gestation: results of the THORN trial - thyroid hormone replacement in neonates. *Pediatric Research* 2003;53(1):48-56.
- Bonsante 2007: Bonsante F, Latorre G, Lacobelli S, Forziati V, Laforgia N, Esposito L, et al. Early low-dose hydrocortisone in very preterm infants: a randomized placebo-controlled trial. *Neonatology* 2007;91(4):217-21
- Efird 2005: Efird MM, Heerens AT, Gordon PV, Bose CL, Young DA. A randomized-controlled trial of prophylactic hydrocortisone supplementation for the prevention of hypotension in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology* 2005;25(2):119-24

- Garland 1999: Garland JS, Alex CP, Pauly TH, Whitehead VL, Brand J, Winston JF, et al. A three-day course of DEXamethasone therapy to prevent chronic lung disease in ventilated neonates: a randomized trial. *Pediatrics* 1999;104(1 Pt 1):91-9.
- Halac 1990: Halac E, Halac J, Begue EF, Casañas JM, Indiveri DR, Petit JF, et al. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *Journal of Pediatrics* 1990;117(1 Pt 1):132-8.
- Hochwald 2014: Hochwald O, Palegra G, Osiovich O. Adding hydrocortisone as 1st line of inotropic treatment for hypotension in very low birth weight infants. *Indian Journal of Pediatrics* 2014;81(8):808-10.
- Kopelman 1999: Kopelman AE, Moise AA, Holbert D, Hegemier SE. A single very early DEXamethasone dose improves respiratory and cardiovascular adaptation in preterm infants. *Journal of Pediatrics* 1999;135(3):345-50
- Lauterbach 2006: Lauterbach R, Szymura-Oleksiak J, Pawlik D, Warchol J, Lisowska-Miszczuk I, Rytlewski K. Nebulized pentoxifylline for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: a pilot clinical study. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2006;19(7):433-8.
- Lin 1999: Lin YJ, Yeh TF, Hsieh WS, Chi YC, Lin HC, Lin CH. Prevention of chronic lung disease in preterm infants by early postnatal DEXamethasone therapy. *Pediatric Pulmonology* 1999;27(1):21-6
- Mukhopadhyay K, Kumar P, Narang A. Role of early postnatal DEXamethasone in respiratory distress syndrome. *Indian Pediatrics* 1998;35(2):117-22.
- Ng 2006: Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IH, Lee AW, Wong E, et al. A double-blind randomized controlled study of a stress dose of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics* 2006;117(2):367-75.
- Peltoniemi 2005: Peltoniemi O, Kari A, Heinonen K, Saarela T, Nikolajev K, Andersson S, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *Journal of Pediatrics* 2005;146(5):632-7
- Rastogi 1996: Rastogi A, Akintorin SM, Bez ML, Morales P, Pildes PS. A controlled trial of DEXamethasone to prevent bronchopulmonary dysplasia in surfactant-treated infants. *Pediatrics* 1996;98(2 Pt 1):204-10.
- Romagnoli 1999: Romagnoli C, Zecca E, Vento G, De Carolis MP, Papacci P, Tortorolo G. Early postnatal DEXamethasone for the prevention of chronic lung disease in high-risk preterm infants. *Intensive Care Medicine* 1999;25(7):717-21

- Sanders 1994: Sanders RJ, Cox C, Phelps DL, Sinkin RA. Two doses of early intravenous DEXamethasone for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in babies with respiratory distress syndrome. *Pediatric Research* 1994;36(1 Pt 1):122-8
- Shinwell 1996: Shinwell ES, Karplus M, Zmora E, Reich D, Rothschild A, Blazer S, et al. Failure of early postnatal DEXamethasone to prevent chronic lung disease in infants with respiratory distress syndrome. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 1996;74(1):F33-7.
- Sinkin 2000: Sinkin RA, Dweck HS, Horgan MJ, Gallaher KJ, Cox C, Maniscalco WM, et al. Early DEXamethasone - attempting to prevent chronic lung disease. *Pediatrics* 2000;105(3 Pt 1):542-8.
- Soll 2001: Soll RF, Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early postnatal DEXamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease. *Pediatric Research* 1999;45:226A.
- Stark 2001: Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Shankaran S, et al, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse effects of early DEXamethasone in extremely-low-birth-weight infants. *New England Journal of Medicine* 2001;344(2):95-101.
- Subhedar 1997: Subhedar NV, Ryan SW, Shaw NJ. Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxide and early DEXamethasone in high risk preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 1997;77(3):F185-90. [
- Suske 1996: Suske G, Oestreich K, Varnholt V, Lasch P, Kachel W. Influence of early postnatal DEXamethasone therapy on ventilator dependency in surfactant-substituted preterm infants. *Acta Paediatrica* 1996;85(6):713-8
- Tapia 1998: Tapia JL, Ramirez R, Cifuentes J, Fabres J, Hubner ME, Bancalari A, et al. The effect of early DEXamethasone administration on bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Journal of Pediatrics* 1998;132(1):48-52.
- Vento 2004: Vento G, Matassa PG, Zecca E, Tortorolo L, Martelli M, De Carolis MP, et al. Effect of DEXamethasone on tracheobronchial aspirate fluid cytology and pulmonary mechanics in preterm infants. *Pharmacology* 2004;71(3):113-9.
- Wang 1996: Wang JY, Yeh TF, Lin YC, Miyamura K, Holmskov U, Reid KB. Measurement of pulmonary status and surfactant protein levels during DEXamethasone treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Thorax* 1996;51(9):907-13.

- Watterberg 1999: Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999;104(6):1258-63.
- Watterberg 2004: Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114(6):1649-57.
- Yeh 1990: Yeh TF, Torre JA, Rastogi A, Anyebuno MA, Pildes RS. Early postnatal DEXamethasone therapy in premature infants with severe respiratory distress syndrome: a double-blind, controlled study. *Journal of Pediatrics* 1990;117(2 Pt 1):273-82.
- Yeh 1997: Yeh TF, Lin YJ, Hsieh WS, Lin HC, Lin CH, Chen JY, et al. Early postnatal DEXamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome: a multicenter clinical trial. *Pediatrics* 1997;100(4):E3.
- Shaffer 2019: Shaffer ML, Baud O, Lacaze-Masmonteil T, Peltoniemi OM, Bonsante F, Watterberg KL. *J Pediatr*. 2019;207:136-142.

CQ 502-2 EvUp CoSTR: ステロイドの後期投与

(EvUp: Evidence update; CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 502-2 EvUp CoSTR: ステロイドの後期投与	1
CoSTR title:	3
CoSTR authors:	3
Version & date:	3
CoSTR citation:	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical Question (CQ)	3
PICOST	3
既存の推奨:	4
今回の推奨	5
Evidence update CoSTR summary	5
既存の SR に関して	6
既存の SR の Citation	6
既存の SR のまとめ	6
既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ	8
既存の SR の PICOT	8
既存の SR の結果	9
今回の Update 追加論文に関して	9
Update のための文献検索式	9
検索データベース	10
検索期間・検索日	10
対象論文条件	10

文献スクリーニングの詳細	10
対象研究のまとめ	11
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	12
今回の解析において Doyle 2021 より除外する研究	12
Doyle 2021 に含まれる研究のうち今回統合の対象とした研究のまとめ	14
リスクバイアス評価	22
結果のまとめ	23
フォレストプロット: 全身ステロイド投与 vs. プラセボ	23
Grade EP table	27
全身ステロイド投与とプラセボの比較	27
今回の推奨の再掲	33
エビデンスから推奨へ	33
Summary of judgements	33
推奨へと至った考え方	34
Knowledge gap	37
参考文献リスト:	38

CoSTR title:

在胎 32 週未満の早産児,極低出生体重児に対する日齢 7 以降の全身ステロイド投与の有効性と安全性について

CoSTR authors:

荒木亮佑^{*}、坂井拓朗、篠原健、須賀健一、星野雄介、甲斐明彦、神澤孝洋、鈴江真史、西大介、小泉正人、本田勝亮

^{*}Corresponding author (責任著者)

Version & date:

2023 年 6 月 20 日更新

CoSTR citation:

日本語：荒木亮佑、坂井拓朗、篠原健、須賀健一、星野雄介、甲斐明彦、神澤孝洋、小泉正人、鈴江真史、西大介、本田勝亮. 早産児,極低出生体重児に対する日齢 7 以降の全身ステロイド投与の有効性と安全性について. 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ201. 2023 年 6 月.

英語：Ryosuke Araki, Takuro Sakai, Ken Shinohara, Kenichi Suga, Yusuke Hoshino, Akihiko Kai, Takahiro Kanzawa, Masato Koizumi, Masashi Suzue, Daisuke Nishi, Katsuaki Honda.

Efficacy and safety of early (7 $\geq$ days) systemic postnatal corticosteroid for preterm or very low birth weight infants. Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. JEBNeo CoSTR CQ201. June 2023.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (CQ)

人工呼吸などの呼吸補助を要する在胎 32 週未満の早産児に対して、生後 7 日以降のコルチコステロイドの全身投与は副作用や神経学的後遺症などのリスクを考慮にいれても予後改善に寄与するか？

PICOST

Population:

人工呼吸などの呼吸補助を要する日齢 7 以降の在胎 32 週未満または出生体重 1500g 未満の早産児

Intervention:

ハイドロコルチゾン (HDC)/ デキサメタゾン(DEX)の全身投与

Comparators:

プラセボまたは無治療

Outcomes:

死亡、死亡 or 慢性肺疾患、脳性麻痺、神経学的発達異常、慢性肺疾患、重症脳室内出血
重症消化管合併症、消化管穿孔、壊死性腸炎、在宅酸素療法

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

全ての無作為化比較試験 (RCT: randomized controlled trials)。

Cluster randomized trials, Cross-over trials, quasi-RCT は除外する。

言語は英語のみとする。

Definitions, other notes for PICOT:

人工呼吸器などの呼吸補助：人工呼吸及び非侵襲的陽圧呼吸補助(nasal high flow を含める・経鼻酸素は含めない)

慢性肺疾患（CLD）：修正 36 週時点での酸素投与または呼吸圧サポート

壊死性腸炎（NEC）：Bell の病期分類 $\geq 2a$

重症消化管合併症：消化管穿孔、壊死性腸炎

重症脳室内出血（sIVH）：Papille's 分類において Grade III or IV

神経発達障害（NDI）：脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害

脳性麻痺（CP）：GMFCS レベル III 以上

重症感染症：敗血症

既存の推奨:

消化管穿孔などの重篤な副作用や脳性麻痺・運動機能障害といった長期予後悪化の報告もある一方で、有効性についての根拠は十分とは言えない。そのため、使用は最重症例の rescue use に限定されるべきであり、予防的に投与することは奨められない。（新生児慢性肺疾患の診療指針（改訂 2 版））

今回の推奨

日齢 7 以降の在胎 32 週未満の早産児または極低出生体重児に対して、吸入酸素濃度や人工呼吸器設定が高い時などにハイドロコルチゾンやデキサメタゾンの投与を提案する。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

Evidence update CoSTR summary

早産児に対する全身ステロイド投与の有効性、安全性に関しては 2021 年に Doyle らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に収載された Systematic Review (SR) がある (Doyle 2021)。この SR では在胎週数の限定はなく、早産児を対象とした全身ステロイド投与の有効性、安全性の検討がなされており、全部で 1817 人が含まれる 23 本の RCT を対象としている。

解析の結果、出生後 7 日以降の全身ステロイド投与は死亡、CLD の発症を減少させることが報告されている。

今回、上記 SR の検索実施日（2020 年 9 月 25 日）以降の研究について、追加の文献検索を行った。同様の検索式を用いて検索し、基準に従ってスクリーニングを行ったところ、2 本の研究を解析の追加対象となった。さらに、全身ステロイドの投与を必要とする症例は、より重症度の高い症例が中心と考えられたため、在胎 32 週未満もしくは極低出生体重児を対象とした RCT に限定することとした。

その結果、既存の SR で用いられた 23 本のうち 4 本を除外し、2 本の新規研究を追加した 21 本の RCT でメタ解析を実施した。

アップデート並びに再解析の結果、ステロイドの全身投与で死亡、死亡または CLD、在宅酸素療法を減少させた。（死亡：N=18, 135/935 vs. 170/942, RR 0.79 [95%CI 0.64-0.96], 死亡または CLD N=13, 648/871 vs. 711/872, RR 0.91 [95%CI 0.87-0.96]、在宅酸素療法: N=5, 39/151 vs. 58/154, RR 0.68 [95%CI 0.49-0.94]）。

有害性を示唆するアウトカムとして脳性麻痺、神経学的発達異常などの長期予後にステロイドの全身投与による影響は認めなかった（脳性麻痺：N=15, 92/829 vs. 76/828, RR 1.20 [95%CI 0.90-1.60]、神経発達異常: N=10, 301/719 vs. 281/714, RR 1.07 [95%CI 0.95-1.20]）。その他の有害性を示唆するアウトカムはいずれも 5%有意水準の有意差は示されなかった。

これらの結果から、ステロイドの全身投与は有害性より有益性が高いと考えられ、上記推奨を作成した。しかし、これらの結果の解釈及び推奨作成には、今回の解析に含まれる研究のステロイド投与量や対象患者背景などが大きく影響していることに注意が必要である（「推奨へと至った考え方」に詳述）。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors. : Lex W Doyle, Jeanie L Cheong, Susanne Hay, Brett J Manley, Henry L Halliday.

Title. : Late (7 $\geq$ days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants.

Journal name. : Cochrane Database Syst Rev.

Year : 2021

Volume(Issue)/Pages. : 11(11)

(Doyle 2021)

既存の SR のまとめ

背景：早産児の多くは CLD に罹患し、その主な要因として肺での炎症が挙げられる。全身ステロイド投与は強力な抗炎症効果があり、CLD の治療として用いられてきた。しかし、有効性が有害性を十分に上回るかは明らかでない。

目的：CLD を伴う早産児に対して、日齢 7 以降に全身ステロイドを投与することの効果、有害性について検証する。

方法：Cochrane Neonatal の標準的な検索戦略を用いて、2020 年 9 月 25 日までの期間において MEDLINE (OVID) 、CENTRAL(CRS)の各データベースを検索した。クラスターランダム化試験、クロスオーバー試験、または準 RCT は対象としなかった。

CLD を伴う早産児に対して日齢 7 以降に全身ステロイド投与を行なった RCT を対象とした。

Cochrane の方法論に基づいてバイアスのリスクを評価し、死亡、CLD、死亡または CLD、抜管失敗、入院中の臨床転帰、長期神経学的予後を解析した。GRADE 基準を用いて各アウトカムのエビデンスの質を評価した。

結果：1817 人を含む 23 本の RCT が対象となった。全体のバイアスリスクは低いと判断した。

死亡に関してはステロイドの全身投与で減少した (N=21, 134/714 vs. 163/714, RR 0.81, [95%CI 0.66-0.99]; high-certainty evidence)。DEX、HDC のサブグループ解析ではいずれも影響は認めなかった (DEX:N=19, 86/502 vs. 95/491, RR 0.85, [95%CI 0.66-1.11]; high-certainty evidence, HDC: N=2, 48/212 vs. 68/223, RR 0.74, [95%CI 0.54-1.02]; high-certainty evidence)。

CLD はステロイドの全身投与で減少した (N=14, 263/498 vs. 291/490, RR 0.89, [95%CI 0.80-0.99]; moderate-certainty evidence)。DEX では同様の結果であったが (N=12, 143/286 vs.

176/267, RR 0.76, [95%CI 0.66-0.87]; moderate-certainty evidence)、HDC では CLD を減少させなかった(N=2, 120/212 vs. 115/223, RR 1.10, [95%CI 0.92-1.31]; high-certainty evidence)。

死亡または CLD はステロイドの全身投与で減少した (N=14, 326/498 vs. 378/490, RR 0.85, [95%CI 0.79-0.92]; moderate-certainty evidence)。DEX では同様の結果であったが (N=12, 170/286 vs. 210/267, RR 0.75, [95%CI 0.67-0.84]; moderate-certainty evidence)、HDC では死亡または CLD を減少させなかった(N=2, 156/212 vs. 168/223, RR 0.98, [95%CI 0.88-1.09]; high-certainty evidence)。

CP、死亡または CP はステロイドの全身投与による影響を認めなかった (CP: N=17, 70/644 vs. 60/646, RR 1.17, [95%CI 0.84-1.61]; high-certainty evidence, 死亡または CP: N=17, 190/644 vs. 209/646, RR 0.90, [95%CI 0.76-1.06]; high-certainty evidence)。いずれも DEX と HDC での効果の違いは認めなかった。

解析に含まれる対象者の多くが気管内挿管および人工呼吸管理を受けているため、今回の解析結果を CPAP やネーザルハイフローを用いている非挿管患者に当てはめることはできない。

結論：日齢 7 以降の出生後早期に全身ステロイドを投与すると、CP を増加させることなく、死亡、CLD、死亡または CLD を減少させる。しかし、方法論として長期予後に関する評価は限定的であり、長期予後を評価するためにはいずれの研究も検出力が不十分である。今回の結果から人工呼吸管理から離脱できない症例に対して、ステロイドの全身投与を支持する。人工呼吸を行っていない症例での効果は明らかでない。乳児期には評価ができないような高次機能の評価をはじめとした長期予後が重要である。長期予後を主要評価項目とした早期全身ステロイド投与に関する RCT の蓄積が望まれる。

既存の SR の AMSTAR 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	Yes
2	方法の明示	Partial Yes
3	選択基準	Yes
4	網羅的文献検索	Partial Yes
5	研究選択	Yes
6	データ抽出	Yes
7	除外研究	Yes
8	研究の詳細の記述	Partial Yes
9	ここの研究のバイアスリスク評価 RCT	Partial Yes
10	資金源	Yes
11	メタ分析手法 RCT	Yes
12	メタ分析バイアスリスク評価	Yes
13	結果解釈バイアスリスク考慮	Yes
14	異質性	Yes
15	出版バイアス	Yes
16	利益相反	Yes

AMSTAR 2 では重要項目 7 項目を含め全てに置いて「No」の結果はなかった。

既存の SR の PICOT

Population:

慢性肺疾患を伴う早産児

Intervention:

出生後 7 日以降の全身ステロイド投与。

Comparators:

プラセボ or 無治療

Outcomes:

主要アウトカム：

- ・ 死亡 (日齢 28、修正 36 週、退院時、直近)
- ・ CLD (日齢 28、修正 36 週、生存児における修正 36 週)
- ・ 死亡 または CLD (日齢 28、修正 36 週)

- ・長期予後 (視力障害、難聴、脳性麻痺、主要神経発達異常)

副次アウトカム

- ・抜管失敗
- ・HDC、DEX のレスキュー投与
- ・在宅酸素療法の有無
- ・NICU 入院中の合併症 (感染、高血糖、高血圧、気胸、動脈管開存症、重度脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔、重症未熟児網膜症)
- ・小児期の呼吸機能、血圧、成長

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化比較試験 (クラスターランダム化試験、クロスオーバー試験、または準 RCT は除く)。
言語は英語のみ。

文献検索期間・検索日

対象データベース：MEDLINE (OVID)、CENTRAL

検索日：2020 年 9 月 25 日

既存の SR の結果

今回の EvUp sheet では、本 SR の結果のうち在胎 32 週未満もしくは極低出生体重児を対象とした研究に限定した上で解析を行い、まとめて結果を提示する。

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

1. exp Adrenal Cortex Hormone / 2. exp Steroids / 3. exp Glucocorticoids / 4. (adrenal cortex hormone* or DEXamethasone or betamethasone or hydrocortisone or steroid or corticosteroid* or prednisolone or methylprednisolone or glucocorticoid*).mp.
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. exp infant, newborn/ 7. (newborn* or new born or new borns or newly born or baby* or babies or premature or prematurity or pre term or low birth weight or low birthweight or VLBW or LBW or infant or infant or infant's or infantile or infancy or neonat*).ti,ab.
8. 6 or 7
9. randomized controlled trial.pt. / 10.controlled clinical trial.pt. / 11.randomized.ab.
- 12.placebo.ab. / 13.drug therapy.fs. / 14.randomly.ab. / 15.trial.ab. / 16.groups.ab.

17.or/9-16 / 18.exp animals/not humans.sh.

19.17 not 18 / 20.8 and 19

21.randomi?ed.ti,ab. / 22.randomly.ti,ab. / 23.trial.ti,ab. / 24.groups.ti,ab. / 25.((single or double* or tripl* or terb*) and (blind* or mask*)).ti,ab. / 26.placebo*.ti,ab.

27.or/21-26 / 28.7 and 27

29.Limit 28 to yr="2021-current"

30.20 or 29 / 31.5 and 30

32.limit 31 to yr="2020-current"

検索データベース

OVID - MEDLINE

検索期間・検索日

2020 年 9 月 1 日 - 2022 年 9 月 17 日

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数 : 1701 論文

1 次スクリーニング結果 : 6 論文

2 次スクリーニング結果 : 2 本の論文を解析に追加した。

対象研究のまとめ

研究 ID (Author / year)	セッティング	対象者	対象者数 介入/対照	介入 / コントロール	アウトカム毎の結果	結果まとめ
Halbemeijer / 2021	Multicenter RCT in Netherlands and Belgium.	GA<30w BW<1250g 日齢 7-14 で MV を要する児	371 181 / 190	HDC 22 日間で 72.5mg/kg / プラセボ	CP RR 1.18, 95%CI 0.47-2.99	Onland 2019 の長期予後報告。脳性 麻痺に影響は認めなかった。
Watterberg / 2022	Multicenter RCT in USA	GA<30w 日齢 14-28 で MV を要した or その時点で 7 日間以上 MV を要した児	800 400 / 400	HDC 4mg/kg/day 2 日間 + 2mg/kg/day 3 日間 + 1mg/kg/day 3 日間 + 0.5mg/kg/day 2 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.88, 95%CI 0.57-1.36 死亡 or BPD RR 0.96, 95%CI 0.91-1.02 BPD RR 0.98, 95%CI 0.92-1.06 CP RR 1.24, 95%CI 0.80-1.91	死亡/BPD に有意な効果は見られな かった。 CP などの長期的な影響についても有 意な影響は認めず。

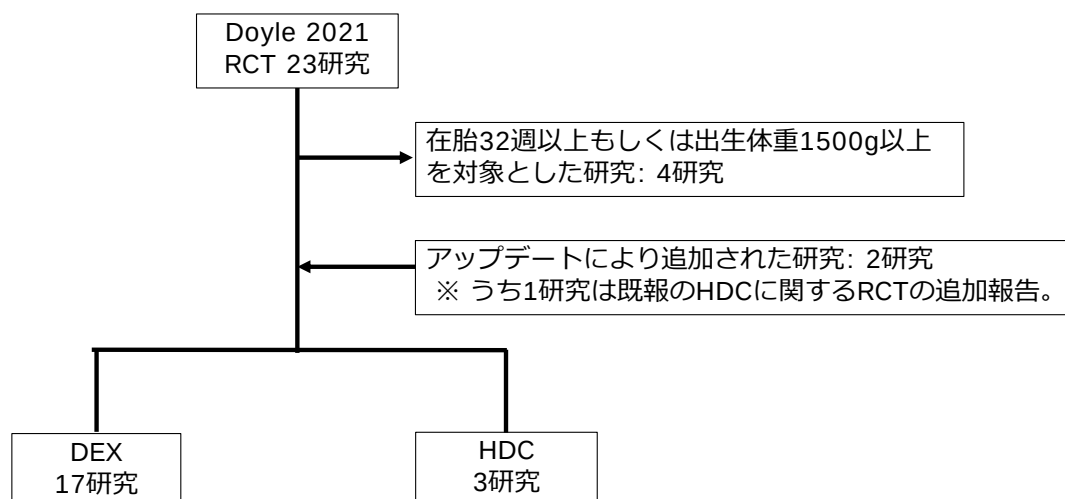
RCT: Randomized controlled trial, GA: Gestational age, BW: Birth weight, MV: Mechanical ventilation, DEX: Dexamethasone, CLD: Chronic lung disease, RR: Relative risk, CI: Confidence interval, HDC: Hydrocortisone, CP: Cerebral palsy.

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

Doyle 2021 の対象研究のうち、在胎週数・出生体重に関して基準を満たさなかった 4 論文を除外し、上記 2 論文（うち 1 研究は既報の HDC に関する RCT の追加報告）を追加して結果を統合した。Doyle 2021 と同様にステロイドの種類（DEX / HDC）でサブグループ解析を行なった。

今回の解析において Doyle 2021 より除外する研究

論文	除外理由
CDTG 1991	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Harkavy 1989	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Romagnoli 1997	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Scott 1997	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため



Doyle 2021 に含まれる研究のうち今回統合の対象とした研究のまとめ

研究 ID (Author / year)	セッティング	対象者	対象者数 介入/対照	介入 / コントロール	アウトカム毎の結果	結果まとめ
Ariagno / 1987	Single center RCT in USA	GA<34w BW<1501g 生後 3 週で MV から離脱できて いない児	34 17 / 17	DEX 1mg/kg/day 4 日間 + 0.5mg/kg/day 6 日間 or 1mg/kg/day 3 日間 + 0.5mg/kg/day 4 日間 / プラセボ	死亡 RR 1.00, 95%CI 0.35, 2.83 CP RR 0.33, 95%CI 0.04-2.89	死亡、CP に関して有意な影響は認め ず。
Avery / 1985	Single center RCT in USA	BW<1500g 生後 2-6 週で RDS を伴う児	16 8 / 8	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.3mg/kg/day 3 日間 +3 日毎 に 10%ずつ減量 / 無治療	死亡 RR 1.50, 95%CI 0.34-6.70	死亡に有意な影響は認めず。薬剤投与 による有害事象も有意な影響はなし。
Bronzanski / 1995	Single center RCT in USA	BW<1501g 日齢 7 時点で MV を要する児	78 39 / 39	DEX 0.25mg/kg/day 2 日間 10 日毎に修正 36 週まで もし くは 酸素が必要なくなるまで / プラセボ	死亡 RR 0.44, 95%CI 0.15-1.32 死亡 or CLD RR 0.69, 95%CI 0.50-0.94 CLD RR 0.87, 95%CI 0.58-1.30 CP RR 1.25, 95%CI 0.36-4.31 NEC RR 1.00, 95%CI 0.35-2.83.	DEX 投与群で死亡 or CLD を有意に低 下させた。 DEX 投与群で治療を要する高血糖が増 加した。 CP などの神経学的異常に有意差は認め なかった。

Cummings / 1989	Single center RCT in USA	GA<31w BW<1251g 生後 2 週で MV（酸素 30%以上）を要 した児	36 18 / 18	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.3mg/kg/day 3 日間 + 10%ずつ 3 日毎に 0.1mg/kg/day まで減量 + 0.1mg/kg/day 2 日毎に 7 日間 or 0.5mg/kg/day 3 日間 + 50%ずつ 3 日毎 0.06mg/kg/day まで減量し 3 日間 + 0.06mg/kg/day 2 日毎に 7 日 間 / プラセボ	死亡 RR 0.59, 95% CI 0.27-1.29 死亡 or CLD RR 0.66, 95%CI 0.48-0.91 CLD RR 0.88, 95%CI 0.09-8.72	DEX 投与群で死亡 or CLD を有意に低 下させた。 CP などの神経学的異常に有意差は認め なかった。
Doyle / 2006	Multicenter RCT in Australia	GA<28w or BW<1000g 日齢 7 以降も MV を要する児	70 35/ 25	DEX 0.15mg/kg/day 3 日間 + 0.1mg/kg/day 3 日間 + 0.05mg/kg/day 2 日間 + 0.02mg/kg/day 2 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.57, 95%CI 0.18-1.78 死亡 or CLD RR 0.94, 95%CI 0.79-1.11 CLD RR 0.97, 95%CI 0.77-1.21 CP RR 0.67, 95%CI 0.21-2.16	死亡や CLD に有意な効果は見られな かった。その他合併症についても有意な 影響は認めず。
Durand / 1995	Single center RCT in USA	GA24-32w,BW 501-1500g 日齢 7-14 で酸素 30%以上の MV を要する児	43 23 /20	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.25mg/kg/day 3 日間 + 0.1mg/kg/day 1 日 / プラセボ	死亡 RR 0.43, 95%CI 0.09-2.13 死亡 or CLD RR 0.32, 95%CI 0.12-0.84 CLD RR 0.22, 95%CI 0.05-0.91	DEX 投与群で死亡 or CLD、CLD を有 意に低下させた。 薬剤投与に伴う有害事象に有意な影響 なし。CP に有意な影響認め。.

					NEC RR 0.29, 95%CI 0.01-6.78 CP RR 0.87, 95%CI 0.13-5.62	
Kari / 1993	Multicenter RCT In Finland	GA>23w, BW<1501g 日齢 10 で MV を要する児	41 17 / 24	DEX 0.5mg/kg/day 7 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.47, 95%CI 0.05-4.15 CP RR 1.64, 95%CI 0.33-8.03	死亡、CP に関して有意な影響は認めず。
Kazzi / 1990	Single center RCT in USA	BW<1500g 生後 3-4 週で酸素 34%以上の MV を要する児	23 12 / 11	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.4mg/kg/day 2 日間 + 0.25mg/kg/day 2 日間 + 0.02mg/kg/day 2 日間 + HDC 8mg/kg/day 2 日間 + 4mg/kg/day 2 日間 + 2mg/kg/day 2 日間 + 1mg/kg/day 2 日間 + 0.5mg/kg/day 2 日間 / プラセボ	死亡 RR 4.62, 95%CI 0.25-86.7	死亡/CLD に有意な効果は認めず。 その他入院中合併症も有意な影響は認めず。
Kothadia / 1999	Single center RCT in USA	BW<1501g 日齢 15-25 で酸素 30%以上の MV を要する児	118 57 / 61	DEX 0.25mg/kg/day 3 日間 + 0.15mg/kg/day 3 日間 + 10%ずつ 0.1mg/kg/day まで 3 日毎に減量 + 0.1mg/kg/day を 42 日目まで/ プラセボ	死亡 RR 0.47, 95%CI 0.21-1.05 死亡 or CLD RR 0.73, 95%CI 0.58-0.93 CLD RR 0.76, 95%CI 0.58-1.00 CP RR 3.48, 95%CI 1.20-10.05	DEX 投与群で死亡 or CLD、CLD を有意に低下させた。 DEX 投与群で CP を有意に増加させた。

Kovacs / 1998	Single center RCT in Canada	GA<30w,BW<1501g MVを要する児	60 30 / 30	DEX 0.25mg/kg/day 3日間 + ブデソニド 500µg 吸入 18日間 / プラセボ	死亡 RR 1.60, 95%CI 0.59-4.33 死亡 or CLD RR 0.95, 95%CI 0.64-1.41 CLD RR 0.71, 95%CI 0.38-1.35 sIVH RR 1.33, 95%CI 0.33-5.45 CP RR 1.00, 95%CI 0.07-15.26	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった。その他合併症についても有意な影響は認めず。
Noble-Jamieson / 1989	Single center RCT in England	生後 4 週で酸素 30%以上の MV を要した児	18 9 / 9	DEX 0.5mg/kg/day 7 日間 + 0.25mg/kg/day 7 日間+ 0.1mg/kg/dose 7 日間 + / プラセボ		DEX 投与群で治療開始後 1 週間で MV 離脱例が増加。
Ohlsson / 1992	Single center RCT in Canada	BW<1501g 日齢 21-25 に酸素 30%以上で の MV を要した児	25 12 / 13	DEX 1.0mg/kg/day 3 日間 + 0.5mg/kg/day 3 日間+ 0.25mg/kg/dose 3 日間 + 0.125mg/kg/dose 3 日間 / プラセボ	死亡 RR 3.23, 95%CI 0.14-72.46 死亡 or CLD RR 0.84, 95%CI 0.46-1.54 CLD RR 0.84, 95%CI 0.46-1.54 CP RR 0.36, 95%CI 0.04-3.02	死亡・CLD に有意な効果は見られなかった。その他合併症についても有意な影響は認めず。
Onland / 2019	Multicenter RCT in Netherlands and Belgium.	GA<30w BW<1250g 日齢 7-14 で MV を要する児	371 181 / 190	HDC 22 日間で 72.5mg/kg / プラセボ	死亡 RR 0.73, 95%CI 0.51-1.04 死亡 or CLD RR 0.96, 95%CI 0.85-1.09 CLD	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった。DEX 投与群で高血糖が有意に増加した。CP に有意な影響は認めず。

					RR 1.10, 95%CI 0.91-1.34 NEC RR 0.80, 95%CI 0.41-1.55 消化管穿孔 RR 0.47, 95%CI 0.15-1.49 CP RR 1.18, 95%CI 0.47-2.99	
Papile / 1998	Multicenter RCT In USA	BW 501-1250g 日齢 14 で MV を要 し, respiratory index score 2.4 以上を要する児	371 182 / 189	DEX 0.5mg/kg/day 5 日間 + 0.3mg/kg/day 3 日間 + 0.14mg/kg/dose 3 日間 + 0.06mg/kg/dose 3 日間 / プラセボ		DEX 投与群で日齢 28 における死亡 or 酸素需要を低下させた。
Parikih / 2013	Single center RCT in USA	BW <1001g 日齢 10-21 で人工換気を 要し Respiratory inDEX score が 2 以上の児	64 31/ 33	HDC 3mg/kg/day 4 日間 + 2mg/kg/day 2 日間 + 1mg/kg/dose 1 日 / プラセボ	死亡 RR 0.80, 95%CI 0.39, 1.63 死亡 or BPD RR 1.06, 95%CI 0.89-1.28 BPD RR 1.06, 95%CI 0.73-1.56 NEC RR 0.80, 95%CI 0.41-1.55 消化管穿孔 RR 0.47, 95%CI 0.15-1.49 CP RR 3.19, 95%CI 0.35-29.1	死亡/BPD に有意な効果は見られなかつた。 CP への有意な影響も認めず。
Vento / 2004	Single center RCT in Italy	GA<33w BW<1251g 日齢 10 で酸素を要する児	20 10 / 10	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.25mg/kg/day 3 日間 + 0.125mg/kg/day 1 日	死亡 RR 1.00, 95%CI 0.07-13.87 CP	死亡/CLD に有意な効果は見られなかつた。 CP などの長期的な影響についても 有意なものは認めず。

				/ 無治療	RR 0.67, 95%CI 0.14-3.17	
Vincer / 1998	Single center RCT in Canada	BW <1500g 日齢 28 で MV を要する児	20 10 / 10	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.3mg/kg/day 3 日間 + / プラセボ	死亡 RR 1.64, 95%CI 0.18-15.26 死亡 or CLD RR 0.92, 95%CI 0.71-1.19 CLD RR 0.82, 95%CI 0.53-1.26 CP RR 1.64, 95%CI 0.38-6.98	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった。CP を含む神経学的異常に有意な影響認めず。
Walther / 2003	Single center RCT in USA	GA 24-32w BW >599g 日齢 7-14 で酸素 30%以上の MV を要する児	36 19 / 17	DEX 0.2mg/kg/day 4 日間 + 0.15mg/kg/day 4 日間 + 0.1mg/kg/day 4 日間 + 0.05mg/kg/day 2 日間 / プラセボ	死亡 RR 1.12, 95%CI 0.18-7.09 死亡 or CLD RR 0.67, 95%CI 0.31-1.45 CLD RR 0.56, 95%CI 0.20-1.53 CP RR 0.37, 95%CI 0.04-3.25	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった。入院中の合併症についても有意な影響は認めず。CP などの長期的な影響についても有意な影響は認めず。
Yates / 2019	Single center RCT In England	GA <30w 日齢 10-24 で酸素 30%以上 PEEP4 以上の MV を要する児	22 12 / 10	DEX 0.05mg/kg/day 10 日間 + 0.05mg/kg/day を 2 日毎に 3 回 / プラセボ	死亡 RR 1.67, 95%CI 0.18-15.80 死亡 or BPD RR 1.00, 95%CI 0.84-1.18 BPD RR 0.93, 95%CI 0.67-1.28 sIVH RR 2.75, 95%CI 0.12-60.7 NEC RR 0.28, 95%CI 0.01-6.25	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった。CP などの長期的な影響についても有意な影響は認めず。

Watterberg / 2022	Multicenter RCT in USA	GA<30w 日齢 14-28 で MV を要した or その時点で 7 日間以上 MV を要 した児	800 400 / 400	HDC 4mg/kg/day 2 日間 + 2mg/kg/day 3 日間 + 1mg/kg/day 3 日間 + 0.5mg/kg/day 2 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.88, 95%CI 0.57-1.36 死亡 or BPD RR 0.96, 95%CI 0.91-1.02 BPD RR 0.98, 95%CI 0.92-1.06 CP RR 1.24, 95%CI 0.80-1.91	死亡/BPD に有意な効果は見られな かった。 CP などの長期的な影響についても有意 な影響は認めず。

RCT: Randomized controlled trial, GA: Gestational age, BW: Birth weight, MV: Mechanical ventilation, DEX: Dexamethasone, CLD: chronic lung disease, RR: Relative risk, CI: Confidence interval, RDS: Respiratory distress syndrome, HDC: Hydrocortisone, CP: Cerebral palsy, sIVH: severe intraventricular hemorrhage, NEC: Necrotizing enterocolitis.

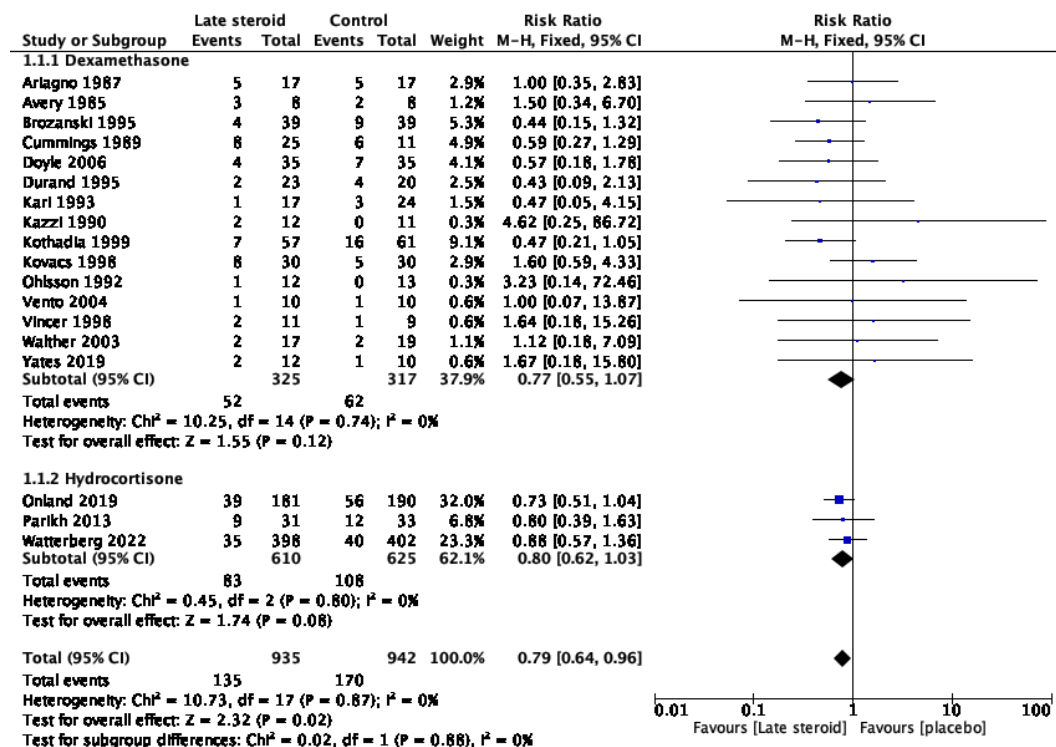
Author	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ariagno 1987	+	+	+	+	+	?	+
Avery 1985	?	+	+	+	+	+	+
Brozanski 1995	+	+	+	+	+	+	+
CDTG 1991	+	+	+	+	+	?	+
Cummings 1989	+	+	+	+	+	?	+
Doyle 2006	+	+	+	+	+	?	?
Durand 1995	?	+	+	+	+	?	+
Harkavy 1989	+	+	+	+	+	?	+
Kari 1993	?	+	+	+	+	?	+
Kazzi 1990	+	+	+	+	+	?	+
Kothadia 1999	+	+	+	+	+	?	+
Kovacs 1998	+	+	+	+	+	?	+
Noble-Jamieson 1989	?	?	+	+	+	?	+
Ohlsson 1992	?	?	+	+	+	?	+
Onland 2019	+	+	+	+	+	+	+
Papile 1998	+	+	+	+	+	+	+
Parikh 2013	?	+	+	+	+	+	+
Romagnoli 1997	?	+	+	+	+	+	+
Scott 1997	?	+	+	+	+	+	+
Vento 2004	?	?	?	?	?	?	+
Vincer 1998	?	+	?	+	+	?	+
Walther 2003	+	+	+	+	+	+	+
Yates 2019	+	+	+	+	+	+	+
Wattenberg 2022	+	+	+	+	+	+	+

結果のまとめ

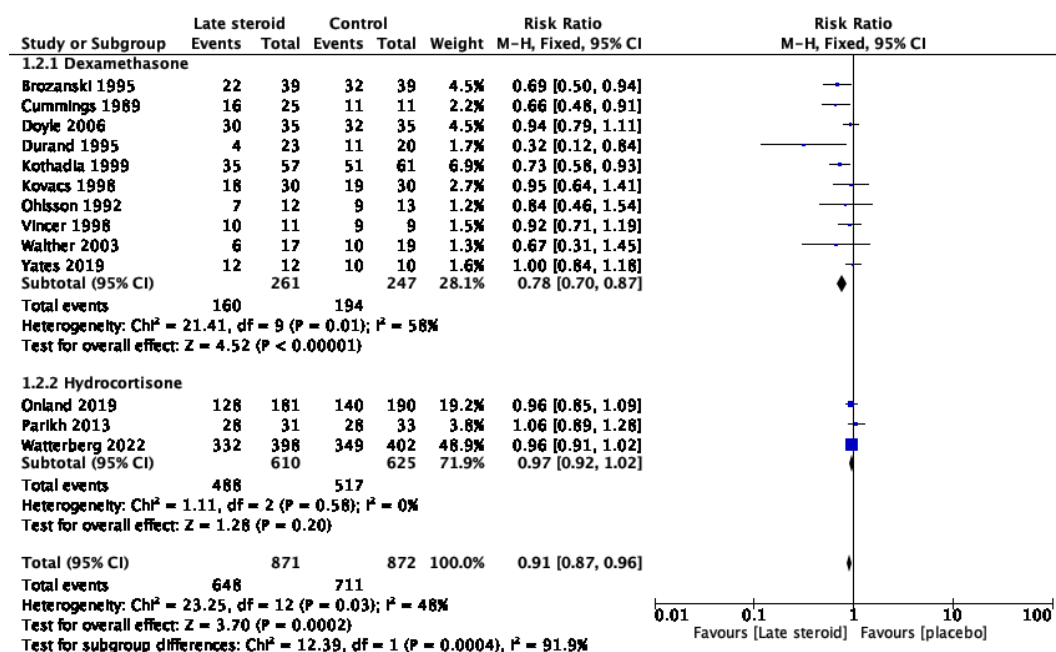
フォレストプロット: 全身ステロイド投与 vs. プラセボ

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

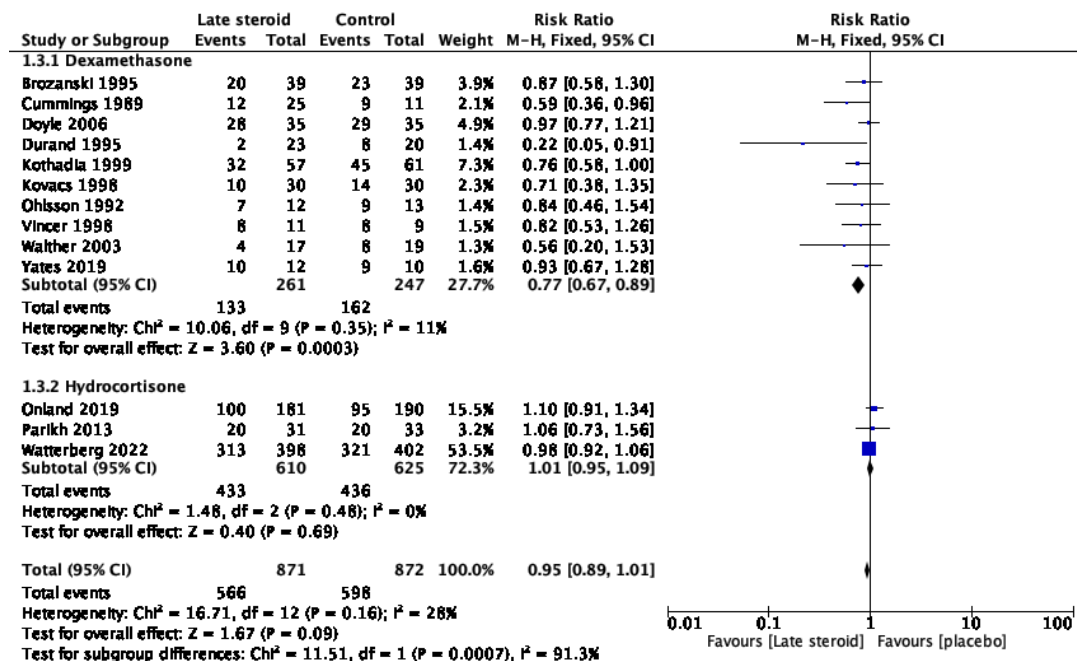
死亡



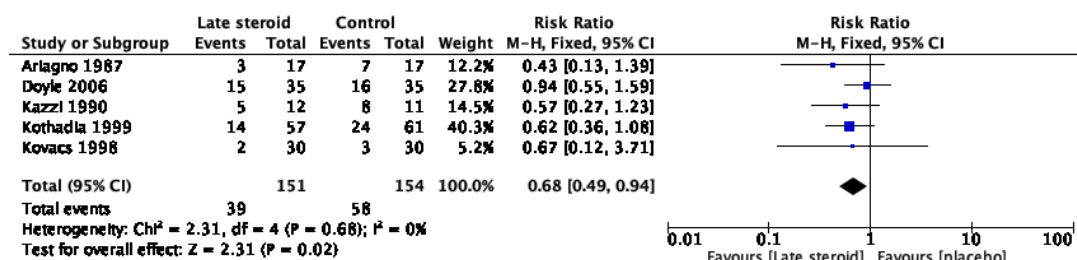
死亡 or CLD



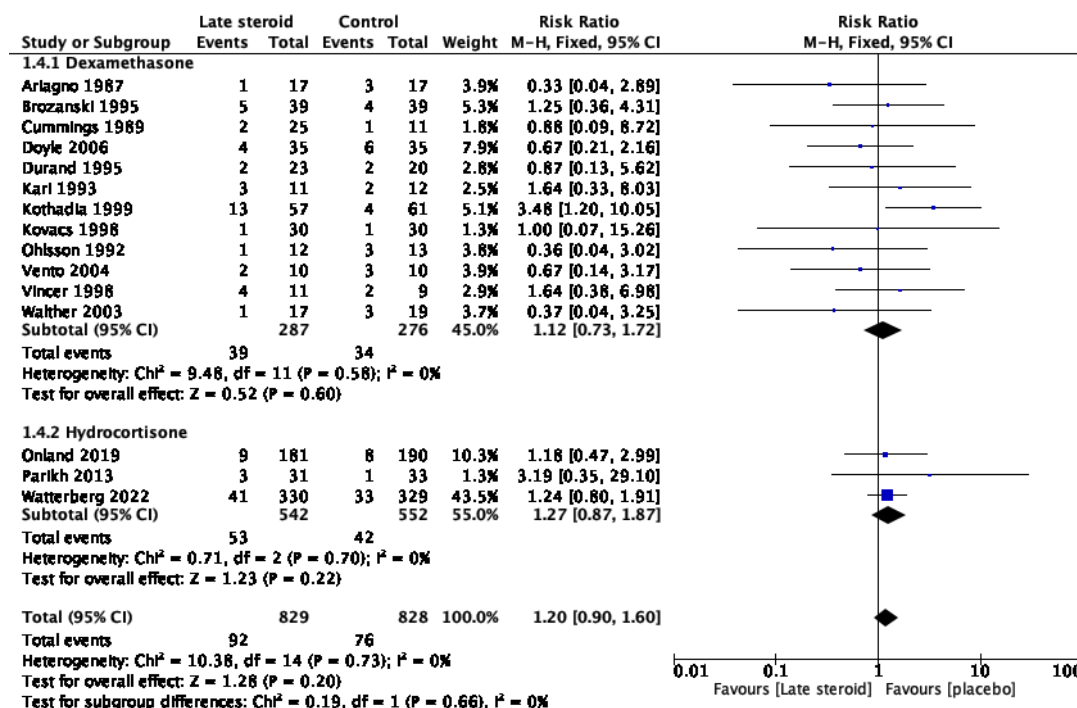
CLD



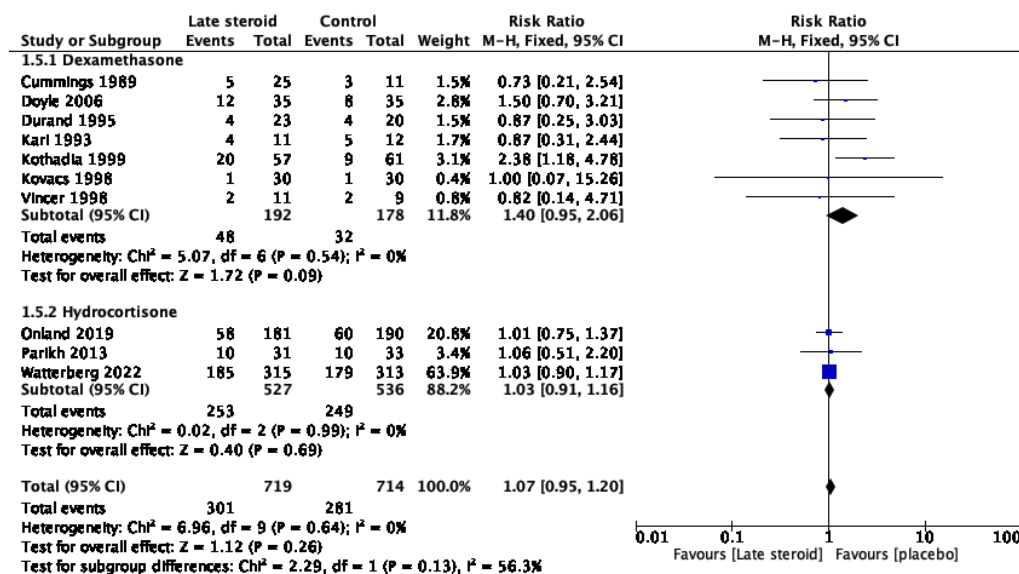
在宅酸素療法



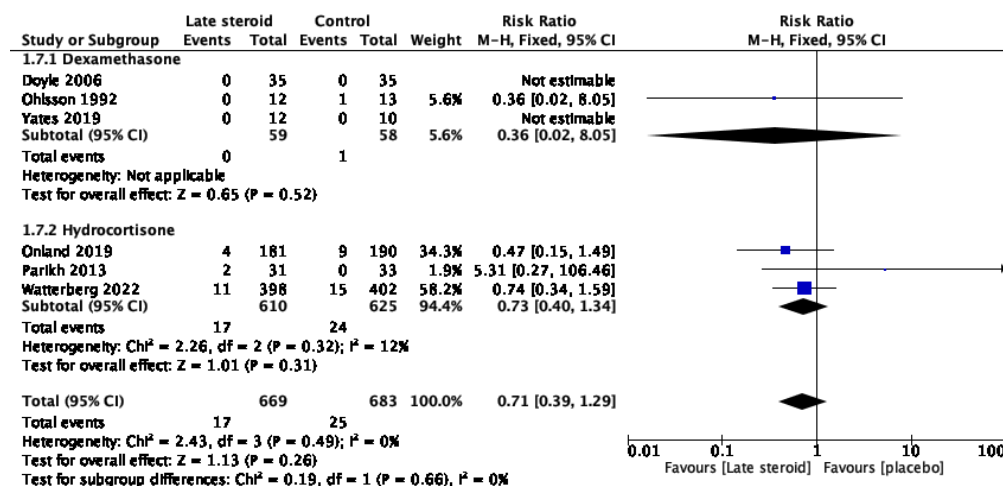
CP



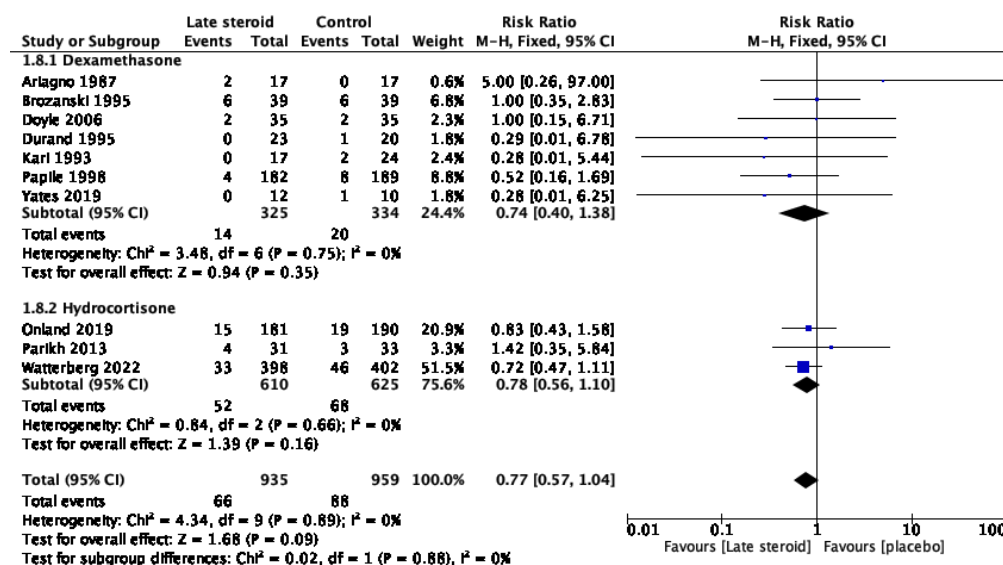
神經発達異常



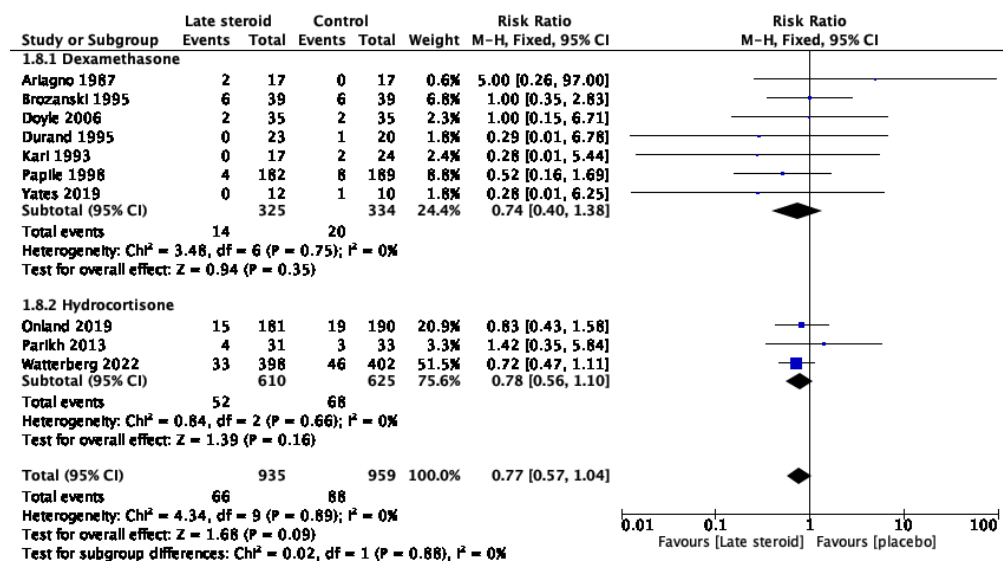
消化管穿孔



壊死性腸炎



重症消化管合併症



Grade EP table

全身ステロイド投与とプラセボの比較

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95 % CI)	絶対 (95 % CI)		
死亡												
18	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	深刻でない	なし	135/935 (14.4%)	170/942 (18.0%)	RR 0.79 (0.64 to 0.96)	RD -0.04 (-0.07 to -0.01)	⊕⊕⊕○ 中	重大
死亡 – Dexamethasone												
15	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	深刻 ^a	なし	52/325 (16.0%)	62/317 (19.6%)	RR 0.77 (0.55 to 1.07)	RR -0.05 (-0.10 to 0.01)	⊕⊕○○ 低	重大
死亡 – Hydrocortisone												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	深刻 ^a	なし	83/610 (13.6%)	108/625 (17.3%)	RR 0.80 (0.62 to 1.03)	RD -0.04 (-0.07 to 0.00)	⊕⊕○○ 低	重大
死亡 or CLD												
13	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	出版バイアス が強く示唆 ^c	648/871 (74.4%)	711/872 (81.5%)	RR 0.91 (0.87 to 0.96)	RD -0.07 (-0.11 to -0.03)	⊕⊕○○ 低	重大
死亡 or CLD - Dexamethasone												
10	RCT	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	出版バイアス が強く示唆 ^c	160/261 (61.3%)	194/247 (78.5%)	RR 0.78 (0.70 to 0.87)	RD -0.18 (-0.25 to-0.11)	⊕○○○ 非常に低	重大

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡 or CLD - Hydrocortisone

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	488/610 (80.0%)	517/625 (82.7%)	RR 0.97 (0.92 to 1.02)	RD -0.03 (-0.07 to 0.01)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

CLD

13	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	出版バイアス が強く示唆 ^c	566/871 (65.0%)	598/872 (68.6%)	RR 0.95 (0.89 to 1.01)	RD -0.04 (-0.08 to 0.01)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CLD - Dexamethasone

10	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	深刻でない	出版バイアス が強く示唆 ^c	133/261 (51.0%)	162/247 (65.6%)	RR 0.77 (0.67 to 0.89)	RD -0.15 (-0.23 to -0.07)	⊕⊕○○ 低	重大

CLD - Hydrocortisone

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	433/610 (71.0%)	436/625 (69.8%)	RR 1.01 (0.95 to 1.09)	RD 0.01 (-0.08 to 0.01)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

脳性麻痺

15	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	92/829 (11.1%)	76/828 (9.2%)	RR 1.2 (0.9 to 1.6)	RD 0.02 (-0.01 to 0.05)	⊕⊕⊕○ 中	重大

脳性麻痺 - Dexamethasone

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
12	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	39/287 (13.6%)	34/276 (12.3%)	RR 1.12 (0.73 to 1.72)	RD 0.01 (-0.04 to 0.07)	⊕⊕○○ 低	重大

脳性麻痺 - Hydrocortisone

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	53/542 (9.8%)	42/552 (7.6%)	RR 1.27 (0.87 to 1.87)	RD 0.02 (-0.01 to 0.05)	⊕⊕⊕○ 中	重大

神経発達異常

10	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	301/719 (41.9%)	281/714 (39.4%)	RR 1.07 (0.95 to 1.20)	RD 0.03 (-0.02 to 0.08)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

神経発達異常- Dexamethasone

7	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	48/192 (25.0%)	32/178 (18.0%)	RR 1.40 (0.95 to 2.06)	RD 0.07 (-0.01 to 0.16)	⊕⊕⊕○ 中	重大

神経発達異常- Hydrocortisone

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	253/527 (48.0%)	249/536 (46.5%)	RR 1.03 (0.91 to 1.16)	RD 0.01 (-0.05 to 0.07)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

重症消化管合併症

4	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	27/259 (10.4%)	34/268 (12.7%)	RR 0.83 (0.52 to 1.33)	RD -0.02 (-0.08 to 0.03)	⊕⊕○○ 低	重大

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

重症消化管合併症- Dexamethasone

2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	2/47 (4.3%)	3/45 (6.7%)	RR 0.68 (0.14 to 3.22)	RD -0.02 (-0.13 to 0.08)	⊕⊕○○ 低	重大

重症消化管合併症- Hydrocortisone

2	RCT	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	25/212 (11.8%)	31/223 (13.9%)	RR 0.85 (0.52 to 1.39)	RD -0.02 (-0.08 to 0.04)	⊕○○○ 非常に低	重大

消化管穿孔

6	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	17/669 (2.5%)	25/683 (3.7%)	RR 0.71 (0.39 to 1.29)	RD -0.01 (-0.03 to 0.01)	⊕⊕○○ 低	重大

消化管穿孔- Dexamethasone

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	0/59 (0.0%)	1/58 (1.7%)	RR 0.36 (0.02 to 8.05)	RD -0.02 (-0.08 to 0.05)	⊕⊕○○ 低	重大

消化管穿孔- Hydrocortisone

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	17/610 (2.8%)	24/625 (3.8%)	RR 0.73 (0.40 to 1.34)	RD -0.01 (-0.03 to 0.01)	⊕⊕○○ 低	重大

壊死性腸炎

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95 % CI)	絶対 (95 % CI)		
10	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	66/935 (7.1%)	88/959 (9.2%)	RR 0.77 (0.57 to 1.04)	RD -0.02 (-0.05 to 0.00)	⊕⊕⊕○ 中	重大

壊死性腸炎- Dexamethasone

7	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	14/325 (4.3%)	20/334 (6.0%)	RR 0.74 (0.40 to 1.38)	RD -0.02 (-0.05 to 0.02)	⊕⊕○○ 低	重大

壊死性腸炎- Hydrocortisone

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	52/610 (8.5%)	68/625 (10.9%)	RR 0.78 (0.56 to 1.10)	RD -0.02 (-0.06 to 0.01)	⊕⊕⊕○ 中	重大

在宅酸素療法

5	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	深刻でない	なし	39/151 (25.8%)	58/154 (37.7%)	RR 0.68 (0.49 to 0.94)	RD -0.12 (-0.22 to -0.02)	⊕⊕⊕○ 中	重大

RCT: randomized controlled trial; CI: confidence interval; RR: risk ratio; RD: risk difference.

説明

- a. 95%信頼区間が広く,有益・有害どちらの可能性も示唆するため.
- b. 95%信頼区間が広く,有益・無益いずれの可能性もあるため.
- c. 95%信頼区間が広く,有害・無益いずれの可能性もあるため.
- d. 12 40%以上

今回の推奨の再掲

日齢 7 以降の在胎 32 週未満の早産児または極低出生体重児に対して、吸入酸素濃度や人工呼吸器設定が高い時などにハイドロコルチゾンやデキサメタゾンの投与を提案する。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	JUDGEMENT						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増()える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨へと至った考え方

■推奨へと至った考え方の重要な点

- ・全身ステロイドにより、死亡、死亡 or CLD、CLD、在宅酸素療法を減少させた。
- ・全身ステロイド投与による脳性麻痺、神経学的発達異常への効果、影響は認めなかったが、精確性が低く投与によって増加する懸念が残る。
- ・有益性に関して HDC と DEX でサブグループ間の差を認めた。
DEX でのみ、死亡 or CLD、CLD が減少した。以下に詳述する DEX の投与量の変遷や、HDC の短期的な呼吸への効果を考慮して、薬剤の選択及び投与量に関する推奨は作成していない。
- ・FiO₂ >0.29 を対象とした研究のみの解析で、有害なアウトカムを増やすことなく、有益性がより強く得られる可能性が示された。呼吸器設定が高い時や軽減できない時の方が、より高い有効性が得られる可能性がある。

以下に上記の詳細を記載する。

■既存の SR と今回実施したメタ解析の違い

既存の SR は CLD のリスクのある早産児を対象としているが、国内で CLD に対して HDC、DEX を使用する対象の多くは在胎 32 週未満もしくは極低出生体重児になると考えられる。そのため、今回は update の上、対象となる研究の絞り込みを行っている。しかし、重大なアウトカムにおける効果、影響に関して既存の SR と明らかな違いは認めなかった。

■全体の解析

全身ステロイド投与により死亡、死亡 or CLD、CLD、在宅酸素療法を減少させた。

死亡についてはエビデンスの確実性も中等度であり、有益性は高いと考える。

全身ステロイド投与により脳性麻痺、神経学的発達異常に明らかな効果、影響を認めなかった。

ただし、精確性が低いことから今後の研究の集積によって結果が変化する可能性がある。

これらの有益性と有害性のバランスを考慮すると、有益性が上回ると考える。

死亡: N=18, 135/935 vs. 170/942, RR 0.79, [95%CI 0.64-0.96]; high-certainty evidence
死亡 or CLD:

N=13, 648/871 vs. 711/872, RR 0.91, [95%CI 0.87-0.96]; low-certainty evidence

CLD: N=13, 566/871 vs. 598/872, RR 0.95, [95%CI 0.89-1.01]; moderate-certainty evidence

在宅酸素療法: N=5, 39/151 vs. 58/154, RR 0.68, [95%CI 0.49-0.94]; high-certainty evidence

脳性麻痺: N=15, 92/829 vs. 76/828, RR 1.20, [95%CI 0.9-1.6]; moderate-certainty evidence

神経発達異常: N=10, 301/719 vs. 281/714, RR 1.07, [95%CI 0.95-1.20]; high-certainty evidence

**在胎 32 週未満の早産児・極低出生体重児に対する全身ステロイド投与は有益性が大きく、
投与を推奨するが、有害である可能性も考慮し、全例ではなく必要な症例を選択する必要がある。**

■ HDC と DEX の選択と用量に関して

DEX /HDC でサブグループ解析を実施した。

有益性に関しては、死亡に対するサブグループ間で効果の違いは認めなかったが、死亡 or CLD、CLD については DEX のみで減少させた。有害性に関しては、DEX 投与によって神経学的発達異常を増加させる懸念が残る。

死亡 or CLD

DEX: N=10, 160/261 vs. 194/247, RR 0.78, [95%CI 0.70-0.87]; low-certainty evidence

HDC: N=3, 488/610 vs. 517/625, RR 0.97, [95%CI 0.92-1.02]; high-certainty evidence

CLD

DEX: N=10, 133/261 vs. 162/247, RR 0.77, [95%CI 0.67-0.89]; moderate-certainty evidence

HDC: N=3, 433/610 vs. 436/625, RR 1.01, [95%CI 0.95-1.09]; high-certainty evidence

神経学的発達異常

DEX: N=7, 48/192 vs. 32/178, RR 1.40, [95%CI 0.95-2.06]; moderate-certainty evidence

HDC: N=3, 253/527 vs. 249/536, RR 1.03, [95%CI 0.91-1.16]; high-certainty evidence

DEX に関しては累積投与量についてのサブグループ解析も検討した(高・中・低・極低用量:4mg/kg 以上・2-4mg/kg・1-2mg/kg・1mg/kg 未満)。高・中用量の文献が大部分を占め、低・極低用量に関する論文数が極めて少なく(それぞれ 0 編 / 3 編) 投与量の推奨は作成しなかった。

さらに上述の DEX の有益性及び有害性の結果は、主に高・中用量の DEX 投与によるものであり、おそらく現在の日本国内の主な DEX 使用方法と異なることに注意が必要である。特に有益性については今回のメ

タ解析で得られたような結果が得られない可能性（非直接性）を考慮して DEX を選択する推奨は行わなかった。

DEX 投与量の変遷に着目すると、高・中用量の多くの文献は 1980-90 年代に報告されており、2000 年代に入ってから高用量の DEX に関する報告はない。これには神経学的予後を中心とした DEX の有害性への懸念が高まった歴史的背景が関係しており、最新の RCT である 2019 年の Yates らの報告も累積投与量は極低用量のプロトコールとなっている。

極低用量のプロトコールである 2006 年 Doyle ら、2019 年 Yates らの報告ではいずれも死亡、死亡 or CLD、CLD を減らす効果は認めていないことから、低・極低用量の DEX の効果は今後の重要な研究課題と考えられる。

国内でよく用いられる HDC に関しては、有害性の重大アウトカムに影響は認めなかった。有益性については各 RCT で抜管失敗の軽減・呼吸器設定の軽減・人工換気日数の減少などの短期的な効果は示されているが、重大アウトカムにおいても効果を認めなかったため、HDC を選択する推奨は行わなかった。今後上述の低・極低用量の DEX との比較も重要な研究課題と考える。

■レスキュー投与に関して（* FiO₂ >0.29 を対象とした薬剤投与. 対象は全て DEX 使用.）

吸入酸素濃度や呼吸器条件によって効果の差異がある可能性を考慮し、サブグループ解析を計画したが、FiO₂ 0.29 以下を対象とした文献がなかったためサブグループ解析は実施できなかった。そのため、条件に該当した文献のみを抽出し解析を実施した。

全体の解析と比較して、死亡 / 死亡 or CLD / CLD の有益性を示唆するアウトカムについては、RD 値からより高い有効性を示す可能性が示された。脳性麻痺・神経学的発達異常などの有害性に寄与するアウトカムに違いは見られなかった。

この結果から、呼吸器設定が高い時や軽減できない時などにステロイドを投与する方が、より高い有効性が得られる可能性がある。

* 国内の臨床現場では救命や人工呼吸器設定の軽減を目的とした早産児の肺病変に対する HDC、DEX の全身投与のことを「レスキュー投与」という表現で慣習的に用いることが多い。

しかし明確な定義が存在するわけではなく、FiO₂ >0.29 という基準はあくまで本 SR における定義である。

死亡: N=9, 32/232 vs. 45/219, RR 0.62, [95%CI 0.41-0.94], RD -0.08, [95%CI -0.15 to -0.01]

死亡 or CLD:

N=6, 80/146 vs. 102/134, RR 0.71, [95%CI 0.60-0.84], RD -0.23, [95% CI -0.33 to -0.13]

CLD: N=6, 67/146 vs. 88/134, RR 0.69, [95%CI 0.57-0.85], RD -0.20, [95% CI -0.31 to -0.10]

■在胎 28 週未満に限定した感度解析

国内で HDC、DEX の投与を必要とする週数は在胎 28 週未満の早産児が多いと考えられるため、在胎週数によるサブグループ解析を検討した (在胎 28 週未満 vs 在胎 28-32 週)。しかし、在胎週数 28-32 週未満に該当する論文がなかったため、在胎 28 週未満 or 出生体重 1250g 未満を対象とした感度解析を試みた。しかし対象となった論文は 2 編のみであり、解析には適さないと判断した。

この結果から今回の SR で対象となった多くの RCT が通常国内でより多く用いられる可能性がある在胎週数より、遅い胎週数が含まれていることを認識しておく必要がある。

以上を踏まえて以下の推奨とした。

推奨文

日齢 7 以降の在胎 32 週未満の早産児または極低出生体重児に対して、吸入酸素濃度や人工呼吸器設定が高い時などにハイドロコルチゾンやデキサメタゾンの投与を提案する。(弱い推奨, 低いエビデンスの確実性)

Knowledge gap

- ・脳性麻痺 / 神経学的発達異常などの有害性について。
- ・より長期的な神経学的予後や呼吸機能検査をアウトカムとした研究。
- ・HDC、DEX 全身投与の適切な投与量について。
- ・HDC、DEX の全身投与がより必要になると考えられる在胎週数や出生体重を対象とした RCT。

参考文献リスト:

- Ariagno 1987: Ariagno RL, Sweeney TJ, Baldwin RB, Inguillo D, Martin D. Dexamethasone effects on lung function and risks in 3 week old ventilatory dependent preterm infants. *American Reviews of Respiratory Disease* 1987;135:A125.
- Brozanski 1995: Brozanski BS, Jones JG, Gilmore CH, Balsan MJ, Vazquez RL, Israel BA, et al. Effect of pulse dexamethasone therapy on the incidence and severity of chronic lung disease in the very low birthweight infant. *Journal of Pediatrics* 1995;126(5 Pt 1):769-76.
- CDTG 1991: Collaborative Dexamethasone Trial Group. Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. *Pediatrics* 1991;88(3):421-7.
- Cummings 1989: Cummings JJ, D'Eugenio DB, Gross SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine* 1989;320(23):1505-10.
- Doyle 2006: Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB, DART Study Investigators. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter international randomized controlled trial. *Pediatrics* 2006;117(1):75-83
- Durand 1995: Durand M, Sardesi S, McEvoy C. Effect of early dexamethasone therapy on pulmonary mechanics and chronic lung disease in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 1995;95(4):584-90
- Harkavy 1989: Harkavy KL, Scanlow JW, Chowdhry PK, Grylack LJ. Dexamethasone therapy for chronic lung disease in ventilator- and oxygen-dependent infants. A controlled trial. *Journal of Pediatrics* 1989;115(6):979-83.
- Kari 1993: Kari MA, Heinonen KO, Ikonen RS, Koivisto M, Raivio KO. Dexamethasone treatment in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Archives of Disease of Childhood* 1993;68(5 Spec No):566-9.
- Kazzi 1990: Kazzi NJ, Brans YW, Poland RL. Dexamethasone effects on the hospital course of infants with bronchopulmonary dysplasia who are dependent on artificial ventilation. *Pediatrics* 1990;86(5):722-7.

- Kothadia 2004: Kothadia JM, O'Shea TM, Roberts D, Auringer ST, Weaver RG, Dillard RG. Randomized placebo-controlled trial of a 42-day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator dependency in very low birthweight infants. *Pediatrics* 1999;104(1 Pt 1):22-7, Erratum in: *Pediatrics* 2004;114(6):1746.
- Kovacs 1998: Kovacs L, Davis GM, Faucher D, Papageorgiou A. Efficacy of sequential early systemic and inhaled corticosteroid therapy in the prevention of chronic lung disease of prematurity. *Acta Paediatrica* 1998;87(7):792-8.
- Noble-Jamieson 1989: Noble-Jamieson CM, Regev R, Silverman M. Dexamethasone in neonatal chronic lung disease: pulmonary effects and intracranial complications. *European Journal of Pediatrics* 1989;148(4):365-7.
- Ohlsson 1992: Ohlsson A, Calvert SA, Hosking M, Shennan AT. Randomized controlled trial of dexamethasone treatment in very-low- birth-weight infants with ventilator-dependent chronic lung disease. *Acta Paediatrica* 1992;81(10):751-6
- Onland 2019: Onland W, Cools F, Kroon A, Rademaker K, Merkus MP, Dijk PH, et al, Stop-BPD Study Group. Effect of hydrocortisone therapy initiated 7 to 14 days after birth on mortality or bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants receiving mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321(4):354-63
- Papile 1998: Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ, Wright LL, Donovan EF, Bauer CR, et al. A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator-dependent premature infants. *New England Journal of Medicine* 1998;338(16):1112-8.
- Parikh 2013: Parikh NA, Kennedy KA, Lasky RE, McDavid GE, Tyson JE. Pilot randomized trial of hydrocortisone in ventilator-dependent extremely preterm infants: effects on regional brain volumes. *Journal of Pediatrics* 2013;162(4):685-90
- Romagnoli 2002: Romagnoli C, Zecca E, Luciano R, Torrioli G, Tortorolo G. A three year follow-up of preterm infants after moderately early treatment with dexamethasone. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2002;87(1):F55-8.
- Scott 1997: Scott SM, Backstrom C, Bessman S. Effect of five days of dexamethasone therapy on ventilator dependence and adrenocorticotrophic hormone-stimulated cortisol concentrations. *Journal of Perinatology* 1997;17(1):24-8
- Vento 2004: Vento G, Matassa PG, Zecca E, Tortorolo L, Martelli M, De Carolis MP, et al. Effect of dexamethasone on tracheobronchial aspirate fluid cytology and pulmonary mechanics in preterm infants. *Pharmacology* 2004;71(3):113-9

- Walther 2003: Walther FJ, Findlay RD, Durand M. Adrenal suppression and extubation rate after moderately early low-dose dexamethasone therapy in very preterm infants. *Early Human Development* 2003;74(1):37-45.
- Yates 2019: Yates H, Chiocchia V, Linsell L, Orsi N, Juszczak E, Johnson K, et al. Very low-dose dexamethasone to facilitate extubation of preterm babies at risk of bronchopulmonary dysplasia: the MINIDEX feasibility RCT. *NIHR Journals Library. Efficacy and Mechanism Evaluation* 2019;6.
- Watterberg 2022: Watterberg KL, Walsh MC, Li L, Chawla S, D'Angio CT, Goldberg RN, et al. Hydrocortisone to Improve survival without bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 2022 Mar 24;386(12):1121-1131.
- Halbmeijer 2021: Halbmeijer NM, Onland W, Cools F, Swarte R, Heide-Jalving M, Merkus MP, et al. Effects of systemic hydrocortisone initiated 7 to 14 days after birth in ventilated preterm infants on mortality and neurodevelopment at 2 year's corrected age: Follow-up of a randomized clinical trial. *JAMA.*2021 27;326(4):355-357.

CQ 502-3 Evidence Update: 早産児に対する吸入ステロイド

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 502-3 Evidence Update: 早産児に対する吸入ステロイド	1
Contents.....	1
CoSTR title (タイトル):	2
CoSTR authors and affiliations (著者と所属):	2
Version & date (版・最終更新日):	2
CoSTR citation (引用方法):	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical question (CQ)	3
PICOT	3
既存の推奨	4
今回の推奨	4
Evidence update CoSTR summary	4
既存の SR に関して	5
今回の Update 追加論文に関して	7
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	9
Grade EP table.....	18
今回の推奨の再掲	22
エビデンスから推奨へ	22
Knowledge gap.....	24
参考文献リスト:	25

CoSTR title (タイトル):

人工呼吸などの呼吸補助を要する在胎 32 週未満の早産児に対する生後 14 日以内の吸入ステロイド投与の有効性と安全性について

CoSTR authors and affiliations (著者と所属):

西 大介*	横浜労災病院新生児内科
荒木亮佑	京都大学医学部附属病院小児科
甲斐明彦	石井記念愛染園附属愛染橋病院 小児科
神澤孝洋	名古屋大学 小児科
小泉正人	聖隷浜松病院新生児科
坂井拓朗	札幌医科大学附属病院 小児科
篠原健	鶴岡市立荘内病院 小児科
須賀健一	徳島大学病院地域小児科診療部
鈴江真史	徳島大学病院 小児科
星野雄介	茨城県立こども病院新生児科
本田勝亮	聖隷浜松病院薬剤部

*Corresponding author (責任著者)

Version & date (版・最終更新日):

2024 年 8 月 23 日初版

CoSTR citation (引用方法):

日本語：西大介、荒木亮佑、小泉正人、須賀健一、星野雄介、本田勝亮

．早産児、極低出生体重児に対する生後 14 日以内の吸入ステロイド投与の有効性と安全性について．早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ502-3． 2024 年 8 月．

英語：Daisuke Nishi, Ryosuke Araki, Masato Koizumi, Kenichi Suga, Yusuke Hoshino, Katsuaki Honda. Efficacy and safety of early (≤ 14 days) administration of inhaled corticosteroids for preterm or very low birth weight infants. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Guidelines for Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. CQ502-3. Aug 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical question (CQ)

人工呼吸などの呼吸補助を要する在胎 32 週未満の早産児に対して、生後 14 日までに吸入ステロイドを投与することで、新生児慢性肺疾患やその他の周産期予後が改善するか。

PICOT**Population:**

人工呼吸管理などの呼吸補助を要する生後 14 日以内の在胎 32 週未満 または出生体重 1500g 未満の早産児

Intervention:

吸入ステロイド

Comparators:

プラセボまたは無治療

Outcomes:

死亡 / 死亡 or 新生児慢性肺疾患 / 脳性麻痺 / 神経学的発達異常 / 新生児慢性肺疾患 / 重症消化管合併症 / 重症感染症 / 全身ステロイド投与 / 在宅酸素療法 / 肺炎

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

全ての無作為化比較試験 (RCT: randomized controlled trials)、準無作為化比較試験 (Quasi-RCT)を対象とする。

会議録や抄録のみの研究は除外する。

言語は英語のみとする。

Definitions, other notes for PICOT:

人工呼吸管理などの呼吸補助：侵襲的人工呼吸管理及び非侵襲的陽圧呼吸補助 (nasal high flow を含める・酸素投与のみは含めない)

全身ステロイド投与：新生児慢性肺疾患に対する全身ステロイド投与

新生児慢性肺疾患(Chronic lung disease:CLD):修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。

重症消化管合併症：胃消化管穿孔、壊死性腸炎（Necrotizing Enterocolitis (NEC); Bell's criteria $\geq 2a$)

神経発達異常(Neurodevelopmental Impairment(NDI)):脳性麻痺、認知障害、視覚障害、聴覚障害

脳性麻痺（Cerebral Palsy (CP)）：GMFCS レベル III 以上

重症感染症：敗血症

既存の推奨

新生児慢性肺疾患の予防のために吸入ステロイドを投与することを推奨しない。（田村正徳ほか 2010）

今回の推奨

32 週未満の早産児もしくは極低出生体重児に対して、吸入ステロイドを生後 14 日以内に投与を開始することで、新生児慢性肺疾患を減らす可能性がある。ただし、有効な使用方法が不確実であるため、投与するかどうかについて施設毎に検討することを提案する。（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）

Evidence update CoSTR summary

生後 14 日以内の極低出生体重児に対する新生児慢性肺疾患を予防とした吸入ステロイド投与については、2017 年に Shah らによって報告され Cochrane Database of Systematic Reviews に収載された Systematic Review (SR) がある（Shah 2017）。

この SR では RCT (randomized controlled trial) 10 編、1644 例が解析の対象となった。メタ解析の結果、吸入ステロイド投与は、全ての患者を対象とした解析では CLD を減少させなかったが(RR 0.97, 95%CI 0.62 to 1.52)、生存者のみを対象とした CLD(RR 0.76, 95%CI 0.63 to 0.93)、修正 36 週までの死亡 or CLD (RR 0.86, 95%CI 0.75 to 0.99)を有意に減少させた。この SR の著者らは、極低出生体重児に対して早期に吸入ステロイド投与を開始することによる修正 36 週時点での死亡または CLD を減少させる効果について、その効果を支持する研究が増えてきており、今回の SR では統計学的有意差も示されたが、未だ臨床的な効果については疑問が残るさらなる研究が必要としている。

今回の推奨作成に際して、上記 SR の検索実施日（2016 年 1 月 5 日）以降の研究について、同様の検索式を用いてアップデートの文献検索を行った。基準に従ってスクリーニングを行ったところ、1 編の研究（Bassler 2018）が解析対象として追加された。また、Shah 2017 で採用されていた会議録のみの研究（Townsend 1998）を除外し、計 10 編の研究を対象としてメタ解析を実施した。解析の結果、吸入ステロ

イド投与は死亡 (RR 1.14, 95%CI 0.88 to 1.46)への効果は示されなかったものの、CLD(RR 0.75, 95%CI 0.62 to 0.92)、修正 36 週時点での死亡 or CLD (RR 0.87, 95%CI 0.77 to 0.99)、在宅酸素療法 (Home Oxygen Therapy (HOT)) (RR 0.38, 95%CI 0.16 to 0.88)を有意に減少させた。脳性麻痺 (RR 1.10, 95%CI 0.70 to 1.72) および神経発達異常 (RR 0.93, 95%CI 0.80 to 1.08) といったステロイド投与に伴い懸念される有害事象については差を認めなかった。

ステロイド吸入について一定の効果が示された一方で、SR の対象となった各研究の間で、用いられたステロイドの種類、投与量、投与期間、肺内到達率に影響する因子（投与方法、剤形、機器、機器の取付位置、呼吸器条件など）に関して多くのバリエーションを認めた。ステロイド使用方法の違いによって効果が変わる可能性が考えられたが、研究数が少ないこともありこれら使用方法に関わる因子間でのサブグループ解析の実施は困難であった。結果として、今回のメタ解析によって得られたステロイド吸入により CLD や HOT が減少するという効果が得られる確実性は不明であると考え、推奨文においては「有効な使用方法が不確実」とし、明確な推奨とはしなかった。また、エビデンスの確実性についても非常に低いエビデンスの確実性と判定した。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1(1):CD001969.

既存の SR のまとめ

極低出生体重児に対して早期に吸入ステロイド投与を開始することは、研究参加者全体でも生存者のみにあっても、修正 36 週時点での死亡と CLD を減らす効果があるとする根拠が増えてきている。

ただし、統計学的有意差はあるものの、95%信頼区間の上限が高く、臨床的に効果がでるかは疑問が残る。今後の研究では短期予後や長期予後とともに副作用、特に神経学的発達予後に対する副作用について調べる必要がある。

CLD (修正 36 週) : 影響なし (RR 0.97, 95%CI 0.62 to 1.52)。

対象を生存者に限定すると有意に減少する (RR 0.76, 95%CI 0.63 to 0.93)。

死亡 (修正 36 週まで) : 影響なし (RR 1.07, 95%CI 0.82 to 1.40)

死亡 or CLD (修正 36 週) : 有意に減少する (RR 0.86, 95%CI 0.75 to 0.99)

死亡 or 神経発達異常 (3 歳) : 1 研究のみの結果から影響なし。 (RR 1.03, 95%CI 0.68 to 1.56)

既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	YES
2	方法の明示	Partial Yes
3	選択基準	YES
4	網羅的文献検索	Partial Yes
5	研究選択	YES
6	データ抽出	YES
7	除外研究	YES
8	研究の詳細の記述	YES
9	ここの研究のバイアスリスク評価 RCT	YES
10	資金源	YES
11	メタ分析手法 RCT	YES
12	メタ分析バイアスリスク評価	YES
13	結果解釈バイアスリスク考慮	YES
14	異質性	YES
15	出版バイアス	YES
16	利益相反	YES

AMSTAR 2 では 15 項目中 0 項目が「No」、重要項目 7 項目では「No」の結果はなかった。

既存の SR の PICOT

Patient or population: 生後 2 週間以内の出生体重 1500g 以下の早産児

Intervention: ステロイド吸入

Comparison: プラセボ or 無治療

Outcome:

主要評価項目: 修正 36 週時点での慢性肺疾患 (CLD) 〈全対象児, 生存児〉

副次評価項目:

1. 全対象児

日齢 28 時点での CLD / 死亡 (日齢 28, 修正 36 週) / 死亡 or CLD (日齢 28, 修正 36 週)

入院中死亡 / CLD のない生存退院 / 全身ステロイド投与 / 抜管失敗 (日齢 14)/

NICU 入院中の合併症 (細菌培養陽性の感染症 (血液、髄液) / 高血糖 / 高血圧 / 消化管出血 / 白内障 /

脳室内出血 / 脳室周囲白質軟化症 / 脳損傷 / 壊死性腸炎 / 未熟児網膜症 / 副腎抑制、動脈管開存症)

2. 生存児

日齢 28 時点での CLD

3. 長期神経学的発達

神経学的発達不良（生後 18 から 24 か月. 脳性麻痺, 知的障害、視覚障害、聴覚障害のいずれか）

Type of studies : 無作為化比較試験、準無作為比較試験

検索日 : 2016/1/5

既存の SR の結果

今回の推奨作成にあたってアップデート検索を行っており、得られた追加文献を統合したメタ解析の結果を以降にまとめて記載する。

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

```
((bronchopulmonary dysplasia OR lung diseases OR chronic lung disease) AND (anti-inflammatory agents OR steroids OR dexamethasone OR inhalation OR aerosols OR budesonide OR beclomethasone dipropionate OR flunisolide OR fluticasone propionate)) AND ((infant, newborn[MeSH] OR newborn OR neonate OR neonatal OR premature OR low birth weight OR VLBW OR LBW or infan* or neonat*) AND (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab])) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])) AND (("2017"[PDat] : "3000"[PDat]))
```

検索データベース

OVID-MEDLINE

検索期間・検索日

2022 年 10 月 18 日

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数 : 1418 編

1 次スクリーニング : 6 編

2 次スクリーニング : include 1 編 Bassler 2018 (Bassler 2015 のフォローアップ研究)

2 次スクリーニングで除外した論文

論文	除外理由
Allison 2020	当 CQ で設定した PICO と不一致であったため。
Kugelman 2017	当 CQ で設定した PICO と不一致であったため。
Sadeghnia 2018	当 CQ で設定したアウトカムの記載がなかったため。
Tukova 2020	当 CQ で設定した PICO と不一致であったため。
Yao 2021	当 CQ で設定したアウトカムの記載がなかったため。

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

対象研究のまとめ (Shah 2017+追加文献)

研究 ID (Author/ Published year)	研究デザイン	対象者	対象者数	薬剤の種類	投与量	投与期間	アウトカム毎の結果	まとめと解釈
Bassler/ 2015	Multi-national RCT 40 centers in 9 European countries	GA 23-28w 生後 12 時間まで に何らかの PPV をしている児	介入群 : 437 Placebo 群 : 419	ブデソニド pMDI	日齢 14 まで 400ug 1 日 2 回 日齢 15 以降 200ug 1 日 2 回	修正 32 週 or MV 終了	死亡 RR 1.24, 95%CI 0.91-1.71 死亡 or BPD RR 0.86, 95%CI 0.74-1.01 BPD RR 0.70, 95%CI 0.56-0.87	死亡に有意な影響なし BPD を有意に減少させる
Bassler/ 2018 Bassler 2015 のフォローア ップ研究	Multi-national RCT 40 centers in 9 European countries	GA 23-28w 生後 12 時間まで に何らかの PPV をしている児	介入群 : 308 Placebo 群 : 321	ブデソニド pMDI	日齢 14 まで 400ug 1 日 2 回 日齢 15 以降 200ug 1 日 2 回	修正 32 週 or MV 終了	CP RR 1.18, 95%CI 0.67-2.07 NDI RR 0.93, 95%CI 0.80-1.09	CP、NDI に有意な影響 なし
Cole/ 1999	Multicenter RCT 3 centers in the US	GA<33w、BW≤ 1250g 日齢 3-14 に MV を要している児	介入群 : 123 Placebo 群 : 130	ベクロメタゾ ン pMDI	1 週目 1000ug/kg 2 週目 750ug/kg 3 週目 500ug/kg 4 週目 250-125ug/kg	4 週間 or 全身ステロイド 投与	死亡 RR 1.45, 95%CI 0.60-3.49 死亡 or BPD RR 1.02, 95%CI 0.66-1.58 BPD RR 0.87, 95%CI 0.50-1.52	死亡、BPD、重症消化 管合併症、全身ステロ イド投与に有意な影響 なし

Denjean/ 1998	Multicenter RCT 6 centers in France	GA<31w RDS と診断さ れ、日齢 10 まで MV を要している 児	介入群 : 43 Placebo 群 : 43	ベクロメタゾ ン pMDI	250ug 1 日 4 回	日齢 10-28 最後 8 日は漸減		主要項目に該当なし。 重症感染症、全身ステ ロイド投与に有意な影 響なし。
Fok/ 1999	RCT in Hong Kong	GA<32w、 BW<1500g MV を要している 児 2 回目の S-TA 投 与から 6~10 時 間が経過して arterial PO2:alveolar PO2<0.25 の児	介入群 : 27 Placebo 群 : 26	フルチカゾン pMDI	500µg 1 日 2 回	14 日間	死亡 RR 0.53, 95%CI 0.21-1.39 死亡 or BPD RR 0.48, 95%CI 0.21-1.09 BPD RR 0.32, 95%CI 0.04-2.89	死亡、BPD、重症感染 症、全身ステロイド投 与に有意な影響なし。
Jangaard/ 2002	RCT in Canada	BW<1250g RDS と診断さ れ、生後 72 時間 の時点で MV を要 している児	介入群 : 30 placebo 群 : 30	ベクロメタゾ ン pMDI	出生体重 500 - 749 g 250µg 1 日 4 回 750 - 999 g 500µg 1 日 3 回 1000 - 1249 g 500µg 1 日 4 回	生後 96h~日齢 28 (24~25 日)	死亡 RR 1.00, 95%CI 0.07-15.26 死亡 or BPD RR 1.00, 95%CI 0.36-2.75 BPD RR 1.00, 95%CI 0.32-3.10 CP RR 1.33, 95%CI 0.33-5.45 HOT RR 1.00, 95%CI 0.15-6.64	死亡、BPD、CP、HOT に有意な影響なし

Jonsson/ 2000	RCT in Sweden	BW≤1500g 日齢6の時点で MV、またはFiO2 0.3以上の NCPAPを要して いる児	介入群：15 Placebo 群：15	ブデソニド JN	500μg 1日2回	14日間		重症感染症に有意な影 響なし
Merz/ 1999	RCT in Germany	GA25-32w、BW 750-1,500g、日 齢3の時点で換 気回数15回/分 以上のMVを要 し、SpO2>90% を維持するために FiO2>0.25を要 している児	介入群：12 Placebo 群：11	ブデソニド pMDI	400μg 1日4回	10日間 or MV 終了		死亡とBPDはいずれの 群でも認められなかつ た。 全身ステロイド投与に 有意な影響なし
Nakamura/ 2016	Multicenter RCT 12 centers in Japan	BW<1000gで MVを要している 児	介入群：107 Placebo 群：104	フルチカゾン pMDI	50μg 1日2回	6週間 or MV終 了	CP RR 0.87, 95%CI 0.37-2.07 NDI RR 0.88, 95%CI 0.50-1.54 HOT RR 0.30, 95%CI 0.12-0.80	HOTを有意に減少させ た。 CP、NDIに有意な影響 なし
Yong/ 1999	RCT in UK	GA<32wで出生 時よりMVを要す る児	介入群：20 Placebo 群：20	フルチカゾン pMDI	250μg 1日2回	14日間	死亡 RR 0.36, 95%CI 0.14-0.95 死亡 or BPD RR 0.77, 95%CI 0.45-1.32 BPD RR 3.00, 95%CI 0.69-13.12	死亡を有意に減少させ た。 死亡 or BPD、BPDに 有意な影響なし。

RCT : Randomized controlled trial, GA: gestational age, PPV: positive pressure ventilation, pMDI: pressurized metered dose inhaler, MV: 気管挿管下 mechanical ventilation, RR: relative risk, CI: confidence interval, BPD: bronchopulmonary dysplasia, CP: 脳性麻痺, NDI:神経学的発達異常, BW: birth weight, RDS: 新生児特発性呼吸窮迫症候群, HOT: 在宅酸素療法, NCPAP: nasal continuous positive airway pressure, JN: jet nebulizer

リスクバイアス評価

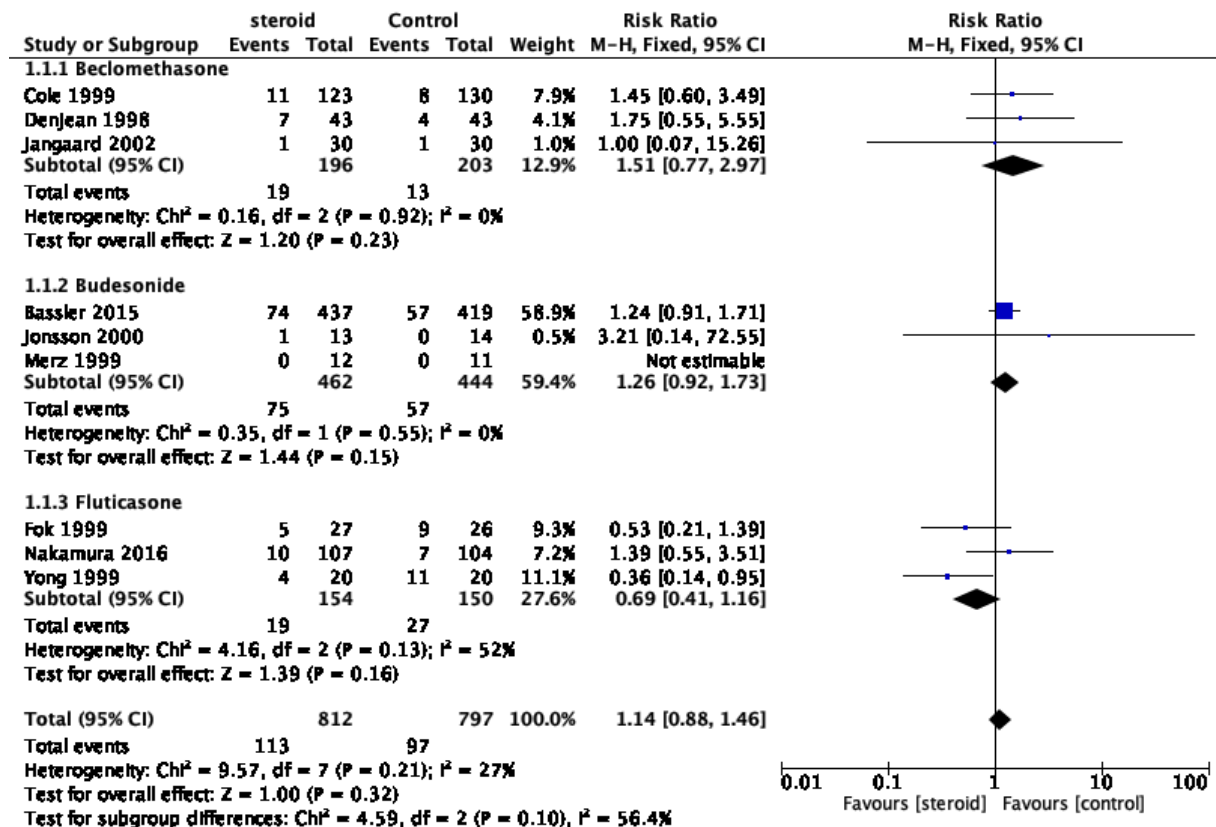
Yong 1999	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nakamura 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Merz 1999	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Jonsson 2000	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Jangaard 2002	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fok 1999	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Denjean 1998	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cole 1999	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bassler 2018	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bassler 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+

- Random sequence generation (selection bias)
- Allocation concealment (selection bias)
- Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes
- Blinding of outcome assesment (detection bias): All outcomes
- Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes
- Selective reporting (reporting bias)
- Other bias

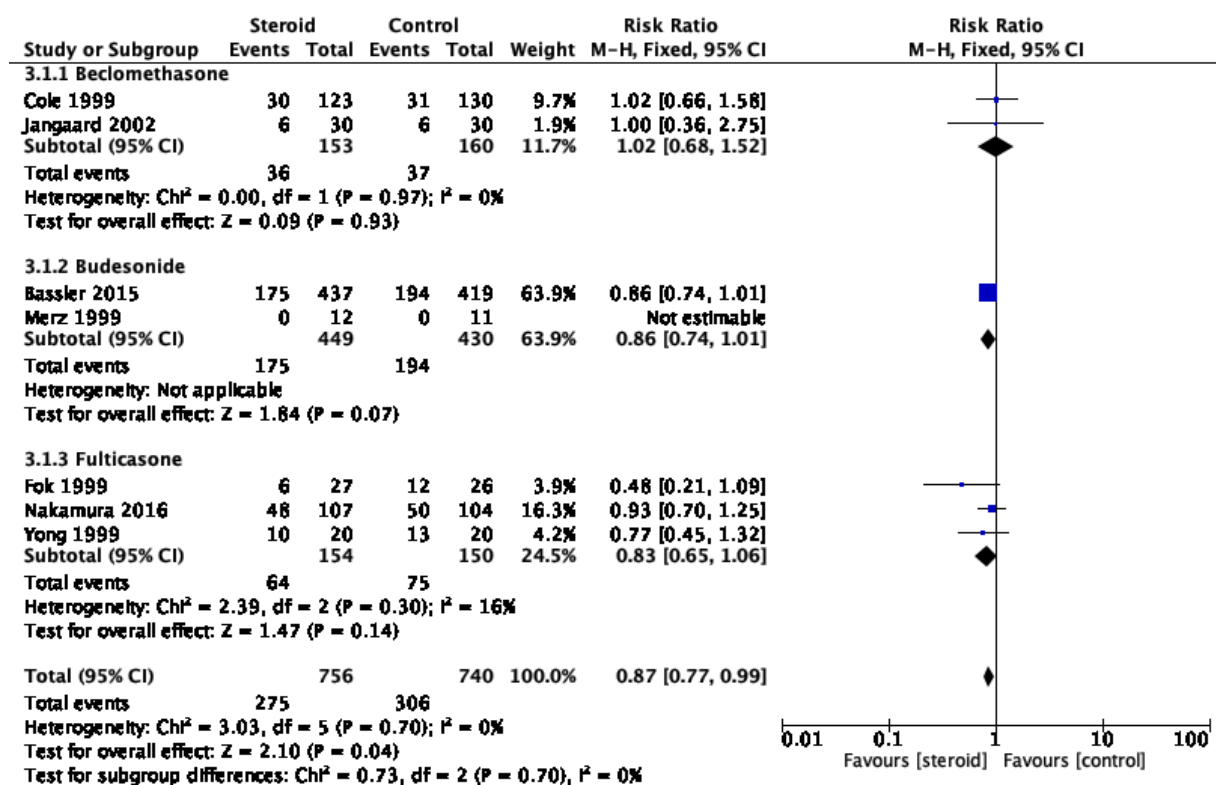
結果のまとめ

Forest plot of comparison: Inhaled Steroid vs. Placebo

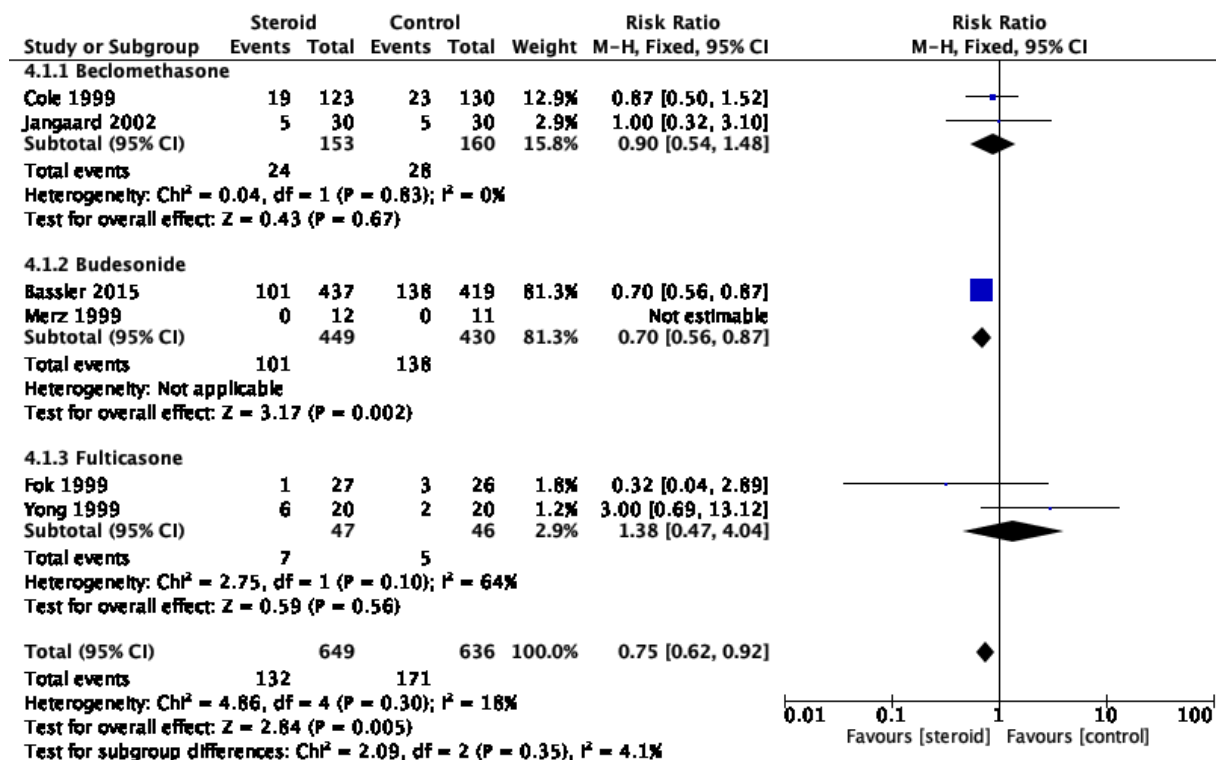
死亡（修正 36 週時点あるいは退院時）



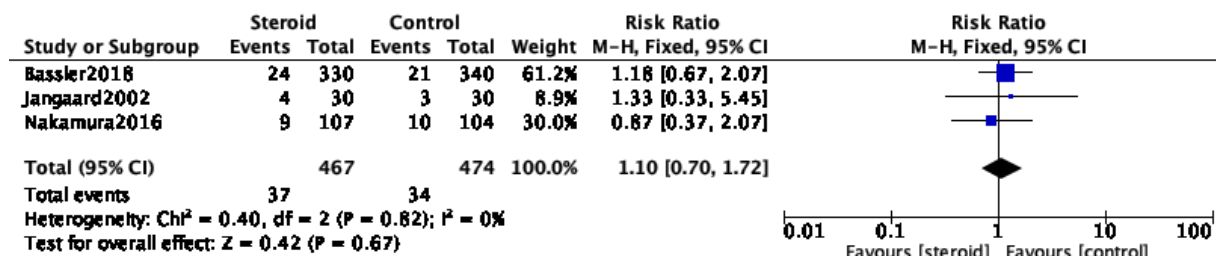
死亡（修正 36 週時点あるいは退院時） or CLD



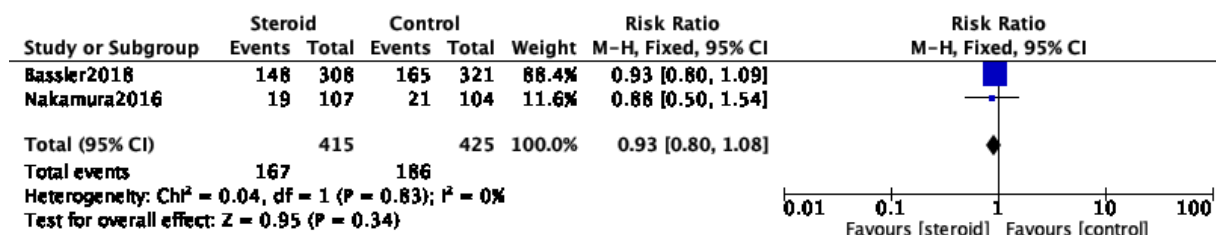
CLD



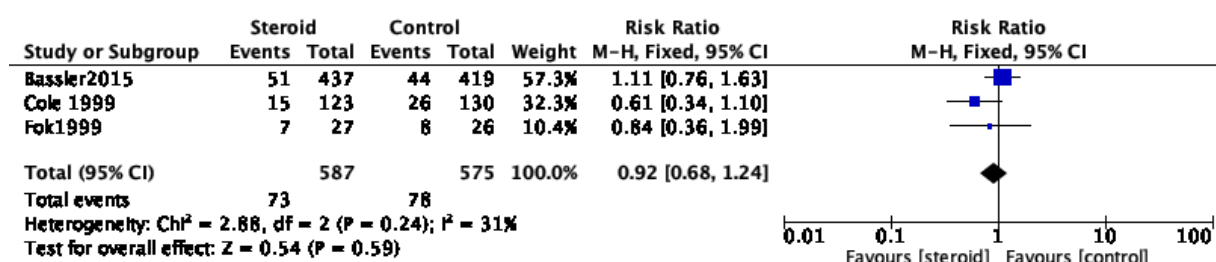
CP



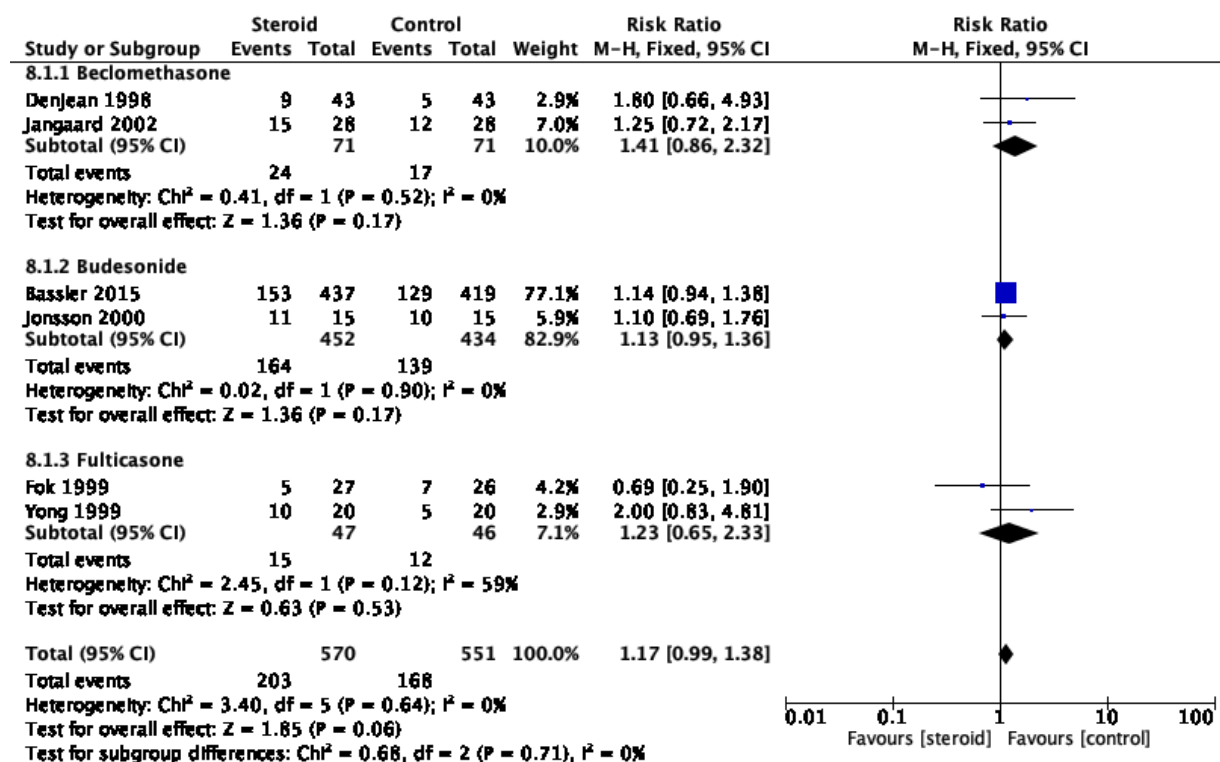
NDI



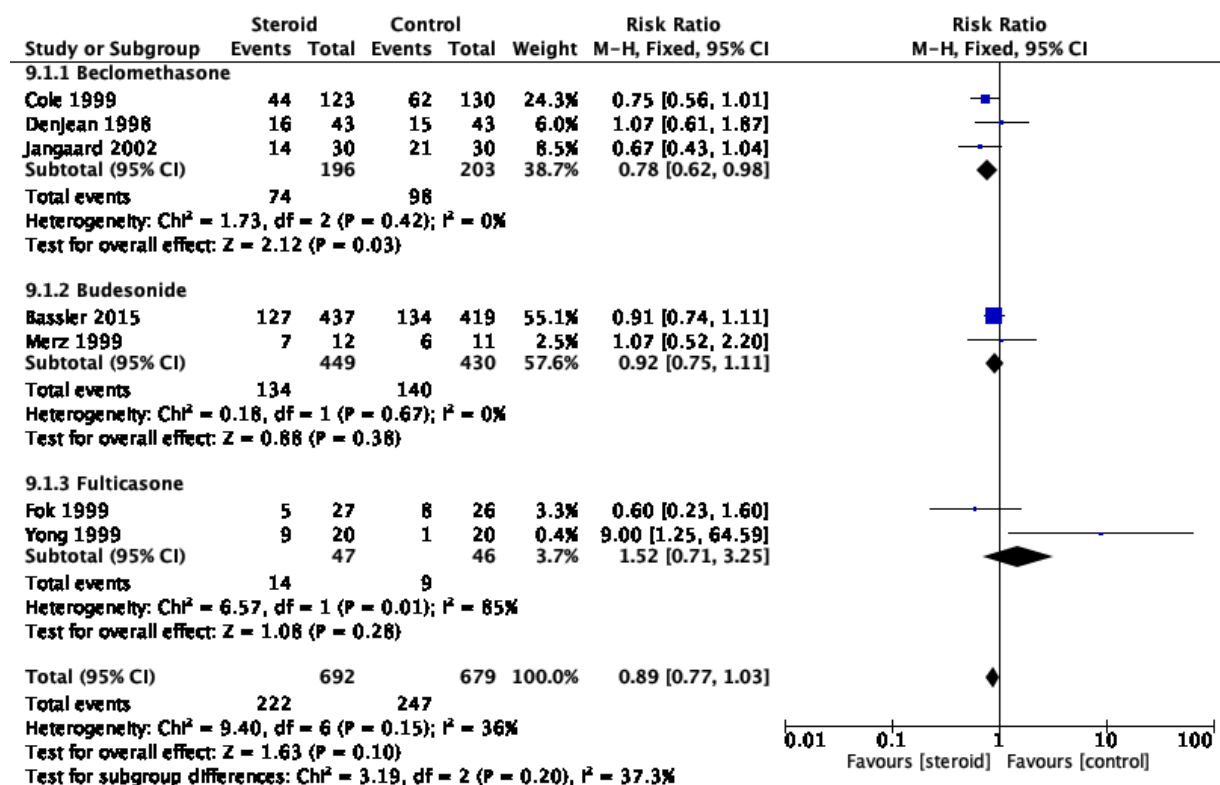
重症消化管合併症



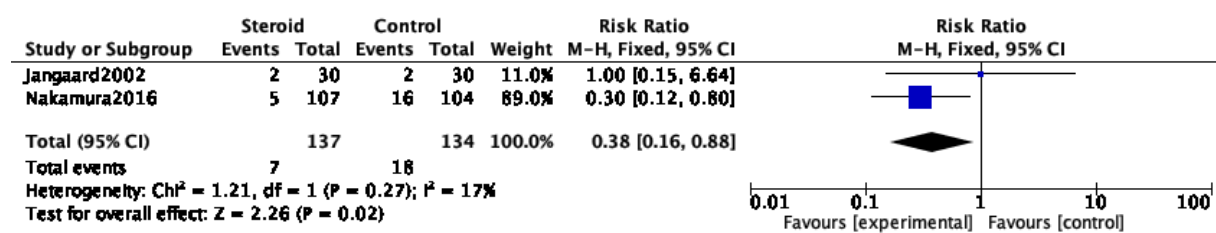
重症感染症



全身ステロイド投与



HOT



Grade EP table

Inhaled Steroids compared to Placebo

確実性の評価(Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	吸入 ステロイド	プラセボ	相対 (95 % CI)	絶対 (95 % CI)		

死亡（修正 36 週時あるいは退院時）

9	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻 ^{ab}	深刻で ない	深刻 ^{cd}	なし	113/812 (13.9%)	97/797 (12.2%)	RR 1.14 (0.88 to 1.46)	17 more per 1,000 (15 fewer to 56 more)	⊕⊕○○ 低	重大

死亡（修正 36 週時あるいは退院時）または BPD

7	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^a	深刻で ない	なし	275/756 (36.4%)	306/740 (41.4%)	RR 0.87 (0.77 to 0.99)	54 fewer per 1,000 (95 fewer to 4 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CLD

6	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^a	深刻で ない	なし	132/649 (20.3%)	171/636 (26.9%)	RR 0.75 (0.62 to 0.92)	67 fewer per 1,000 (102 fewer to 22 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CP

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	吸入 ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^a	非常に 深刻 ^{d,e}	なし	37/467 (7.9%)	34/474 (7.2%)	RR 1.10 (0.70 to 1.72)	7 more per 1,000 (22 fewer to 52 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

NDI

2	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻で ない	深刻 a,f	深刻 g	なし	167/415 (40.2%)	186/425 (43.8%)	RR 0.93 (0.80 to 1.08)	31 fewer per 1,000 (88 fewer to 35 more)	⊕⊕○○ 低	重大

重症消化管合併症

3	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻で ない	深刻 a	非常に 深刻 d,e	なし	73/587 (12.4%)	78/575 (13.6%)	RR 0.92 (0.68 to 1.24)	11 fewer per 1,000 (43 fewer to 33 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

重症感染症

6	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻で ない	深刻 a	深刻 c	なし	203/570 (35.6%)	168/551 (30.5%)	RR 1.17 (0.99 to 1.38)	52 more per 1,000 (3 fewer to 116 more)	⊕⊕○○ 低	重大

確実性の評価(Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	吸入 ステロイド	プラセボ	相対 (95 % CI)	絶対 (95 % CI)		
全身ステロイド投与												
7	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻 a,b	深刻で ない	深刻 g	なし	222/692 (32.1%)	247/679 (36.4%)	RR 0.89 (0.77 to 1.03)	40 fewer per 1,000 (84 fewer to 11 more)	⊕⊕○○ 低	重要
HOT												
2	ランダム 化試験	深刻で ない	深刻で ない	深刻 a	深刻 d	なし	7/137 (5.1%)	18/134 (13.4%)	RR 0.38 (0.16 to 0.88)	83 fewer per 1,000 (113 fewer to 16 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要

CI:Confidence interval,信頼区間, RR:Risk ratio,リスク比

説明

- a. 各研究間での介入の差が大きく、かつ、日本での適応が難しい
- b. $I^2 > 40$
- c. 95%信頼区間が広く、有害・無益いずれの可能性もあるため
- d. サンプル数が少ない
- e. 95%信頼区間が広く、有益・有害どちらの可能性も示唆するため
- f. 各研究間でのアウトカムの定義が異なる

g. 95%信頼区間が広く、有益・無益いずれの可能性もあるため

今回の推奨の再掲

32 週未満の早産児もしくは極低出生体重児に対して、吸入ステロイドを生後 14 日以内から投与を開始することで、新生児慢性肺疾患を減らす可能性がある。ただし、有効な使用方法が不確実であるため、投与するかどうかについて施設毎に検討することを提案する。（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	JUDGEMENT						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨へ至った考え方

- ・ 生後 14 日以内の極低出生体重児に対する吸入ステロイド投与により CLD、修正 36 週時点での死亡 or CLD、在宅酸素療法 を減らす可能性が示された。
- ・ 脳性麻痺、神経発達異常、重症消化管合併症、重症感染症といった有害事象は増加しなかった。
- ・ メタ解析の対象となった研究で用いられた薬剤はベクロメタゾン、ブデソニド、フルチカゾンの 3 剤があった。薬剤間でサブグループ解析を行ったところ、死亡と死亡 or CLD では差がなかった。

CLD については対象研究が少なく、有効なサブグループ解析を実施できなかった。

- ・採用された研究数が少なく、投与量、投与期間、投与経路に関するサブグループ解析は実施できなかった。

- ・SR の対象となった各研究で用いられた吸入ステロイドの使用方法（種類、投与量、投与期間、肺内到達率に影響する因子（投与方法、剤形、機器、機器の取付位置、呼吸器条件など））に関して多くのバリエーションがあった。研究数が少ないこともあり、薬剤間以外の使用方法に関わる因子によるサブグループ解析の実施は困難であり、使用方法の違いによって効果が変わる可能性があると考えた。結果として、今回のメタ解析によって得られたステロイド吸入により CLD や HOT が減少するという効果が得られる確実性は不明であると考え、推奨文においては「有効な使用方法が不確実」とし、明確な推奨とはしなかった。

有効な使用方法が不確実と判断した理由の詳細

《ステロイド剤の種類》

今回の SR で対象となった研究で用いられた薬剤はベクロメタゾン(Cole 1999、Denjean 1998、Jangaard 2002)、ブデソニド (Bassler 2015、Bassler 2018、Jonsson 2000、Merz 1999) 、フルチカゾン (Fok 1999、Nakamura 2016、Yong 1999) の 3 剤であった。主要なアウトカムの解析において、ブデソニドを用いた研究が患者数の大きな割合を占めていた。研究数が少なく、薬剤毎のサブグループ解析が十分にできておらず、効果の違いの有無を明らかにできなかった。そのため、ステロイド剤の種類は今回の SR で得られた効果の確実性を下げる要因と考えた。

さらに、日本国内で 2021 年に施行されたアンケート調査において、202 施設中、予防的に吸入ステロイドを投与している施設は 16%であった。使用されるステロイド剤の種類はベクロメタゾン 14%、ブデソニド 23%、フルチカゾン 68%とフルチカゾンが最多であった (Tanaka 2023) 。SR の対象となった研究と、日本国内で使用されている薬剤の割合が異なるため、今回得られた吸入ステロイドの有効性が日本国内の多くの施設にあてはまるかは明らかでないと考えられる。

《投与量》

今回の SR の対象研究において、同一薬剤間でも投与量に大きな差があった。（結果のまとめ表を参照）。日本国内からの使用方法の報告としては、ベクロメタゾン 50µg 1–2puff 1 日 1–2 回（東京大学医学部小児科編 2017,大山ほか 2015）、フルチカゾン 50µg 1–2puff 1 日 1–2 回（Nakamura 2016,西巻 2018）があり投与量の目安としている施設が多い可能性がある。これらと比較すると、今回の SR の対象となった研究のほとんどで、非常に多い投与量が用いられていたこととなる。

これらのことから、今回の SR の結果が、国内で予想される主な使用方法でも同様の結果になるかは明らかでないと考えた。

《肺内到達率に影響する因子》

薬剤の肺内到達率には、剤形(pMDI or 吸入懸濁液)、使用する機器 (スパーサーの種類、ネブライザーの種類や機種)、投与位置 (薬剤投与部位から口元までの距離など)、気管内挿管の有無、呼吸器条件など多くの因子が関与している (Fok 1996、Grigg 1992、Arnon 1992、Fok 1997、Ali 2010a、Ali 2010b、Esmaeilizand 2020、Pelkonen 1997、Li 2023)。実際に人工呼吸器管理下の新生児にける吸入ステロイドの肺内到達率は 0.02~14.2% (Arnon 1992) などの報告がある。

今回の SR では研究毎にこれら因子の統一性はなくバリエーションは非常に大きかった。また研究数が少なく、これらの違いを明らかにするサブグループ解析は実施できなかった。対象症例数が最も多い Bassler 2015・2018 の研究においては、国内では手に入らない pMDI 製剤を用いており、国内の吸入懸濁液を用いた方法に結果をそのまま当てはめることは難しい。こういった点も、SR の結果得られた効果についてエビデンスの確実性を下げる重要な点になると考えた。

上記のようにステロイド剤の種類、投与量、肺内到達率に影響する因子それぞれだけでも効果に影響し、効果の確実性が下がると考えられる。それぞれの組み合わせを考慮すると、さらに確実性は下がると考えられ「有効な使用方法が不確実」とであると判断し、エビデンスの確実性も低く判定した。

一方で、これらの要因を考慮する必要性が低い Nakamura ら日本の研究において、HOT を減らす可能性が示されていることから、有効性は否定できないと考えている。

【有害事象の結果の解釈】

重症細菌感染症の 95%信頼区間が 0.99-1.38 と増加させる可能性が高いことには注意が必要である。

また、早産児に全身ステロイドを高用量で投与すると、神経学的予後を悪化させる可能性が知られている。たとえ吸入ステロイドであったとしても、全身への影響があり得るため、神経学的予後への影響の有無も重要である。

今回の SR の結果では脳性麻痺については RR 1.10 95%CI 0.7-1.72 と有意差は認めなかったものの、95%信頼区間の幅が広く精確性が低いことには注意が必要である。

Knowledge gap

- ・ステロイド剤の種類、投与量、肺内到達率に影響する因子が統一された研究
- ・長期神経学的予後をアウトカムとした研究

参考文献リスト:

- Ali 2010a: Ari A, Areabi H, Fink JB. Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult mechanical ventilation. *Respir Care*. 2010;55(7):837-44.
- Ali 2010b: Ari A, Atalay OT, Harwood R, Sheard MM, Aljamhan EA, Fink JB. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respir Care*. 2010;55(7):845-51.
- Arnon 1992: Arnon S, Grigg J, Nikander K, Silverman M. Delivery of micronized budesonide suspension by metered dose inhaler and jet nebulizer into a neonatal ventilator circuit. *Pediatr Pulmonol*. 1992;13(3):172-5.
- Bassler 2015: Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine* 2015;373(16):1497-506.
- Bassler 2018: Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Plavka R, Carnielli V, Meisner C, Engel C, Koch A, Kreutzer K, van den Anker JN, Schwab M, Halliday HL, Poets CF; Neonatal European Study of Inhaled Steroids Trial Group. Long-Term Effects of Inhaled Budesonide for Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 2018;378(2):148-157.
- Cole 1999: Cole CH, Colton T, Shah BL, Abbasi S, MacKinnon BL, Demissie S, et al. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine* 1999;340(13):1005-10.
- Denjean 1998: Denjean A, Paris-Llado J, Zupan V, Debillon T, Kieffer F, Magny JF, et al. Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing broncho-pulmonary dysplasia: a randomised double-blind study. *European Journal of Pediatrics* 1998;157(11):926-31.
- Esmailizand 2020: Esmailizand R, Rocha T, Harrison A, Gray S, Fusch G, Dolovich M, Mukerji A. Efficiency of budesonide delivery via a mesh nebulizer in an in-vitro neonatal ventilator model. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(9):2283-2288.
- Fok 1996: Fok TF, Monkman S, Dolovich M, Gray S, Coates G, Paes B, Rashid F, Newhouse M, Kirpalani H. Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(5):301-9.
- Fok 1997: Fok TF, Al-Essa M, Monkman S, et al. Pulmonary deposition of salbutamol aerosol delivered by metered dose inhaler, jet nebulizer, and ultrasonic nebulizer in mechanically ventilated rabbits. *Pediatr Res*. 1997;42(5):721-727.

- Fok 1999: Fok TF, Lam K, Dolovich M, Ng PC, Wong W, Cheung KL, et al. Randomised controlled study of early use of inhaled corticosteroid in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 1999;80(3):F203-8.
- Grigg 1992: Grigg J, Arnon S, Jones T, Clarke A, Silverman M. Delivery of therapeutic aerosols to intubated babies. *Arch Dis Child*. 1992;67(1 Spec No):25-30.
- Jangaard 2002: Jangaard KA, Stinson DA, Allen AC, Vincer MJ. Early prophylactic inhaled beclomethasone in infants < 1250 gms for the prevention of chronic lung disease. *Paediatrics & Child Health* 2002;7(1):13-9.
- Jonsson 2000: Jonsson B, Eriksson M, Soder O, Broberger U, Lagercrantz H. Budesonide delivered by dosimetric jet nebulization to preterm very low birthweight infants at high risk for development of chronic lung disease. *Acta Paediatrica* 2000;89(12):1449-55.
- Li 2023: Li J, Liu K, Lyu S, et al. Aerosol therapy in adult critically ill patients: a consensus statement regarding aerosol administration strategies during various modes of respiratory support. *Ann Intensive Care*. 2023;13(1):63.
- Merz 1999: Merz U, Kusenbach G, Hausler M, Peschgens T, Hornchen H. Inhaled budesonide in ventilator dependent preterm infants: A randomized, double-blind pilot study. *Biology of the Neonate* 1999;75:46-53.
- Nakamura 2016: Nakamura T, Yonemoto N, Nakayama M, Hirano S, Aotani H, Kusuda S, et al. Early inhaled steroid use in extremely low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2016:F1-5.
- 西巻 2018: 西巻 滋・関 和夫・立石 格. 時間経過で診る NICU マニュアル. 第 5 版, 東京医学社, 2018
- 大山ほか 2015: 大山牧子・齋藤純一・星野陸夫編. 新生児診療マニュアル. 第 6 版. 猪谷泰史監修, 東京医学社, 2015.
- Pelkonen 1997: Pelkonen AS, Nikander K, Turpeinen M. Jet nebulization of budesonide suspension into a neonatal ventilator circuit: synchronized versus continuous nebulizer flow. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24(4):282-6.
- Shah 2017: Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD001969.
- 田村正徳ほか編著. 科学的根拠に基づいた新生児慢性肺疾患の診療指針. 改訂 2 版. 藤村正哲監修, メディカ出版, 2010.

Tanaka 2023: Tanaka K, Hayashi R, Ariyama Y, Takahashi N, Namba F. Management of bronchopulmonary dysplasia in Japan: A nationwide survey. *Early Hum Dev.* 2023 Nov;186:105867.

東京大学医学部小児科編 2017: 東京大学医学部小児科編. 東大病院新生児診療マニュアル, 診断と治療社, 2017

Townsend 1998: Townsend SF, Hale KA, Thilo EH. Early treatment with inhaled steroids does not improve outcome in extremely premature infants with respiratory distress. *Pediatric Research* 1998;43:300A.

Yong 1999: Yong WSC, Carney S, Pearse RG, Gibson AT. The effect of inhaled fluticasone propionate (FP) on premature babies at risk for developing chronic lung disease of prematurity. *Archives of Disease in Childhood* 1999;80:G64.

CQ505-1 EvUp CoSTR: 鎮静（オピオイド）

(EvUp: Evidence update; CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

Evidence Update CoSTR.....	1
CoSTR title (タイトル):.....	3
CoSTR authors (著者):	3
Version & date (版・最終更新日):	3
CoSTR citation (引用方法):.....	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
PICOT	3
既存の推奨（あれば）:	5
今回の推奨（案）	5
Evidence update CoSTR summary	5
既存の SR に関して	8
既存の SR の Citation	8
既存の SR のまとめ	8
既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ.....	8
既存の SR の PICOT	9
既存の SR の結果	9
今回の Update 追加論文に関して	18
Update のための文献検索式	18
検索データベース	18
検索期間・検索日	19
対象論文条件	19

文献スクリーニングの詳細	19
対象研究のまとめ	19
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	19
今回の推奨（案）再掲.....	19
エビデンスから推奨へ.....	19
Knowledge gap	23
参考文献リスト:	23

CoSTR title (タイトル):

人工呼吸管理が必要な早産児に対する生後早期のオピオイド投与の有効性

CoSTR authors (著者):

生田泰久*、小澤未緒、佐藤尚、柴田優花、西村裕

*Corresponding author (責任著者)

Version & date (版・最終更新日):

1.2 版、2023 年 6 月 30 日更新

CoSTR citation (引用方法):

Ikuta Y, Ozawa M, Sato H, Shibata Y, Nishimura Y. Opioid analgesics for ventilated very preterm newborns within 72hours after birth. Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. JEBNeo CoSTR CQ505. 30/June/2023

Conflict of interest (COI: 利益相反):

COI なし

Clinical Question (CQ)

人工呼吸管理が必要な早産児において、生後早期にオピオイドの投与を行うことは、行わないことと比較して、脳室内出血・慢性肺疾患などの合併症の発症頻度を減少させるか？

PICOT**Population:**

生後 72 時間以内に挿管・人工呼吸管理が必要な、在胎 32 週未満もしくは出生体重 1500g 未満の早産児

以下は除外する：非侵襲的陽圧管理、処置や治療（手術含む）に伴う一時的な挿管・人工呼吸管理、基礎疾患を有する児（先天異常、先天性心疾患、手術を要する外科疾患）

Intervention:

オピオイド

投与方法によらない（持続静注・間欠静注、経口、坐剤、但し筋注・皮下注・点鼻は除く）

Comparators:

オピオイドを投与しない、もしくはプラセボ投与

Outcomes:

NICU からの死亡退院、重症脳室内出血(IVH)、脳室周囲白質軟化症(PVL)、神経発達障害(NDI)、壊死性腸炎(NEC)、慢性肺疾患(CLD)、未熟児網膜症(ROP)、未熟児動脈管開存症(PDA)、鎮静・鎮痛スコア、徐脈・低血圧のエピソード、気胸、挿管人工換気期間（重要度順）

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

全ての無作為化ランダム化比較試験を対象とする。非無作為化試験、クロスオーバー試験、分割時系列解析、コホート研究、ケースコントロール研究、前後比較研究、症例集積報告、症例報告、会議録や抄録のみの研究、動物実験のみの研究は除外する。

英語の抄録がある限り、言語の制約はなしとする。

検索データベースは、MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL(The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)、医中誌とする。関連論文の参考文献のハンドサーチも行う。

Trial registrations of the ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, and Australian New Zealand clinical trials registry および現在進行中のトライアルも検索する。

Definitions, other notes for PICOT:

オピオイド：フェンタニル、モルヒネ

慢性肺疾患：JEBNeo の定義に従う。同一文献中に複数の定義がある場合には、JEBNeo で決定した優先順位に従う。

気胸：レントゲンで確認された気胸

人工換気期間：挿管・人工換気を要した日数

重症脳室内出血：Papille 分類で III もしくは IV 度

壊死性腸炎：Bell 分類で 2a 期以上

未熟児動脈管開存症：治療を要する未熟児動脈管開存症

神経発達障害：脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害

未熟児網膜症：治療を要する未熟児網膜症

Planned Subgroups :

①在胎週数：在胎 26 週未満, 在胎 26 週以上

②薬剤の投与期間：生後 7 日以内と生後 7 日以降

③薬剤：フェンタニル、モルヒネ、その他

既存の推奨（あれば）：

「新生児慢性肺疾患の診療指針改定第 2 版(1)」より引用。

鎮静薬：推奨に関する記述なし。

鎮痛薬：人工換気療法中の児の痛みの緩和に、麻薬系鎮痛薬を使用することは考慮される（第 2 章

③人工換気両方における一般的注意事項；根拠の確かさ：A）。

今回の推奨（案）

人工呼吸管理を要する在胎 32 週未満の早産児に対して、慢性肺疾患・脳室内出血などの合併症の予防目的で、生後 72 時間以内にオピオイド（フェンタニル、モルヒネ）を一律には投与しないことを提案する。

在胎 28 週未満の超早産児や重症児へのオピオイドの効果に関して検討した研究は少なく、それらの患者に合併症予防や鎮痛・鎮静目的にオピオイドを使用している施設も一定数ある国内の現状を鑑み、患者の状態に応じて投与を検討してもよい。使用する場合は、循環動態への影響に注意する。

（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

Evidence update CoSTR summary

[既存の SR および追加論文]

本 CQ の PICO に完全に合致する既存の Systematic Review (SR) はなかったが、サブグループ解析の PICO が部分的に合致する SR(2)が 1 編あった。PICO に合致する Update 追加論文はなく、上記の SR を採用した。採用した SR では、本 CQ の PICO で採用したアウトカムに対する Risk of bias (RoB) による評価は行われておらず、Subgroup 解析が実施された 4 つの研究 (Anand1999 (3), Anand2004 (4), Ancora2013 (5), Qui2019 (6), 症例数計 1149) に対して今回新たに RoB 及び GRADE による評価を実施した。痛みのアウトカムについては、在胎 32 週未満を対象としているが SR のサブグループ解析が実施されていない 1 つの研究 (Guinsburg1998 (7), 症例数 22) に対して同様に評価を行った。また、痛みを Primary endpoint とした在胎 32 週未満を対象とした 2 つの研究 (Ancora2013 (5), 症例数 131, Qiu2019 (6), 症例数 60) が、SR の痛みのアウトカムの評価に用いられていなかった。痛みのアウトカムについては様々な尺度があり、PIPP スケールで薬剤投与後 24 時間時点の評価を行った 4 つの研究のうちデータが取得可能

であった 3 つの研究 (Anand1999 (3), Anand2004 (4), Qiu2019 (6)) について新たにメタ分析にて結果を統合した。

[エビデンスから推奨へ]

既存の SR の結果から、人工呼吸を要する在胎 32 週未満の早産児に対する、出生後早期 (生後 72 時間以内) のオピオイドの使用により、[生後 28 日以内の死亡、Papile 分類Ⅲ度以上の重症脳室内出血 (IVH)、超音波検査ないし MRI 検査で診断された脳室周囲白質軟化症 (PVL)、18-24 カ月の中重度から重度の神経発達予後不良、Bell 分類Ⅱ度以上もしくは手術を要した壊死性腸炎 (NEC)、修正 36 週の慢性肺疾患 (CLD)、挿管人工換気期間]、が減少もしくは増加するという質の高い報告は現時点ではなかった。

在胎 28 週未満の超早産児に限定して各アウトカムを評価した研究は、Anand2004(4)の一遍のみで、検討されたアウトカムは、[生後 28 日以内の死亡、PapileⅢ度以上の重症 IVH、超音波検査ないし MRI 検査で診断された PVL]のみであった (結果については上記と同様)。また、重症新生児仮死などの重症児 (Anand1999(3)、Anand2004(4)) や SGA (Small for gestational age) の児 (Anand2004(4)) は研究の対象外とされており、そのような対象への投与についての効果は不詳である。

一編の研究 (Anand2004(4),Hall2005(8)) において、[医療的介入を要する徐脈・低血圧]が有意に増加したと報告された。しかし、研究が行われた米国 (および欧州の一部) における超早産児の生後早期の循環管理は国内の状況とは異なる (国内では海外に比べて、生後早期の超音波検査による評価、ステロイド・カテコラミンなどの予防的薬剤投与などが行われる事が多い)。よって、上記の結果がそのまま国内の環境に外挿が可能かは不詳である。また、在胎 28 週未満の超早産児に限定して比較した結果は記述されていない。

[痛み]については様々な尺度及び測定の時期の研究があり、SR で採用されている研究を用いて、薬剤投与後 24 時間の痛みの評価を統合した結果、PIPP(CoE Low, 3 編の研究: Anand1999 (3), Anand2004 (4), Qiu2019 (6))・COMFORTneo(CoE Moderate, 1 編の研究: Anand1999 (3))が有意に痛みのスコアが低下したという結果であった。しかし、効果量は Mean Difference が -0.35[-0.48,-0.23], -2.8[-5.01,-0.59]と大きくない。また、在胎 28 週未満の超早産児に限定して比較した結果は記述されていない。

上記の結果より、益と害のバランスを考慮し、『慢性肺疾患・脳室内出血などの合併症の予防目的で、生後 72 時間以内にオピオイド (フェンタニル、モルヒネ) を一律には投与しないことを提案する。』とした。一方で、上述のように在胎 28 週未満の超早産児などを対象とした研究は少なく、そのような患者に対するオピオイドの合併症の予防効果は不詳である。国内の施設ではそのような対象に慣習的にオピオイドを使用している施設も一定あり、因果関係は不明だが国内の重症脳

室内出血の発症率は諸外国に比べて低い(9)。そのような国内のオピオイドの使用の現状を鑑み、『在胎 28 週未満の超早産児や重症児へのオピオイドの効果に関して検討した研究は少なく、それらの患者に合併症予防や鎮痛・鎮静目的にオピオイドを使用している施設も一定数ある国内の現状を鑑み、患者の状態に応じて投与を検討してもよい。』とした。ただし、オピオイドを使用する場合には、循環動態への影響などの薬剤の副作用や薬剤の投与量などに留意する必要がある。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Bellù R, Romantsik O, Nava C, de Waal KA, Zanini R, Bruschetti M.

Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 3. Art. No.: CD013732.

DOI: 10.1002/14651858.CD013732.pub2. (2)

既存の SR のまとめ

在胎 37 週未満の人工呼吸管理中の新生児に対するオピオイドの投与は、痛みの緩和や 18-22 カ月の神経発達予後への効果は不確実である。また、人工換気期間や死亡を減少させる効果もほとんどないだろう。

既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ

項目	項目名	判断
項目 1	RQ と eligibility criteria に PICO 要素？	Yes
項目 2	方法が SR 実施前に決定していたか？	Yes
項目 3	eligibility criteria について記述？	Yes
項目 4	網羅的な文献検索？	Partial Yes
項目 5	複数人での研究選択？	Yes
項目 6	複数人でのデータ抽出？	Yes
項目 7	除外研究リストの提示と妥当性の理由？	Yes
項目 8	組み入れた研究の詳細な記述？	Partial Yes
項目 9	RoB 評価の手法？	Yes
項目 10	組み入れた研究に対する資金源？	Yes
項目 11	適切なメタアナリシスの手法？	Yes
項目 12	RoB 評価結果のメタ分析の結果への影響評価？	Yes
項目 13	結果解釈や考察の際にバイアスリスクを考慮？	Yes
項目 14	異質性の評価？	Yes
項目 15	量的な統合の際、出版バイアスについて検討？	Yes
項目 16	利益相反の報告？	Yes

赤字は重大領域

既存の SR の PICOT

Population:

挿管・人工呼吸管理中の正期産および早産児

Interventions:

すべてのオピオイド

Comparators:

その他の鎮静・鎮痛薬、その他のオピオイド

Primary outcomes:

標準化されたスケールで評価された痛み、人工換気期間、新生児死亡もしくは退院前死亡、18-24 カ月および 3-5 歳の中等度から重度神経発達障害（脳性麻痺、検査で -2SD をこえる発達遅滞・知的障害、両眼の 6/60 以下の視力障害、補助を要する聴覚障害）

Secondary outcomes :

修正 36-40 週の身体発育、経腸栄養確立までの時間、入院期間、CLD(生後 28 日での診断もしくは修正 36 週での診断)、すべての IVH、重症 IVH、超音波検査もしくは MRI 検査による PVL、すべての ROP、重症 ROP、NEC(Bell 分類 2 度以上もしくは外科治療を要する)、特発性腸穿孔 (FIP)、治療を要する低血圧、レントゲンによる気胸

Time :

制限なし

Study design :

randomized controlled trials(RCTs)、cluster-RCTs、quasi-RCTs

Subgroup analysis :

Moderate preterm(32-36 週)、Very preterm(32 週未満)

選択的人工換気か否か

薬剤容量、投与方法

文献検索期間 :

to 2020/9

文献検索日 :

2017/8/31

既存の SR の結果

[対象文献のまとめ]

- 本 CQ の PICO に完全に合致する既存の Systematic Review (SR) はなかったが、サブグループ解析の PICO が部分的に合致する SR(2)が 1 編あった。PICO に合致する Update 追加論文はなく、上記の SR を採用した。
- 採用した SR では、本 CQ の PICO で採用したアウトカムに対する Risk of bias (RoB) による評価は行われておらず、サブグループ解析が実施された 4 つの研究 (Anand1999 (3), Anand2004 (4), Ancora2013 (5), Qui2019 (6), 症例数 1149) に対して今回新たに RoB 及び GRADE による評価を実施した。痛みのアウトカムについては、在胎 32 週未満を対象としているが SR のサブグループ解析が実施されていない 1 つの研究 (Guinsburg1998 (7), 症例数 22) に対して同様に評価を行った。また、痛みを Primary endpoint とした在胎 32 週未満を対象とした 2 つの研究 (Ancora2013 (5), 症例数 131, Qiu2019 (6), 症例数 60) が、SR の痛みのアウトカムの評価に用いられていなかった。痛みのアウトカムについては様々な尺度があり、PIPP スケールで薬剤投与後 24 時間時点の評価を行った 4 つの研究のうちデータが取得可能であった 3 つの研究 (Anand1999 (3), Anand2004 (4), Qiu2019 (6)) について新たにメタ分析にて結果を統合した。
- 研究の詳細は以下の通り (今回検討しなかったアウトカムの結果については省略)。

研究 ID Author Published Year	研究デザイン 対象者数 セッティング	介入 コントロール 患者数	アウトカム毎の結果 (Absolute Event Rates, P value; OR or RR; & 95% CI)	まとめと注釈 (特に研究の limitation)
Anand 1999(3)	多施設二重盲検 RCT 米国など N=67、24-32 週 (中央値：介入群 29.2 週、対象群 28.1 週) 除外基準：先天奇形、重症新生児仮死など	モルヒネ (n=24) ミダゾラム (n=22) プラセボ (n=21)	新生児死亡: opioids 0/24 vs. control 2/21, RR 0.18[0.01, 3.47] sIVH: opioids 0/24 vs. control 3/21, RR 0.13[0.01, 2.30] PVL: opioids 1/24 vs. control 1/21, RR 0.88[0.06, 13.14] NDI(moderate to severe):なし NEC: なし CLD36: なし 徐脈・低血圧: なし 人工換気期間: MD -4.70[-11.97, 1.67] 痛みのスケール(PIPP,投与開始後 24 時間): opioids 7.9(SD 2.3) vs. control 12.7(SD 3.8), MD -4.80[-6.67, -2.93] 痛みのスケール(COMFORTneo,投与開始後 24 時間): opioids 14.7(SD	帝王切開率: 不詳 出生前ステロイド: 不詳 鎮静薬開始前の循環管理: 不詳

			3.2) vs. control 17.5(SD 4.2), MD -2.80[-5.01, -0.59] (*) PIPP: preterm infant pain profile (0-20 点)	
Anand 2004(4) (10) (8) (11) (12)	多施設二重盲検 RCT 米国、ヨーロッパ N=898、23-32 週 (23-26 週:介入群/対象 群 39.2/39.9%, 27-29 週:42.3/42.3%, 30-32 週:18.5/18.9%) 除外基準: 先天奇形、 IUGR、重症新生児仮 死、母体オピオイド中毒 など	モルヒネ (n=449) プラセボ (n=449)	新生児死亡: opioids 58/449 vs. control 47/449, RR 1.23[0.86, 1.77] sIVH: opioids 55/449 vs. control 46/449, RR 1.20[0.83, 1.73] PVL: opioids 27/449 vs. control 34/449, RR 0.79[0.49, 1.29] NDI:なし NEC: opioids 9/449 vs. control 8/449, RR 1.13[0.44, 2.89] CLD36: opioids 87/391 vs. control 88/402, RR 1.02[0.78, 1.32] 徐脈・低血圧: opioids 117/449 vs. control 72/449, RR 1.63[1.25, 2.11] 人工換気期間: MD 3.10[0.45, 5.75] 痛みのスケール(PIPP,投与開始後 24 時間): opioids 8(SD 2.69) vs. control 8.77(SD 3.18), MD - 4.80[-1.16, -0.38] (*) 投与開始前・開始後 72 時間・中 止後の時点でも評価 (論文中にデー タの記載なし)	帝王切開率: 63.6/62.3% 出生前ステロイド 81.1/81.1% 鎮静薬開始前の循環管理: 不詳
Ancora 2013(5) (13)	多施設二重盲検 RCT イタリアなど N=131、22-32 週 (中央値 26.0 週) 除外基準: 先天奇形、重 症 IVH (Ⅲ度以上)、 cystic PVL、生後 1 週間 以内の手術、早期抜管	フェンタニル (n=64) プラセボ (n=67)	新生児死亡:なし sIVH: opioids 8/64 vs. control 9/67, RR 0.93[0.38, 2.26] PVL: opioids 2/64 vs. control 5/67, RR 0.42[0.08, 2.08] NDI: opioids 4/39 vs. control 2/39[0.39, 10.29] NEC: opioids 8/64 vs. control 8/67, RR 1.05[0.42, 2.62] CLD36: opioids 31/64 vs. control 28/67, RR 1.16[0.79, 1.69] 徐脈・低血圧: なし	帝王切開率: 73.4/73.1% 出生前ステロイド: 90.6/91% 鎮静薬開始前の循環管理: 不詳

			人工換気期間：なし 痛みのスケール（PIPP） 痛みのスケール（EDIN） (*) 日齢 1 から 7 まで連日評価（中央値と範囲のみ記載），結果は省略 (*) EDIN: Echelle Douleur Inconfort Nouveau-Ne Neonatal Pain and Discomfort Scale	
Guinsburg1998 (7)	単施設二重盲検 RCT 米国 N=22 32 週以下, 臍帯ライン留置例 除外基準：母体オピオイド使用, 筋弛緩薬使用, Ⅲ-Ⅳ度 IVH, 中枢神経奇形, 粗大な神経学的異常, 研究開始前の鎮静薬投与	フェンタニル (n=11) (3µg/kg 単回投与) プラセボ (n=11)	痛みのスケール(PCS, 投与 30 分後): opioids 12.55(SD 2.98) vs. control 14.27(SD 3.74), MD - 0.49[-1.34, 0.36] 痛みのスケール(NFCS, 投与 30 分後): opioids 2.55(SD 1.64) vs. control 2.36(SD 1.56), MD 0.19[-1.15, -1.53] (*) PCS: modified postoperative comfort scale, NFCS: neonatal facial coding system	
Qiu2019 (6)	単施設二重盲検 RCT 中国 N=60 32 週未満 除外基準: 重篤な脳障害, 重度の奇形, 研究開始前の鎮静薬投与	フェンタニル (n=30) プラセボ (n=30)	人工換気期間：opioids 4.42(SD 1.32) vs. control 4.38(SD 1.27), MD 0.04[-0.47, 0.80] 痛みのスケール(PIPP, 投与開始直後): opioids 17.52(SD 1.63) vs. control 17.71(SD 1.27), MD - 0.13[-0.63, 0.38] 痛みのスケール(PIPP, 投与開始後 24 時間): opioids 13.05(SD 1.44) vs. control 17.55(SD 1.52), MD - 3.00[-3.75, -2.25]	

(代表的な研究の薬剤投与量)

フェンタニル (Ancora2013, Qiu2019)

- ✧ ローディング投与量：1µg/kg、30 分以上かけて投与
- ✧ 維持投与量：1µg/kg/hour

モルヒネ (Anand1999, Anand2004)

- ✧ ローディング投与量：100µg/kg、1 時間以上かけて投与
- ✧ 維持投与量：10µg/kg/hour(在胎 24-26 週), 20µg/kg/hour(在胎 27-29 週), 30µg/kg/hour(在胎 30-33 週)

[対象研究のリスクバイアス評価]

上記の 5 つの研究について、既存の SR にて記述されていない各アウトカムについての Risk of bias 評価をあらたに実施した。

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Anand2004	Any opioids	Placebo	BPD moderate to severe	+	+	+	+	+	+
Ancora2013	Any opioids	Placebo	BPD moderate to severe	+	+	+	+	+	+
Anand1999	Any opioids	Placebo	Severe IVH	+	+	+	+	+	+
Anand2004	Any opioids	Placebo	Severe IVH	+	+	+	+	+	+
Ancora2013	Any opioids	Placebo	Severe IVH	+	+	+	+	+	+
Anand1999	Any opioids	Placebo	PVL	+	+	+	!	+	!
Anand2004	Any opioids	Placebo	PVL	+	+	+	+	+	+
Ancora2013	Any opioids	Placebo	PVL	+	+	+	+	+	+
Anand2004	Any opioids	Placebo	NEC	+	+	+	+	+	+
Ancora2013	Any opioids	Placebo	NEC	+	+	+	+	+	+
Anand2004	Any opioids	Placebo	Hypotension	+	+	+	!	+	!
Qiu2019	Any opioids	Placebo	Pain(PIPP)	+	+	+	+	+	+

 Low risk

 Some concerns

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended interventions

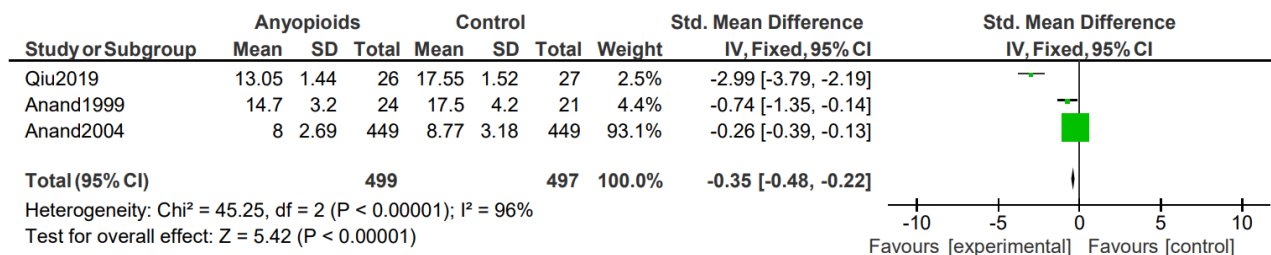
D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

[メタ解析の結果]

1.1 Pain(PIPP, 投与開始後24時間)



[結果のまとめ(アウトカム別)]

GRADE によるアウトカム評価 (Summary of findings table)

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス のリスク	非一貫 性	非直接 性	不精確	その他 の検討	オピオイド	プラセボ or 無治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

生後 28 日以内の死亡

2	ランダム 化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	58/473 (12.3%)	49/470 (10.4%)	RR 1.18 (0.82 to 1.68)	19 more per 1,000 (から 19 fewer to 71 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

重症脳室内出血 (Severe IVH)

3	ランダム 化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	63/537 (11.7%)	58/537 (10.8%)	RR 1.09 (0.78 to 1.52)	10 more per 1,000 (から 24 fewer to 56 more)	⊕⊕○○ 低	重大

脳室周囲白質軟化症(PVL)

3	ランダム 化試験	深刻	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	30/537 (5.6%)	40/537 (7.4%)	RR 0.75 (0.47 to 1.19)	19 fewer per 1,000 (から 39 fewer to 14 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

神経発達障害(NDI : Neurodevelopmental outcome (生後 18-24 カ月))

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス のリスク	非一貫 性	非直接 性	不精確	その他 の検討	オピオイド	プラセボ or 無治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
1	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 ^b	なし	4/39 (10.3%)	2/39 (5.1%)	RR 2.00 (0.39 to 10.29)	51 more per 1,000 (から 31 fewer to 476 more)	⊕⊕○○ 低	重大

壊死性腸炎(NEC)

2	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 ^b	なし	17/513 (3.3%)	16/516 (3.1%)	RR 1.09 (0.56 to 2.10)	3 more per 1,000 (から 14 fewer to 34 more)	⊕⊕○○ 低	重大

慢性肺疾患(CLD)

2	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 ^b	なし	118/455 (25.9%)	116/469 (24.7%)	RR 1.05 (0.83 to 1.31)	12 more per 1,000 (から 42 fewer to 77 more)	⊕⊕○○ 低	重大

徐脈・低血圧のエピソード

1	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	なし	117/449 (26.1%)	72/449 (16.0%)	RR 1.63 (1.25 to 2.11)	101 more per 1,000 (から 40 more to 178 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要

人工換気期間

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス のリスク	非一貫 性	非直接 性	不精確	その他 の検討	オピオイド	プラセボ or 無治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻 ^c	深刻で ない	深刻で ない	なし	503	500	-	MD 0.17 day より 高 (0.47 よ り低 to 0.8 より 高)	⊕⊕⊕○ 中	重要

痛みスコア (PIPP, 投与後 24 時間の評価) (スケール : 0 to 21)

3	ランダム 化試験	深刻でな い	非常に 深刻 ^d	深刻で ない	深刻で ない	なし	499	500	-	MD 0.35 fewer (0.48 fewer to 0.23 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要

痛みスコア (NFCS, 投与後 12 時間以内の評価) (スケール : 0 to 8)

1	ランダム 化試験	非常に深 刻	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^e	なし	11	11	-	MD 0.19 more (1.15 fewer to 1.53 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

痛みスコア (COMFORTneo, 投与後 24 時間の評価) (スケール : 8 to 40)

1	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^b	なし	24	21	-	MD 2.8 fewer (5.01 fewer to 0.59 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重要

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

a. I square 38%

b. 信頼区間が広い

c. I square 72%

d. I square 96%

e. 信頼区間が 0 をまたぐ

[サブグループ解析]

本 CQ の PICOT で設定したサブグループ解析は以下の通り

- (1) 在胎週数：在胎 28 週未満, 在胎 28 週以上
- (2) 薬剤の投与期間：生後 7 日以内と生後 7 日以降
- (3) 薬剤：フェンタニル、モルヒネ、その他

(1)在胎週数

今回検討した研究の中で週数別にアウトカムが検討されていたのは、Anand2004 (4)のみであった。生後 28 日以内の死亡、Papile 分類Ⅲ度以上の重症 IVH、超音波検査もしくは MRI で診断された PVL、はモルヒネとプラセボ群で差はなかった。

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス のリスク	非一貫 性	非直接 性	不精確	その他 の検討	オピオイド	プラセボ or 無治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

重症脳室内出血 (Severe IVH) : 在胎 23-26 週

1	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 a	なし	31/152 (20.4%)	33/164 (20.1%)	RR 1.01 (0.65 to 1.57)	2 more per 1,000 (から 70 fewer to 115 more)	⊕⊕○○ 低	重大

脳室周囲白質軟化症 (PVL) : 在胎 23-26 週

1	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 a	なし	8/125 (6.4%)	13/126 (10.3%)	RR 0.62 (0.27 to 1.44)	39 fewer per 1,000 (から 75 fewer to 45 more)	⊕⊕○○ 低	重大

生後 28 日以内の死亡: 在胎 23-26 週

1	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 a	なし	48/176 (27.3%)	41/174 (23.6%)	RR 1.16 (0.81 to 1.66)	38 more per 1,000 (から 45 fewer to 156 more)	⊕⊕○○ 低	重大

重症脳室内出血 / 脳室周囲白質軟化症 / 生後 28 日以内の死亡のいずれか: 23-26 週

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス のリスク	非一貫 性	非直接 性	不精確	その他 の検討	オピオイド	プラセボ or 無治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
1	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 a	なし	68/170 (40.0%)	69/164 (42.1%)	RR 0.95 (0.74 to 1.23)	21 fewer per 1,000 (から 109 fewer to 97 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

a. 信頼区間が広い

(2)薬剤の投与期間

今回検討した研究の中で、生後 7 日以降の鎮静薬の効果を検討した研究はなかった。

(3)薬剤

今回検討した研究の中で、異なるオピオイド同士の比較を行った研究はなかった。

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

SR(2)で採用された検索式を使用した。

#1 (((infant, newborn[MeSH] OR newborn*[TIAB] OR "new born"[TIAB] OR "new borns"[TIAB] OR "newly born"[TIAB] OR baby*[TIAB] OR babies*[TIAB] OR premature[TIAB] OR prematurity[TIAB] OR preterm[TIAB] OR "pre term"[TIAB] OR "low birth weight"[TIAB] OR "low birthweight"[TIAB] OR VLBW[TIAB] OR LBW[TIAB] OR infan*[TIAB] OR neonat*[TIAB])))

#2 (((((morphine OR diamorphine OR fentanyl OR alfentanil OR sufentanil OR pethidine OR meperidine OR codeine OR methadone))) OR ("Narcotics"[Majr] OR "Analgesia"[Majr] OR sedation[Title/Abstract] OR opioid*[Title/Abstract] OR remifentanyl)) OR (((((((("Morphine"[Mesh]) OR "Heroin"[Mesh]) OR "Fentanyl"[Mesh]) OR "Alfentanil"[Mesh]) OR "Sufentanil"[Mesh]) OR "Meperidine"[Mesh]) OR "Codeine"[Mesh]) OR "Methadone"[Mesh] OR "Remifentanyl"[Mesh])))

#3 (("respiration, artificial"[Mesh]) OR respiration OR mechanical ventilation OR ventilat* OR intubat* OR intubation)

#4 (((((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]))) NOT (animals[MH] NOT humans[MH])))

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

検索データベース

PubMed を介し、Medline の検索を行った。

検索期間・検索日

2020 年 9 月 30 日から 2022 年 10 月 31 日

対象論文条件

上記 PICOT 参照。

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数：68 編

1 次スクリーニング結果：0 編

対象研究のまとめ

該当文献なし。

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

該当しない。

今回の推奨（案）再掲

人工呼吸管理を要する在胎 32 週未満の早産児に対して、慢性肺疾患・脳室内出血などの合併症の予防目的で、生後 72 時間以内にオピオイド（フェンタニル、モルヒネ）を一律には投与しないことを提案する。

在胎 28 週未満の超早産児や重症児へのオピオイドの効果に関して検討した研究は少なく、それらの患者に合併症予防や鎮痛・鎮静目的にオピオイドを使用している施設も一定数ある国内の現状を鑑み、患者の状態に応じて投与を検討してもよい。使用する場合は、循環動態への影響に注意する。

（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

エビデンスから推奨へ

[EtD table (Evidence to decision)]

	判断						
問題	いいえ	おそらく いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンス の確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし

	判断						
価値観	重要な不確実性 またはばらつき あり	重要な不確実性 またはばら つきの可能性 あり	重要な不確実性 またはばらつき はおそらくなし	重要な不確実性ま たはばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照が おそらく優位	介入も比較対象 もいずれも 優位でない	おそらく 介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度の コスト	無視できるほど のコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関する エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照が おそらく優位	介入も比較対象 もいずれも 優位でない	おそらく 介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく 影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

問題／価値観

鎮静による期待される益や害は IVH や CLD など、本ガイドラインの主な対象である超早産児の診療において重大なアウトカムであり、かつ頻度も高い。よって、鎮静薬の投与と関連する結果は重大でありかつ、NICU での診療という視点においては喫緊の課題である。政策決定との関連は乏しい。アウトカムに対する価値判断の重大な相違やばらつきについては想定されない。

望ましい効果／望ましくない効果

上記の通り、想定される効果（anticipated effect）は共に大きいと考えられる。

エビデンスの確実性

ほぼ全ての重大なアウトカムについて Certainty of evidence (CoE) は Low から Very Low である。

効果のバランス

[生後 28 日以内の死亡、Papile 分類Ⅲ度以上の重症脳室内出血(IVH)、超音波検査ないし MRI 検査で診断された脳室周囲白質軟化症(PVL)、18-24 カ月の神経発達予後不良、Bell 分類Ⅱ度以上もしくは手術を要した壊死性腸炎(NEC)、修正 36 週の慢性肺疾患(CLD)、挿管人工換気期間]については減少もしくは増加の双方について CoE は低く、益があるとも害があるとも結論付け難い。痛みに関しては、効果量は大きくないが、改善する可能性がある。一方で、薬剤の使用により医療的介入を要する徐脈・低血圧については有意に増える可能性があり、害が益を上回る可能性がある。ただし、国内の状況を鑑み、研究結果の外的妥当性については検討する必要がある。

必要資源量

直接費用として介入による追加の費用は、薬剤コスト並びに薬剤投与による係る人的コストのみである。モルヒネやフェンタニルの薬価は、1 バイアルあたりモルヒネ 1500 円、フェンタニル 450 円である。

必要資源量に関するエビデンスの確実性

今回の検討では、費用対効果分析は行っていない。

費用対効果

今回の検討では、費用対効果分析は行っていない。

公平性

介入に伴い、健康格差が生じる特定の集団はない。ただし、国内の NICU の場合には、施設の環境要因により薬剤の使用が制限される場合もありうる（非常勤医師だと麻薬を処方できない、病棟に常備の麻薬が無いので使用が制限されるなど）。

容認性

今回の介入は患者の自律性を損なうものではなく、またその他の倫理原則（無危害、公正、善行）に抵触するものでもない。

実行可能性

国内で比較的広くすでに行われている医療的介入であり、導入に関する障壁は少ない。

[総括]

- 既存の SR の結果から、人工呼吸を要する在胎 32 週未満の早産児に対する、出生後早期（生後 72 時間以内）のオピオイドの使用により、[生後 28 日以内の死亡、Papile 分類Ⅲ度以上の重症脳室内出血(IVH)、超音波検査ないし MRI 検査で診断された脳室周囲白質軟化症(PVL)、18-24 カ月の中等度か

ら重度の神経発達予後不良、Bell 分類Ⅱ度以上もしくは手術を要した壊死性腸炎(NEC)、修正 36 週の慢性肺疾患(CLD)、挿管人工換気期間]、が減少もしくは増加するという質の高い報告は現時点ではなかった。

- 在胎 28 週未満の超早産児に限定して各アウトカムを評価した研究は、Anand2004(4)の一遍のみで、検討されたアウトカムは、[生後 28 日以内の死亡、PapileⅢ度以上の重症 IVH、超音波検査ないし MRI 検査で診断された PVL]のみであった（結果については上記と同様）。また、重症新生児仮死などの重症児（Anand1999(3)、Anand2004(4)）や SGA（Small for gestational age）の児（Anand2004(4)）は研究の対象外とされており、そのような対象への投与についての効果は不詳である。
- 一編の研究（Anand2004(4),Hall2005(8)）において、[医療的介入を要する徐脈・低血圧]が有意に増加したと報告された。しかし、研究が行われた米国（および欧州の一部）における超早産児の生後早期の循環管理は国内の状況とは異なる（国内では海外に比べて、生後早期の超音波検査による評価、ステロイド・カテコラミンなどの予防的薬剤投与などが行われる事が多い）。よって、上記の結果がそのまま国内の環境に外挿が可能かは不詳である。また、在胎 28 週未満の超早産児に限定して比較した結果は記述されていない。
- [痛み]については様々な尺度及び測定の時期の研究があり、SR で採用されている研究を用いて、薬剤投与後 24 時間の痛みの評価を統合した結果、PIPP(CoE Low, 3 編の研究: Anand1999 (3), Anand2004 (4), Qui2019 (6))・COMFORTneo(CoE Moderate, 1 編の研究: Anand1999 (3))が有意に痛みのスコアが低下したという結果であった。しかし、効果量は Mean Difference が-0.35[-0.48,-0.23], -2.8[-5.01,-0.59]と大きくない。また、在胎 28 週未満の超早産児に限定して比較した結果は記述されていない。
- 上記の結果より、益と害のバランスを考慮し、『慢性肺疾患・脳室内出血などの合併症の予防目的で、生後 72 時間以内にオピオイド（フェンタニル、モルヒネ）を一律には投与しないことを提案する。』とした。一方で、上述のように在胎 28 週未満の超早産児などを対象とした研究は少なく、そのような患者に対するオピオイドの合併症の予防効果は不詳である。国内の施設ではそのような対象に慣習的にオピオイドを使用している施設も一定あり、因果関係は不明だが国内の重症脳室内出血の発症率は諸外国に比べて低い(9)。そのような国内のオピオイドの使用の現状を鑑み、『在胎 28 週未満の超早産児や重症児へのオピオイドの効果に関して検討した研究は少なく、それらの患者に合併症予防や鎮痛・鎮静目的にオピオイドを使用している施設も一定数ある国内の現状を鑑み、患者の状態に応じて投与を検討してもよい。』とした。ただし、オピオイドを使用する場合には、循環動態への影響などの薬剤の副作用や薬剤の投与量などに留意する必要がある。

Knowledge gap

下記を対象とした研究は限定されており今後の研究課題である。

- 在胎 28 週未満の超早産児
- 重症新生児仮死などの重症児
- Small for gestational age (SGA)
- 長期の生命予後・神経学的予後、動脈管開存症、未熟児網膜症、などのアウトカム
- 薬剤の(1)投与時期（特に生後 72 時間以降）(2)投与量(3)投与方法(4)薬剤同士の比較をした研究
- 薬剤を使用する場合の適切な鎮静レベルを検討した研究

参考文献リスト:

1. 藤村正哲. 改訂 2 版 新生児慢性肺疾患の診療指針 2010 [Available from: <https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0156/G0000577/0001>].
2. Bellu R, Romantsik O, Nava C, de Waal KA, Zanini R, Bruschetti M. Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD013732.
3. K. J. S. Anand NM, Hugo Lagercrantz, Thomas E. Young, Rohitkumar Vasa, Bruce A. Barton. Analgesia and Sedation in Preterm Neonates Who Require Ventilatory Support. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153:331-8.
4. Anand KJ, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1673-82.
5. Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Mastrocola M, et al. Efficacy and safety of continuous infusion of fentanyl for pain control in preterm newborns on mechanical ventilation. *J Pediatr*. 2013;163(3):645-51 e1.
6. Qiu J, Zhao L, Yang Y, Zhang JH, Feng Y, Cheng R. Effects of fentanyl for pain control and neuroprotection in very preterm newborns on mechanical ventilation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(22):3734-40.
7. Ruth Guinsburg BIK, K. J. S. Anand, Maria Fernanda Branco de Almeida, Clovis de Araujo Peres, Milton Harumi Miyoshi. Physiological, hormonal, and behavioral responses to a single fentanyl dose in intubated and ventilated preterm neonates. *The Journal of Pediatrics*. 1998;132(6):954-9.
8. Hall RW, Kronsberg SS, Barton BA, Kaiser JR, Anand KJ, Group NTI. Morphine, hypotension, and adverse outcomes among preterm neonates: who's to blame? Secondary results from the NEOPAIN trial. *Pediatrics*. 2005;115(5):1351-9.
9. Shah PS, Lui K, Sjors G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *J Pediatr*. 2016;177:144-52 e6.
10. Bhandari V, Bergqvist LL, Kronsberg SS, Barton BA, Anand KJ, Group NTI. Morphine administration and short-term pulmonary outcomes among ventilated preterm infants. *Pediatrics*. 2005;116(2):352-9.
11. Menon G, Boyle EM, Bergqvist LL, McIntosh N, Barton BA, Anand KJ. Morphine analgesia and gastrointestinal morbidity in preterm infants: secondary results from the NEOPAIN trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(5):F362-7.
12. Ferguson SA, Ward WL, Paule MG, Hall RW, Anand KJ. A pilot study of preemptive morphine analgesia in preterm neonates: effects on head circumference, social behavior, and response latencies in early childhood. *Neurotoxicol Teratol*. 2012;34(1):47-55.
13. Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Pierantoni L, et al. Follow-up at the corrected age of 24 months of preterm newborns receiving continuous infusion of fentanyl for pain control during mechanical ventilation. *Pain*. 2017;158(5):840-5.

CQ 506-1 Evidence Update CoSTR: 早期一酸化窒素吸入療法

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 506-1 Evidence Update CoSTR: 早期一酸化窒素吸入療法	1
CoSTR title (タイトル):	3
CoSTR authors (著者):	3
Version & date (版・最終更新日):	3
CoSTR citation (引用方法):	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical Question (CQ)	3
PICOST	3
既存の推奨:	4
今回の推奨	4
Evidence update CoSTR summary	4
既存の SR に関して	5
既存の SR の Citation	5
既存の SR のまとめ	5
既存の SR の AMSTAR 評価結果のまとめ	6
既存の SR の PICOT	6
既存の SR の結果	7
今回の Update 追加論文に関して	7
Update のための文献検索式	7
検索データベース	8
検索期間・検索日	8
対象論文条件	8

文献スクリーニングの詳細	8
対象研究のまとめ	9
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	11
Barrington 2017 に含まれる研究のうち今回統合の対象とした研究のまとめ	12
追加論文のリスクバイアス評価	21
追加結果のまとめ	22
Forest plot of comparison: 神経発達障害	22
追加文献を加えた Grade EP table.....	23
今回の推奨の再掲	24
エビデンスから推奨へ	24
Summary of judgements.....	24
推奨へと至った考え方	25
Knowledge gap	25
参考文献リスト:	25
Supplement（補足資料）	29
Evidence to decision table.....	29

CoSTR title (タイトル):

早産児の呼吸不全に対する早期一酸化窒素吸入(iNO)療法について

CoSTR authors (著者):

北岡寛己*, 小林亮太

*Corresponding author (責任著者)

Version & date (版・最終更新日):

1.0 版, 2023 年 7 月 20 日更新

CoSTR citation (引用方法):

日本語：北岡寛己*, 小林亮太. 早産児の呼吸不全に対する早期一酸化窒素吸入(iNO)療法について. 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ201. 2023 年 4 月.

英語：Hiroki Kitaoka, Ryota Kobayashi, Yutaka Yamamoto, Jun Shiraishi, Makiko Fuyuki, Ken Imai, Mami Takeoka, Keita Oribe, Hiroki Otsuka. Inhaled Nitric Oxide for Prevention of Chronic Lung Disease in Preterm Infants with Respiratory Distress. Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. JEBNeo CoSTR CQ506. April 2023.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (CQ)

早産児(在胎週数 35 週未満で出生)に対して生後 28 日以内に iNO 療法を行うことは、iNO なしの管理を行うことと比べて、BPD などの早産児予後を改善するか？

PICOST**Population:**

在胎 35 週未満で出生した呼吸不全を呈する生後 28 日以内の早産児

Intervention:

iNO 療法を行う

Comparators:

iNO 療法を行わない

Outcomes:

死亡, BPD, IVH, 神経発達障害, 壊死性腸炎, 動脈管開存症, 肺出血, 在宅酸素, 未熟児網膜症, メトヘモグロビン血症

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化比較試験, 言語規制なし

Definitions, other notes for PICOT:

慢性肺疾患 (BPD; JEBNeo の定義に従う)

重症脳出血 (sIVH; Grades III or IV of Papille's classification)

神経発達障害 (NDI; 脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害)

壊死性腸炎 (NEC; Bell's criteria ≥ 2)

動脈管開存症 (PDA; 薬剤投与、カテーテル、手術治療を要したもの)

未熟児網膜症 (ROP; stage 3 以上またはレーザー光凝固や抗 VEGF 硝子体内注射を要したもの)

既存の推奨:

科学的根拠に基づいた新生児慢性肺疾患の診療指針(改訂 2 版)¹では、「34 週未満の早産児の人工呼吸中の慢性肺疾患の予防策としての NO 吸入療法のルーチン使用は奨められない」。

今回の推奨

呼吸障害を伴う早産児に対して、一酸化窒素吸入療法を生後 28 日以内に一律には行わないことを提案する。本推奨は早産児の新生児遷延性肺高血圧症に対する一酸化窒素吸入療法に関して検討対象としていない。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)

Evidence update CoSTR summary

既存の SR は 2017 年の Cochrane review であり²、早産児の呼吸障害に対する iNO 療法について検討していたが、iNO 療法の有効性は示されなかった。今回新たに文献検索を行い、長期予後について 2 編の新たな RCT を同定し、1 編を採用した³。長期予後について新たな RCT を既存の SR に加えてメタ解析を行ったが、iNO 療法の有効性は示せなかった。しかし、既存の SR では有意差はないものの iNO 療法が死亡もしくは BPD の複合アウトカムを減少させる方向に働いていた。ただ、iNO 療法の費用面や iNO 療法を

使用できる施設が限られることから早産児の呼吸障害に対する一律の iNO 療法の推奨は現実的ではなく、早産児の呼吸障害に対する慢性肺疾患予防を目的とした一律の iNO 療法は推奨しないこととした。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors. : Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T

Title. : Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants

Journal name. : Cochrane Database Syst Rev.

Year : 2017

Volume(Issue)/Pages. : 1:CD000509

既存の SR のまとめ

背景：低酸素性呼吸不全を呈する正期産児における一酸化窒素吸入の有効性は示されているが、早産児では呼吸不全の病態生理や iNO 療法の危険性が正期産児と異なる可能性があり早産児における iNO 療法の効果の検討が必要である。

目的：低酸素性呼吸障害を呈した早産児に対する iNO 療法の効果(死亡, 慢性肺疾患[CLD], 脳室内出血 [IVH], その他の重症な脳障害, 長期神経学的発達予後)を評価する。

方法：サーファクタント投与後に呼吸障害を呈した 35 週未満の早産児を対象とし、通常の呼吸障害の治療に加え iNO 療法を使用した患者と iNO 療法を使用しなかった患者における iNO 療法の効果を比較した文献を対象とした。研究デザインは、ランダム化比較試験、擬似実験デザインを対象とし、メタ解析を行った。検索データベースは MEDLINE, EMBASE, CINAHL, CENTRAL の他、現在進行中の臨床試験レジストリ、アメリカ小児科学会の抄録を検索した。検索は 2016 年 1 月 15 日に行った。本 SR の手法は Cochrane Neonatal Review Group の手法を用い、エビデンスの確実性評価には GRADE 評価を用いた。抽出された研究の対象が異なるため、(1)生後 3 日以内に酸素化不良のため投与された研究、(2)BPD 予防のためルーチンで予防投与をされた研究、(3)BPD 発症の危険性が高く、生後 3 日以降に投与された研究の 3 つに事後に分け、それぞれについてメタ解析を行った。

結果：フォローアップ研究を含め、17 のランダム化比較試験が対象となった。酸素化不良のため早期の治療を要した 10 の試験のメタ解析では、死亡と BPD の複合アウトカムに有意な減少はなかった (RR 0.94 [95% CI 0.87–1.01])。BPD 予防のための iNO 療法のルーチン使用に関する 4 つの試験のメタ解析では死亡/BPD の複合アウトカムの有意な減少はなかった (RR 0.94 [95% CI 0.87–1.02])。BPD 発症リスクの高い早産児に対する生後 3 日以降の iNO 療法を検討した 3 研究のメタ解析では BPD の有意な減少はな

かった(RR 0.92 [95% CI 0.85–1.01]). 生後 3 日以内に iNO 療法を使用した患児では重症 IVH は 20% 増加したが、有意差はなかった。全ての重症度の IVH や重症 IVH に対する iNO 療法の明確な効果は見出せなかった。神経発達障害の発症に有意な効果はなかった。

結論：本 SR では呼吸障害を呈した早産児への生後早期の iNO 療法の有効性は示されなかった。呼吸障害のある早産児へのルーチンの iNO 療法の重症脳障害、BPD なき生存への有効性は示されなかった。BPD 予防のための生後 3 日以降の iNO 療法は有効である可能性もあるが、本 SR では有意差は無く、効果量も小さいため、さらなる研究が必要である。

既存の SR の AMSTAR 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	Yes
2	方法の明示	Yes
3	選択基準	Yes
4	網羅的文献検索	Partial Yes
5	研究選択	Yes
6	データ抽出	Yes
7	除外研究	Yes
8	研究の詳細の記述	Partial Yes
9	個々の研究のバイアスリスク評価 RCT	Yes
10	資金源	Yes
11	メタ分析手法 RCT	Yes
12	メタ分析バイアスリスク評価	Yes
13	結果解釈バイアスリスク考慮	Yes
14	異質性	Yes
15	出版バイアス	Yes
16	利益相反	Yes

AMSTAR 2 では 16 項目中 16 項目が「Yes」、重要項目 7 項目では「No」の結果はなかった。

既存の SR の PICOT

Population:

サーファクタントによる十分な治療を行った後も呼吸不全を呈する在胎 35 週未満の早産児。

Intervention:

呼吸不全に対してその他の治療に加えて iNO 療法を行う

Comparators:

呼吸不全に対してその他の治療のみを行う

Outcomes:**主要アウトカム**

- ・ 在院死亡
- ・ BPD(修正 36 週での酸素使用)
- ・ 死亡あるいは BPD(修正 36 週での酸素使用)
- ・ IVH(全ての Grade, Grade3 あるいは 4)

副次アウトカム

- ・ 脳室周囲白質軟化(PVL)
- ・ 神経発達障害
- ・ ROP(全ての stage, stage 3 以上)

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化比較試験または擬似ランダム化比較試験, 言語規制なし

文献検索期間・検索日

対象データベース : MEDLINE (Pubmed) 、 EMBASE、CINAHL、CENTRAL

検索日 : 2016 年 1 月 15 日

既存の SR の結果

今回の EvUp sheet では、本 SR の結果に Update 検索分を加えて解析を行い、まとめて結果を提示する。

今回の Update 追加論文に関して**Update のための文献検索式**

("nitric oxide"[all] OR "nitric"[all]) AND ((infant, newborn[MeSH] OR "newborn"[all] OR "neonate"[all] OR "neonatal"[all] OR "premature"[all] OR "low birth weight"[all] OR "VLBW"[all] OR "LBW"[all] or "infan*" [all] or "neonat*" [all]) AND (randomized controlled trial [pt] OR

controlled clinical trial [pt] OR Clinical Trial[ptyp] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR
clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals [mh] NOT
humans [mh]))AND 2016/01/16:3000/12/31[Date - Publication]

検索データベース

PubMed - MEDLINE

検索期間・検索日

2016 年 1 月 16 日 - 2022 年 9 月 13 日

対象論文条件

上記 PICOT 参照

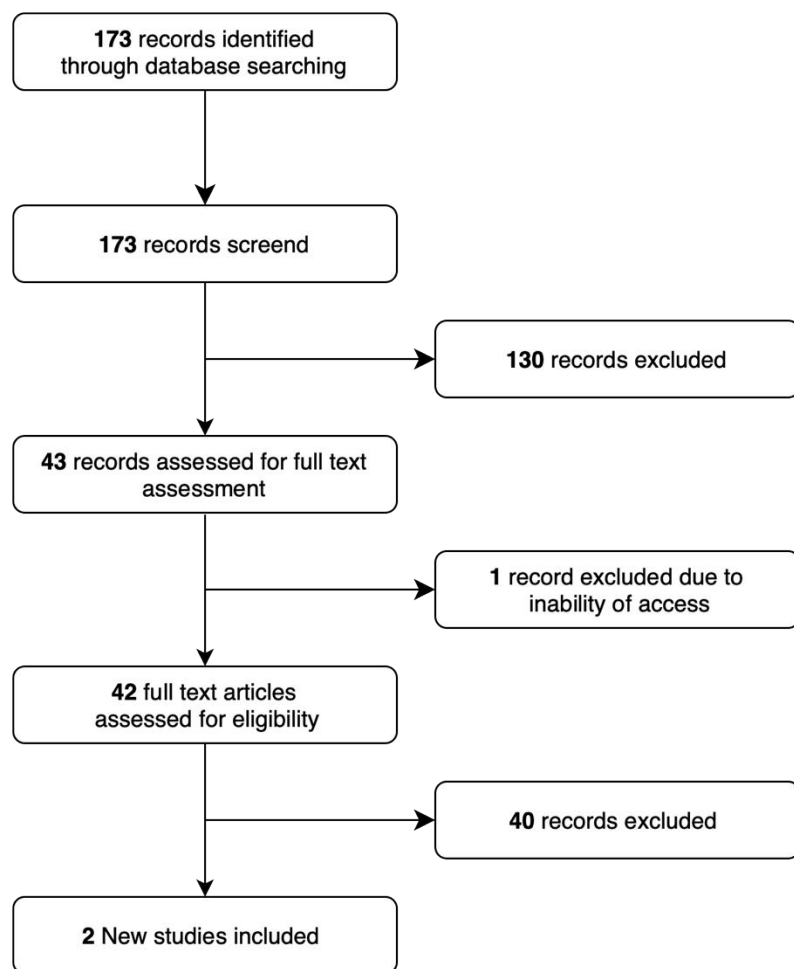
文献スクリーニングの詳細

検索ヒット数 : 173 論文

1 次スクリーニング結果 : 130 論文除外

2 次スクリーニング : 43 論文 full text レビュー

最終結果 : 1 つの新たな研究(SR に含まれた研究の論文報告), 1 つの追跡研究



- ・ 1 文献⁴ は文献取り寄せができず除外した。
- ・ 1 つの SR⁵ に Cochrane 2017 には採用されていなかった 2 つの RCT が含まれていた(①Wang YF. Multi Center Clinical Study of Inhaled Nitric Oxide in the Treatment of Infants with Hypoxic Respiratory Failure. [Doctor Thesis] Fudan University, Shanghai, China; 2009. ②Zhuang DY, Hu LL, Wang LZ. Clinical study of inhaled nitric oxide in the treatment of preterm infants with hypoxic respiratory failure. Zhong Guo Xin Sheng Er Ke Za Zhi 2011;26:19-22.)。しかし、いずれも PubMed に収載されておらず入手困難であるため除外した。
- ・ PICO が一致する RCT⁶ が 1 件存在したが、新生児蘇生時の iNO 療法を検討しており本 CQ が対象とする介入と大きく異なるため除外した。

対象研究のまとめ

今回の Update で見つかった研究のまとめ

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/ 対照 (人)	対象者	介入群の設定	対照群の設定
Hasan S, et al. JAMA Pediatr. 2017 ⁷	33 centers in US and Canada	229/222	GA<30wk, BW<1250g 日齢 5-14 に人工呼吸器あるいは陽圧換気中	Intervention: iNO 療法 (NO の初期量 20 ppm, 72-96h で 10 ppm に減量, 10-11 日後に 5ppm に減量, 24 日目まで 5ppm を継続)	Placebo (Nitrogen)
アウトカム毎の結果			結果のまとめと注釈		
・ 18-24 ヶ月での死亡 or 神経発達障害 56/180 (31.1%) vs. 53/180 (29.4%) ・ 神経発達障害 30/180 (16.7%) vs. 34/180 (18.9%) ・ BSID-III <70 13/164 (7.9%) vs. 12/167 (7.2%) ・ Moderate to severe cerebral palsy 7/180 (3.9%) vs. 11/190 (6.1%) ・ 痙攣 2/173 (1.2%) vs. 9/173 (5.2%) ・ 視力障害 23/180 (12.8%) vs. 25/180 (13.9%) ・ 聴力障害 8/173 (4.6%) vs. 10/173 (5.8%)			・ iNO 療法は安全だが, 修正 36 週での BPD なき生存や修正 18-24 ヶ月での呼吸予後や神経発達予後を改善させない. ・ サンプルサイズは主要アウトカムに対して算出したものであり, サブグループに関しては検出力が不十分である可能性がある. ・ 施設間での他の治療法の違いが影響を及ぼした可能性がある. ・ 既存の Cochrane review に含まれていた Yoder 2013 に長期予後を加えた報告		

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/ 対照 (人)	対象者	介入群の設定	対照群の設定
Greenough et al. J Perinat Med. 2021 ³	RCT N=305 欧州 9 カ国	152/153	24wk<GA<28wk6d, BW>500g	Intervention: iNO 療法	Control: プラセボ

アウトカム毎の結果	結果のまとめと注釈
・ 2 歳以降の死亡例：無し ・ 2–7 歳の入院 44/152(28.9%) vs. 53/153(34.6%) p=0.29 ・ 呼吸困難での入院 10/152 (6.6%) vs. 16/153 (10.5%) p=0.22 ・ 手術目的の入院 33/152 (21.7%) vs. 32/153 (20.9%) p=0.87 ・ その他の理由での入院 14/152 (9.2%) vs. 16/153 (10.5%) p=0.72 ・ 7 歳での Strengths and Difficulties Questionnaire の結果 8.3 (5.04 SD) vs. 8.5 (5.76 SD) p=0.72	・ EUNO trial⁸ のフォローアップ研究 ・ 呼吸障害を呈した早産児への BPD 予防のための iNO 吸入療法は長期予後の有益性や有害性はない。

BSID-III, The Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition; BW, birth weight; GA, gestational age

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

Hasan 2017⁷ は既存の Cochrane review のうち(3)BPD 発症の危険性が高く、生後 3 日以降に投与された研究に分類されると考えた。Hasan 2017⁷ に含まれるデータのうち、短期アウトカムについては Yoder 2013 として既存の Cochrane review に含まれていた。Greenough 2021³ のアウトカムは今回のガイドライン update のアウトカムを含まなかった。そのため、Hasan 2017⁷ のアウトカムのうち、Cochrane review に含まれておらず、かつ今回のガイドライン update のアウトカムである神経発達障害については、既存の Cochrane review に追加してメタ解析を行なった。(1)生後 3 日以内に酸素化不良のため投与された研究、(2)BPD 予防のためルーチンで予防投与をされた研究については既存の Cochrane review をそのまま採用した。(3)BPD 発症の危険性が高く、生後 3 日以降に投与された研究のうち、神経発達障害以外のアウトカムについても既存の Cochrane review をそのまま採用した。

Barrington 2017 に含まれる研究のうち今回統合の対象とした研究のまとめ

*アウトカムについては抜粋した

(1) 生後 3 日以内に酸素化不良のため投与された研究

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
Dani 2006 ⁹	単施設	20/20	<GA30w で 日齢 0–7 に重 症 RDS を呈 した児	iNO 10 ppm を 4 時間、その後 6 ppm で抜管 まで	iNO 療法な し	死亡もしくは CLD: 10/20 (50%) vs. 18/20 (90%), p=0.016	sIVH(Grade 3–4): 2/20 (10%) vs. 2/20 (10%), p= 1.000 PVL: 0/20 vs. 1/20 (5%), p= 0.500 PDA: 16/20 (80%) vs. 18/20 (90%), p= 0.421 NEC: 1/20 (5%) vs. 0/20 , p= 0.500 ROP: 3/20 (15%) vs. 3/20 (15%), p= 1.000	重症 RDS を呈した 早産児における iNO 療法は CLD もしく は死亡を有意に減少 させた
Hascoet 2005 ¹⁰	2 ケ国 10 の周産期 センター	415/445	GA<32w で 低酸素血症を きたし、挿管 を要する呼吸 障害の児	iNO 5ppm で開 始し、徐々に減 量	iNO なし	合併症なき 28 日生存: 255/415(61.4%) vs. 272/445 (61.1%), p=0.943	生後 28 日までの sIVH, PVL については有意差なし	iNO 療法は早産児に 対して安全でありそ うだが、合併症なき 28 日生存生存を改 善させなかった
INNOVO 2005 ¹¹	5 ケ国 34 施設	55/53	GA<34w で 生後 28 日未 満の挿管を要	iNO 5ppm (最大 40 ppm まで増量)	iNO なし	1 歳での死亡もしくは 重篤な障害: 37/55 vs. 36/53, p= 0.94	メトヘモグロビン >2%: 8/55 vs. 0/53	早産児に対する iNO 療法に有益な効果は 見出せなかった

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
			する呼吸障害 の児			1 歳での死亡: 30/55 vs. 34/53		
Kinsella 1999 ¹²	1 ケ国の 周産期セ ンター 12 施設	48/32	GA<34w で 日齢 7 以下、 サーファクタ ント投与後の 重症低酸素血 症がある児	iNO 5 ppm	iNO なし	生存: 25/48 (52%) vs. 15/32 (47%), p=0.65 CLD36: 15/25 (60%) vs. 12/15 (80%), p=0.30 死亡もしくは CLD36 37/48 (77%) vs. 29/32 (91%), p=0.14	在宅酸素: 13/25 (54%) vs. 12/15 (80%), p=0.10 sIVH: 16/43 (37%) vs. 10/26 (40%), p=0.92	重症呼吸障害を呈す る早産児への低用量 の iNO 療法は酸素 化を改善させたが、 生存は改善させなか った
Mercier 1999 ¹³	2 ケ国 33 施設の NICU	45/40	<GA 33w 生後 7 日以内 の oxygenation index が基準 を下回る呼吸 障害を呈した 児	iNO 10 ppm	iNO なし	ベースラインから iNO 療法開始 2 時間後の Oxygenation index の 差: -3.6 (10–6) vs. - 5.4 (8–9), p=0.11		早産児に対する生後 早期の低用量 iNO 療法は酸素化の改善 について有意な効果 はなかった
Srisuparp 2002 ¹⁴	単施設	16/18	生後 72 時間 以内の oxigenation index が基準 を超えた	iNO 5 ppm, 最大 7 日間	プラセボ	Oxygen Index の変化 は有意差なし(p=0.46)	IVH (Grade III): 1/16 (6.3%) vs. 3/18 (16.7%), p= 0.60 IVH (Grade IV): 3/16 (18.8%) vs. 2/18 (11.1%), p=0.65	早産児の軽症から中 等症の呼吸障害に対 する iNO 療法は急 性期の酸素化を改善 する

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
			500-2000g の児				症候性 PDA: 1/16 (6.3%) vs. 1/18 (5.6%), p=1.0 NEC: 両群なし	
Su 2007 ¹⁵	単施設	32/33	≤GA 31 w, BW ≤1500 g で人工呼吸管 理を要する児	iNO 5 ppm (最大 20 ppm)	プラセボ	Oxygenation index は 0.5, 3, 12, 24 時間で 有意に改善	死亡: 6/32 (18.8%) vs. 10/33 (30.3%) CLD: 10/32 (31.3%) vs. 11/33 (33.3%) IVH (Grade 3): 2/32 (6.3%) vs. 4/33 (12.1%) IVH (Grade 4): 2/32 (6.3%) vs. 4/33 (12.1%) PDA: 9/32 (28.1%) vs. 8/33 (24.2%) ROP (Grade 3): 3/32 (9.4%) vs. 3/33 (9.1%) 肺出血: 3/32 (9.4%) vs. 2/33 (6.1%) NEC: 2/32 (6.3%) vs. 2/33 (6.1%) * 上記はいずれも有意差なし	重症 RDS、呼吸障 害を伴う早産児に対 する iNO 療法は短 期的な副作用はなく 酸素化を改善する
Van Meurs 2005 ¹⁶	多施設研 究	210/210	<GA 34 w, BW 401– 1500 g で出 生し、RDS、 気胸、敗血	iNO 5 ppm、 最大 10 ppm	プラセボ	死亡もしくは CLD: 167/210 (80%) vs. 170/208 (82%), p=0.52	sIVH もしくは PVL: 69/179 (39%) vs. 50/155(32%), p=0.11 ROP: 29/98 (80%) vs. 36/112 (82%), p=0.42	1500g 未満の重症 早産児に対する iNO 療法は死亡もしくは CLD を減少させな かった

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
			症、新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)などの重篤な状態と診断された児			死亡: 109/210 (52%) vs. 93/210 (44%), p=0.11 CLD: 65/109 (60%) vs. 86/127 (68%), p=0.26		
Van Meurs 2007 ¹⁷	単施設	14/15	<GA 34w, BW >1500g で出生し、RDS などの診断で人工呼吸管理を行っている児	iNO 5 ppm 最大 10 ppm、 最大 14 日まで	プラセボ	死亡もしくは CLD: 7/14 (50%) vs. 9/15 (60%), p=0.87 死亡: 5/14 (36%) vs. 4/15 (27%), p=0.70 CLD: 3/10 (30%) vs. 5/11 (45%), p= 0.66	sIVH もしくは PVL: 0/14 vs. 2/15 (22%), p=0.47 ROP: 0/5 vs. 2/5 (40%), p=0.44 NDI 1/9 (11%) vs. 2/8 (25%), p=1.00	<GW 34 w, BW >1500 g の重症呼吸障害のある早産児に対する iNO 療法は死亡もしくは CLD を有意に減少させない
Wei 2014 ¹⁸	SR には含まれているが、中国語の文献であり、本稿では述べていない							

(2) BPD 予防のためルーチンで予防投与をされた研究

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
EUNO 2009 ⁸	9 ケ国 36 施設	401/399	GA 24–28w で BW 500g 以上の 24 時間以内にサーファクタント	iNO 5 ppm を 最低 7 日間から 最大 21 日間	プラセボ	CLD なき生存: 258/395 (65%) vs. 262/400 (66%), p=0.73	脳障害なき修正 36 週の生存: 181/261 (69%) vs. 188/249 (76%), p=0.23	軽症から中等症の呼吸障害を呈する早期産児に対する 24 時間以内の iNO 療法

研究 ID	セッティ ング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
			投与を行なっ た、もしくは SpO2>85% の維持に陽圧 換気が必要な 児			修正 36 週での生存: 343/399 (86%) vs. 359/401 (90%), p=0.21 CLD36: 81/339 (24%) vs. 96/358 (27%), p=0.29	全ての有害事象: 380/395 (96%) vs. 365/397 (92%), p=0.02	は CLD なき生存を 改善しなかった
Kinsella 2006 ¹⁹	1 ケ国 16 施設	398/395	<GA34w, BW 500– 1250 g 生後 48 時間 以内に挿管、 人工呼吸管理 を行った児	iNO 5 ppm を 抜管までもしく は 21 日間	プラセボ	死亡: 78/394 (19.8%) vs. 98/392 (25.0%), p=0.08 CLD: 212/326 (65.0%) vs. 210/309 (68.0%), p= 0.43 死亡もしくは CLD: 282/394 (71.6%) vs. 295/392 (75.3%), p=0.24	sIVH もしくは PVL: 61/372 (16.4%) vs. 80/366 (21.9%), p=0.06 sIVH: 49/398 (12.3%) vs. 63/394 (16.0%), p=0.14 PVL: 19/365 (5.2%) vs. 32/356 (9.0%), p=0.048 PDA(手術治療): 86/398 (21.6%) vs. 86/395 (21.8%), p=0.96 NEC: 53/379 (14.0%) vs. 46/369 (12.5%), p=0.54	呼吸障害を呈する早 産児に対して低用量 の iNO 療法は CLD を減少させなかった
Kinsella 2014 ²⁰	1 ケ国 5 施設	59/65	<GA 34w, BW 500– 1250 g 生後 72 時間 以内に酸素投	iNO 10 ppm を 最低 2 週間	プラセボ	死亡: 1/59 (1.7%) vs. 2/65 (3.1%), p=1.00 CLD: 24/59 (41%) vs. 25/65 (39%), p=0.86	NEC: 5/59 (9%) vs. 10/65 (16%), p=0.23 PDA(手術治療): 3/59 (2%) vs. 8/65 (12%), p=0.41 sIVH: 2/59 (3.4%) vs. 4/65 (6.2%), p=0.68	BW 500 g–1250g の早産児への生後 72 時間以内の非挿 管での iNO は安全 だが、死亡もしく は CLD のアウトカ

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
			与もしくは CPAP を 行っている児			死亡もしくは CLD: 25/59 (42%) vs. 26/65 (40%), p=0.86		ムは減少させなかつた
Schreiber 2003 ²¹	単施設	105/102	<GA 34 w, BW <2000 g 挿管、サーフ アクトント投 与を要した生 後 72 時間以 内の児	iNO 10 ppm で 開始し、5 ppm に減量	酸素(プラセ ボ)	死亡もしくは CLD: 51/105 (48.6%) vs. 65/102 (63.7%), p=0.03 死亡: 16/105 (15.2%) vs. 23/102 (22.5%), p= 0.18	sIVH と PVL: 13/105 (12.4%) vs. 24/102 (23.5%), p=0.04 肺出血: 4/105 (3.8%) vs. 7/102 (6.9%), p=0.37 症候性 PDA: 20/105 (19.0%) vs. 26/102 (25.5%), p=0.27 NEC: 13/105 (12.4%) vs. 6/102 (5.9%), p=0.11 ROP: 6/105 (5.7%) vs. 10/102 (9.8%), p=0.27	呼吸障害を呈する早 産児への iNO 療法 は死亡と CLD を減 少させる

(3)BPD 発症の危険性が高く、生後 3 日以降に投与された研究

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
Ballard 2006 ²²	1 ケ国 21 施設の NICU	294/288	<GA32w,BW 500–1250g で生後 7-21 日に人工呼吸	iNO 20 ppm 48–96 時間 その後 10, 5, 2 ppm に減量	プラセボ	CLD なき生存: 129/294 (43.9%) vs. 106/288 (36.8%) p=0.04		人工呼吸管理が行わ れた早産児への日齢 7–21 の iNO 療法は

研究 ID	セッティ ング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
			管理が行われ た児					有意に CLD なき生 存を減少させた
Subhedar 1997 ²³	単施設	20/22	<GA 32w で 呼吸障害に対 して出生時か ら挿管、サー ファクタント 投与、人工呼 吸管理を行 い、modified CLD prediction score で CLD 発症リスクが 高いと判断さ れた生後 96 時間以内 の児	iNO 10 ppm	iNO なし	死亡: 10/20 (50%) vs. 7/22 (32%) CLD: 10/20 (50%) vs. 14/22 (64%) 死亡もしくは CLD: 20/20 (100%) vs. 21/22 (95%) *いずれも有意差なし	肺出血: 2/20 (10%) vs. 2/20 (10%) 症候性 PDA: 4/20 (20%) vs. 3/20 (15%) NEC: 1/20 (5%) vs. 2/20 (10%) ROP: 2/20 (10%) vs. 0/20 (0%) *いずれも有意差なし	生後 96 時間以内で の iNO 療法は死亡 もしくは CLD を減 少させない
Yoder 2013 *同一研究の Hasan 2017 ⁷ より Yoder 2013 で報告	2 ケ国 33 施設の NICU	229/222	<GA 30 w, BW <1250 g の生後 5-14 日の新生児の うち、人工呼 吸管理、	iNO 20 ppm で 開始、72-96 時 間で 10 ppm、 10-11 日で 5 ppm に減量し 24 日間継続	プラセボ	CLD なき生存: 80/229 (34.9%) vs. 70/222 (31.5%) 修正 36 週までの生存: 210/229 (91.7%) vs. 207/222 (93.2%)		高リスクの早産児に 対する iNO 療法は CLD なき生存を改 善しない

研究 ID	セッティ ング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
されたデータ を抽出			CPAP 管理を 要する児			CLD36: 130/210 (61.9%) vs. 137/207 (66.2%) *いずれも有意差なし		

BW, Birth body weight; CPAP, Continuous positive airway pressure; GA, Gestational Age; sIVH, severe intraventricular hemorrhage (grade 3–4); NDI, Neurodevelopmental impairment; NEC, Necrotizing enterocolitis; PDA, Patent ductus arteriosus; PVL, Periventricular leukomalacia; ROP, Retinopathy of prematurity (grade 3–4)

追加論文のリスクバイアス評価

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

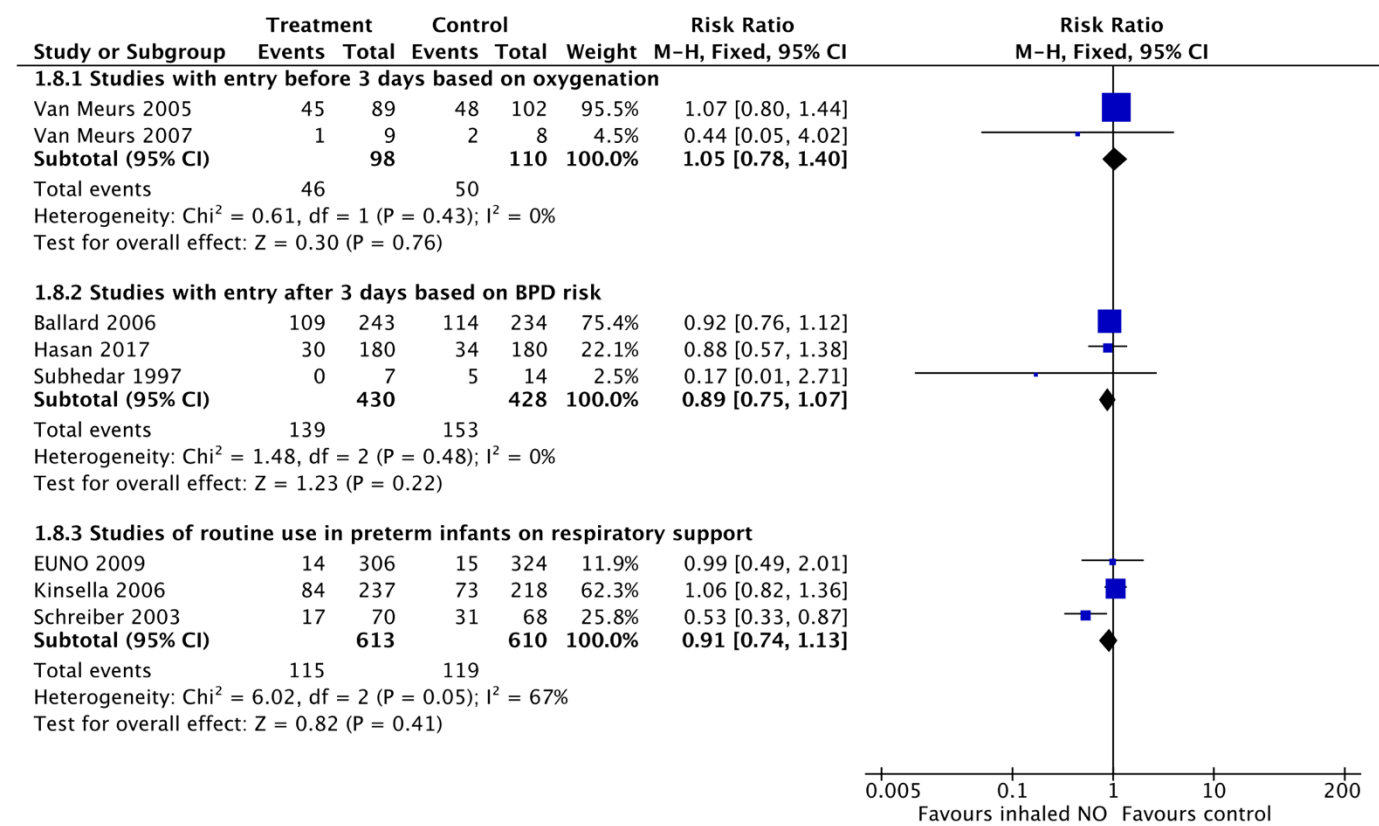
	Random sequence generation (selection bias)
	Allocation concealment (selection bias)
	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	Incomplete outcome data (attrition bias)
	Selective reporting (reporting bias)
	Other bias
Hasan 2017	+ + + + + + +

追加結果のまとめ

Forest plot of comparison: 神経発達障害

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

※追加論文は 1.8.2 Studies with entry after 3 days based on BPD risk に含まれる



Hasan 2017 を追加して行った神経発達障害のメタ解析の結果は既存の Cochrane review と同様、有意差は無かった。

追加文献を加えた Grade EP table

確実性の評価(Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不正確	その他の検討	iNO	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

神経発達障害 - BPD 発症の危険性が高く，生後 3 日以降に投与された研究

3	ランダム化試験	深刻で無い	深刻で無い	深刻で無い	深刻で無い	なし	139/430 (32.3%)	153/428 (35.7%)	RR 0.89 (0.75 to 1.07)	39 fewer per 1,000 (from 89 fewer to 25 more)	⊕⊕⊕⊕ 高い	重要

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

今回の推奨の再掲

呼吸障害を伴う早産児に対して、一酸化窒素吸入療法を生後 28 日以内に一律には行わないことを提案する。本推奨は早産児の新生児遷延性肺高血圧症に対する一酸化窒素吸入療法に関して検討対象としていない。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨へと至った考え方

・生後早期の呼吸障害を呈する早産児への iNO 療法による救済治療や CLD 予防のための生後早期のルーチン投与に関して、既存の Cochrane review では今回の update で設定したアウトカムにおいて有意に iNO 療法が有効であったものは無かった。また、新たに行った文献検索ではこの 2 つの投与法を用いた新たな RCT は存在しなかった。一方、CLD 予防のための生後 3 日以降の iNO 療法について、今回長期予後について新たに 1 つの RCT を加えてメタ解析を行ったが、既存の Cochrane review 同様に iNO 療法の有効性は示せなかった。上記の結果から、今回 RQ として設定した、在胎 35 週未満の呼吸障害を呈した早産児に対する iNO 療法の有効性の根拠は不十分であると考えた。しかし、Cochrane review のいずれの投与法も死亡もしくは BPD の複合アウトカムを減少させる方向に働いており、適切な投与対象、投与量、投与期間などのさらなる検討が必要である。

・iNO 療法の費用面、また、iNO 療法が使用できる施設が限られることから早産児の呼吸障害に対する一律の iNO 療法の推奨は現実的ではない。また、米国のガイドラインでも早産児の呼吸障害に対する一律の iNO 療法は推奨されていない²⁴。以上より、本 CQ では早産児の呼吸障害に対する一律の iNO 療法は推奨しないこととした。

・本邦においては、特に肺高血圧を伴う早産児例を対象に iNO 療法を行っている施設は多い²⁵。そして、早産児において、iNO 療法は大きな有害性なく使用できる可能性が報告されている^{7,25,26}。既存の Cochrane review、本 CQ におけるメタ解析は肺高血圧の有無を問わず、早産児に対する iNO 療法の効果を比較したものである。そのため、肺高血圧症を伴う症例に限定して iNO 療法を行った場合の効果は検討できていない。また、肺高血圧症を伴う早産児における iNO 療法については RCT も行われておらず議論がある²⁷。これらを踏まえて、呼吸障害を呈する早産児のうち、特に肺高血圧症を伴う症例について、iNO 療法の副作用に十分留意しながら iNO 療法を行うことを本ガイドラインで否定しない。

Knowledge gap

- ・呼吸障害のある早産児例における iNO 療法の適切な投与量、投与タイミング、投与期間は明らかでない。
- ・本邦では呼吸障害に新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) を伴う早産児例に対して iNO 療法が行われているが、このような例における iNO 療法の効果や安全性に関する研究は限られている。呼吸障害に PPHN を伴う早産児に対する iNO 療法について今後の検討が望まれる。

参考文献リスト:

1. 藤村正哲. 改訂2版 新生児慢性肺疾患の診療指針 2010. [Available from: <https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0156/G0000577/0001.>]
2. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1): CD000509.

3. Greenough A, Decobert F, Field D, et al. Inhaled nitric oxide (iNO) for preventing prematurity-related bronchopulmonary dysplasia (BPD): 7-year follow-up of the European Union Nitric Oxide (EUNO) trial. *J Perinat Med*. 2021;49(1):104-110.
4. Stewart DL, Vogel PA, Jarrett B, Potenzianno J. Effect of inhaled nitric oxide on oxygen therapy, mechanical ventilation, and hypoxic respiratory failure. *Minerva Pediatr*. 2018;70(1):51-58.
5. Yang Y, Feng Y, Zhou X-G, Pan J-J, Zhou X-Y. Inhaled nitric oxide in preterm infants: An updated meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2016;21(1):41.
6. Sekar K, Szyld E, McCoy M, et al. Inhaled nitric oxide as an adjunct to neonatal resuscitation in premature infants: a pilot, double blind, randomized controlled trial. *Pediatr Res*. 2020;87(3):523-528.
7. Hasan SU, Potenzianno J, Konduri GG, et al. Effect of inhaled nitric oxide on survival without bronchopulmonary dysplasia in preterm infants - A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2017;171(11):1081-1089.
8. Mercier JC, Hummler H, Durrmeyer X, et al. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9738):346-354.
9. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Filippi L, Cecchi A, Rubaltelli FF. Inhaled nitric oxide in very preterm infants with severe respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr*. 2006;95(9):1116-1123.
10. Hascoet JM, Fresson J, Claris O, et al. The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants. *J Pediatr*. 2005;146(3):318-323.
11. Field D, Elbourne D, Truesdale A, et al. Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide versus ventilatory support without inhaled nitric oxide for preterm infants with severe respiratory failure: The INNOVO multicentre randomised controlled trial (ISRCTN 17821339). *Pediatrics*. 2005;115(4):926-936.
12. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354(9184):1061-1065.
13. The Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. The Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group. *Lancet*. 1999;354(9184):1066-1071.

14. Srisuparp P, Heitschmidt M, Schreiber MD. Inhaled nitric oxide therapy in premature infants with mild to moderate respiratory distress syndrome. *J Med Assoc Thai.* 2002;85 Suppl 2:S469-478.
15. Su PH, Chen JY. Inhaled nitric oxide in the management of preterm infants with severe respiratory failure. *J Perinatol.* 2008;28(2):112-116.
16. Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med.* 2005;353(1):13-22.
17. Van Meurs KP, Hintz SR, Ehrenkranz RA, et al. Inhaled nitric oxide in infants >1500 g and <34 weeks gestation with severe respiratory failure. *J Perinatol.* 2007;27(6):347-352.
18. Wei QF, Pan XN, Li Y, et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in premature infants with hypoxic respiratory failure. *Chinese J Contemp Pediatr.* 2014;16(8):805-809.
doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2014.08.007
19. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med.* 2006;355(4):354-364.
20. Kinsella JP, Cutter GR, Steinhorn RH, et al. Noninvasive inhaled nitric oxide does not prevent bronchopulmonary dysplasia in premature newborns. *J Pediatr.* 2014;165(6):1104-1108.e1.
21. Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2099-2107.
22. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2006;355(4):343-353.
23. Subhedar NV., Ryan SW, Shaw NJ. Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxide and early dexamethasone in high risk preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77(3):F185-190.
24. Cole FS, Alleyne C, Barks JDE, et al. NIH consensus development conference statement: Inhaled nitric-oxide therapy for premature infants. *Pediatrics.* 2011;127(2):363-369.
25. Shiraishi J, Kusuda S, Cho K, et al. Standardization of nitric oxide inhalation in extremely preterm infants in Japan. *Pediatr Int.* 2019;61(2):152-157.
26. Subhedar NV., Jawad S, Oughham K, Gale C, Battersby C. Increase in the use of inhaled nitric oxide in neonatal intensive care units in England: a retrospective population study. *BMJ Paediatr Open.* 2021;5(1):e000897.
27. Lakshminrusimha S, Kinsella JP, Krishnan US, et al. Just Say No to iNO in Preterms-Really? *J Pediatr.* 2020;218:243-252.

Supplement (補足資料)

Evidence to decision table

問題		
この問題は優先事項ですか？		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	生後早期の早産児呼吸障害への iNO 療法は早産児の急性期管理における重要な課題である。特に重症な呼吸障害を呈しやすい超早産児では iNO 療法により、早産児呼吸障害の短期的、長期的な予後を改善させる可能性があり、iNO 療法の有効性については重要な臨床的疑問である。	
望ましい効果		
予期される望ましい効果はどの程度のものですか？		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☒ わずか ☐ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	採用した SR、追加した文献を含めたメタアナリシスの結果からは生後早期の早産児呼吸障害に対するの iNO 療法の効果は示されなかった。しかし、既存の SR のいずれの投与法も死亡もしくは BPD の複合アウトカムを減少させる方向に働いていた。	
望ましくない効果		
予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 大きい ☐ 中 ☒ 小さい ☐ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	今回の SR、メタアナリシスからは望ましくない効果については明確には示されなかった。しかし、副作用に関して検討した研究は不十分であり、確固たるエビデンスはない。	
エビデンスの確実性		
効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

● 非常に低 ○ 低 ○ 中 ○ 高 ○ 採用研究なし	既存の SR、今回の 1 文献を追加したメタアナリシスからは NO 療法の有効性は示せなかった。そのため、今回 RQ として設定した、在胎 35 週未満の呼吸障害を呈した早産児に対する iNO 療法の有効性の根拠は不十分であると考えた。	

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ 重要な不確実性またはばらつきあり ○ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし	死亡や慢性肺疾患、長期予後の改善の効果に関して有意な効果は示されていないが、死亡もしくは BPD の複合アウトカムを減少させる方向に働いていた。現時点で望ましくない効果/リスクの上昇は示されていない。しかし、望ましくない効果/リスクに関するエビデンスは乏しく、望ましい効果も明確に示されていないことから価値観についての不確実性はおそらくなしにとどまる。	

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ 比較対照が優位 ○ 比較対照がおそらく優位 ● 介入も比較対象もいずれも優位でない ○ おそらく介入が優位 ○ 介入が優位 ○ さまざま ○ 分からない	死亡や慢性肺疾患、長期予後の改善の効果は有意ではなく、望ましくない効果/リスクに関してもエビデンスが乏しい。いずれも明確に示されていないことから効果のバランスは介入/比較対象いずれも優位とは言えない。	

必要資源量

資源要件（コスト）はどの程度大きいですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ 大きなコスト ● 中等度のコスト ○ 無視できるほどのコストや節減 ○ 中等度の節減 ○ 大きな節減 ○ さまざま ○ 分からない	必要資源量の大きさに関するエビデンスはない。しかし、iNO 療法を行うには各施設に機器が必要であり、iNO 療法自体のコストも高い。そのため、中等度のコストと考えた	

必要資源量に関するエビデンスの確実性

必要資源量（コスト）に関するエビデンスの確実性はなんですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● 採用研究なし	費用、医療経済的なエビデンスはない	

費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照を支持しますか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● 採用研究なし	費用対効果に言及した論文はない。	

公平性

医療上の不公平さへの影響は何ですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 減る ☐ おそらく減る ☐ おそらく影響無し ☐ おそらく増える ☐ 増える ☒ さまざま ☐ 分からない	医療上の公平性に関するエビデンスはない。しかし、本邦の医療アクセスや国民皆保険を考慮すると不公平さへの影響は他国に比べて少ない。しかし、施設の機器の有無により治療が可能かが異なり、公平性は様々と考えた。	

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	iNO 療法が容認できるかどうかに関する研究はない。しかし、本邦では早産児に対して iNO 療法を利用している施設はあり、おそらく容認されうるものとする。	

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☐ はい ☒ さまざま ☐ 分からない	iNO 療法の実現可能性について言及した研究はない。iNO 療法の費用は高額であり、iNO 療法の機器が無い場合は行えない。そのため、本邦の医療体制では不可能ではないが、すべての施設で実行可能性があるとは言えない	

CQ507 Full SR CoSTR: 重症 CLD、CLD-PH に対する iNO 療法

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ507 Full SR CoSTR: 重症 CLD、CLD-PH に対する iNO 療法.....	1
Contents.....	1
CoSTR title:	2
CoSTR authors and affiliations:	2
Version & date (版・最終更新日):	2
CoSTR citation (引用方法):	2
Full SR citation (Full SR の引用):	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical Question:	3
PICOT	3
既存の推奨:	4
今回の推奨	4
CoSTR summary	4
今回実施した SR に関して	5
Consensus of Science (科学的根拠のまとめ)	5
今回の推奨再掲	16
エビデンスから推奨へ	16
Summary of judgements	16
推奨へと至った考え方	17
Knowledge gap	18
参考文献リスト:	19
Supplement (補足資料)	23

Evidence to decision table	23

CoSTR title:

CQ507: 重症 CLD、CLD-PH に対する一酸化窒素吸入療法

CoSTR authors and affiliations:

北岡 寛己* 東京大学医学部附属病院 小児科

小林 亮太 東京慈恵会医科大学 小児科学講座

*Corresponding author (責任著者)

Version & date (版・最終更新日):

Version 1.0, 2024 年 11 月 24 日更新

CoSTR citation (引用方法):

日本語：北岡寛己、小林亮太. 重症慢性肺疾患および慢性肺疾患に合併した肺高血圧症(CLD-PH)に対する一酸化窒素吸入療法. 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン. JEBNeo CoSTR CQ507. 2024 年 11 月.

英語：Hiroki Kitaoka, Ryota Kobayashi. Inhaled nitric oxide therapy for severe chronic lung disease and chronic lung disease associated pulmonary hypertension (CLD-PH). Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Guidelines for Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. (CQ507) Aug 2024.

Full SR citation (Full SR の引用):

Hiroki Kitaoka, Ryota Kobayashi, Kosuke Tanaka, Masahiko Watanabe, Tetsuya Isayama. Inhaled nitric oxide for bronchopulmonary dysplasia associated pulmonary hypertension: a systematic review. *Neonatology*. 2025.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

北岡寛己、小林亮太に開示すべき COI はない

Clinical Question:

修正 36 週に重症新生児慢性肺疾患（Chronic Lung Disease [CLD]）を発症した児に対して吸入一酸化窒素療法を行うことは、吸入一酸化窒素療法を行わないことに比べて予後を改善するか

PICOT

Population:

修正 36 週に重症 CLD を発症した児

Intervention:

吸入一酸化窒素(inhaled nitric oxide [iNO])療法を行う*

Comparators:

iNO 療法を行わない

Outcomes:

在院死亡、神経発達障害、在宅酸素、在宅人工呼吸器、気管切開、退院時点の肺高血圧、入院期間、低血圧

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

全ての無作為化比較試験（RCT: randomized controlled trials）、非無作為化試験（non-RCT）、interrupted time series, cohort studies, case-control studies, before-and-after studies を含める。症例集積報告、症例報告、会議録や抄録のみの研究、動物実験のみの研究は除外する。英語の抄録がある限り、言語の制約はなしとする。

Definitions, other notes for PICOT:

- ・新生児慢性肺疾患（CLD; 修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。）
- ・重症新生児慢性肺疾患（重症 CLD; 修正 36 週もしくは退院時点で 30%以上の酸素投与もしくは陽圧換気を要する CLD)
- ・肺高血圧症（Pulmonary Hypertension [PH]; 心臓超音波検査、心臓カテーテル検査で診断された肺高血圧症)
- ・神経発達障害（Neurodevelopmental Impairment [NDI]; 3 歳時点での脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害)
- ・血管拡張剤（PDE5 阻害薬[シルデナフィル、タダラフィル]、エンドセリン受容体拮抗薬[ボセンタン、マシテンタン、アンブリセンタン]、プロスタサイクリン受容体作動薬[エボプロステノール、トレプロスチニル、イロprost、セレキシパグ])

*iNO に伴うその他の血管拡張剤の併用については本 PICOT では問わない。

既存の推奨

既存のガイドラインにおいて本 CQ の内容に関連する推奨は見つけれなかった。

今回の推奨

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。（弱い推奨, 非常に低いエビデンスの確実性）

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。

CoSTR summary

重症 CLD および新生児慢性肺疾患に伴う肺高血圧症（CLD-PH）の早産児に対する iNO 療法の効果を検討した既存の Systematic review（SR）は報告されていない。今回、修正 36 週に重症 CLD を発症した児に対して iNO 療法を行うことが iNO 療法を行わないことに比べて予後を改善するかというリサーチクエスションに対して新たに SR を行った(Kitaoka 2025)。ランダム化比較試験、観察研究を対象として文献検索を行ったが、対照群を設定し比較を行った研究は見つからず、採用文献はなく、メタ解析を行うことはできなかった。従って、重症 CLD や CLD-PH に対する iNO 療法の効果に関しては十分なエビデンスは無いことがわかった。そこでガイドライン作成にあたって、本 CoSTR では、検索された文献の中から、①重症 CLD、CLD-PH 患者を対象として心エコーや心臓カテーテル検査を用いて iNO 療法の効果を検討した研究(Mourani 2004; Khemani 2007; Nyp 2012; Frank 2019; Sehgal 2021; Fraga 2023)、②重症 CLD 患者に対して iNO 療法を施行された患者が含まれた研究(Banks 1999; Slaughter 2011; Murthy 2017; MacKenzie 202; Lewis 2021; Du 2021; Lewis 2022)、③CLD-PH 患者に対して iNO 療法を施行された患者が含まれた研究(Del Cerro 2014; Altit 2019; Arjaans 2021; Kawai 2022; Kiskaddon 2024)について報告されたデータをまとめ、記述した(Kitaoka 2025)。

iNO 療法の効果を心臓カテーテル検査および心エコー検査により評価した研究の検討では、iNO 療法開始前後で肺動脈圧が改善していた(Frank 2019; Khemani 2007; Mourani 2004; Nyp 2012; Sehgal 2021)。しかし、これらの研究には死亡や自宅退院などの臨床的に重要なアウトカムについては記載されていなかった。重症 CLD 患者や CLD-PH 患者に対する iNO 療法の臨床予後を記述した研究では、iNO 療法を施行された患者で死亡や気管切開が増加しており、予後が悪いことが報告されていた(Altit 2019; Del Cerro 2014)。しかし、これらの研究は患者の背景を調整しておらず、iNO 療法が救命的な治療として重篤な患者に対して使用されていることが推測された。

これらの研究から、実臨床では iNO 療法が重篤な CLD-PH の患者に対して救命的に使用されていることが推測できた。しかし、重症 CLD や CLD-PH に対する iNO 療法の効果を示した比較研究は存在しなかつ

た。現状、本邦では重症 CLD、CLD-PH に対する iNO 療法は保険適応外である。さらに、iNO 療法は経済的なコストが高く、iNO 療法に必要な機器を保有していない施設では施行することができない。以上の点より、重症 CLD、CLD-PH に対する iNO 療法の使用を積極的に使用すべき根拠は乏しく、本 CQ では重症 CLD、CLD-PH に対する一律の iNO 療法は推奨しないこととした。ただし、個別の症例について検討した上で重症 CLD や CLD-PH に対して iNO 療法を行うことは否定せず、実施する際には個々の患者で十分に適応を検討した上で iNO 療法を行うことが望ましい。

今回実施した SR に関して

方法

修正 36 週に重症新生児慢性肺疾患を発症した児(P)に対して、吸入一酸化窒素療法を行う(I)ことが吸入一酸化窒素療法を行わない(C)ことに比べて有効かというリサーチクエスチョンを設定し、SR を行った。本 SR は PRISMA ガイドラインに準じて行い、プロトコルは事前に International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)に登録した。(登録番号 : CRD42023412041)

選択基準と除外基準

全ての無作為化比較試験 (RCT: randomized controlled trials)、非無作為化試験 (non-RCT)、interrupted time series, cohort studies, case-control studies, before-and-after studies を含める。症例集積報告、症例報告、会議録や抄録のみの研究、動物実験のみの研究は除外する。言語は英語、日本語の文献に限定した。

検索データベース

MEDLINE (OVID interface), Embase (EBSCO interface), Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL、医中誌

最終検索日

2024 年 5 月 17 日

- ・ 検索式やその他の詳細は Full SR 論文を参照 (Kitaoka and Kobayashi 2024)。

Consensus of Science (科学的根拠のまとめ)

検索の結果 1710 文献が対象となり、重複した 598 文献を除外したのち、抄録スクリーニングを行い、204 文献が本文スクリーニングの対象となった(図 1)。186 文献は本 CQ の対象でなく除外し、重症 CLD

もしくはCLD-PHに対してiNO療法を使用した文献は18本確認できた。しかし、これらの研究全てでコントロール群を用いた比較を行っておらず、結果としてSRの対象文献は存在しなかった。そのため、事前に予定したメタアナリシスやサブグループ解析を行うことはできなかった。そこで、重症CLDもしくはCLD-PHに対してiNO療法を実施した18文献について結果のまとめを行なった。

18文献のうち、6文献でCLDまたはCLD-PHの患児に対してiNO投与前後の心臓カテーテル検査および心エコー検査の結果を評価していた(表1)(Fraga 2023; Frank 2019; Khemani 2007; Mourani 2004; Nyp 2012; Sehgal 2021)。7文献が重症BPD患者を対象とした研究であり、iNO療法を含む血管拡張剤が使用されていた(表2)(Banks 1999; Du 2021; Lewis 2021; Lewis 2022; MacKenzie 2020; Murthy 2017; Slaughter 2011)。他の5文献は、CLD-PH患者を対象とした研究であり、同様にiNO療法を含む血管拡張剤が使用されていた(表3)(Altit 2019; Arjaans 2021; Del Cerro 2014; Kawai 2022; Kiskaddon 2024)。

抽出した研究は1999年から2024年に報告され、低所得国からの報告はなかった。2編の前向き観察研究(Banks 1999; Fraga 2023)と1編の横断研究(Lewis 2021)が含まれていたが、残りの研究は後ろ向き研究であった。それぞれの研究の患者数は9名(Kawai 2022)から834名(Lewis 2022)であり、在胎週数の平均または中央値は24週から29週であった。1編の小規模な研究において正期産児を含んでいた(Mourani 2004)。

心臓カテーテル検査、心エコー検査の結果を評価した研究では、5つの研究においてiNO療法使用前後の効果を評価していた(表1)。iNO療法の使用濃度は20–80 ppmであった。1編の研究ではiNOの使用による肺血圧の有意な低下が示されなかったものの(Frank 2019)、その他の研究では100%酸素投与に比べて、100%酸素投与に加えてiNO療法を施行した方が、肺血圧およびTPV/RVET(Time to peak velocity/right-ventricular ejection time)が有意に低下していた(Fraga 2023; Khemani 2007; Mourani 2004; Nyp 2012; Sehgal 2021)。ある研究では、シルデナフィル投与前後の心エコー検査の結果を評価し、11/21人(52%)がシルデナフィル投与前にiNO療法を施行されていた(Nyp 2012)。iNO療法を施行された患者とされなかった患者の間で、シルデナフィル投与後の右室ピーク収縮圧およびRespiratory severity scoreに有意な差はなく、シルデナフィル投与前のiNO投与の有益性は示されなかった(Nyp 2012)。

重症BPD患者を対象とした研究では、死亡した患者や気管切開を受けた患者でiNO療法がより多く使用されていた(表2)(Du 2021; Murthy 2017; Slaughter 2011)。心エコーを用いてPHを評価した研究では、PHを有する患者でより多くiNO療法を施行されていた(MacKenzie 2020; Slaughter 2011)。BPD-PH患者を対象とした研究では、死亡した患者にiNO療法がより多く使用されていた(表3)(Altit 2019; Kiskaddon 2024)。iNO療法はシルデナフィル、タダラフィル、ボセンタン、エポプロステノールなどの血管拡張剤と共に使用されており、他の血管拡張剤を開始した後にiNO療法を中止できた患者も存在した(Del Cerro 2014; Kawai 2022; Kiskaddon 2024)。

図 1. 文献検索フローチャート

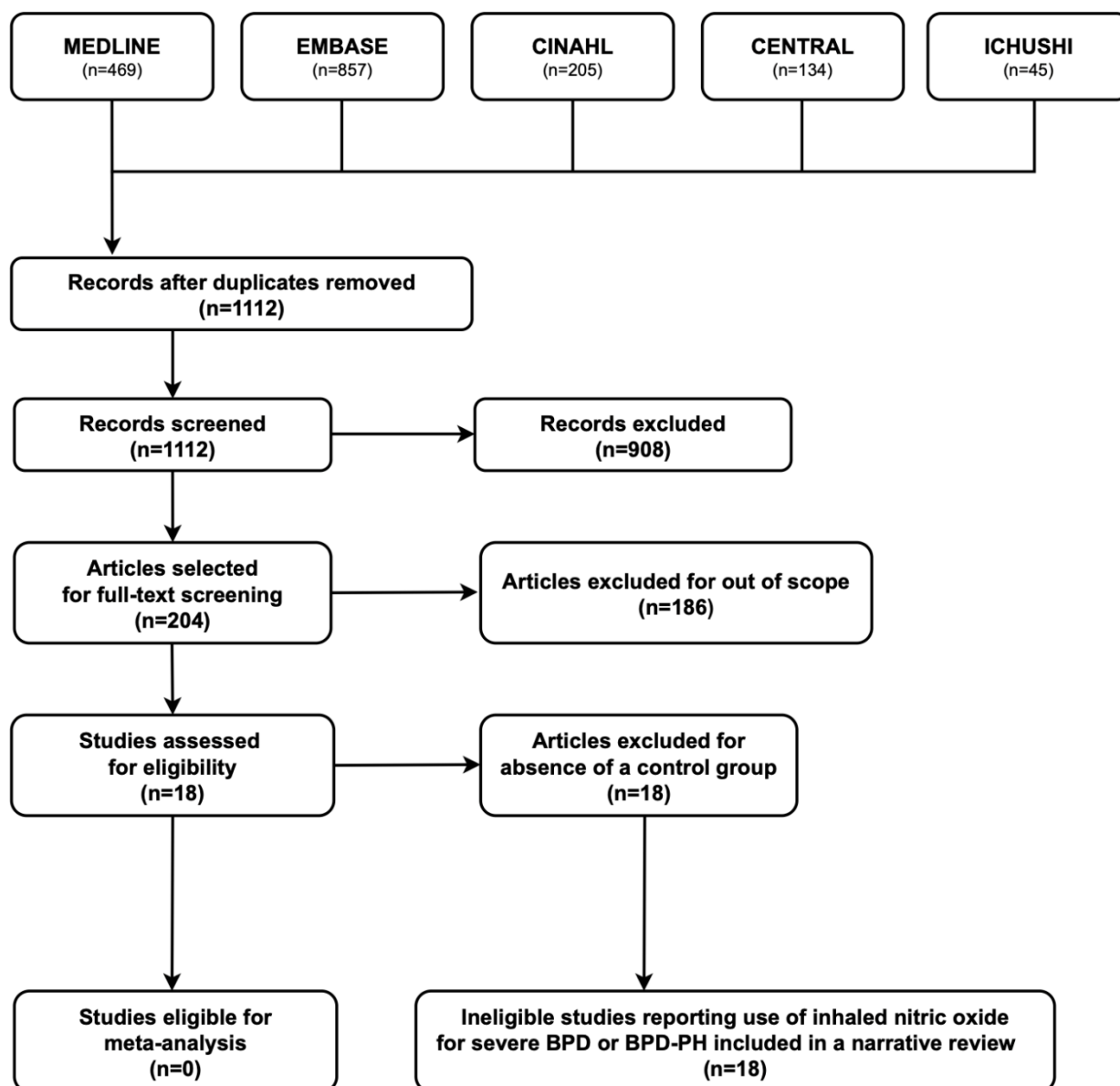


表1. 重症CLDもしくはCLD-PHに対するiNOの効果を中心超音波もしくはカテーテル検査で評価した研究

研究, 国	N	診断	週数 (週)	体重 (g)	方法	介入	結果のまとめ
Mourani 2004 米国	10	CLD-PH		29 (range 26–37) 955 (range 490–3900)	カテーテル検査中の検査 結果を評価する後ろ向き コホート研究	低酸素状態と血管拡張薬(高酸素、iNO、カ ルシウム拮抗薬)に暴露	酸素投与と iNO 療法の併用により、平均肺動脈圧 (24.2 vs. 34.1 mmHg) と肺体血管抵抗比 (0.23 vs. 0.42) が減少 し、体血管抵抗係数 (21.8 vs. 16.8 U·m ²) が増加した
Khemani 2007 米国	42	CLD-PH		26 (range 23– 32) 701 (range 355–1320)	カテーテル検査を受けた 患者の検査結果を報告す る後ろ向きコホート研究	室内気、100%酸素、80 ppm の iNO を投 与し、血管反応性試験を実施	iNO 療法において平均肺動脈圧はベースラインと比較して有 意に減少した(-18 ± 21 mmHg)。重症の PH を持つ患者の 死亡率は PH のない患者よりも有意に高かった
Nyp 2012 米国	21	中等症–重 症 CLD		27 (range 23– 33) 641 (range 461–1900)	シルデナフィル投与され た患者の後ろ向きコホー ト研究	心エコー検査によりシルデナフィル投与前 後の右室最高収縮期圧の変化と呼吸困難ス コアを記述した。11/21 人ではシルデナフ イル投与開始時に iNO が使用されていた	心エコーを受けた 7/10 人においてシルデナフィル開始後に 右室最高収縮期圧が低下した。シルデナフィル投与後に Respiratory severity score は 3 人のみで低下した。iNO 療 法を施行された患者とされなかった患者間でシルデナフィル 投与後の右室最高収縮期圧と Respiratory severity score に 有意差はなかった

Frank 2019 カナダ	26	CLD-PH	26 (IQR 24– 29) 580 (IQR 500– 740)	血管拡張剤投与前後のカ テーテル検査結果を評価 する後ろ向きコホート研 究	全患者で 100%酸素を投与され、 16/26(62%)で 100%酸素と併せて iNO 療法(20–40 ppm)が施行された	9/26 人の患者が急性血管反応性試験(Acute vasoreactivity testing)で陽性であり、急性血管反応性試験陽性の患者では 気管切開または死亡のリスクが増加していた。カテーテル検 査前に iNO 療法を施行された患者とされなかった患者の間 で急性血管反応性試験の結果に有意差は無かった
Sehgal 2021 オーストラ リア	10	重症 CLD* and PH	25.9 ± 1.9 (SD) 612 ± 175 (SD)	iNO 療法使用前後の心工 コー検査結果を比較する 後ろ向きコホート研究	100%酸素投与 30 分後に iNO 療法を 20 ppm で 15 分間、CPAP で投与された	TPV/RVETc および Pulmonary artery annular systolic velocity の変化は iNO を使用した患者において 100%酸素 を使用した患者よりも有意に大きかった
Fraga 2023 米国	37	重症 CLD*	25 (IQR 24–27) 690 (IQR 590–810)	重度 BPD 患者に iNO 療法 を施行した前向きコホー ト研究	三尖弁逆流ジェット速度(TRJV)、心室中隔 の平坦化、動脈管血流の方向の測定による sPAP/sSBP の変化が心エコーを用いて測 定された。iNO は 20 ppm で使用された。 死亡や在宅呼吸器使用などのアウトカムも 評価された	37 人中 30 人(81%)の患者において PH が存在した。PH は iNO 開始後 48～168 時間で有意に改善した。死亡は 5/38(13%)で発生し、23/37 人 (72%) で退院時に在宅酸 素療法を要した。26/37(81%)人の患者で肺血管拡張剤が使 用された

*30%以上の酸素投与もしくは陽圧換気を要したCLD。週数と体重は平均± SDもしくは中央値 (IQR or range)で表記。IQR, 四分位範囲; PMA, post menstrual age; SD, standardized difference; sPAP/sSBP, systolic pulmonary artery pressure/systolic systemic blood pressure; TPV/RVET, time to peak velocity/right-ventricular ejection time; TRJV, Tricuspid regurgitant jet velocity .

表2. 重症CLDに対してiNO療法を施行した研究

研究, 国	N	診断	週数 (週) 体重 (g)	方法	結果のまとめ
Banks 1999 米国	16	重症 CLD [*]	25.5 (range 23–29) 787 (range 448–1790)	重症 CLD 患者での iNO 療法の効果を評価する前 向き非対照試験。全ての患者において iNO(20 ppm)を少なくとも 72 時間投与された	iNO 投与 1 時間後の PaO ₂ の中央値は変化は+24 (range -15–59) mmHg であり、11/16 (69%)の患 者において PaO ₂ が 5 mmHg 以上上昇した。11/16 (69%)の患者において iNO 投与 72 時間後に FiO ₂ が 15%以上減少した
Slaughter 2011 米国	190	重症 CLD [†]	エコー評価あり 25 ± 1.3 (SD) 779 ± 122 (SD) エコー評価なし 25 ± 1.5 (SD) 734 ± 133 (SD)	重症 CLD の患者の背景とアウトカムを記述するた めの後ろ向きコホート研究	PH のある患者は、PH のない患者よりも死亡率が高か った。心エコー検査は 78 人の患者に実施され、29 人 が PH と診断された。PH の患者 19 人中 5 人 (26%) が iNO 療法を受け、3 人がシルデナフィルを 投与されたが、いずれの患者も死亡した

Murthy 2017 米国	1383	重症 CLD [‡]	気管切開なし退院 25 (IQR 24–27) 740 (IQR 615–900) 死亡もしくは気管切開 26 (IQR 24–27) 691(IQR 560–863)	重症 CLD 患者の背景と治療を記述するための後ろ向きコホート研究。データを気管切開術なしで生存した患者(n = 1103)と、死亡または気管切開術を受けた患者(n = 280)との間で比較した。	単変量解析では、気管切開術なしで生存した患者は、死亡または気管切開術を受けた患者に比べて、7 日以上の iNO 療法を受ける割合が高かった (60/1103 [5.4%] vs. 74/280 [26.4%], p <0.01)。多変量解析では、死亡または気管切開術を受けた患者と 7 日以上の iNO 療法との間に有意な差は見られなかった
MacKenzie 2020 カナダ	87	中等症–重症 CLD [‡]	CLD-PH 24.7 ± 2.3 (SD) 765 ± 220 (SD) PH のない CLD 26.4 ± 3.7 (SD) 840 ± 344 (SD)	中等度から重症の CLD 患者の背景とアウトカムを比較するための後ろ向きコホート研究。PH のある患者と PH のない患者の間で結果を比較した。PH は心エコー検査で評価された。	CLD-PH の患者は、在胎週数が小さく、母体絨毛膜羊膜炎や妊娠高血圧により、帝王切開で生まれた傾向があった。PH のある患者と PH のない患者との間にアウトカムの有意差は見られなかった。CLD-PH の患者 24 人中 5 人に iNO 療法が施行されていた。
Lewis 2021 米国	187	重症 CLD [‡]	25 (IQR 24-27) 710 (IQR 560-940)	CLD 患者における呼吸サポートと薬物療法についての横断的コホート研究。治療内容とアウトカムは侵襲的陽圧換気を受けた患者 (n = 94) と非侵襲的陽圧換気を受けなかった患者 (n = 93) で比較された	侵襲的陽圧換気を受けた患者は、侵襲的陽圧換気を受けなかった患者よりも iNO 療法を施行される可能性が高かった (n =10/94 vs. n=1/93)。さらに、侵襲的陽圧換気を受けた患者は利尿薬、短・長時間作用型気管支拡張薬、全身ステロイド、およびシルデナフィル投与を行われる可能性が高かった

Du 2021	237	軽症–重症	28 (IQR 27–29)	生後 1 年間の入院中の心エコー評価による PH の	生存群よりも非生存群に対して iNO 療法が多く施行さ
中国		CLD [‡]	1080 (IQR 930–1250)	重症度と在院中アウトカムの関連を記述する後ろ	れた (n = 5/221 [2.7%] vs n = 3/16 [18.8%], p
				向きコホート研究。1 年以内の死亡リスク因子を	<0.001) 。iNO 療法の施行が死亡率と有意に関連し
				多変量 COX ハザードモデルを用いて解析した。	ていた (HR = 5.78, 95% CI 1.08–31.08,
					p=0.04) 。
Lewis 2022	834	重症 CLD [†]	24 (IQR 24–27)	母親の人種とアウトカムの関連を評価するデータ	黒人の母親において死亡リスクと入院期間が増加して
米国			760 (IQR 615–950)	ベースを用いた後ろ向きコホート研究	いた(aOR, 2.1; 95%CI, 1.2–3.5) 。iNO 療法は 834
					人中 27 人に施行された (黒人 6/276vs. 白人
					21/558) 。シルデナフィルは 834 人中 11 人に使用
					されていた (黒人 5/276 vs 白人 6/558)

*日齢28で侵襲的陽圧換気を要したCLD。†日齢28で非侵襲的陽圧換気を要したCLD。‡修正36週に陽圧換気もしくは30%以上の酸素投与を要したCLD。週数と体重は平均± SDもしくは中央値 (IQR or range)で表記。 Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; BW, birth weight; CI, confidence interval; GA, gestational age; HR, hazard ratio; iNO, inhaled nitric oxide; IQR, interquartile range; NA, not available; OR, odds ratio; PH, pulmonary hypertension

表3. CLD-PHに対してiNO療法を施行した研究

*心エコーで診断されたPH。週数と体重は平均± SDもしくは中央値 (IQR or range)で表記。Abbreviations: HR, hazard ratio; iNO, inhaled nitric oxide; NA, not available; PH, pulmonary hypertension; PMA, post menstrual age; SD, standardized difference.

研究, 国	N	診断	週数 (週) / 体重	方法	結果のまとめ
Del Cerro 2014 スペイン	29	CLD+中等症-重症 PH*	27 (range 24–30) 740 (range 490–1450)	CLD-PH 患者の背景、治療、アウトカムを記述する後ろ向きコホート研究	PH 薬は 29 人中 22 人の患者に投与された(シルデナフィル [n=22], ボセンタン [n=7], イロプロスト [n=5], トレブ ロスチニル [n = 4])。iNO 療法は PH 薬に加えて 13/29 人の患者に使用された。iNO 療法後に PH は 15 人の患者で改
Altit 2019 米国	1	修正 36 週での PH	26.4 ± 2.3 (SD) 709 ± 322 (SD)	修正 36 週で PH を有した患者の背景とアウトカムを記述した後ろ向きコホート研究。生存群(n = 44)と非生存群(n = 17)で結果を比較した。死亡リスク因子は多変量 COX ハザードモデルを使用して解析した	生存群は非生存群に比べて iNO 療法を施行された割合が少なかった(n=21/44 [48%] vs. n=16/17 [94%], p = 0.0009)。単変量解析では、修正 32 週以降の iNO 療法は死亡リスクの増加と関連した(HR 11.10, 95% CI 1.47–83.83, p=0.02)。PH の重症度および出生後ステロイドの使用を調整した多変量解析では、死亡率と iNO 療法の間に有意差はなかった

Arjaans 2021 オランダ	28	CLD-PH	26.4 ± 1.6 (SD) 790.0 ± 234.2 (SD)	CLD-PH 患者の短期アウトカムを記述した後ろ向きコホート研究。PH は心エコーで評価された。患者背景、治療、PH の有無などが記述された。	体血圧より高い肺高血圧症は生存率の低下と有意に関連していた(HR 6.46, 95% CI 1.86–22.44; p=0.003)。9 人の患者が iNO 療法を施行された。3 人は修正 36 週以前に iNO 療法を施行され、1 人は修正 36 週以降に iNO 療法を施行され、6 人で修正 36 週以降にのみ iNO 療法を施行された。生存群と非生存群で iNO 使用に有意差はなかった(n = 4/17 vs n = 3/11, P=0.22)。
Kawai 2022 日本	9	CLD-PH	25.4 (range 23.0–31.2) 716 (range 431–953)	CLD-PH 患者の背景とアウトカムを記述する後ろ向きコホート研究。PH は心エコーで評価された。	iNO 療法は 3/9 (33%)で施行された。iNO 療法を施行された 2 名が死亡し、調査時に iNO 療法を施行された 1 名が非侵襲的陽圧換気を使用していた。他の血管拡張薬としてボセンタン、アンブリセンタン、ベラプロスト、エポプロステノールが使用されていた。
Kiskaddo n 2024 米国	42	CLD-PH	NA NA	タダラフィルを投与された CLD-PH 患者の背景とアウトカムを記述する後ろ向きコホート研究	タダラフィル開始時に iNO が 32/42 人に使用された。iNO 療法の濃度は中央値 20 ppm(range 0–40 ppm)であった。全患者がタダラフィル開始後に iNO を中止できたが、12/42(29%)の患者で肺高血圧薬を併用していた。死亡は 9/42 (21%)であった。

今回の推奨再掲

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。（弱い推奨, 非常に低いエビデンスの確実性）

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。

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	JUDGEMENT						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

JUDGEMENT							
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨へと至った考え方

・ CLD-PH は超早産児の 8–43% で発症し、CLD-PH の患児は死亡したり、在宅酸素療法、人工呼吸器、気管切開などを要したりすること多い(Hansmann 2021; Khemani 2007; Mandell 2019; Mirza 2014)。さらに CLD-PH の患児は、長期の集中治療や長期入院および高額な医療費を要することも多く(Mandell 2019)、CLD-PH に対する有効な治療の検討は新生児医療における重要な課題である。

・ iNO 療法は選択的肺血管拡張効果を有する薬剤であり、PH の改善を期待して使用されている(Cookson 2024; Mandell 2019)。急性期以降(生後 7–21 日)の iNO 療法についてはランダム化比較試験が複数行われたが、iNO 療法によって死亡および CLD の発症割合は減少しないと報告されている(Hasan 2017; Mercier 2010)。修正 36 週以降の慢性期の患者に対する iNO 療法の効果に関する RCT は存在せず、CLD-PH に対する iNO 療法のエビデンスは限られている。しかし、CLD-PH に対する根本的な治療は現状存在せず、iNO 療法は PH に対する救命的な治療として、特に重症な CLD-PH 患者において実臨床では施行されうる(Banks 1999)。また、iNO 療法を施行することで生存した CLD-PH 患者の本邦の報告もある(Kawai 2022)。

・ 本 SR では、重症 CLD および CLD-PH に対する iNO 療法の有効性を検討することを目的としたが、対照群を設定した比較研究が存在しないことからメタ解析を行うことはできなかった。今後の研究、診療の指針となるよう、本 CQ では検索された研究の中から、重症 CLD や CLD-PH に対して iNO 療法を施行した研究について記述した。

・ 今回記述した研究のうち、一部で心エコー検査および心臓カテーテル検査を使用して重症 CLD もしくは CLD-PH 患者に対する iNO 療法の効果を評価していた。その他の研究は、重症 CLD および CLD-PH 患者を対象としており、患者背景、治療法、およびアウトカムを記述しており、研究の中で iNO を使用した患者が含まれていた。

・ iNO 療法の効果を心臓カテーテル検査および心エコー検査により評価した検討では iNO 療法開始前後で肺動脈圧が改善していた(Frank 2019; Khemani 2007; Mourani 2004; Nyp 2012; Sehgal 2021)。これらの研究は iNO 療法が心臓カテーテル検査や心エコー検査所見を改善させることを示したが、症例数は少なく、死亡、自宅退院、在宅デバイス使用など、より臨床的に重要なアウトカムについては評価していなかった。

・ 重症 CLD 患者に対する iNO 療法の研究では対照群を設定しておらず、iNO 療法は死亡した患者や気管切開術を受けた患者で多く行われていた。しかし、これらの研究は患者の背景を調整しておらず、iNO 療

法が救命的な治療として重篤な患者に対して使用されていた結果であることが推測できる。そのため、これらの研究の結果が iNO 療法により必ずしも予後が増悪することを明らかにしたものではないことに注意が必要である。

- ・本 SR において、CLD-PH 患者を対象とした研究では、iNO 療法を施行された患者はされなかった患者よりも死亡が多かった(Altiti 2019; Del Cerro 2014)。これらの研究の結果もまた、iNO 療法が重篤な CLD-PH の患者に対して救命的に使用されたことを示唆している。

- ・本 SR の対象とは異なるものの、急性期以降の iNO 療法について検討した本邦のデータベース研究がある(Nakanishi 2023)。この研究では、極早産児における神経発達障害などの長期予後と iNO 使用の有無に有意差がないことが報告されている。上記に述べたように急性期以降の iNO 療法はより重症な患者に施行される可能性が高いことから、この研究の結果は急性期以降の iNO 療法の効果を示唆している可能性はある。しかし、重症 CLD や CLD-PH に対する iNO 療法の比較研究によって直接、短期予後、長期予後が改善したことを示したわけではない。

- ・iNO 療法の経済的コストは高く、iNO 療法を継続しながら退院することはできないことから iNO 療法使用前から iNO 療法の減量や終了を視野に入れた上で開始を検討する必要がある。今回抽出した研究では、シルデナフィルやタダラフィルといった他の血管拡張薬も CLD-PH に対する有効性が期待されて使用されていた(Hansmann 2021; Kiskaddon 2024; Nyp 2012)。タダラフィル導入後に iNO 療法を終了できた報告もあり(Kiskaddon 2024)、iNO 療法開始後に PH の改善が乏しい場合には、他の血管拡張薬使用も検討できる。

- ・重症 CLD、CLD-PH に対する iNO 療法は現状本邦では保険適応外である。本 SR では iNO 療法の効果を検討した比較研究はなく、iNO 療法の効果に関するエビデンスはない。さらに、iNO 療法は経済的なコストが高く、iNO 療法に必要な機器を保有していない施設では施行することもできない。以上の点より、重症 CLD、CLD-PH に対する iNO 療法の使用を積極的に使用すべき根拠は乏しく、本 CQ では重症 CLD、CLD-PH に対する一律の iNO 療法は推奨しないこととした。

- ・個別の症例について検討した上で重症 CLD や CLD-PH に対する iNO 療法を行うことは本 CQ では否定しないが、本邦では保険適応外の使用であり、エビデンスも乏しい。そのため、必要に応じて各施設の倫理委員会や薬剤使用に関する検討委員会などでも検討の上、個々の患者で十分に適応を検討し、さらに、患者家族への説明を行い同意を得た上で iNO 療法を行うことが望ましい。

Knowledge gap

- ・本研究では CQ に合致した対象研究は存在せず、メタ解析を行うことができなかった。そのため、重症 CLD、CLD-PH に対する iNO 療法の効果について検討できていない。

- ・本 SR では検索対象とした研究に類似した研究を記述し、実臨床ではエビデンスが乏しいにも関わらず、iNO 療法が施行される症例があることを示した。

・今回のSRでは重症CLDやCLD-PHにおいて、どのような症例に対して、また、どのような適応でiNO療法を施行すべきかを今後明確にしていく必要があることを示した。

参考文献リスト:

- Altit, G., Bhombal, S., Hopper, R. K., Tacy, T. A., & Feinstein, J. (2019). Death or resolution: the “natural history” of pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology*, 39(3), 415–425. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0303-8>
- Arjaans, S., Haarman, M. G., Roofthoof, M. T. R., Fries, M. W. F., Kooi, E. M. W., Bos, A. F., & Berger, R. M. F. (2021). Fate of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia beyond 36 weeks postmenstrual age. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 106(1), 45–50. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318531>
- Banks, B. A., Seri, I., Ischiropoulos, H., Merrill, J., Rychik, J., & Ballard, R. A. (1999). Changes in oxygenation with inhaled nitric oxide in severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, 103(3), 610–618. <https://doi.org/10.1542/peds.103.3.610>
- Cookson, M. W., & Kinsella, J. P. (2024). Inhaled Nitric Oxide in Neonatal Pulmonary Hypertension. *Clinics in Perinatology*, 51(1), 95–111. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2023.11.001>
- Del Cerro, M. J., Sabaté Rotés, A., Cartón, A., Deiros, L., Bret, M., Cordeiro, M., Verdú, C., Barrios, M. I., Albajara, L., & Gutierrez-Larraya, F. (2014). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: Clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatric Pulmonology*, 49(1), 49–59. <https://doi.org/10.1002/ppul.22797>
- Du, Y., Yuan, L., Zhou, J. G., Huang, X. Y., Lin, S. B., Yuan, M., He, Y., Mao, W. Y., Ai, D. Y., & Chen, C. (2021). Echocardiography evaluation of bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension: a retrospective observational cohort study. *Translational Pediatrics*, 10(1), 73–82. <https://doi.org/10.21037/tp-20-192>
- Fraga, M. V., Dysart, K. C., Stoller, J. Z., Huber, M., Fedec, A., Mercer-Rosa, L., & Kirpalani, H. (2023). Echocardiographic Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension Following Inhaled Nitric Oxide in Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology*, 120(5), 633–641. <https://doi.org/10.1159/000531586>
- Frank, B. S., Schäfer, M., Grenolds, A., Ivy, D. D., Abman, S. H., & Darst, J. R. (2019). Acute Vasoreactivity Testing during Cardiac Catheterization of Neonates with Bronchopulmonary

- Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension. *Journal of Pediatrics*, 208, 127–133.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.12.004>
- Gilfillan, M., Bhandari, A., & Bhandari, V. (2021). Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 375, n1974.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n1974>
- Hansmann, G., Sallmon, H., Roehr, C. C., Kourembanas, S., Austin, E. D., & Koestenberger, M. (2021). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Research*, 89(3), 446–455. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0993-4>
- Hasan, S. U., Potenziano, J., Konduri, G. G., Perez, J. A., Van Meurs, K. P., Walker, M. W., & Yoder, B. A. (2017). Effect of Inhaled Nitric Oxide on Survival Without Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, 171(11), 1081–1089. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2618>
- JC, M., Hummler, H., Durrmeyer, X., Sanchez-Luna, M., Carnielli, V., Field, D., Greenough, A., B, V. O., Jonsson, B., Hallman, M., & Baldassarre, J. (2010). Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. *Lancet*, 376(9738), 346–354. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60664-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60664-2)
- Kawai, Y., Hayakawa, M., Tanaka, T., Yamada, Y., Nakayama, A., Kato, Y., Kouwaki, M., Kato, T., Tanaka, R., Muramatsu, K., Hayashi, S., Yamamoto, H., Takemoto, K., Ieda, K., Nagaya, Y., Honda, S., Shinohara, O., Funato, Y., Kokubo, M., ... Miyata, M. (2022). Pulmonary hypertension with bronchopulmonary dysplasia: Aichi cohort study. *Pediatrics International*, 64(1). <https://doi.org/10.1111/ped.15271>
- Khemani, E., DB, M., Rhein, L., Andrade, O., RV, L., KC, T., & MP, M. (2007). Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics*, 120(6), 1260–1269.
[https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=105830213&https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68615-7](https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=105830213&https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68615-7)
- Kinsella, J. P., Greenough, A., & Abman, S. H. (2006). Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet (London, England)*, 367(9520), 1421–1431. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68615-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68615-7)
- Kiskaddon, A., Dang, T., & Mauriello, D. (2024). Tadalafil in Neonates and Infants With Pulmonary Hypertension Secondary to Bronchopulmonary Dysplasia. *Journal of Pediatric*

Pharmacology and Therapeutics, 29(2), 140–143. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-29.2.140>

Kitaoka, H., Kobayashi, R., Tanaka, K., Watanabe, M., & Isayama, T. (2024). *Inhaled nitric oxide for bronchopulmonary dysplasia associated pulmonary hypertension: a systematic review*.

Lewis, T. R., Kiehl, M. J., Walker, V. P., Levin, J. C., Guaman, M. C., Panitch, H. B., Nelin, L. D., & Abman, S. H. (2022). Association of Racial Disparities with In-Hospital Outcomes in Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *JAMA Pediatrics*, 176(9), 852–859.

<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.2663>

Lewis, T., Truog, W., Nelin, L., Napolitano, N., & McKinney, R. L. (2021). Pharmacoepidemiology of Drug Exposure in Intubated and Non-Intubated Preterm Infants With Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Frontiers in Pharmacology*, 12(July), 1–6.

<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.695270>

MacKenzie, K., Cunningham, K., Thomas, S., Mondal, T., El Helou, S., Shah, P. S., & Mukerji, A. (2020). Incidence, risk factors, and outcomes of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Paediatrics and Child Health (Canada)*, 25(4), 222–227.

<https://doi.org/10.1093/pch/pxz024>

Mandell, E. W., Kratimenos, P., Abman, S. H., & Steinhorn, R. H. (2019). Drugs for the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clinics in Perinatology*, 46(2), 291–310. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.02.011>

Mirza, H., Ziegler, J., Ford, S., Padbury, J., Tucker, R., & Lupton, A. (2014). Pulmonary hypertension in preterm infants: Prevalence and association with bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Pediatrics*, 165(5), 909-914.e1.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.07.040>

Mourani, P. M., Ivy, D. D., Gao, D., & Abman, S. H. (2004). Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 170(9), 1006–1013.

<https://doi.org/10.1164/rccm.200310-1483OC>

Murthy, K., Porta, N. F. M., Lagatta, J. M., Zaniletti, I., Truog, W. E., Grover, T. R., Nelin, L. D., & Savani, R. C. (2017). Inter-center variation in death or tracheostomy placement in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology*, 37(6), 723–727.

<https://doi.org/10.1038/jp.2016.277>

- Nakanishi, H., Isayama, T., Kokubo, M., Hirano, S., & Kusuda, S. (2023). Inhaled Nitric Oxide Therapy in the Post-Acute Phase in Extremely Preterm Infants: A Japanese Cohort Study. *Journal of Pediatrics*, 252, 61-67.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.07.057>
- Nyp, M., Sandritter, T., Poppinga, N., Simon, C., & Truog, W. E. (2012). Sildenafil citrate, bronchopulmonary dysplasia and disordered pulmonary gas exchange: Any benefits? *Journal of Perinatology*, 32(1), 64–69. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.131>
- Sehgal, A., Blank, D., Roberts, C. T., Menahem, S., & Hooper, S. B. (2021). Assessing pulmonary circulation in severe bronchopulmonary dysplasia using functional echocardiography. *Physiological Reports*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.14814/phy2.14690>
- Slaughter, J. L., Pakrashi, T., Jones, D. E., South, A. P., & Shah, T. A. (2011). Echocardiographic detection of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia requiring prolonged positive pressure ventilation. *Journal of Perinatology*, 31(10), 635–640. <https://doi.org/10.1038/jp.2010.213>

Supplement (補足資料)

Evidence to decision table

問題		
この問題は優先事項ですか？		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	重症 CLD、CLD-PH は生命に関わる重篤な疾患、状態であり、その治療は新生児医療における重要な課題である。iNO 療法は CLD-PH の改善が期待されている治療であり、本邦でも CLD-PH の患児に対して治療として iNO 療法が選択されることがある。以上より、重症 CLD、CLD-PH に対する iNO 療法の有効性は重要な臨床的疑問である。	
望ましい効果		
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ わずか ☐ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☒ 分からない	本 SR ではいずれの研究も対照群が存在しなかったため、採用研究は存在せず、メタアナリシスを行うことができなかった。そのため、重症 CLD、CLD-PH に対する iNO 療法の望ましい効果については明らかにできなかった。	
望ましくない効果		
予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☐ わずか ☐ さまざま ☒ 分からない	本 SR ではいずれの研究も対照群が存在しなかったため、採用研究は存在せず、メタアナリシスを行うことができなかった。そのため、重症 CLD、CLD-PH に対する iNO 療法の望ましくない効果については明らかにできなかった。	
エビデンスの確実性		
効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

☐ 非常に低 ☐ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☒ 採用研究なし	本 SR ではいずれの研究も対照群が存在しなかったため、採用研究は存在せず、メタアナリシスを行うことができなかった。	

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☒ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☐ 重要な不確実性またはばらつきはなし	本 SR ではいずれの研究も対照群が存在しなかったため、採用研究は存在せず、メタアナリシスを行うことができなかった。そのため今回事前に設定したアウトカムについてはいずれも検討することができず、不確実性は非常に高い。	

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☒ 分からない	本 SR ではいずれの研究も対照群が存在しなかったため、採用研究は存在せず、メタアナリシスを行うことができなかった。そのため、重症 CLD、CLD-PH に対する iNO 療法の効果については明らかにできず、望ましい効果と望ましくない効果のバランスを評価することはできない。	

必要資源量

資源要件（コスト）はどの程度大きいですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 大きなコスト ☒ 中等度のコスト ☐ 無視できるほどのコストや節減 ☐ 中等度の節減 ☐ 大きな節減 ☐ さまざま ☐ 分からない	本 SR ではいずれの研究も対照群が存在しなかったため、採用研究は存在せず、メタアナリシスを行うことができなかったため、必要資源量の大きさに関するエビデンスはない。しかし、iNO 療法を行うには各施設に機器が必要であり、iNO 療法自体のコストも高い。そのため、中等度のコストと考えた	

必要資源量に関するエビデンスの確実性

必要資源量（コスト）に関するエビデンスの確実性はなんですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● 採用研究なし	本 SR ではいずれの研究も対照群が存在しなかったため、採用研究は存在せず、メタアナリシスを行うことができなかった。そのため、医療経済的なエビデンスはない	

費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照を支持しますか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● 採用研究なし	本 SR ではいずれの研究も対照群が存在しなかったため、採用研究は存在せず、メタアナリシスを行うことができなかった。そのため費用対効果のエビデンスはない。	

公平性

医療上の不公平さへの影響は何ですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ 減る ☐ おそらく減る ☐ おそらく影響無し ☐ おそらく増える ☐ 増える ☒ さまざま ☐ 分からない	本 SR ではいずれの研究も対照群が存在しなかったため、採用研究は存在せず、メタアナリシスを行うことができなかった。そのため、医療上の公平性に関するエビデンスはない。しかし、本邦の医療アクセスや国民皆保険を考慮すると不公平さへの影響は他国に比して少ない。しかし、施設の機器の有無により治療可能であるかが異なり、公平性は様々と考えた。	

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	本 SR ではいずれの研究も対照群が存在しなかったため、採用研究は存在せず、メタアナリシスを行うことができなかった。そのため、iNO 療法が容認できるかどうかに関する研究はない。しかし、本邦では特に CLD-PH に対して iNO 療法を利用している施設はあり、おそらく容認されうるものと考ええる。	

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☐ はい ☒ さまざま ☐ 分からない	本 SR ではいずれの研究も対照群が存在しなかったため、採用研究は存在せず、メタアナリシスを行うことができなかった。そのため、iNO 療法の実現可能性についてのエビデンスはない。本邦の現状を鑑みると、iNO 療法の費用は高額であり、iNO 療法の機器が無い場合は行えない。そのため、本邦の医療体制では不可能ではないが、すべての施設で実行可能性があるとは言えない	

CQ 508 EvUp CoSTR: マクロライド系抗菌薬

(EvUp: Evidence update; CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 508 EvUp CoSTR: マクロライド系抗菌薬	1
CoSTR title:	3
CoSTR authors:	3
Version & date:	3
CoSTR citation:	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical Question (CQ)	3
PICOST	3
既存の推奨:	4
今回の推奨	4
Evidence update CoSTR summary	4
既存の SR①に関して	5
既存の SR①の Citation	5
既存の SR①のまとめ	5
既存の SR①の AMSTAR 評価結果のまとめ	6
既存の SR①の PICOT	6
既存の SR②に関して	7
既存の SR②の Citation	7
既存の SR②のまとめ	8
既存の SR②の AMSTAR 評価結果のまとめ	8
既存の SR②の PICOT	9

今回の Update 追加論文に関して	9
Update のための文献検索式	10
検索データベース	10
検索期間・検索日	10
対象論文条件	10
文献スクリーニングの詳細	11
対象研究のまとめ	11
副作用に関するまとめ	21
今回の推奨の再掲	22
エビデンスから推奨へ	22
参考 1 : アジスロマイシン投与方法に関して	23
参考 2 : クラリスロマイシン、エリスロマイシン、アジスロマイシンの薬の構造・副作用につ いて	24
参考 3 : ウレアプラスマの概要・検査について	24
Knowledge gap	24
参考文献リスト:	24
Supplement（補足資料）	26
Evidence to decision table	26

CoSTR title:

マクロライド系抗菌薬による慢性肺疾患の予防について

CoSTR authors:

福井加奈*, 有山雄太, 江頭智子, 屋良朝太郎, 吉田大輔

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

2023 年 3 月 18 日更新

CoSTR citation:

日本語：福井加奈*, 有山雄太, 江頭智子, 屋良朝太郎, 吉田大輔. マクロライド系抗菌薬による慢性肺疾患の予防について. 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン. JEBNeo CoSTR CQ508.2023 年 4 月.

英語：Kana Fukui, Yuta Ariyama, Tomoko Egashira, Asataro Yara, Daisuke Yoshida. Prevention of Chronic Lung Disease with macrolides. Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. JEBNeo CoSTR CQ201. April 2023.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし

Clinical Question (CQ)

慢性肺疾患のリスクのある早産児に対して、マクロライド系抗菌薬を使用することは使用しない場合と比較して、慢性肺疾患や死亡を減らせるか。

PICOST**Population:**

生後 2 週間以内の在胎 37 週未満で出生した早産児

Intervention:

- ① アジスロマイシンを使用(生後 2 週間以内に治療開始)
- ② エリスロマイシン、クラリスロマイシンを使用(生後 2 週間以内に治療開始)

Comparators:

プラセボまたは無投薬

Outcomes:

慢性肺疾患(CLD)、死亡、人工呼吸管理期間、壊死性腸炎(NEC)、未熟児網膜症(ROP)、重症脳室内出血(sIVH)、脳室周囲白質軟化症(PVL)

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化比較試験 言語規制なし

Definitions, other notes for PICOT:

慢性肺疾患(CLD) : 修正 36 週時点での酸素投与または呼吸圧サポート

死亡 : 退院前の死亡

壊死性腸炎(NEC) : Bell's criteria ≥ 2

未熟児網膜症(ROP) : stage3 以上またはレーザー光凝固や抗 VEGF 硝子体内注射を要したもの

重症脳室内出血(sIVH) : Papille's classification の Grades III or IV)

Planned subgroups:

ウレアプラズマ陽性の有無

既存の推奨:

新生児慢性肺疾患の診療指針(改訂 2 版)には低出生体重児の感染症予防として、一律に低出生体重児に免疫グロブリンや抗菌薬を投与することは奨められないと記載があった。ウレアプラズマ感染のリスクがある呼吸器管理下の早産児への予防的・治療的エリスロマイシン投与は慢性肺疾患の罹患率や死亡率に対して有意な効果を示さなかった。

今回の推奨

慢性肺疾患のリスクのある早産児に対して、生後 2 週間以内にマクロライド系抗菌薬を一律には投与しないことを提案する。ただし、ウレアプラズマ陽性である早産児には、生後 2 週間以内のアジスロマイシン投与を検討しても良い。投与する場合は、肥厚性幽門狭窄症の発症に注意する。(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

Evidence update CoSTR summary

新生児慢性肺疾患 (BPD) のリスクのある早産児に対して、マクロライド系抗菌薬を使用することは使用しない場合と比較して、BPD や死亡を減らせるかについて検討した既存のシステムティックレビューとして、アジスロマイシン、エリスロマイシン、クラリスロマイシンを対象としたシステムティックレビュー (Nair 2014) とアジスロマイシンを対象としたシステムティックレビュー (Razak 2021) の 2 つがあった。マクロライド系薬を対象とするため、これら 2 研究を元に Evidence Update を行った。追加検索では、1 論文のみが対象となり、Razak 2021 に採用されているアジスロマイシンを対象とした研究の長期予後に関する論文であった (Viscardi 2022)。Razak 2021 においてアジスロマイシン投与により、早産児全体の BPD や死亡は減少しなかったが、ウレアプラズマ陽性の早産児においては BPD または死亡は減少した ($N=3$, $n=148$, $RR\ 0.83$ [95% CI 0.70, 0.99], $RD\ -0.128$ [95%CI -0.225, -0.008], $NNT=7.8$)。エリスロマイシン投与により早産児の BPD や死亡は減少せず、クラリスロマイシン投与はウレアプラズマ陽性の早産児の BPD または死亡を減少させたが、過去のランダム化比較試験は 1 つのみでありエビデンスの質は低かった

(Nair 2014)。今回追加された生後2年の長期予後に関するRCTでは呼吸器予後・神経予後についてはアジスロマイシンを投与した群とプラセボ群の間で差はなかった(Viscardi 2022)。

以上のように質の低いエビデンスだが、ウレアプラズマ陽性の場合、アジスロマイシン投与が有意にBPDまたは死亡を減少させた。しかし、生後2週間以内のアジスロマイシン投与により、肥厚性幽門狭窄症のリスクが上昇することが報告されている($N=1$, $n=1,074,236$, $RR\ 9.00$ [95% CI 2.87, 28.3], $RD\ 0.018$ [95% CI 0.004, 0.060], $NNT=55.6$) (Eberly 2015)。ただし、早産児へ投与した場合の発症率は不明であり、今回 update した内容において早産児にアジスロマイシンを投与した中で肥厚性幽門狭窄症の報告はなかった。効果と副作用のバランスを考えた上での使用が検討される。また費用対効果のエビデンスは不明だが、アジスロマイシンは比較的安価であり、どの施設でも公平に治療を受けることが出来ると考えられる。

以上のことから新生児慢性肺疾患のリスクのある早産児に対して、生後2週間以内にマクロライド系抗菌薬を一律には投与しないことを提案する。ただし、ウレアプラズマ陽性である早産児には、生後2週間以内のアジスロマイシン投与を検討しても良い。投与する場合は、肥厚性幽門狭窄症の発症に注意する。(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

既存のSR①に関して

既存のSR①の Citation

Authors : Razak A, Alshehri N.

Title : Azithromycin for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis

Journal name : Pediatric Pulmonology.

Year : 2021

Volume (Issue): Pages.: 56:957–966.

既存のSR①のまとめ

背景：アジスロマイシンは抗ウレアプラズマ作用と抗炎症作用があり、早産児の肺損傷を軽減する可能性がある。

目的：ウレアプラズマ感染が不明または証明されている早産児を対象に、予防的または治療的アジスロマイシン投与のBPD予防における有効性と安全性を検証する。

方法：2020年9月13日までPubmed、Web of Science、Cochrane Libraryを検索した。2名の著者が独立して適格性とバイアスリスクを評価し、データを抽出した。ランダム効果モデルのメタ解析を行い、プールされた相対リスク(RR)または平均差(MD)を95%信頼区間(CI)で算出した。結果のまとめにはCochrane GRADEの手法を用いた。

結果：早産児に対するアジスロマイシンの投与はBPD ($N=5$, $n=483$, $RR\ 0.92$ [95% CI 0.71, 1.19])、死亡 ($N=5$, $n=564$, $RR\ 0.75$ [95% CI 0.52-1.10])、BPDまたは死亡 ($N=5$, $n=564$, RR

0.90 [95%CI 0.74, 1.10]) を減少させなかった。しかし、ウレアプラズマ陽性児ではアジスロマイシン投与により、BPDまたは死亡 (N=3, n=148, RR 0.83 [95% CI 0.70, 0.99]) が有意に低下し、BPD (N=3, n=148, RR 0.83 [95%CI 0.66, 1.03]) が低下する傾向があった。副次アウトカムでは、酸素投与日数が減少したこと (N=4, n=529, MD -6.06 [95% CI -7.40, -4.72]) を除いて、差はなかった。短期間投与 (7日間未満) と長期間投与 (7日間以上) のサブグループ解析では、すべてのアウトカムで有意差はなかった。

結論：アジスロマイシン投与により、ウレアプラズマ陽性の早産児のBPDまたは死亡は減少するが、すべての早産児において同様ではないことを質の低いエビデンスが示唆している。

既存の SR①の AMSTAR 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	Yes
2	方法の明示	Partial Yes
3	選択基準	Yes
4	網羅的文献検索	Partial Yes
5	研究選択	Yes
6	データ抽出	Yes
7	除外研究	YES
8	研究の詳細記述	Partial Yes
9	個々の研究のバイアスリスク評価 RCT	YES
10	資金源	Yes
11	メタ分析手法 RCT	YES
12	メタ分析バイアスリスク評価	No
13	結果解釈バイアスリスク考慮	Yes
14	異質性	Yes
15	出版バイアス	
16	利益相反	Yes

AMSTAR 2 では 15 項目中 1 項目が「No」、重要項目 7 項目では「No」の結果はなかった。

12) バイアスリスクごとのメタアナリシスを行っていないかった。

15) 出版バイアスは RCT が 10 以上の場合に行う予定であり、RCT は 5 だったため出版バイアスの評価は行わなかった。

低バイアスリスクの研究も少なかったため、バイアスリスクを考慮した解析は行えなかったと考えられる。

既存の SR①の PICOT

Population : 在胎 37 週未満の早産児

Intervention : アジスロマイシンを予防的または治療的に経口または経静脈投与（用量または期間を問わない）

Comparators : プラセボまたは無投薬

Outcomes :

主要アウトカム

- 1.BPD: 修正 36 週に評価を行い酸素投与または陽圧換気を行なっている中等症から重症のみを含む
- 2.退院前の死亡
- 3.BPD または死亡（修正 36 週に評価）

副次アウトカム

- 1.人工呼吸管理期間
- 2.酸素投与期間
- 3.NEC（stage 2 以上）
- 4.ROP（stage 3 以上または治療を要する）
- 5.IVH（grades 3 または 4）
6. PVL

Type of studies (study designs) : RCT、quasi-RCT

文献検索期間・検索日: PubMed, Cochrane Library, Web of Science 2020 年 9 月 13 日まで検索

検索キーワード : ((azithromycin OR (macrolide)) AND ((preterm) OR (premature) OR (neonate) OR (newborn) OR (infant)) AND ((bronchopulmonary dysplasia) OR (chronic lung disease) OR (death) OR (ventilation) OR (oxygen) OR (retinopathy or prematurity) OR (necrotising enterocolitis) OR (intraventricular hemorrhage) OR (periventricular leucomalacia)) AND ((trial) OR (random))

既存の SR②に関して

既存の SR②の Citation

Authors : Nair V, Loganathan P, Soraisham AS.

Title : Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis

Journal name: Neonatology

Year:2014

Volume (Issue): Pages.:106:337-347.

既存の SR②のまとめ

背景と目的：ウレアプラズマ感染は早産児の BPD と関係する。マクロライド系抗菌薬はウレアプラズマ感染に対して BPD の予防のために使用されている。早産児の BPD 予防のためのマクロライド投与の効果を評価する事が目的である。

方法：MEDLINE、EMBASE、Cochrane Central Register of Controlled Trials で主な小児学会の抄録と、書誌について探索した。早産児に対して BPD の治療のためにマクロライドを使用した効果を評価したランダム比較試験を組み入れた。事前に定義されたアウトカムの統合に random/fixed-effect model を用いた。

結論：6 つの研究で、469 症例の早産児が解析に適合した。早産児に対する予防的なマクロライドは BPD (N=4, n=373, RR 0.88 [95% CI 0.75, 1.03])、死亡 (N=4, n=438, RR 0.80 [95% CI 0.52, 1.25]) を、減少させなかった。予防的アジスロマイシン投与により、BPD は減少し (N=3, n=310, RR 0.83 [95% CI 0.71, 0.97])、BPD/死亡の複合アウトカムは有意に減少した (N=3, n=363, RR 0.86 [95% CI 0.77, 0.97])。

結論：このメタ解析はアジスロマイシンの予防投与により BPD と BPD または死亡の複合アウトカムが統計学的有意に減少した。しかし、薬物動態や潜在的な有害事象は限定的な知見しか得られず、新生児へのアジスロマイシンのルーチン投与を開始する前にさらなる研究が必要である。

既存の SR②の AMSTAR 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	Yes
2	方法の明示	Partial Yes
3	選択基準	Yes
4	網羅的文献検索	Partial Yes
5	研究選択	Yes
6	データ抽出	Yes
7	除外研究	No
8	研究の詳細記述	Partial Yes
9-1	個々の研究のバイアスリスク評価 RCT	YES
9-2	個々の研究のバイアスリスク評価観察研究	
10	資金源	No
11-1	メタ分析手法 RCT	YES
11-2	メタ分析手法観察研究	
12	メタ分析バイアスリスク評価	No

Evidence Update COSTR –JEBNeo – v 1.0 – 1 July 2023

13	結果解釈バイアスリスク考慮	No
14	異質性	No
15	出版バイアス	Yes
16	利益相反	No

AMSTAR 2 では 15 項目中 6 項目が「No」、重要項目 7 項目 2 項目では「No」の結果であった。

7) full text レビューで除外した論文の詳細はなかったが、inclusion criteria に当てはまらなかったと記載があった。

12) バイアスリスクごとのメタアナリシスを行っていなかった。

13) バイアスリスクの影響に関する考察はなかった。

14) 異質性の影響についての考察はなかった。

低バイアスリスクの研究も少なかったため、バイアスリスクを考慮した解析は行えなかったと考えられる。高バイアスリスクの影響もあるため、本研究結果として質は高くないと考えてガイドラインの推奨を検討する。また異質性の影響について考察がなかったが、クラリスロマイシン投与に関する研究結果において投与群で BPD の発生率がかなり低いものがあったため(BPD 1/3(2.9%) vs. 12/33(36.4%))、異質性を認めたと予想される。

既存の SR②の PICOT

Population : 早産児

Intervention : マクロライドの投与

Comparators : プラセボまたは無投薬

Outcomes : BPD、死亡、BPD/死亡の複合アウトカム

Type of studies (study designs) : RCT、quasi-RCT

文献検索期間・検索日 : MEDLINE 1946 年-2013 年 12 月、EMBASE 1974 年-2013 年 12 月、

Cochrane Central Register of Controlled Trials 2013 年 12 月、International Pharmaceutical

Abstracts 1970 年-2013 年 12 月・不明

検索キーワード : Infant, Premature/[preterm infant terms], exp Macrolides/[macrolide terms]
(erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and troleandomycin),

BPD/bronchopulmonary dysplasia, CLD/chronic lung disease

今回の Update 追加論文に関して

Nair V, 2014 はアジスロマイシン、エリスロマイシン、クラリスロマイシンを対象としたシステマティックレビューで、Razak A, 2021 はアジスロマイシンを対象としたシステマティックレビューであった。今回はマクロライド系薬を対象としており、2014 年論文の検索期間が 2013 年までだったため 2014 年以降のマクロライド系抗菌薬使用の研究を追加対象とした。

Update のための文献検索式

((infant*) OR (newborn*) OR (neonat*) OR (Infant, newborn [MeSH]) OR (preterm) OR (premature) OR (baby) OR (low birth weight) OR (vlbw*) OR (elbw*) OR (lbw) OR (lbwi*)) NOT (animals [mesh] NOT humans [mesh]) AND ((azithromycin) OR (erythromycin) OR (clarithromycin) OR (macrolide) OR (roxithromycin) OR (troleandomycin) OR (macrolides [mesh])) AND ((randomized [Title/Abstract]) OR (Randomized Controlled Trial [Publication Type])) AND ((bronchopulmonary dysplasia) OR (BPD) OR (chronic lung disease) OR (CLD) OR (death) OR (ventilation) OR (oxygen) OR (retinopathy) OR (necrotising enterocolitis) OR (intraventricular hemorrhage) OR (periventricular leucomalacia))AND(("2014/1"[Date - Publication] : "2022/8"[Date - Publication]))

検索データベース

Pubmed

検索期間・検索日

2014 年 1 月 1 日- 2022 年 8 月 28 日

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数：68 論文

1 次スクリーニング結果：9 論文(重複 1 論文、title・abstract スクリーニング 58 論文除外)

2 次スクリーニング結果：3 論文

除外した 6 論文

論文	除外理由
Nair V, 2014 (1)	早産児の BPD 予防におけるマクロライド使用についてのシステムティックレビューだったため
Razak A, 2021 (2)	早産児の BPD 予防におけるアジスロマイシン使用についてのシステムティックレビューだったため
Muehlbacher T, 2021 (3)	BPD 全般の管理方法に関する narrative review のため
Lau TMM, 2022 (4)	研究計画書のみだったため
Stick SM, 2022 (5)	嚢胞性線維症に対するアジスロマイシン投与であり対象が異なったため
Oldenburg CE, 2022 (6)	対象が 2500g 以上であり、アウトカムも乳児死亡であったため

対象研究のまとめ

2014 年以降の Update で見つかった研究のうち 2 論文 (Nunes, 2020、Viscardi, 2020) は Razak A, 2021 のシステムティックレビューに含まれていた。1 論文 (Viscardi, 2022) は生後 2 年の長期予後（死亡・重度な呼吸障害・神経発達）に関する研究で、患者集団は Viscardi, 2020 と同じであった。

Nair V, 2014 のシステムティックレビューでは 6 論文(アジスロマイシン 3 論文、エリスロマイシン 2 論文、クラリスロマイシン 1 論文)、Razak A, 2021 のシステムティックレビューではアジスロマイシンの 5 論文が解析に使用されていた。Nair V, 2014 のアジスロマイシン 3 論文は Razak A, 2021 でも使用されており、また 2020 年以降は新規の RCT がなかったことから、現時点でアジスロマイシンに関する RCT はすべて Razak A, 2021 のシステムティックレビューで網羅されていた。アジスロマイシンについては Razak A, 2021 の結果を以下に示す。エリスロマイシン、クラリスロマイシンに関するメタ解析、また生後 2 年の長期予後に関する RCT の結果を追加する。

【対象研究のまとめ】

研究 ID	セッティング	対象人数	対象者	介入	投与期間・投与量・方法	コントロール	アウトカムごとの結果	Secondary アウトカム	結果
Jónsson,1998	Single center in Sweden	28	在胎 30 週未満, 挿管, ウレアブラスマ陽性	エリスロマイシン(培養結果確認後 平均生後 7 日),n=14	10 日間(40mg/kg/day), 静脈内投与または経口投与	無投薬, n=14	BPD 9/14(64%) vs. 10/14(71%)	介入後のウレアブラスマ陽性患者 2/14(14%) vs. 8/14(57%)	エリスロマイシンによる治療は、ウレアブラスマのコロニー形成を減少させたが酸素使用の期間は有意に変わらなかった。
Lyon,1998	Single center in Edinburgh	75	在胎 30 週未満, 挿管	エリスロマイシン(出生時から投与),n=34	7 日間(45mg/kg/day), 静脈内投与	無投薬, n=41	BPD 13/34(38%) vs. 11/41(27%), P value=0.46		BPD の発生率は有意に変わらなかった。
Ballard,2007	Single center in USA	35	1000g 未満, 挿管, ウレアブラスマ陰性患者	アジスロマイシン(生後 3 日以内から投与),n=19	6 週間(1 週間 10mg/kg/day→5 週間 5mg/kg/day), 静脈内投与または経口投与	プラセボ, n=16	BPD 9/19(64.3%) vs. 10/16(83.3%), P value=0.26 死亡 5/19(26.3%) vs. 4/16(25%), P value=0.90	IVH 5/19(26%) vs. 5/16(33%), P value=0.65 PVL 1/19(5%) vs. 3/16(19%), P value=0.20 NEC 0/19(0%) vs. 1/16(6%), P value=0.20 生存者における人工呼吸器使用期間 13(1-47) vs. 35(1-112), P value=0.02	BPD の発生率は有意に変わらなかった。
Ballard,2011	Single center in USA	220	1250g 未満, 挿管	アジスロマイシン(生後 3 日以内から投与),n=111	6 週間(1 週間 10mg/kg/day→5 週間 5mg/kg/day), 静脈内投与または経口投与	プラセボ, n=109	BPD 69/91(76%) vs. 71/85(84%), P value=0.20, [aOR 0.46, 95% CI 0.18-1.21] 死亡 20/111(18%) vs. 24/109(22%), P value=0.45 BPD または死亡 89/111(80%) vs. 95/109(87%), aOR 0.46 [95% CI 0.18, 1.20]	IVH 24/111(21%) vs. 15/109(13%), P value=0.31 PVL 14/111(12%) vs. 8/109(7%), P value=0.35 NEC 10/111(9%) vs. 11/109(10%), P value=0.78 人工呼吸器使用期間 28±26 vs. 26±26, P value=0.54 酸素使用期間 65±40 vs. 64±38, P value=0.86	ウレアブラスマ陽性のとき BPD 発生は有意に低下した。
Ozdemir,2011	Single center in Turkey	68	750-1250g, ウレアブラスマ陽性(48 時間以内に結果がわかる)	クラリスロマイシン(生後 3 日以内から投与),n=35	10 日間(20mg/kg/day), 静脈内投与	プラセボ, n=33	BPD 1/35(2.9%) vs. 12/33(36.4%), P value<0.001		ウレアブラスマ陽性のとき BPD 発生は有意に低下した。

Evidence Update COSTR –JEBNeo – v 1.0 – 1 July 2023

Gharehbaghi,2012	Single center in Iran	108	1500g 未満	アジスロマイシン,n=56	1 週間 10mg/kg/day→5 週間 5mg/kg/day,経口投与	プラセボ, n=52	BPD 14/56(25%) vs. 21/52(43%), P value=0.04	IVH 0/56(0%) vs. 1/52(1.9%), P value=0.24 酸素使用期間 17.7±2.8 vs. 23.95±4.2, P value=0.01	BPD の発生を減らし,酸素使用期間は有意に短くなった。
Viscardi,2020	Single center in USA	121	在胎 24-28 週の出生後 4 日以内の児 (24-26,26-28 週で層別化)	アジスロマイシン(生後 4 日以内に投与),n=60	3 日間(20mg/kg/day),静脈内投与	プラセボ, n=61	moderate to severe BPD 31/57(54%) vs. 23/56(39%), P value=0.20 死亡 5/60(8%) vs. 6/61(10%), P value=0.78 BPD または死亡 34/60(57%) vs. 28/61(46%)	IVH 7/53(%) vs. 2/54(%) PVL 4/60(%) vs. 5/61(%) NEC 4/60(%) vs. 5/61(%) ROP 11/56(%) vs. 4/56(%) 人工呼吸器使用期間 15.3±21.2 vs. 16.3±32.6	BPD の発生率や入院期間, 呼吸器使用期間は変わらなかった。 ウレアブラスマ陽性の場合はコ ロニー形成が減った。
Nunes,2020	Single center in Brazil	80	早産児, 生後 72 時間以内, 挿管	アジスロマイシン(生後 3 日以内から投与),n=40	5 日間(10mg/kg/day),静脈内投与	プラセボ, n=40	BPD 9/32(28%) vs. 9/29(31%) 死亡 8/40(20%) vs. 15/40(38%) BPD または死亡 17/40(43%) vs. 23/40(58%)	人工呼吸器使用期間 11.7±15.9 vs. 19.9±25.9 酸素使用期間	早産児の死亡が減少した。
Viscardi,2022	Single center in USA	121	在胎 24-28 週の出生後 4 日以内の児 (24-26,26-28 週で層別化)	アジスロマイシン,n=60	3 日間(20mg/kg/day),静脈内投与	プラセボ, n=61	死亡または重度の呼吸障害 20.9(35%) vs. 18.6(30%) , P value=0.67 重度の呼吸障害 14.9/54(28%) vs. 12.6/55(23%) , P value=0.63 死亡または中等度～重度の発達遅滞 25/53(47%) vs. 17/52(33%) , P value=0.11		AZM 投与の有無で肺や神経発達予後に大きな差は出ていなかった。

Jónsson,1998 (7) Lyon,1998 (8) Ballard,2007 (9) Ballard,2011 (10) Ozdemir,2011 (11) Gharehbaghi,2012 Viscardi,2020 (12)
Nunes,2020 (13) Viscardi,2022 (14)

【アジスロマイシンについて】

早産児に対するアジスロマイシン投与は、プラセボまたは無投薬と比較して BPD や死亡を減少させる効果を認めなかった。ウレアプラズマ陽性の児に関しては、アジスロマイシンの投与は BPD または死亡を減少させた(N=3, n=148, RR 0.83 [95% CI 0.70, 0.99], RD -0.128 [95%CI -0.225, -0.008], NNT=7.8, 中等度のエビデンスの確実性)。

アジスロマイシン投与に関する Grade ETable Razak A,2021

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	アジスロマイシン	プラセボまたは無投薬	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)	

BPD (all neonates)

5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	121/250 (48.4%)	122/234 (52.1%)	RR 0.92 (0.71 to 1.19)	42 fewer per 1,000 (from 151 fewer to 99 more)	⊕⊕○○ 低

Death (all neonates)

5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	38/286 (13.3%)	49/278 (17.6%)	RR 0.75 (0.52 to 1.10)	44 fewer per 1,000 (from 85 fewer to 18 more)	⊕⊕○○ 低

BPD or death (all neonates)

5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	157/286 (54.9%)	169/278 (60.8%)	RR 0.90 (0.74 to 1.10)	61 fewer per 1,000 (from 158 fewer to 61 more)	⊕⊕○○ 低

NEC

Evidence Update COSTR –JEBNeo – v 1.0 – 1 July 2023

3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	14/190 (7.4%)	17/186 (9.1%)	RR 0.83 (0.42 to 1.61)	16 fewer per 1,000 (from 53 fewer to 56 more)	⊕⊕○○ 低

ROP

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	11/56 (19.6%)	4/56 (7.1%)	RR 2.75 (0.93 to 8.12)	125 more per 1,000 (from 5 fewer to 509 more)	⊕⊕○○ 低

IVH

4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	36/239 (15.1%)	23/231 (10.0%)	RR 1.42 (0.81 to 2.48)	42 more per 1,000 (from 19 fewer to 147 more)	⊕⊕○○ 低

PVL

3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	19/190 (10.0%)	16/186 (8.6%)	RR 1.05 (0.44 to 2.49)	4 more per 1,000 (from 48 fewer to 128 more)	⊕⊕○○ 低

a. バイアスリスクが高いため b. 95%信頼区間が benefit または harm を含むため

サブグループ解析(ウレアプラスマ陽性) Razak A,2021

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	アジスロマイシン	プラセボまたは無投薬	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)	

BPD

Evidence Update COSTR –JEBNeo – v 1.0 – 1 July 2023

3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	33/55 (60.0%)	49/71 (69.0%)	RR 0.83 (0.66 to 1.03)	117 fewer per 1,000 (from 235 fewer to 21 more)	⊕⊕○○ 低

death

3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	10/64 (15.6%)	15/84 (17.9%)	RR 0.93 (0.45 to 1.90)	12 fewer per 1,000 (from 98 fewer to 161 more)	⊕○○○ 非常に低

BPD/death

3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	42/64 (65.6%)	63/84 (75.0%)	RR 0.83 (0.70 to 0.99)	128 fewer per 1,000 (from 225 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕○ 中

a. バイアスリスクが高いため b. 95%信頼区間が benefit と 1 の両方を含むため c. 95%信頼区間が benefit も harm も含むため

アジスロマイシン投与における長期予後について Viscardi, 2022

背景：早産児の出生後 1 週間のアジスロマイシン治療が 2 年間の転帰に及ぼす潜在的影響を評価する為に二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験を行った。

方法：NICU 退院時、修正月齢で 6, 12, 22～26 か月時での呼吸器疾患について質問票を用いて評価した。包括的な神経発達評価は、修正 22～26 カ月に行われた。主要および副次複合アウトカムは、それぞれ生後 22～26 カ月の時点で死亡または重度の呼吸器疾患、死亡または中・重度の神経発達障害とした。

結果：無作為化された 120 名（アジスロマイシン n=60、プラセボ n=61）の在胎 24～28 週の早産児が intention-to-treat 解析に含まれた。アジスロマイシン群とプラセボ群で、死亡または重篤な呼吸器疾患（35 vs 30%, p = 0.67）、死亡または中・重度の神経発達障害（47 vs 33%, p = 0.11）であり、両群で有意差はなかった。全参加者のうち、気管吸引物がウレアプラズマ陽性の児は、ウレアプラズマ陰性の児（34%）または非挿管児（21%）

に比べ、修正月齢 22～26 カ月で死亡または重篤な呼吸器疾患の頻度が高かった（58%）（ $p=0.028$ ）。結論：生後 1 週間にアジスロマイシンを投与した早産児の肺および神経発達の長期予後にプラセボと差があるという強い証拠は観察されなかった。

【クラリスロマイシン、エリスロマイシンについて】

早産児に対するエリスロマイシンの投与は、プラセボまたは無投薬と比較して BPD や死亡を減少させる効果を認めなかった。ウレアプラズマ陽性の児に関しては、クラリスロマイシンの投与は BPD または死亡を減少させたが対象となる研究は 1 つの RCT であり、バイアスリスクが高く、エビデンスの質は低かった。

エリスロマイシン投与に関する Grade ETable Nair V, 2014

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	エリスロマイシン	プラセボまたは無投薬	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)	

BPD

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	13/30 (43.3%)	11/30 (36.7%)	RR 1.18 (0.63 to 2.20)	66 more per 1,000 (from 136 fewer to 440 more)	⊕○○○ 非常に低

death

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	4/34 (11.8%)	8/41 (19.5%)	RR 0.60 (0.20 to 1.83)	78 fewer per 1,000 (from 156 fewer to 162 more)	⊕○○○ 非常に低

BPD/death

Evidence Update COSTR –JEBNeo – v 1.0 – 1 July 2023

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	17/34 (50.0%)	19/41 (46.3%)	RR 1.08 (0.67 to 1.73)	37 more per 1,000 (from 153 fewer to 338 more)	⊕○○○ 非常に低

a. バイアスリスクが高いため b. 95%信頼区間が benefit も harm も含むため

サブグループ解析(ウレアプラスマ陽性) Nair V, 2014

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	エリスロマイシン・クラリスロマイシン	プラセボまたは無投薬	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)	

BPD

2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	10/49 (20.4%)	22/47 (46.8%)	RR 0.30 (0.01 to 7.64)	140 fewer per 1,000 (from 5 fewer to 1000 fewer)	⊕○○○ 非常に低

death

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	2/37 (5.4%)	4/37 (10.8%)	RR 0.50 (0.10 to 2.56)	54 fewer per 1,000 (from 97 fewer to 169 more)	⊕○○○ 非常に低

BPD/death

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	3/37 (8.1%)	16/37 (43.2%)	RR 0.19 (0.06 to 0.59)	350 fewer per 1,000 (from 406 fewer to 177 fewer)	⊕⊕⊕○ 中

Evidence Update COSTR –JEBNeo – v 1.0 – 1 July 2023

a. バイアスリスクが高いため b. I² 統計量が大きい c. 95%信頼区間が benefit も harm も含むため

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

副作用に関するまとめ

マクロライド系抗菌薬は肥厚性幽門狭窄症や QT 延長症候群などの副作用が知られている。2001 年から 2012 年に出生した 1074236 名の児を対象に行った後方視的コホート研究では、生後 90 日以内にエリスロマイシンまたはアジスロマイシンの経口薬を使用することで、肥厚性幽門狭窄症の発症率を上昇させることがわかった(15)。特に生後 14 日以内のアジスロマイシンの投与は肥厚性幽門狭窄症の発症率を特に上昇させた(RR 9.0 [95%CI 2.87, 28.3])。生後 15-42 日のアジスロマイシン投与(RR 3.01 [95%CI 1.25, 7.25])、生後 14 日以内のエリスロマイシンの投与(RR 13.9 [95%CI 7.16, 27.1])、生後 15-42 日のエリスロマイシンの投与(RR 4.11 [95%CI 1.70, 9.92])も肥厚性幽門狭窄症の発症と関連があった。エリスロマイシンと肥厚性幽門狭窄症に関するシステマティックレビューでは 9 つの研究、3008453 人が対象となり、生後 14 日以内のエリスロマイシンの投与が肥厚性幽門狭窄症のリスクを上昇させたことが明らかになった(aOR 12.89 [95%CI 7.67, 21.7])(16)。アジスロマイシンの投与に伴う有害事象についてのシステマティックレビューでは、QT 延長症候群との関連は明らかにならなかった(RD -0.02 [95%CI -0.06, 0.02]) (17)。以上の結果からはアジスロマイシン、エリスロマイシンともに肥厚性幽門狭窄症のリスクがあり、生後 2 週間以内の投薬では特に発症リスクがあることがわかった。ただしいずれの研究も早産児が対象ではなく、投与方法も異なるため本ガイドラインで対象とする早産児に対する投与ではどの程度のリスクがあるかは明らかにはならなかった。

今回の推奨の再掲

慢性肺疾患のリスクのある早産児に対して、生後 2 週間以内にマクロライド系抗菌薬を一律には投与しないことを提案する。ただし、ウレアプラズマ陽性である早産児には、生後 2 週間以内のアジスロマイシン投与を検討しても良い。投与する場合は、肥厚性幽門狭窄症の発症に注意する。(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)。

エビデンスから推奨へ

- 早産児に対するマクロライド系抗菌薬の投与は CLD や死亡を減少させなかった。
- 質の低いエビデンスだが、早産児の中でもウレアプラズマ陽性の場合、アジスロマイシンの投与により CLD または死亡は減少した(N=3, n=148, RR 0.83 [95% CI 0.70, 0.99], RD -0.128 [95%CI -0.225, -0.008], NNT=7.8)。
- 生後 2 週間以内のアジスロマイシン投与により肥厚性幽門狭窄症のリスクが上昇することが報告されているが(N=1, n=1,074,236, RR 9.00 [95% CI 2.87, 28.3], RD 0.018 [95%CI 0.004, 0.060], NNT=55.6)、早産児へ投与した場合の発症率は不明であり、今回 update した内容において早産児にアジスロマイシンを投与した中で肥厚性幽門狭窄症の報告はなかった。
- 効果と副作用のバランスを考えた上での使用が検討される。また費用対効果のエビデンスは不明だが、アジスロマイシンは比較的安価であり、どの施設でも公平に治療を受けることが出来ると考えられる。
- 現在在胎 30 週未満出生の 796 名を対象としたアジスロマイシンの投与の RCT が行われている (azithromycin therapy for chronic lung disease of prematurity (AZTEC) trial)。過去最大の RCT であり研究結果が待たれるところである(18)。

JUDGEMENT							
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない

	JUDGEMENT						
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増()える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

参考 1 : アジスロマイシン投与方法に関して

・ Ballard, 2007

対象：1000g 未満で出生し生後 72 時間以内に機械換気を行なった児

投与方法：静注 10mg/kg/day 7 日間 + 5mg/kg/day 5 週間（合計 6 週間投与）

・ Ballard, 2011

対象：1250g 未満で出生し生後 72 時間以内に機械換気を行なった児

投与方法：静注 10mg/kg/day 7 日間 + 5mg/kg/day 5 週間（合計 6 週間投与）

・ Gharehbaghi, 2012

対象：1500g 未満の児

投与方法：静注 10mg/kg/day（日齢 7-14） + 5mg/kg/day（日齢 15-21）（合計 15 日間投与）

・ Viscardi, 2020

対象：29 週末満で出生し生後 72 時間以内に 1 時間以上陽圧換気を受けた児

投与方法：静注 20mg/kg/day 3 日間

・ Nunes, 2020

対象：1500g 未満で出生し生後 72 時間以内に 12 時間以上機械換気を行なった児

投与方法：静注 10mg/kg/day 5 日間

・ Lowe, 2020 AZTEC protocol

対象：30 週末満で出生し生後 72 時間以内に 2 時間以上呼吸サポートを行なった児

投与方法：静注 20mg/kg/day 3 日間 + 10mg/kg/day 7 日間（合計 10 日間投与）

参考 2 : クラリスロマイシン、エリスロマイシン、アジスロマイシンの薬の構造・副作用について

- マクロライド系抗菌薬の中でエリスロマイシンとクラリスロマイシンは 14 員環、アジスロマイシンは 15 員環である。エリスロマイシンとクラリスロマイシンは CYP3A で代謝されるため、CYP3A に関与する薬剤（ステロイドやフェノバルビタール、フェンタニル等）と相互作用をきたす可能性がある。アジスロマイシンは薬剤代謝において CYP3A は関与しておらず、相互作用が少ないのが特徴である。
- エリスロマイシンとアジスロマイシンはモチリン受容体アゴニストであり、胃の migrating motor complex（胃の伝播性の収縮運動）を刺激することが明らかになっている。そのため、エリスロマイシン・アジスロマイシンが消化管平滑筋に作用し、幽門筋の痙攣とそれに続く作業誘発性肥大によって、肥厚性幽門狭窄症を引き起こす。内服薬と静注薬で薬物動態は同じであり、作用の違いについては明確ではない。

参考 3 : ウレアプラズマの概要・検査について

- Ureaplasma* 属は妊娠可能な女性の 40-80% から分離される。妊婦の子宮頸部における *Ureaplasma* の検出率は 50% 程度である(19)。*Ureaplasma* は絨毛膜羊膜炎の原因となり得るが、ウレアプラズマのコロニー形成率は妊婦全体で高いため、細菌性膣炎を引き起こす他の微生物の可能性も示唆される
- Ureaplasma* 属の検査方法には培養と PCR がある。*Ureaplasma* 属は環境条件に脆弱であるため、培養検査時の検体収集方法や処理方法が重要である。培養検査にはブロス培養を使用し、2~5 日で結果が得られる。PCR 検査は培養検査よりも感度が高いが、一般的な検査室では利用出来ない。

Knowledge gap

ウレアプラズマ陽性のリスク因子・早産児における肥厚性幽門狭窄症の発症率

参考文献リスト:

- Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2014;106(4):337-47.
- Razak A, Alshehri N. Azithromycin for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(5):957-66.
- Muehlbacher T, Bassler D, Bryant MB. Evidence for the Management of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. *Children (Basel)*. 2021;8(4).

4. Lau TMM, Lowe J, Pickles T, Hood K, Kotecha S, Gillespie D. AZTEC-azithromycin therapy for prevention of chronic lung disease of prematurity: a statistical analysis plan for clinical outcomes. *Trials*. 2022;23(1):704.
5. Stick SM, Foti A, Ware RS, Tiddens H, Clements BS, Armstrong DS, et al. The effect of azithromycin on structural lung disease in infants with cystic fibrosis (COMBAT CF): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(8):776-84.
6. Oldenburg CE, Sié A, Bountogo M, Zakane A, Compaoré G, Ouedraogo T, et al. Neonatal azithromycin administration for prevention of infant mortality. *NEJM Evid*. 2022;1(4):EVIDoa2100054.
7. Jónsson B, Rylander M, Faxelius G. *Ureaplasma urealyticum*, erythromycin and respiratory morbidity in high-risk preterm neonates. *Acta Paediatr*. 1998;87(10):1079-84.
8. Lyon AJ, McColm J, Middlemist L, Fergusson S, McIntosh N, Ross PW. Randomised trial of erythromycin on the development of chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78(1):F10-4.
9. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *Respir Res*. 2007;8(1):41.
10. Ballard HO, Shook LA, Bernard P, Anstead MI, Kuhn R, Whitehead V, et al. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(2):111-8.
11. Ozdemir R, Erdevé O, Dizdar EA, Oguz SS, Uras N, Saygan S, et al. Clarithromycin in preventing bronchopulmonary dysplasia in *Ureaplasma urealyticum*-positive preterm infants. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1496-501.
12. Viscardi RM, Terrin ML, Magder LS, Davis NL, Dulkerian SJ, Waites KB, et al. Randomised trial of azithromycin to eradicate *Ureaplasma* in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(6):615-22.
13. Nunes CR, Procianoy RS, Corso AL, Silveira RC. Use of Azithromycin for the Prevention of Lung Injury in Mechanically Ventilated Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Neonatology*. 2020;117(4):522-8.

14. Viscardi RM, Terrin ML, Magder LS, Davis NL, Dulkerian SJ, Waites KB, et al. Randomized trial of azithromycin to eradicate *Ureaplasma* respiratory colonization in preterm infants: 2-year outcomes. *Pediatr Res*. 2022;91(1):178-87.
15. Eberly MD, Eide MB, Thompson JL, Nylund CM. Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis. *Pediatrics*. 2015;135(3):483-8.
16. Murchison L, De Coppi P, Eaton S. Post-natal erythromycin exposure and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(12):1147-52.
17. Zeng L, Xu P, Choonara I, Bo Z, Pan X, Li W, et al. Safety of azithromycin in pediatrics: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(12):1709-21.
18. Lowe J, Gillespie D, Hubbard M, Zhang L, Kirby N, Pickles T, et al. Study protocol: azithromycin therapy for chronic lung disease of prematurity (AZTEC) - a randomised, placebo-controlled trial of azithromycin for the prevention of chronic lung disease of prematurity in preterm infants. *BMJ Open*. 2020;10(10):e041528.
19. Waites KB, Schelonka RL, Xiao L, Grigsby PL, Novy MJ. Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis*. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(4):190-9.

Supplement (補足資料)

Evidence to decision table

問題	
この問題は優先事項ですか？	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	CLD や死亡は重大な合併症であり、早産児にとって重要な問題である。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE

☐ わずか ☒ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	早産児に対するマクロライド系抗菌薬の投与は CLD や死亡を減少させなかったが、早産児の中でもウレアプラズマ陽性の場合、アジスロマイシンの投与により CLD または死亡は減少した。

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☒ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	アジスロマイシン投与により肥厚性幽門狭窄症のリスクが上昇することが報告されているが、発症率は低い。

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☐ 非常に低 ☒ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	エビデンスの確実性は低い。

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性がありますか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☒ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☐ 重要な不確実性またはばらつきはなし	CLD や死亡というアウトカムに対する価値観のばらつきはおそらくないと考えられる。

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE

☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☒ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 分からない	アジスロマイシンの投与による CLD または死亡の減少(益)と肥厚性幽門狭窄症のリスクの上昇(害)のバランスをどの程度か見積もるのは難しい。CLD または死亡の方がより重症な合併症であり、アジスロマイシンの投与により益が害を上回る可能性もあるが、エビデンスの確実性は低く結論をつけ難い。

必要資源量

資源要件（コスト）はどの程度大きいですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☐ 大きなコスト ☐ 中等度のコスト ☐ 無視できるほどのコストや節減 ☒ 中等度の節減 ☐ 大きな節減 ☐ さまざま ☐ 分からない	アジスロマイシンは比較的安価である。

必要資源量に関するエビデンスの確実性

必要資源量（コスト）に関するエビデンスの確実性はなんですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☒ 採用研究なし	

費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照を支持しますか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☒ 採用研究なし	

公平性

医療上の不公平さへの影響は何ですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☐ 減る ☐ おそらく減る ☒ おそらく影響無し ☐ おそらく増える ☐ 増える ☐ さまざま ☐ 分からない	アジスロマイシンは薬剤の使用制限はなく、どの施設も公平に使用できると考えられる。

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	効果と副作用の兼ね合いを考えれば受け入れ可能である。

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	副作用に留意しながら使用すれば、使用可能な薬剤である。

CQ510-1 CoSTR: 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

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ510-1 COSTR: 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	1
Contents	1
CoSTR title:	2
CoSTR authors and affiliations:	2
Version & date:	2
CoSTR citation:	2
Full SR citation:	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical Question	3
PICOT	3
既存の推奨	4
今回の推奨	4
CoSTR summary	4
今回実施した SR に関して	5
Consensus of Science (科学的根拠のまとめ)	6
今回の推奨の再掲	14
エビデンスから推奨へ	14
Knowledge gap	15

参考文献リスト: 16

Supplement (補足資料) 17

CoSTR 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

CoSTR authors and affiliations:

平田克弥* 大阪母子医療センター
中張惇子 自治医科大学附属さいたま医療センター
武岡真美 三重中央医療センター
西村裕 広島市民病院
片山義規 高槻病院

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

1.0 版・2024 年 10 月 5 日更新

CoSTR citation:

日本語：平田克弥*、中張惇子、武岡真美、西村裕、片山義規. 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. 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ501-1. 2024 年 10 月.

英語：Katsuya Hirata, Atsuko Nakahari, Mami Takeoka, Yutaka Nishimura, Yoshinori Katayama. Efficacy and safety of prophylactic sildenafil in preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia. Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. JEBNeo CoSTR CQ501-1. October 2024.

Full SR citation:

Hirata K, Nakahari A, Takeoka M, Watanabe M, Nishimura Y, Katayama Y, Isayama T; Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo). Prophylactic sildenafil to prevent bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Int.* 2024 Jan-Dec;66(1):e15749.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

当 CoSTR 作成において平田克弥*、中張惇子、武岡真美、西村裕、片山義規は資金的・専門的・知的 COI はない

Clinical Question

新生児慢性肺疾患の重症化のリスクのある早産児に対して、生後早期から予防的にシルデナフィルを投与することは、投与しないことと比較して、新生児慢性肺疾患の発症や死亡率を減少させるか？

PICOT

Population:

在胎 37 週未満で出生し、呼吸管理を要する生後 14 日以内の早産児

Intervention:

シルデナフィル投与

Comparators:

標準的治療（無介入）

Outcomes:

死亡、神経発達障害、新生児慢性肺疾患、重症脳室内出血、脳室内周囲白質軟化症、消化管合併症 (壊死性腸炎 or 消化管穿孔)、未熟児網膜症、新生児慢性肺疾患に伴う肺高血圧症、有害事象

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)、非ランダム化比較試験、分割時系列解析、コホート研究、症例対照研究、前後比較試験、言語規制なし

検索 Database は MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), 医中誌とする

Definitions, other notes for PICOT:

死亡(death; 退院前の死亡)

神経発達障害(neurodevelopmental impairment (NDI); 脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害)

新生児慢性肺疾患 (chronic Lung Disease(CLD)/ bronchopulmonary Dysplasia(BPD)):修正週数 36 週においても酸素投与や 持続的陽圧呼吸療法 (continuous positive airway pressure: CPAP) や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際にはJEBNeo の定義に従う。

重症脳室内出血 (severe Intraventricular Hemorrhage (sIVH)): Papile grades III または IV
脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia(PVL))

未熟児網膜症(severe Retinopathy of Prematurity(ROP)): 国際分類で Stage3 以上またはレーザー光凝固抗 VEGF 硝子体内注射を要したもの)

壊死性腸炎(necrotizing Enterocolitis (NEC)): Bell 病期分類で 2a 以上

消化管穿孔(focal intestinal perforation(FIP))

BPD/CLD に伴う肺高血圧症(BPD/CLD に伴う肺高血圧症 (pulmonary hypertension associated with BPD/CLD (BPD/CLD-PH));36 週または退院時の心臓カテーテル検査 (生後 3 か月以上で平均肺動脈圧 > 20mmHg) または心臓超音波検査 (三尖弁逆流ジェット速度 >2.8 m/s; 心室中隔の平坦化; 推定肺動脈圧/収縮期血圧比>0.5 or 肺動脈加速時間/右室駆出時間比<0.35)で診断)

既存の推奨

新生児慢性肺疾患の診療指針(改訂 2 版)には、シルデナフィルの予防投与に関する記載はなかった。

今回の推奨

呼吸管理中の早産児に対して、新生児慢性肺疾患予防目的にシルデナフィルを一律には投与し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)

CoSTR summary

在胎 37 週未満で出生し、呼吸管理を要する生後 14 日以内の早産児(P)に対して、シルデナフィルを投与する(I)ことがシルデナフィルを投与しない(C)ことと比較して、死亡率、新生児慢性肺疾患、その他の重篤な有害事象 (O) にどのような影響を及ぼすかについて、今回新たに Systematic review を行った (Hirata 2024) 。既に新生児慢性肺疾患または新生児慢性肺疾患に伴う肺高血圧症を発症した早産児に対するシルデナフィル投与に関する研究は組み入れなかった。MEDLINE、EMBASE、CENTRAL、

CINAHL、医中誌を用いて検索し、RCT および non-RCT を対象に文献検索を行った。2914 件の論文がスクリーニング対象となり、最終的に 3 件の RCT（計 162 名）が解析に含まれた。

主要な結果

- 死亡率：N=2, 5/27 vs 5/30, RR=1.32, 95%CI [0.16-10.75]
- 新生児慢性肺疾患：N=2, 10/24 vs 12/29, RR=1.20, 95%CI [0.79-1.83]
- 重症脳室内出血：N=2, 2/20 vs 1/20, RR 2.00, 95%CI [0.20-20.33]
- 脳室周囲白質軟化症：N=1, 4/20 vs 0/20, RR 9.00, 95%CI [0.52-156.91]
- 壊死性腸炎：N=1, 3/20 vs 2/20, RR 1.50, 95%CI [0.28-8.04]
- 未熟児網膜症：N=2, 12/70 vs 18/70, RR=0.67, 95%CI [0.35-1.27]
- 有害事象：N=2, 1/27 vs 0/30, RR= 4.13, 95%CI [0.19-88.71]

いずれの主要アウトカムについても、シルデナフィルの予防投与が有意な効果を示したエビデンスは得られなかった。

全てのアウトカムにおいて、サンプルサイズが最適情報量（optimized information size: OIS）に満たなかったこと、95%信頼区間が広いこと、また一部のアウトカムにおいてアウトカムの欠測を認めたことや、異質性が高いことにより GRADE 評価ではすべてのアウトカムでエビデンスレベルは非常に低いとなった。一方で、現在、在胎 29 週未満で生後 7-29 日の期間に酸素投与以上の呼吸サポートを要する早産児に対するシルデナフィルの予防投与の安全性、薬物動態、有効性を検討した多施設共同 RCT が進行中であり(Lang 2022)、現時点では全例に投与を控えるべきとするエビデンスも乏しい。

以上から、本 SR の結果からは呼吸障害を有する早産児に対して 現状ではシルデナフィルの予防投与を積極的に支持するエビデンスは乏しく、シルデナフィルの一律の予防投与は推奨しないこととした。しかし、得られたエビデンスの質は低く、弱い推奨とした。

今回実施した SR に関して

方法

在胎 37 週未満で出生し、呼吸管理を要する生後 14 日以内の早産児(P)に対して、シルデナフィルを投与する(I)ことがシルデナフィルを投与しない(C)ことに比べて有効かというリサーチクエスチョンを設定し、SR を行った。本 SR は PRISMA ガイドラインに準じて行い、プロトコルは事前に International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)に登録した。(登録番号：CRD42022358641)

選択基準と除外基準

検索対象はランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、分割時系列解析、コホート研究、症例対照研究、前後比較試験とし、言語規制は設けなかった。症例集積報告、症例報告、会議録や抄録のみの報告、動物実験のみの研究は除外した

検索対象データベースは MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane CENTRAL, 医中誌とした。検索は 2022 年 11 月 3 日に行った。検索式は Full SR を参照。

データ抽出

タイトル、抄録スクリーニングは 2 人(平田、中張 または平田、武岡)により独立して行い、相違があった場合は合議の上解決した。全文評価も 2 人により独立して行い、相違があった場合には合議の上解決した。合議によっても相違が解決しない場合、3 人目の著者(武岡または中張)により判断を行った。

データ解析

データ解析は Review manager 5.4 により行った。主要アウトカムとして死亡を設定し、副次アウトカムとして、神経発達障害、新生児慢性肺疾患、重症脳室内出血、脳室内周囲白質軟化症、消化管合併症、未熟児網膜症、新生児慢性肺疾患に伴う肺高血圧症、有害事象とした。

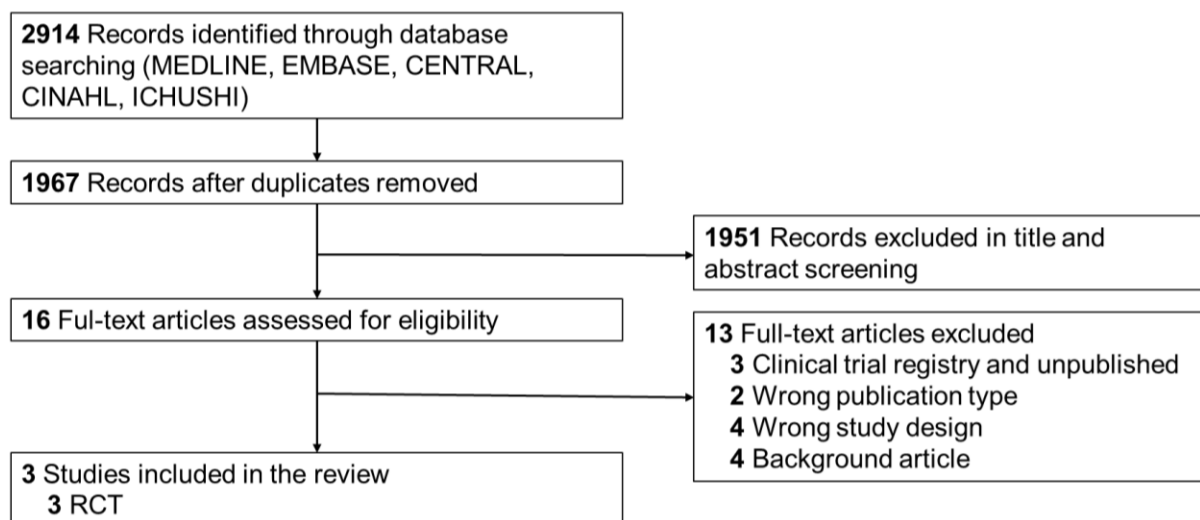
詳細な解析手法、それぞれの言葉の定義については Full SR 論文を参照のこと。

Consensus of Science (科学的根拠のまとめ)

文献スクリーニングの詳細

文献検索の結果、一次スクリーニング対象は 1967 件で二次スクリーニング対象は 16 件、解析対象となった論文数は 3 件で、対象患者数は 162 例であった。

文献検索フローチャート



対象研究のまとめ

解析対象論文のまとめ

著者(発行年)	実施国	研究デザイン	対象患者	対象数	投与量・方法	評価したアウトカム
König (2014)	オーストラリア	単施設 RCT	在胎<28 週で日齢 7 に人工呼吸管理	n=20 シルデナフィル群 10 プラセボ群 10	3mg/kg/日を 4 週間、経口	死亡、新生児慢性肺疾患、有害事象
Abounahia (2019)	カタール	単施設 RCT	在胎 24-29 週 生後 24 時間以内に呼吸管理または酸素濃度 25%以上	n=40 シルデナフィル群 20 プラセボ群 20	2mg/kg/日を 1 週間、経口	死亡、新生児慢性肺疾患、未熟児網膜症、重症脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、有害事象
Dehdashtian (2019)	イラン	単施設 RCT	出生体重 1000-1200g または 1200-1499g で 生後 24 時間以内に呼吸障害があり人工呼吸管理を要する	n=102 シルデナフィル群 52 プラセボ群 50	3mg/kg/日、酸素投与期間中、経口	未熟児網膜症

リスクバイアス評価

神経発達障害と新生児慢性肺疾患に伴う肺高血圧症のアウトカムについては対象論文中に記載がなく、検討することはできなかった。全ての研究において、ランダム化の方法、意図した介入からの逸脱、アウトカムの測定方法のリスクは low であった。アウトカムの欠測について、König らの論文では患者の転院のためにシルデナフィル群で 10 人中 2 人に死亡の欠測を認めていたため some concern とした (König 2014)。Abounahia らの論文では、新生児慢性肺疾患の欠測が 20%を超えていたため、バイアスリスクを high とした (Abounahia 2019)。一方で、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、未熟児網膜症の欠測は 20%未満であったためバイアスリスクを some concern とした (Abounahia 2019)。報告された結果の選択に関しては、ほとんどの結果は low であったが Dehdashtian らの論文では、未熟児網膜症の事前の解析方法の記載を欠いていたため high とした (Dehdashtian 2019)。以上を総合すると、いずれのアウトカムもバイアスリスクは High、もしくは Some concerns の結果であった。

		Randomization process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
Koning 2014	mortality	+	+	!	+	+	!
Abounahia FF 2019	mortality	+	+	+	+	+	+
Koning 2014	BPD	+	+	!	+	+	!
Abounahia FF 2019	BPD	+	+	-	+	+	-
Abounahia FF 2019	severe IVH	+	+	!	+	+	!
Abounahia FF 2019	PVL	+	+	!	+	+	!
Abounahia FF 2019	NEC	+	+	!	+	+	!
Abounahia FF 2019	ROP	+	+	!	+	+	!
Dehdashtian 2019	ROP	+	+	+	+	-	-
Koning 2014	side effects	+	+	!	+	+	!
Abounahia FF 2019	side effect	+	+	+	+	+	+

GRADE 評価

エビデンスの確実性（Certainty）に関して、GRADE アプローチを用いて評価した。リスクオブバイアスについては先述のとおり高いと判断し、いずれのアウトカムも serious と判定した。異質性については、死亡では $I^2=62\%$ であり serious と判断した。脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎は対象論文が 1 つであり異質性はなく not serious と判定した。非精確性については、全てのアウトカムにおいてサンプルサイズが小さく、95%信頼区間が広く、また新生児慢性肺疾患、重症脳室内出血、壊死性腸炎、有害事象に関しては 95%信頼区間に有益性と有害性両方を含むことから、全てのアウトカムにおいて serious と判定した他のエビデンスの確実性を変動させる要素はみられないことより、いずれのアウトカムも very low と判定した。

GRADE EP table Explanations

- a: アウトカムの欠測データによる懸念またはリスク がある
- b: $I^2=62\%$
- c: サンプルサイズが小さい
- d: 95%信頼区間が広い
- e: 95%信頼区間に有益性と有害性両方を含む

GRADE EP table

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	シルデナフィル	プラセボ	相対 (95 % CI)	絶対 (95 % CI)		
死亡												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^{c,d}	なし	5/27 (18.5%)	5/30 (16.7%)	RR 1.32 (0.16 to 10.75)	53 more per 1,000 (from 140 fewer to 1,000 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
新生児慢性肺疾患												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{c,d,e}	なし	10/24 (41.7%)	12/29 (41.4%)	RR 1.20 (0.79 to 1.83)	83 more per 1,000 (from 87 fewer to 343 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
重症脳室内出血												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{c,d,e}	なし	2/20 (10.0%)	1/20 (5.0%)	RR 2.00 (0.20 to 20.33)	50 more per 1,000 (from 40 fewer to 966 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
脳室周囲白質軟化症												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{c,d}	なし	4/20 (20.0%)	0/20 (0.0%)	RR 9.00 (0.52 to 156.91)	0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ 非常に低	重大

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	シルデナフィル	プラセボ	相対 (95 % CI)	絶対 (95 % CI)		

壊死性腸炎

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{c,d,e}	なし	3/20 (15.0%)	2/20 (10.0%)	RR 1.50 (0.28 to 8.04)	50 more per 1,000 (from 72 fewer to 704 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

未熟児網膜症

2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{c,d}	なし	12/70 (17.1%)	18/70 (25.7%)	RR 0.67 (0.35 to 1.27)	85 fewer per 1,000 (from 167 fewer to 69 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

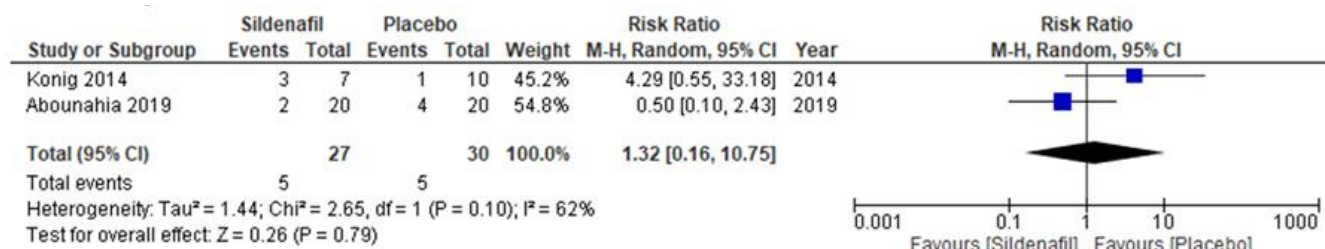
有害事象

2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{c,d,e}	なし	1/27 (3.7%)	0/30 (0.0%)	RR 4.13 (0.19 to 88.71)	0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要

CI: confidence interval; RR: risk ratio

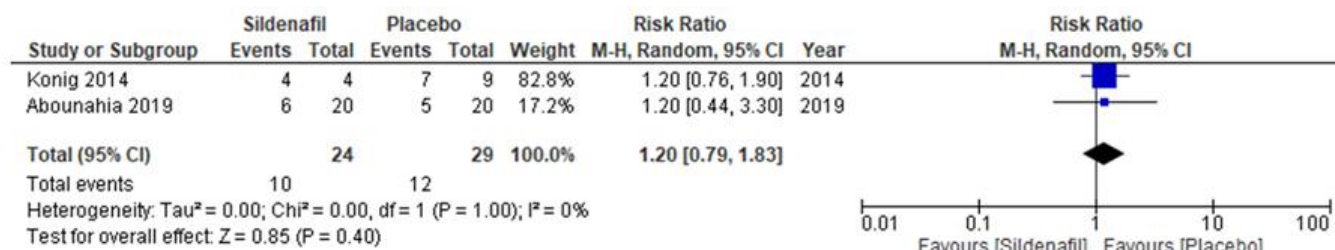
結果のまとめ

アウトカム 1：死亡



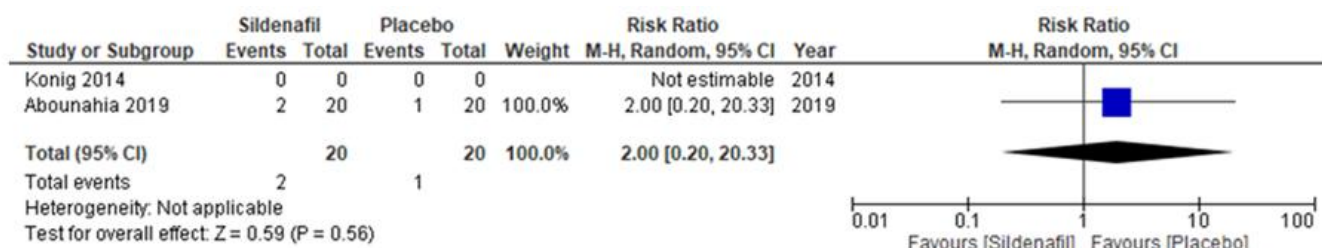
2 件の RCT 57 例を対象としたメタ解析では相対リスクは 1.32 (95%CI 0.16-10.75)、絶対効果 1000 人あたり 53 人 (95% CI -140-1000) であった (非常に低いエビデンスの確実性)

アウトカム 2：新生児慢性肺疾患



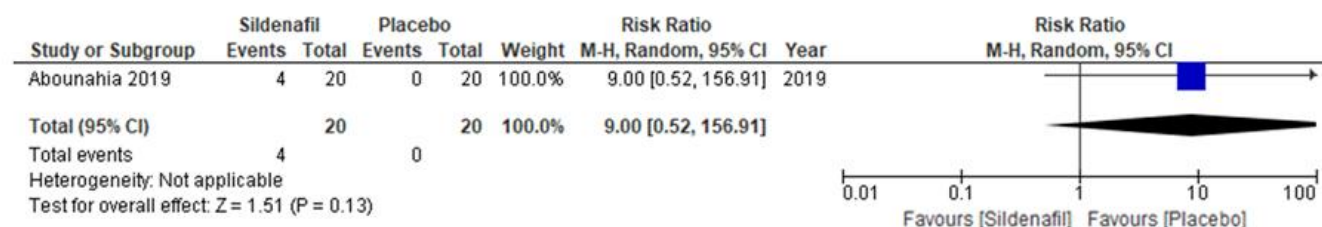
2 件の RCT 53 例を対象としたメタ解析では相対リスクは 1.20 (95%CI 0.79-1.83)、絶対効果 1000 人あたり 83 人 (95% CI -87-343) であった (非常に低いエビデンスの確実性)

アウトカム 3: 重症脳室内出血



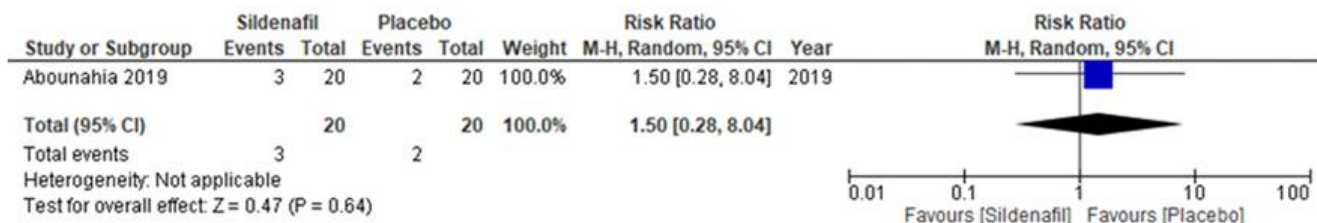
2 件の RCT 53 例を対象としたメタ解析では相対リスクは 2.00 (95%CI 0.20-20.33)、絶対効果 1000 人あたり 50 人 (95% CI -40-966) であった (非常に低いエビデンスの確実性)

アウトカム 4: 脳室周囲白質軟化症



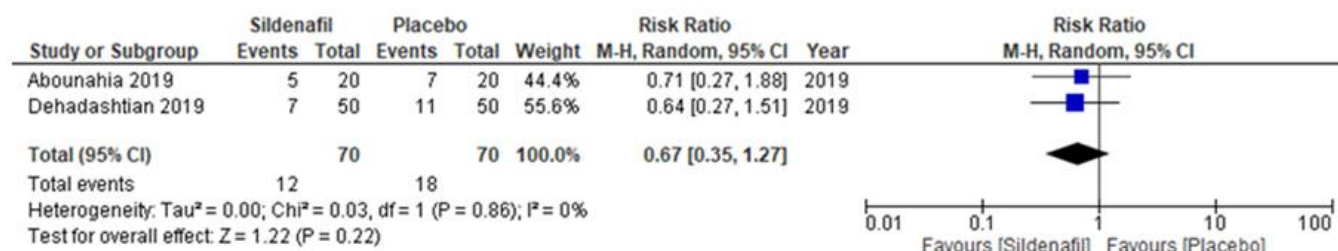
1 つの RCT 40 例を対象とした メタ解析では相対リスクは 9.00 (95%CI 0.52-156.91)、絶対効果 1000 人あたり 0 人(95% CI 0-0)であった(非常に低いエビデンスの確実性)

アウトカム 5: 壊死性腸炎



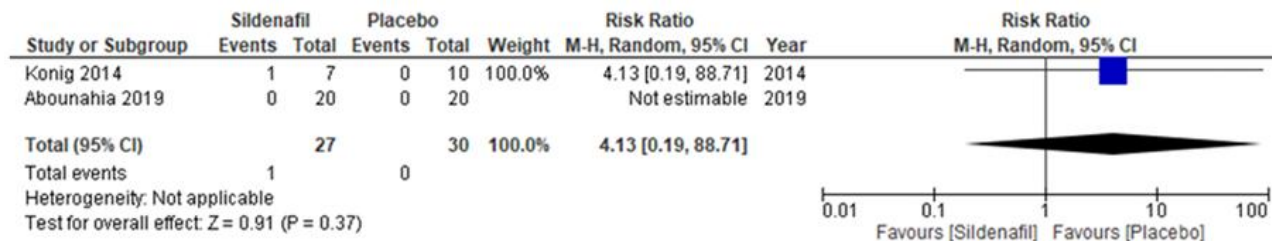
1 つの RCT 40 例を対象とした メタ解析では相対リスクは 1.50 (95%CI 0.28-8.04)、絶対効果 1000 人あたり 50 人(95% CI -72-704)であった(非常に低いエビデンスの確実性)

アウトカム 6: 未熟児網膜症



2 件の RCT 140 例を対象とした メタ解析では相対リスクは 0.67 (95%CI 0.35-1.27)、絶対効果 1000 人あたり -85 人(95% CI -167-69)であった(非常に低いエビデンスの確実性)

アウトカム 7: 有害事象



2 件の RCT 57 例を対象とした メタ解析では相対リスクは 4.13 (95%CI 0.19-88.71)、絶対効果 1000 人あたり 0 人(95% CI 0-0)であった(非常に低いエビデンスの確実性)

今回の推奨の再掲

呼吸管理中の早産児に対して、新生児慢性肺疾患予防目的にシルデナフィルを一律には投与し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)

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	JUDGEMENT						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ●	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○

推奨へと至った考え方

動物実験において、シルデナフィルの予防投与により肺胞化が促進され、血管新生が促進され、肺の炎症とフィブリン沈着が減少するという報告がある。このような作用は、新生児慢性肺疾患に対して効果的であると推測されるが、早産児に対する予防的なシルデナフィルの投与の有用性、安全性について確立された根拠は存在しない。そこで、早産児への生後早期からシルデナフィルの予防投与による短期、長期予後の効果に関する研究について、新規にシステマティックレビューを実施した。

呼吸管理を要す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が、死亡率や新生児慢性肺疾患のリスクを低下させる効果について、5%の有意水準での有意差は示されなかった。同時に他のアウトカム（重症脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、未熟児網膜症）や有害事象に関しても有意な増加は認められなかった。

全てのアウトカムにおいて、サンプルサイズが最適情報量（OIS）に満たなかったこと、95%信頼区間が広いこと、また一部のアウトカムにおいてアウトカムの欠測を認めたことや、異質性が高いことによりGRADE 評価ではすべてのアウトカムでエビデンスの確実性は非常に低いとなった。一方で、現在進行形の多施設共同 RCT も存在している。現時点では全例に投与を控えるべきとするエビデンスも乏しい。

以上から、本 SR の結果からは呼吸障害を有する早産児に対して **現状ではシルデナフィルの予防投与を積極的に支持するエビデンスは乏しく、シルデナフィルの一律の予防投与は推奨しないこととした。しかし、得られたエビデンスの質は低く、弱い推奨とした。**

Knowledge gap

・現時点で 3 報の RCT しか存在せず、そのうちの 1 報は ROP のみに着目した研究である（Dehdashtian 2019）。

・エビデンスの蓄積のために大規模な多施設共同 RCT が必要である（米国で、在胎 29 週未満で生後 7-29 日の期間に酸素投与以上の呼吸サポートを要する早産児に対するシルデナフィルの予防投与の安全性、薬物動態、有効性を検討した多施設共同 RCT が進行中であり[Lang 2022]、その結果が待たれる。）

・サンプルサイズが小さく、在胎週数やリスク因子などによる層別化解析ができていない。シルデナフィルの有効性が特に示される集団が存在するかどうかを明らかにする研究が、今後必要となる。

参考文献リスト:

Abounahia 2019: Abounahia FF, Abu-Jarir R, Abounahia MF, et al. Prophylactic Sildenafil in Preterm Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia: A Pilot Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. Clin Drug Investig. 2019;39:1093-107.

Dehdashtian 2019: Dehdashtian M, Fegghi M, Aramesh MR, et al. The Effect of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors on the Development of Retinopathy of Prematurity in Imam Khomeini Hospital's, Ahvaz, Iran Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. J Pharm Res Int. 2019;28:1-9.

König 2014: König K, Barfield CP, Guy KJ, Drew SM, Andersen CC. The effect of sildenafil on evolving bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants: a randomised controlled pilot study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014;27:439-44.

Lang 2022: Lang JE, Hornik CD, Martz K, et al; Best Pharmaceuticals for Children Act—Pediatric Trials Network Steering Committee. Safety of sildenafil in premature infants at risk of bronchopulmonary dysplasia: Rationale and methods of a phase II randomized trial. Contemp Clin Trials Commun. 2022;30:101025.

Supplement (補足資料)

Question

新生児慢性肺疾患の重症化のリスクのある早産児に対して、生後早期から予防的にシルデナフィンを投与することは、投与しないことと比較して、新生児慢性肺疾患の発症や死亡率を減少させるか？

対象	在胎 37 週未満で出生し、呼吸管理を要する生後 14 日以内の早産児
介入	シルデナフィンを投与する
比較対象	無介入（標準的治療）
アウトカム	死亡、神経発達障害(NDI)、新生児慢性肺疾患(CLD, BPD)、重症脳室内出血(重症 IVH)、脳室内周囲白質軟化症(PVL)、消化管合併症(壊死性腸炎 (NEC) or 消化管穿孔 (FIP))、未熟児網膜症(ROP)、BPD/CLD に伴う肺高血圧症(BPD/CLD-PH)、有害事象

Evidence to decision tablet

問題		
この問題は優先事項ですか？		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
☐ いいえ ☒ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	動物実験において、シルデナフィンの予防投与により肺胞化が促進され、血管新生が促進され、肺の炎症とフィブリン沈着が減少するという報告があるが、現時点の実臨床で早産児の新生児慢性肺疾患の予防目的にシルデナフィンの投与を検討する機会は、ほとんど認めない。	
望ましい効果		
予期される望ましい効果はどの程度のものですか？		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
☐ わずか ☐ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☒ 分からない	有益性は示されなかった	
望ましくない効果		
予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☐ わずか ☐ さまざま ☒ 分からない	有害性は示されなかった	

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

Judgement	Research evidence	Additional considerations
☒ 非常に低 ☐ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	対象となった RCT はいずれも症例数は少なく、バイアスリスクは高く、症例数は少なく確実性は低いと判断した	

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性がありますか？

Judgement	Research evidence	Additional considerations
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☒ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☐ 重要な不確実性またはばらつきはなし	・新生児慢性肺疾患の重症度はさまざまであり、より未熟性の高い週数を管理する施設では、重症な経過を辿る新生児慢性肺疾患を数多く経験することが多い。 ・新生児慢性肺疾患の管理方針は各施設によって多様性があることが想定される。 ・新生児慢性肺疾患の重症化のリスクの高い早産児を数多く管理する施設においては、エビデンスが認められれば、シルデナフィルの予防投与を選択肢の一つとして検討する可能性がある。	

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

Judgement	Research evidence	Additional considerations
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☒ 分からない	・ 今回の SR では明らかな有益性や有害性について有意な差は示されなかった。	

必要資源量

資源要件（コスト）はどの程度大きいですか？

Judgement	Research evidence	Additional considerations
☐ 大きなコスト ☒ 中等度のコスト ☐ 無視できるほどのコストや節減 ☐ 中等度の節減 ☐ 大きな節減 ☐ さまざま ☐ 分からない	・ シルデナフィルの薬価は 1 錠（20mg）約 740 円である。 ・ 予防投与のプロトコルにもよるが、週単位での投与継続を要する。	

必要資源量に関するエビデンスの確実性

必要資源量（コスト）に関するエビデンスの確実性はなんですか？

Judgement	Research evidence	Additional considerations
☒ 採用研究なし	コストの確実性に関しての研究は見当たらない	

費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照を支持しますか？

Judgement	Research evidence	Additional considerations

● 採用研究なし	・ 本 SR では費用、費用対効果については対象としておらず、対象となった研究の中にもこれらについて報告した研究は無かった。	

公平性
 医療上の不公平さへの影響は何ですか？

Judgement	Research evidence	Additional considerations
☐ 減る ☐ おそらく減る ☒ おそらく影響無し ☐ おそらく増える ☐ 増える ☐ さまざま ☐ 分からない	・ 新生児に対するシルデナフィルの投与は、国内外において適応外である。 ・ 投与を検討する場合は、適応外使用としての手続きと患者家族への説明と同意が必要となる。 ・ 一方で、シルデナフィルの予防投与に関する十分なエビデンスが認められない 現時点では、シルデナフィルの予防投与は実質的にランダム化試験以外の選択肢は想定しづらいため、医療の公平性にはほとんど影響を与えないと考える。	

容認性
 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

Judgement	Research evidence	Additional considerations
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☒ 分からない		

実行可能性
 その介入は実行可能ですか？

Judgement	Research evidence	Additional considerations
☐ いいえ ☒ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	・ 新生児に対するシルデナフィルの投与は、国内外において適応外である。 ・ 投与を検討する場合は、適応外使用としての手続きと患者家族への説明と同意が必要となる。	

CQ 701 Full SR CoSTR: 高二酸化炭素血症目標戦略

(SR: sysetematic review; CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 701 Full SR CoSTR: 高二酸化炭素血症目標戦略.....	1
Contents.....	1
CoSTR title (タイトル):	2
CoSTR authors (著者):	2
Version & date (版・最終更新日):	2
CoSTR citation (引用方法):	2
Full SR citation (Full SR の引用):	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical Question (CQ).....	2
PICOT	3
既存の推奨:.....	3
今回の推奨	4
CoSTR summary	4
今回実施した SR に関して	5
方法	5
Methodological note (方法)	5
Consensus of Science （科学的根拠のまとめ）	6
Grade EP table.....	10
今回の推奨 再掲	18
エビデンスから推奨へ	18
推奨へと至った考え方	19
Knowledge gap.....	19

参考文献リスト: 20

CoSTR title (タイトル):

人工呼吸管理下の早産児に対する高二酸化炭素血症を目標とした呼吸管理の安全性と有効性について

CoSTR authors (著者):

小澤悠里*、三宅芙由、諫山哲哉

(*Corresponding author)

Version & date (版・最終更新日):

2023 年 1 月 17 日更新

CoSTR citation (引用方法):

日本語：小澤悠里*、三宅芙由、諫山哲哉，人工呼吸管理下の早産児に対する高二酸化炭素血症を目標とした呼吸管理の安全性と有効性について．早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ701． 2023 年 4 月．

英語：Yuri Ozawa, Fuyu Miyake, Tetsuya Isayama. Efficacy and safety of permissive hypercapnia in preterm infants. Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. JEBNeo CoSTR CQ701. April 2023.

Full SR citation (Full SR の引用):

Ozawa Y, Miyake F, Isayama T. Efficacy and safety of permissive hypercapnia in preterm infants: A systematic review. Pediatr Pulmonol. 2022 Nov;57(11):2603-2613. doi:10.1002/ppul.26108. Epub 2022 Aug 24. PMID: 35945674.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

特別なし

Clinical Question (CQ)

生後 24 時間以内に人工呼吸器を使用する早産児(在胎週数 37 週未満で出生)において、高い血中二酸化炭素分圧($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$)を目標とした人工呼吸管理 (Permissive hypercapnia) を行うことは、通常

の血中二酸化炭素分圧(approximately 35-45mmHg)を目標とした人工呼吸管理を行うことと比べて、慢性肺疾患(CLD)などの早産児予後を改善するか？

PICOT

Population:

未熟児(在胎週数 37 週以前)生後 24 時間以内に人工呼吸器を使用したもの

Intervention:

高二酸化炭素血症($\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$)を目標とした人工呼吸管理

Comparators:

通常の二酸化炭素 (approximately 35-45 mmHg) を目標とした人工呼吸管理

Outcomes:

NICU からの死亡退院、慢性肺疾患(CLD)、壊死性腸炎(NEC)、神経発達障害(NDI)、重症脳室内出血(sIVH)、脳室周囲白質軟化症(PVL)、未熟児網膜症(ROP)

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化比較試験、コホート研究、症例対象研究、言語規制なし(英語の抄録があるもの)

Definitions, other notes for PICOT:

慢性肺疾患(CLD; 修正 36 週時点での酸素投与または呼吸圧サポート)

死亡(death; 退院前の死亡)

壊死性腸炎(NEC; Bell's criteria $\geq 2a$)

未熟児網膜症(ROP; stage3 以上またはレーザー光凝固や抗 VEGF 硝子体内注射を要したもの)

重症脳出血(sIVH; Papille's classification の Grades III or IV)

脳室周囲白質軟化症(PVL)

既存の推奨:

人工呼吸器を使用する場合、高二酸化炭素許容法は奨められない(根拠の確かさ C)

人工呼吸管理中の新生児に対する高二酸化炭素血症許容法により、短期と長期予後が改善するという積極的な根拠はなかった(新生児慢性肺疾患の診療指針 改訂 2 版 2010 年)。

今回の推奨

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 CoE）。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 CoE）。

CoSTR summary

動物実験や観察研究では、過換気と低炭酸ガス血症が肺障害や神経発達障害を増加させることが示唆されている。現在、成人の救命救急医療では、permissive hypercapnia(gentle ventilation)が広く使用されている。人工呼吸管理中の早産児における積極的な正常二酸化炭素濃度の追及は慢性肺疾患を助長する可能性がある。しかし、早産児における PCO₂ の安全、理想的な範囲はまだ確立されていない。

目的；高二酸化炭素血症を目標とした人工呼吸管理中の早産児の短期、長期予後を探索し、高二酸化炭素血症許容療法の有効性と安全性を検証した（Ozawa 2022）。

MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, and CINAHL, trial registration について探索した。

人工呼吸管理中の新生児で高二酸化炭素血症と通常の二酸化炭素血症を目標とした管理法を比較しているすべての RCT と non-RCT を対象とした。

既報のシステマティックレビューは 2001 年にコクランレビューより Woodgate ら(1)が、また 2016 年に Ma ら(2)が springer plus より発表されていた。我々のシステマティックレビューではこれらの update に加えて、non-RCT 研究も含めて行った。検索式より 3275 論文が対象となり、重複論文を除くと 2336 論文が 1 次スクリーニングの対象となった。106 論文 full text レビューの対象となり、2 次スクリーニングの結果、6 論文が対象となった。

6 論文中 5 つが RCT の論文であったが、そのうち Thome らによる 2 つの論文は 1 つの RCT の報告で、2015 年は短期予後、2016 年は長期予後を発表したものであった。そのため RCT 研究については 4 研究（693 人）となった。4 つとも Ma らのシステマティックレビューに含まれていたが、今回のシステマティックレビューでは新たに GRADE 評価を行い、アウトカム毎のエビデンスレベルを示した。残り 1 論文はコホート研究（対象 371 人）で、アウトカムは死亡と神経予後に関わるものだけだった（Hogan et al 2009）。

RCT のメタ解析は 5 つのアウトカム（死亡率、CLD, IVH, NEC, PVL）について評価できた。高二酸化炭素血症許容療法は新生児の CLD や死亡率をは優位に減少するエビデンスは得られなかった。死亡

（N=4, 65/345 vs 52/348, RR 1.26, [95%CI 0.91-1.75]）BPD at 36wk (N=4, 94/342 vs 101/345, RR 0.94, [95%CI 0.74-1.18])。有害事象に関しても有意な増加は認められなかった。IVH (N=4, 63/345 vs 64/348, RR 0.99, [95%CI 0.73-2.13])、NEC (N=4, 32/345 vs 19/348, RR

1.69, [95%CI 0.98-2.91])。NEC に関しては統計学的には有意差はみとめなかったが、リスクが上がることを否定できない結果となった。また、デキサメサゾン投与群で NEC が増加し研究中断となった Carlo ら(6)の研究を除いた解析では有意差を認めた。NEC without Carlo (N=3, 30/236 vs 15/237, RR 2.00, [95%CI 1.11-3.61])。長期的な予後は3つの研究が解析対象となり、有意な増加を認めなかった NDI (N=3, 118/227 vs 123/238, RR 1.01, [95%CI 0.85-1.20])。

介入である Target CO₂ に関して5つの研究でバラつきがあったこと、サンプルサイズが少なく OIS に満たなかったこと、95%信頼区間が広いことより GRADE 評価では全てのアウトカムでエビデンスレベルは low~very low という結果とした。

4 研究とも比較的古いものであった。現在は非侵襲的同調式陽圧呼吸器の発展などもあり、非挿管での管理が増えてきている。そのため人工呼吸管理中の児の重症度が上がっている可能性もある。また、Target CO₂ が 45-55mmHg の研究は実際の CO₂ 値が normocapnia と変わらないものもあった。現在 PCO₂ 60mmHg 以上を target とした permissive hypercapnia の進行中の RCT がある。(HYFIVE; NCT02799875) 今後も 55mmHg 以上の設定をした良いデザインの研究が必要である。以上より現時点では permissive hypercapnia の人工呼吸管理を推奨できない。

今回実施した SR に関して

方法

生後 24 時間以内に人工呼吸器を使用した未熟児(在胎週数 37 週以前) (P)に対して、高二酸化炭素血症 (PaCO₂ > 45mmHg)を目標とした人工呼吸管理を行う(I)ことが通常の二酸化炭素 (approximately 35-45 mmHg) を目標とした人工呼吸管理を行う(C)ことに比べて有効かというリサーチクエスチョンを設定し、SR を行った。本 SR は PRISMA ガイドラインに準じて行い、プロトコルは事前に International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)に登録した。(登録番号 : CRD42020197204)

Methodological note (方法)

検索データベース

MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, and CINAHL(検索式は full SR 参照)

検索期間・検索日

2022 年 1 月 23 日

Consensus of Science（科学的根拠のまとめ）

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数：3275 論文

1 次スクリーニング結果：2336 論文

2 次スクリーニング結果：106 論文 full text レビュー

最終結果：6 論文

リスクバイアス評価

		Randomization process	Deviations from intended interven	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
NDI	Thome2016	+	+	?	+	+	!
	Thome2006	+	+	-	+	+	-
	Carlo2002	+	+	+	+	+	!
	Mariani1999	+	+	+	+	+	+
Mortality	Carlo2002	+	+	+	+	+	!
	Thome2015	+	+	+	+	+	+
	Thome2006	+	+	+	+	+	+
	Mariani1999	+	+	+	?	+	+
RPD	Carlo2002	+	+	+	?	+	+
	Thome2015	+	+	+	+	+	+
	Thome2006	+	+	-	?	+	-
	Mariani1999	+	+	+	+	+	+
NFC	Carlo2002	+	+	+	?	+	-
	Thome2006	+	+	+	+	+	+
	Thome2015	+	+	+	+	+	+
	Mariani1999	+	+	+	+	+	+
IVH	Carlo2002	1+	+	+	+	+	+
	Thome2006	1+	+	+	+	+	+
	Thome2015	1+	+	+	+	+	+
	Mariani1999	1+	+	+	+	+	+
PVL	Carlo2002	+	+	+	+	+	+
	Thome2015	+	+	+	+	+	+

対象研究のまとめ

研究 ID	セッティング	対象 人数 (施設 数)	出生週数	対象期 間	ターゲット CO2	呼吸器	BPD の定 義	アウト カム	note
Mariani 1999	RCT (U.S.A) 1996	49 (1)	HC=26±1 NC=26±2	96hr	HC = 45–55 mmHg, pH>7.2 NC=35-45 mmHg pH>7.25	pressure-limited ventilation(All infants), HFOV(discretion of physician)	日齢 28 の酸素需 要とレン トゲンの 異常所見	Death BPD IVH NEC PVL	ランダム化後 96 時間以内人工呼 吸管理中の HC グループの何人か の C O 2 は低かった。
Carlo 2002	RCT (U.S.A) 1998	220 (13)	HC=25±2 NC=25±2	10days/ 抜管ま で	HC >52 mmHg, NC<42 mmHg	pressure-limited ventilation	修正 36 週で少な くとも 12 時間以上 の酸素需 要	Death BPD IVH NEC PVL NDI	dexamethasone 投与群が有意に NEC が多かったため研究が中断 された

Thome 2006	RCT (U.S.A) 2000	65 (1)	HC=24.7 NC=24.7	7days	HC = 55-65 mmHg, NC= 35-45 mmHg	InfantStar 500, (Not use HFOV), PEEP (3-6)	修正 36 週での人 工呼吸管 理、 CPAP、酸 素需要	Death BPD IVH NDI	MDI<70 もしくは死亡率は HC グループが有意に増加した。
Thome 2015/2016	RCT (Germany) 2008- 2012	359 (16)	HC=25.6±2 NC=25.7±2	14days	HC = 55-65 mmHg,(0- 72hr) 60- 70mmHg(73- 144hr) 65- 75mmHg(7- 14days) NC=40- 50mmHg,(0- 72hr) 50- 55mmHg(73- 144hr)	Synchronised ventilation or forms of volume control HFO はレスキュー ーでの使用のみ	修正 36 週での人 工呼吸管 理、 CPAP、酸 素需要 (oxygen reduction test を行 っている)	Death BPD IVH NEC PVL NDI	出生体重 500-749g のサブグル ープ解析では permissive hypercapnia のグループが有意 に NEC を増加させた

					50-60mmHg(7-14days)				
Hogan 2009	Cohort (U.S.A) 2003- 2004	371 (16)	HC=27.3±2.3 NC=27.3±2.3	24hours	HC = 45–55 mmHg, NC=35-45 mmHg	情報なし CPAP も含まれる		Death IVH NDI	アプガースコアと IVH に相関関係あり。HC グループのアプガー 1 分値は有意に高かったが IVH のリスクの有意差なし

Grade EP table

Certainty assessment							No. 患者		効果		Certainty	重要性
No. 研究	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Permissive Hypercapnea	Normo capnea	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Death

4	ランダム化試験	深刻でない	深刻	深刻でない	深刻 ^a	なし	65/345 (18.8%)	52/348 (14.9%)	RR 1.26 (0.91 to 1.75)	39 more per 1,000 (から 13 fewer to 112 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL

BPD(at 36PMA)

Certainty assessment							No. 患者		効果		Certainty	重要性
No. 研究	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Permissive Hypercapnea	Normo capnea	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
4	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻	深刻でない	深刻 ^c	なし	98/341 (28.7%)	96/346 (27.7%)	RR 1.04 (0.82 to 1.31)	11 more per 1,000 (から 50 fewer to 86 more)	⊕○○○ 非常に低	IMPORTANT

Severe IVH

Certainty assessment							No. 患者		効果		Certainty	重要性
No. 研究	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Permissive Hypercapnea	Normo capnea	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	63/345 (18.3%)	64/348 (18.4%)	RR 0.99 (0.73 to 1.36)	2 fewer per 1,000 (から 50 fewer to 66 more)	⊕⊕○○ 低	IMPORTANT

NDI (follow-up)

Certainty assessment							No. 患者		効果		Certainty	重要性
No. 研究	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Permissive Hypercapnea	Normo capnea	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	118/227 (52.0%)	123/238 (51.7%)	RR 1.01 (0.85 to 1.20)	5 more per 1,000 (から 78 fewer to 103 more)	⊕⊕○○ 低	IMPORTANT

Certainty assessment							No. 患者		効果		Certainty	重要性
No. 研究	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Permissive Hypercapnea	Normo capnea	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
4	ランダム化試験	深刻 ^e	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	32/345 (9.3%)	19/348 (5.5%)	RR 1.69 (0.98 to 2.91)	38 more per 1,000 (から 1 fewer to 104 more)	⊕⊕○○ 低	IMPORTANT

Certainty assessment							No. 患者		効果		Certainty	重要性
No. 研究	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Permissive Hypercapnea	Normo capnea	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	29/312 (9.3%)	24/316 (7.6%)	RR 1.22 (0.73 to 2.06)	17 more per 1,000 (から 21 fewer to 81 more)	⊕⊕⊕○ 中	IMPORTANT

Death/BPD

Certainty assessment							No. 患者		効果		Certainty	重要性
No. 研究	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Permissive Hypercapnea	Normo capnea	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	ランダム化試験	深刻	深刻	深刻でない	深刻	なし	155/321 (48.3%)	148/323 (45.8%)	RR 1.05 (0.90 to 1.23)	23 more per 1,000 (から 46 fewer to 105 more)	⊕○○○ 非常に低	

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. Sample size is not enough to big
- b. 4 some concerns. It may be influenced of BPD(outcome) because of outcome assessors known the investigation.
- c. Confidence Interval is too wide
- d. Missing outcome is too big

e. one study was terminated because of dexamethasone group was high rate NEC

今回の推奨 再掲

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 CoE）。

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 CoE）。

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	Judgement						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない

	Judgement						
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨へと至った考え方

高二酸化炭素血症をターゲットとした呼吸器戦略は死亡、慢性肺疾患のリスクを低下させる効果について、5%の有意水準での有意差は示されなかった。同時に有害事象（IVH,PVL,NDI, NEC）に関して有意な増加は認められなかった。しかしながら、壊死性腸炎（NEC）に関しては、デキサメサゾン投与群に有意に NEC が多く、研究が途中中断した Carlo2009 の研究を除いた解析では NEC が有意に増加するという結果になり、リスクが上がることを否定できない結果となった。

全てのアウトカムにおいて、Target CO₂ に関しては5つの研究でバラつきがあったこと、サンプルサイズが OIS に満たなかったこと、95%信頼区間が広いことより GRADE 評価では全てのアウトカムでエビデンスの確実性は low-very low となった。

今回は、高二酸化炭素血症をターゲットとした呼吸器戦略を行った研究を対象にしており、重症肺障害児におけるやむを得ない高二酸化炭素血症を許容できるかのエビデンスは乏しい。

以上より上記推奨案を挙げる。

Knowledge gap

- 4 研究とも比較的古いものであった。現在は非侵襲的同調式陽圧呼吸器の発展などもあり、非挿管での管理が増えてきている。そのため人工呼吸管理中の児の重症度が上がっている可能性もある。現在における人工呼吸管理中の児での安全性を示す必要がある。
- Target CO₂ が 45-55mmHg の研究は実際の CO₂ 値が normocapnia と変わらないものもあった。現在 PCO₂ 60mmHg 以上を target とした permissive hypercapnia の進行中の RCT がある。(HYFIVE; NCT02799875) 今後も 55mmHg 以上の設定をした良いデザインの研究が必要である。
- Target CO₂ の安全でかつ、有効な閾値や期間はわかっていない。安全な CO₂ レベルと可能な期間を示す必要がある。

参考文献リスト:

1. Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(2):CD002061.
2. Ma J, Ye H. Effects of permissive hypercapnia on pulmonary and neurodevelopmental sequelae in extremely low birth weight infants: a meta-analysis. *Springerplus*. 2016;5(1):764.
3. Hagen EW, Sadek-Badawi M, Carlton DP, Palta M. Permissive hypercapnia and risk for brain injury and developmental impairment. *Pediatrics*. 2008;122(3):e583-9.
4. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, et al. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(7):534-43.
5. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birthweight infants randomised to different PCO₂ targets: the PHELBI follow-up study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(5):F376-F82.
6. Carlo WA, Stark AR, Wright LL, Tyson JE, Papile LA, Shankaran S, et al. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr*. 2002;141(3):370-4.

CQ 702-1 EvUp CoSTR: Target SpO₂ (急性期 High vs Low)

Contents

CQ 702-1 EvUp CoSTR: Target SpO ₂ (急性期 High vs Low)	1
Contents.....	1
CoSTR title:	1
CoSTR authors and affiliations:	1
Version & date:	2
CoSTR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical Question (CQ)	2
PICOT	2
既存の推奨.....	4
今回の推奨.....	4
Evidence update CoSTR summary.....	4
既存の SR に関して	5
Grade EP table	10
今回の推奨の再掲	13
エビデンスから推奨へ	13
Knowledge gap.....	13
参考文献リスト:	14

CoSTR title:

出生時からの早産児に対するターゲット SpO₂ はどうすべきか？

(SpO₂ 85-89%管理 vs SpO₂ 91-95%管理)

CoSTR authors and affiliations:

友滝清一* 京都大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター新生児部門

朝田裕貴 大阪市立総合医療センター 総合周産期母子医療センター新生児科

住川拓哉 東京女子医科大学附属足立医療センター 周産期新生児診療部・新生児科

藤原信 県立広島病院 新生児科

井上みゆき 和歌山県立医科大学 保健看護学部

津野崎絹代 独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 小児科

荒堀仁美 大阪大学大学院医学系研究科小児科学

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

Version 1.0, 2024 年 8 月 16 日更新

CoSTR citation:

日本語：友滝清一*、朝田裕貴、住川拓哉、藤原信、井上みゆき、津野崎絹代、荒堀仁美

呼吸補助を要する早産児（在胎 32 週未満）の生後 2 週間以内の期間における、目標 SpO₂ 範囲、早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo)

CoSTR CQ702-1. 2024 年 8 月.

英語：Seiichi Tomotaki, Yuki Asada, Takuya Sumikawa, Shin Fujiwara, Miyuki Inoue, Kinuyo Tsunosaki, Hitomi Arahori. Optimal oxygen-saturation targets during early period in preterm infants. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. (CQ702-1) Aug 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (CQ)

呼吸補助を要する早産児（在胎 32 週未満）において、①high SpO₂ 範囲（90%以上の範囲）での管理、②middle SpO₂ 範囲（88-92%を含む範囲）での管理、③low SpO₂ 範囲（90%未満の範囲）での管理のうち、死亡あるいは未熟児網膜症、壊死性腸炎、新生児慢性肺疾患などの合併症の発症を減少させるのはどれか？

（今回の CoSTR では、このうち①と③を比較したエビデンスをまとめた）

PICOT

Population:

在胎 32 週未満で出生した早産児

Intervention:

SpO₂ 85-89%での管理

Comparators:

SpO₂ 91-95%での管理

Outcomes:

死亡または神経発達障害、死亡、神経発達障害、壊死性腸炎、重症脳室内出血、嚢胞性脳室周囲白質軟化症、新生児慢性肺疾患、重度の新生児慢性肺疾患、未熟児網膜症

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

全ての無作為化比較試験（RCT: randomized controlled trials）を含める。非無作為化試験（non-RCT）, interrupted time series, cohort studies, case-control studies, before-and-after studies、症例集積報告、症例報告、会議録や抄録のみの研究、動物実験のみの研究は除外する。ただし、RCT がない、または RCT のエビデンスレベルが低い場合のみ、観察研究を含める。英語の抄録がある限り、言語の制約はなしとする。

検索 Database は、MEDLINE (OVID interface), Embase (OVID interface), Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL(The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)、医中誌、とする。関連論文の参考文献のハンドサーチも行う。また、Trial registrations of the ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, and Australian New Zealand clinical trials registry と現在進行中のトライアルも検索する。

Definitions, other notes for PICOT:

target の SpO₂ の範囲は著者らの定義に従う

神経発達障害 (Neurodevelopmental Impairment(NDI)): 脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害

壊死性腸炎 (Necrotizing Enterocolitis (NEC)): Bell 病期分類で 2a 以上

重症脳室内出血 (Severe Intraventricular Hemorrhage (sIVH)): Papile grades III または IV

脳室周囲白質軟化症 (Periventricular Leukomalacia (PVL)): 虚血性障害に起因する脳画像上の脳室周囲嚢胞

新生児慢性肺疾患(Chronic Lung Disease(CLD)/ Bronchopulmonary Dysplasia(BPD)):修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。

重度の新生児慢性肺疾患(修正 36 週で酸素 30%以上必要もしくは何らかの陽圧換気を必要としている)

未熟児網膜症(Retinopathy of Prematurity (ROP)): 光凝固術など治療を必要としたもの

既存の推奨

出生後から数週間は経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) を 95%未満で管理することが推奨される (根拠の確かさ C)。(新生児慢性肺疾患の診療指針 改定 2 版)

今回の推奨

在胎 32 週未満で出生し呼吸補助を要する生後 2 週間以内の児に対し、低 SpO₂ 範囲 (目標範囲の上限が 90%未満) に一律には設定しないことを提案する。(弱い推奨、高いエビデンスの確実性)

ただし中程度の SpO₂ 範囲 (90%をまたぐ範囲) と高 SpO₂ 範囲 (目標範囲の下限が 90%を超える範囲) のどちらが良いかに関するエビデンスは明らかでない。

Evidence update CoSTR summary

今回の CQ に関しては、2017 年に Askie LM らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に掲載された SR がある (Askie 2017)。この SR には 5 編の RCT が含まれ (Vaucher 2012, Schmidt 2013, BOOST NZ 2014, BOOST-II UK 2016, BOOST-II Australia 2016)、meta-analysis が行われている。在胎 28 週未満で出生した早産児に対して、生後 24 時間以内に目標 SpO₂ を 85-89% とする管理 (Lower SpO₂) と SpO₂ 91-95% とする管理 (Higher SpO₂) とで、短期予後、長期予後と比較している。この SR を基軸として update の文献検索を行ったが、新たな RCT はなかった。

当該の SR の結果としては、生後 2 週間以内の Lower SpO₂ (SpO₂ 85-89%) での管理では、主要評価項目である死亡または修正 18-24 か月での神経発達障害の composite outcome には有意差は認めなかったが、修正 18-24 か月までの死亡が有意に多く、壊死性腸炎が有意に多かった。修正 18-24 か月での神経発達障害には有意差は認めなかった。また、ROP (治療を要する ROP) が有意に少なく、修正 36 週での酸素投与も有意に少なかった。盲目には有意差は認めなかった。

当該 SR における死亡率は (Higher SpO₂ (SpO₂ 91-95%) 群においても) 本邦における超早産児の死亡率より高く、NEC の有病率も本邦のそれより高い。逆に ROP や CLD の有病率は本邦のそれらより低い。この SR の結果を本邦での早産児診療にあてはめるには、これらの点に留意する必要がある。しかしながら、大規模かつ質の高い meta-analysis により、最重要のアウトカムである死亡が Lower SpO₂ 範囲の管理により増加するという結果は重視すべきであると考え、上記の推奨とした。

ただし、日本の比較的多くの施設で行われていると思われる、中程度の SpO₂ 範囲（SpO₂ 90%をまたぐ範囲）を目標とした管理と、Higher SpO₂ 範囲（目標範囲の下限が 90%を超える範囲）を目標とした管理とを比較したエビデンスは明らかではないことから、この点を付記した推奨とした。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors. : Askie LM, Darlow BA, Davis PG et al

Title. : Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants.

Journal name. : Cochrane Database Syst Rev.

Year : 2017

Volume (Issue)/Pages. : Issue 4. Art. No: CD011190.

既存の SR の要約

5つの RCT の meta-analysis を行なっている。在胎 28 週未満で出生した早産児に対して、生後 24 時間以内に目標 SpO₂ を 85-89% とする管理(Lower SpO₂)と SpO₂ 91-95%とする管理 (Higher SpO₂)とで、短期予後、長期予後を比較している。割付は、SpO₂ モニターの数値表示システムを変更することにより、盲検化されている。対象となった5つの RCT は、Vaucher 2012, Schmidt 2013, BOOST NZ 2014, BOOST-II UK 2016, BOOST-II Australia 2016 であり、計 4965 名が対象となっている。

当該の SR の結果としては、生後 2 週間以内の Lower SpO₂ (SpO₂ 85-89%) での管理では、主要評価項目である死亡または修正 18-24 か月までの major disability による複合アウトカムには有意差は認めなかったが、修正 18-24 か月までの死亡が有意に多く、壊死性腸炎が有意に多かった。修正 18-24 か月での神経発達障害には有意差は認めなかった。また、ROP（治療を要する ROP）が有意に少なく、修正 36 週での酸素投与も有意に少なかった。盲目には有意差は認めなかった。

なお、BOOST-II UK 2016 の研究中に、Masimo Radical oximeter が SpO₂ 87-96%の間で 1-2%高く表示されていることが判明し、調整が行われた。BOOST-II UK 2016, BOOST-II Australia 2016, Schmidt 2013 では、調整後の対象児でも検討をおこなっており、これを revised oximeters としてサブ解析が行われている。

既存の SR の AMSTAR 2 評価結果

1	PICO の要素	YES
2	方法の明示	YES
3	選択基準	YES

4	網羅的文献検索	YES
5	研究選択	YES
6	データ抽出	YES
7	除外研究	YES
8	研究の詳細の記述	YES
9	個々の研究のバイアスリスク評価 RCT	YES
10	資金源	YES
11	メタ分析手法 RCT	YES
12	メタ分析バイアスリスク評価	YES
13	結果解釈バイアスリスク考慮	YES
14	異質性	YES
15	出版バイアス	YES
16	利益相反	YES

AMSTAR 2 では 15 項目中 0 項目が「No」、重要項目 7 項目では「No」の結果はなかった。

既存の SR の PICOT

Population:

在胎 28 週未満で出生した早産児

Intervention:

生後 24 時間までに SpO₂ の目標範囲を 90%以下とし、少なくとも生後 2 週間まで維持する管理

Comparators:

生後 24 時間までに SpO₂ の目標範囲を 90%より高値とし、少なくとも生後 2 週間まで維持する管理

Outcomes:

主要アウトカム

死亡または修正 18-24 か月までの major disability（研究者の定義による）の複合アウトカム

副次アウトカム

死亡（退院時死亡、修正 18-24 か月までの死亡）、修正 18-24 か月までの major disability（研究者の定義による）、ROP（レーザー光凝固術などの治療を要する）、呼吸管理についての指標（(a)修正 36 週での酸素投与（研究者の定義による）、(b)挿管期間、(c)持続陽圧呼吸療法期間、(d)酸素投与期間、(e)在宅酸素療法期間）、内科的あるいは外科的治療を要した動脈管開存症、壊死性腸炎、体重（修正 36 週、退院時、修正 18-24 か月時）、修正 18-24 か月までの再入院率、修正 18-24 か月時点での脳性麻痺（Gross Motor Functioning Classification System (GMFCS) level 2 以上あるいは Manual Ability Classification System (MACS) level 2 以上）、盲目、重度聴力障害、Bayley III スコア

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

ランダム化臨床試験 (RCT)

言語の制限なし

文献検索期間・検索日

対象データベース：CENTRAL、MEDLINE、Embase、CINAHL

検索日：2016 年 4 月

我々は、32 週未満を対象としたが、既存の SR (Askie 2017) では 28 週未満を対象としている。我々の設定した outcome と異なるものは、既存の SR (Askie 2017) では呼吸予後の評価として (a) 修正 36 週での酸素投与 (研究者の定義による)、(b) 挿管期間、(c) 持続陽圧呼吸療法期間、(d) 酸素投与期間、(e) 在宅酸素療法期間を評価している。体重増加の評価として修正 36 週、退院時、修正 18-24 ヶ月の体重を評価している。修正 18-24 ヶ月の評価で Bayley III score の数値の評価を行なっている。

既存の SR の結果

5 件の RCT (Vaucher 2012, Schmidt 2013, BOOST NZ 2014, BOOST-II UK 2016, BOOST-II Australia 2016) が含まれ、計 4965 人の早産児が対象となった。主要なアウトカム毎の結果を当該 SR から引用して記載する。他の項目については、当該 SR を参照のこと。

アウトカム	研究数 / 症例数	結果	エビデンスの 確実性
死亡または修正 18-24 か月までの major disability	N=5, n=4754	RR 1.04 [95%CI 0.98, 1.10]	High
修正 18-24 か月ま での死亡	N=5, n=4873	RR 1.16 [95%CI 1.03, 1.31]	High
修正 18-24 か月ま での major disability	N=5, n=3867	RR 1.01 [95%CI 0.93, 1.09]	High
未熟児網膜症	N=5, n=4089	RR 0.72 [95%CI 0.61, 0.85]	Moderate
壊死性腸炎	N=5, n=4929	RR 1.24 [95%CI 1.05, 1.47]	High
盲目	N=5, n=3875	RR 1.13 [95%CI 0.65, 1.97]	Moderate

リスクバイアス評価

当該 SR における 5 件の RCT のリスクバイアス評価としては、BOOST-II UK 2016, BOOST-II Australia 2016 において、Lower SpO₂ 範囲での死亡率の増加に対する懸念から、当初の予定より少ないサンプルサイズで患者リクルートが中止となったことから、Other bias のリスクを”Unclear risk”と評価している。他のリスクバイアス評価はいずれも”Low risk”である。詳細は当該 SR を参照のこと。

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

1	exp "Infant, Newborn"/
2	(newborn* or neonat* or infant* or baby or babies).ti,ab,kf.
3	exp Infant, Premature/
4	(Prematur* or Preterm or "pre-term").tw,kf.
5	exp Infant, Low Birth Weight/
6	((low or "Less") adj3 (birthweight or birthweights or "birth weight" or "birth weights")).tw,kf.
7	(vlbw or elbw).tw,kf.
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9	exp "Oxygen saturation"/
10	oxygen/ad, bl
11	oximetry/ or "monitoring, physiologic"/ or "oxygen inhalation therapy"/
12	10 and 11
13	SpO ₂ .tw,kf.
14	((o ₂ or oxygen) adj3 (saturation* or level*)).tw,kf.
15	9 or 12 or 13 or 14
16	(target* or level* or range* or change*).ti,ab,kf.
17	8 and 15 and 16
18	17 not (exp Animals/ not exp humans/)

検索データベース

上記 PICOT 参照

検索期間・検索日

最終検索日：2023/3/4

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索の結果 11833 文献が得られ、一次スクリーニング対象は 7062 件で二次スクリーニング対象は 119 件、解析対象となったのは RCT5 編（対象患者数 4965 例）であり、すべて既存の SR に含まれていた。

対象研究のまとめ

追加論文なし

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

アップデートの文献検索で追加された論文はなく、既存の SR の結果を提示する。

Grade EP table

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	lower SpO2	higher SpO2	相対 (95 % CI)	絶対 (95 % CI)		

Death

5	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	なし	484/2433 (19.9%)	418/2440 (17.1%)	RR 1.16 (1.03 to 1.31)	27 more per 1,000 (from 5 more to 53 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

Death (revised oximeters)

3	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	なし	190/860 (22.1%)	137/856 (16.0%)	RR 1.38 (1.14 to 1.69)	61 more per 1,000 (from 22 more to 110 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

Disability

5	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	なし	734/1903 (38.6%)	752/1964 (38.3%)	RR 1.01 (0.92 to 1.10)	4 more per 1,000 (from 31 fewer to 38 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

Disability (revised oximeters)

3	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	なし	240/708 (33.9%)	235/730 (32.2%)	RR 1.05 (0.91 to 1.22)	16 more per 1,000 (from 29 fewer to 71 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

Death or Disability

5	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	なし	1218/2380 (51.2%)	1170/2374 (49.3%)	RR 1.04 (0.97 to 1.11)	20 more per 1,000 (from 15 fewer to 54 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

Death or Disability (revised oximeters)

確実性の評価(Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	lower SpO2	higher SpO2	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	なし	430/852 (50.5%)	372/829 (44.9%)	RR 1.13 (1.02 to 1.24)	58 more per 1,000 (from 9 more to 108 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

Necrotizing enterocolitis

5	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	なし	279/2464 (11.3%)	223/2465 (9.0%)	RR 1.25 (1.06 to 1.48)	23 more per 1,000 (from 5 more to 43 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

Sever IVH

2	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	なし	196/1681 (11.7%)	186/1721 (10.8%)	RR 1.08 (0.89 to 1.30)	9 more per 1,000 (from 12 fewer to 32 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

severe BPD

1	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	なし	164/515 (31.8%)	171/517 (33.1%)	RR 0.96 (0.81 to 1.15)	13 fewer per 1,000 (from 63 fewer to 50 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

CLD

5	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	なし	788/2057 (38.3%)	1049/2488 (42.2%)	RR 0.88 (0.81 to 0.95)	51 fewer per 1,000 (from 80 fewer to 21 fewer)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要

ROP

5	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻 a	深刻でな い	深刻でな い	なし	214/2022 (10.6%)	305/2067 (14.8%)	RR 0.73 (0.53 to 0.99)	40 fewer per 1,000 (from 69 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大

ROP (revised oximeters)

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	lower SpO2	higher SpO2	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
2	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻 b	深刻でな い	深刻でな い	なし	58/479 (12.1%)	80/509 (15.7%)	RR 0.70 (0.39 to 1.26)	47 fewer per 1,000 (from 96 fewer to 41 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大

BPD (revised oximeters)

1	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	なし	201/456 (44.1%)	245/501 (48.9%)	RR 0.90 (0.79 to 1.03)	49 fewer per 1,000 (from 103 fewer to 15 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要

PVL

1	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	深刻でな い	なし	24/631 (3.8%)	30/641 (4.7%)	RR 0.81 (0.48 to 1.37)	9 fewer per 1,000 (from 24 fewer to 17 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

a,b ともに信頼区間の幅が広く、無益性と有益性の両方の範囲を含み、各研究によってばらつきが認められる

今回の推奨の再掲

在胎 32 週未満で出生し呼吸補助を要する生後 2 週間以内の児に対し、低 SpO₂ 範囲（目標範囲の上限が 90%未満）に一律には設定しないことを提案する。（弱い推奨、高いエビデンスの確実性）

ただし中程度の SpO₂ 範囲（90%をまたぐ範囲）と高 SpO₂ 範囲（目標範囲の下限が 90%を超える範囲）のどちらが良いかに関するエビデンスは明らかでない。

エビデンスから推奨へ

推奨へと至った考え方

・今回、Cochrane Database of Systematic Reviews に収載された 2017 年の SR（Askie 2017）を基軸として update の文献検索を行ったが、新たな RCT はなく、Askie 2017 をまとめて推奨を作成した。

当該の SR の結果としては、生後 2 週間以内の Lower SpO₂（SpO₂ 85-89%）での管理では、主要評価項目である死亡または修正 18-24 か月までの major disability の composite outcome には有意差は認めなかったが、修正 18-24 か月までの死亡が有意に多く、壊死性腸炎が有意に多かった。修正 18-24 か月での神経発達障害には有意差は認めなかった。また、ROP（治療を要する ROP）が有意に少なく、修正 36 週での酸素投与も有意に少なかった。失明には有意差は認めなかった。

当該 SR における死亡率は（Higher SpO₂ 群においても）本邦における超早産児の死亡率より高く、NEC の有病率も本邦のそれより高い。逆に ROP や CLD の有病率は本邦のそれらより低い。この SR の結果を本邦での早産児診療にあてはめるには、これらの点に留意する必要がある。しかしながら、大規模かつ質の高い meta-analysis により、最重要のアウトカムである死亡が低 SpO₂ 範囲の管理により増加するという結果は重視すべきであると考え、上記の推奨とした。

ただし、日本の比較的多くの施設で行われていると思われる、中程度の SpO₂ 範囲（SpO₂ 90%をまたぐ範囲）を目標とした管理と、高 SpO₂ 範囲（下限が 90%を超える範囲）を目標とした管理とを比較したエビデンスは明らかではないことから、この点を付記した推奨とした。

Knowledge gap

今回対象とした SR では、日本の比較的多くの施設で行われていると思われる、中程度の SpO₂ 範囲（SpO₂ 90%をまたぐ範囲）を目標とした管理と、高 SpO₂ 範囲（下限が 90%を超える範囲）を目標とした管理とを比較したエビデンスは明らかにできていない。この点については新たに SR を行う予定である。今回対象となった 5 つの RCT は、生後早期から一律に目標 SpO₂ 範囲を設定しており、時期による違いや、対象の臨床背景による目標 SpO₂ 範囲の設定の有益性については評価できていない。

参考文献リスト:

Askie 2017: Askie LM, Darlow BA, Davis PG, Finer N, Stenson B, Vento M, Whyte R. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 11;4(4):CD011190.

BOOST NZ 2014: Darlow BA, Marschner SL, Donoghoe M, Battin MR, Broadbent RS, Elder MJ, et al. Benefits Of Oxygen Saturation Targeting-New Zealand (BOOST-NZ) Collaborative Group. Randomized controlled trial of oxygen saturation targets in very preterm infants: two year outcomes. *Journal of Pediatrics* 2014;165(1):30-5.

BOOST-II Australia 2016: Tarnow-Mordi W, Stenson B, Kirby A, Juszczak E, Donoghoe M, Deshpande S, et al. BOOST-II Australia and United Kingdom. Collaborative Groups. Outcomes of two trials of oxygen saturation targets in preterm infants. *New England Journal of Medicine* 2016;374(8):749-60.

BOOST-II UK 2016: Tarnow-Mordi W, Stenson B, Kirby A, Juszczak E, Donoghoe M, Deshpande S, et al. Outcomes of two trials of oxygen-saturation targets in preterm infants. *New England Journal of Medicine* 2016;374(8):749-60.

Schmidt 2013: Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, et al. Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(20):2111-20.

Vaucher 2012: Vaucher YE, Peralta-Carcelen M, Finer NN, Carlo WA, Gantz MG, Walsh MC, et al. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental outcomes in the early CPAP and pulse oximetry trial. *New England Journal of Medicine* 2012;367(26):2495-504.

周産期母子医療センターネットワークデータベース解析報告. (<http://plaza.umin.ac.jp>nrndata> 参照)

CQ703 EvUp CoSTR: 水分制限

(EvUp: Evidence update; CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ703 EVUP COSTR: 水分制限	1
Contents	1
CoSTR title:	2
CoSTR authors and affiliations:	2
Version & date:	2
CoSTR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical Question (CQ)	3
PICOT	3
既存の推奨	4
今回の推奨	4
CoSTR summary	4
既存の SR に関して	5
今回の Update 追加論文に関して	12
結果のまとめ	12
Grade EP table	17
今回の推奨の再掲	19
エビデンスから推奨へ	19
Knowledge gap	20

参考文献リスト:

20

CoSTR title:

出生後の水分制限が新生児慢性肺疾患などの早産児予後に影響を与えるか

CoSTR authors and affiliations:

竹田知洋* 日本赤十字社医療センター、
上野大蔵 浜松医科大学附属病院、
奥野貴士 福井大学医学部附属病院
幸脇正典 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院、
藤原 信 県立広島病院

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

1.2 版、2024 年 11 月 13 日更新

CoSTR citation:

日本語：竹田知洋*、上野大蔵、奥野貴士、幸脇正典、藤原信. 在胎 37 週未満の早産児に対して、制限的な水分管理をすることは、非制限的な水分管理をすることに比べて、死亡や新生児慢性肺疾患などの合併症を減少させるか. 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ 703. 2024 年 11 月.

英語：Tomohiro Takeda, Daizo Ueno, Takashi Okuno, Masanori Kouwaki, Shin Fujiwara. Is restricted water management effective for chronic lung disease? Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Guidelines for Chronic Lung Disease in Neonates. (CQ703) November 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (CQ)

在胎 37 週未満の早産児に対して、制限的な水分管理をすることは、非制限的な水分管理をすることに比べて、死亡や新生児慢性肺疾患などの合併症を減少させるか

PICOT

Population:

在胎 37 週未満の早産児

Intervention:

水分制限あり

Comparators:

水分制限なし

Outcomes:

NICU からの死亡退院、新生児慢性肺疾患、脳室内出血、壊死性腸炎、NICU 入院期間、最大体重減少、人工呼吸管理期間、在宅酸素療法、未熟児網膜症、神経発達障害

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

全ての無作為化比較試験（RCT: randomized controlled trials）を対象とする。

英語の抄録がある限り、言語の制約はなしとする。

検索 Database は MEDLINE とする。

Definitions, other notes for PICOT:

新生児慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease(CLD)/ Bronchopulmonary Dysplasia(BPD)): 修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。

動脈管開存症 (Patent Ductus Arteriosus(PDA)) : 各々の文献の定義による

壊死性腸炎 (Necrotizing Enterocolitis(NEC)) : Bell 病期分類で Stage II 以上

脳室内出血 (Intraventricular Hemorrhage(IVH)) : Papile 分類(any grade or severe (grades III or IV))

水分制限 (各々の文献の定義による)

既存の推奨

低出生体重児の慢性肺疾患の予防および予後改善のためには、より制限的な水分管理が奨められる(根拠の確かさ B)(新生児慢性肺疾患の診療指針改定第2版)

今回の推奨

新生児慢性肺疾患の予防を目的とした早産児の水分管理については、エビデンスが十分ではない。

水分投与量については、患者の状態や施設の体制・方針に応じて決定することを提案する。

(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

CoSTR summary

在胎 37 週未満の早産児において (P)、制限的な水分管理をされる児 (I) は、非制限的な水分管理をされる児 (C) と比較して、死亡や新生児慢性肺疾患などの合併症が減少するか。今回、既存の Bell らの Cochrane SR (Bell 2014) の Evidence Update を行った。しかし、今回の追加の文献検索では、解析の対象として追加可能な論文はなく、Bell 2014 をもとに推奨を検討した。

Bell 2014 では、5 つの RCT (582 人) が解析対象であった。CLD については、水分投与量による有意な影響は認められなかった (typical RR 0.85, 95% CI 0.63–1.14; typical RD -0.04, 95% CI -0.11–0.03)。制限的な水分管理は PDA, NEC の罹患率を統計学的有意に低下させた (PDA: typical RR 0.52, 95% CI 0.37–0.73; typical RD -0.14, 95% CI -0.21– -0.07、NEC: typical RR 0.43, 95% CI 0.21–0.87; typical RD -0.05, 95% CI -0.0– -0.01)。一方で、体重減少は制限的な水分管理の方が大きかった (全体の加重平均差は出生体重の 1.94%、95%CI 0.82–3.07)。脱水は制限的な水分管理により増加する傾向が見られた (typical RR 2.43, 95%CI 0.71–8.28; typical RD 0.04, 95%CI -0.01–0.09)。IVH (all grade)、死亡は水分投与制限による有意な影響はなかった (IVH (all grade): typical RR 0.74, 95%CI 0.48–1.14; typical RD -0.06, 95% CI -0.13–0.02、死亡: typical RR 0.81, 95% CI 0.54–1.23; typical RD -0.03, 95% CI -0.08–0.03)。人工呼吸管理期間、在宅酸素療法、ROP、神経発達障害についてのエビデンスはなかった。制限的/非制限的な水分管理の定義は個々の RCT により異なるが経静脈的な水分投与を主に行っている時期に限定されている。したがって、水分管理の時期は生後早期 (RCT によって異なるが生後数日から 1 ヶ月) である。RCT が行われた時期は 1980~2000 年で、その水分管理は現在の日本の水分管理とは一致しない。非制限的な水分管理群は現在の本邦の管理の実情に照らし合わせると「過剰な水分投与」に相当すると考えられ、制限的な水分管理群の方が現在の一般的な水分管理と一致する。

Bell 2014 の対象 RCT は 1980~2000 年に行われたものであり、非直接性 (indirectness) は「深刻」に相当する。また、結果の非一貫性 (inconsistency) も同様に「深刻」であり、バイアスリスクも高い。そ

のため、エビデンスの確実性は低く推奨自体は弱い推奨にとどまる。その解釈や臨床への応用には慎重な判断が求められる。以上を鑑みて、この SR の結果をそのまま現在の日本のプラクティスに当てはめるのは困難であり、推奨文を「新生児慢性肺疾患の予防を目的とした早産児の水分管理については、エビデンスが十分ではない。水分投与量については、患者の状態や施設の体制・方針に応じて決定することを提案する。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）」とした。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors : Bell EF, Acarregui MJ

Title : Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants

Journal : Cochrane Database of Systematic Reviews

Year : 2014

Volume (Issue): Dec; CD000503.pub3

既存の SR の要約

背景：妊娠 37 週以前に生まれた早産児は、病的状態や未熟成のため、経静脈的または tube feeding による投与水分量を調節する必要がある。水分の投与量が不十分な場合、脱水症状を起こす可能性があり、過剰な水分投与は、心臓や肺、または腸管の合併症を引き起こす可能性がある。

目的：早産児において、出生後の体重減少、脱水、PDA、NEC、CLD/BPD、IVH、死亡のリスクに対する水分投与量の影響を明らかにすること。

検索方法：このレビューの 2010 年バージョンで評価対象とされた RCT は再評価され、それぞれ対象とされている。2014 年 10 月に、2010 年から 2014 年までを対象とし、MEDLINE, CINAHL, EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Library) データベースを検索した。検索語 : fluid intake OR water intake. 制限: human, newborn infant and clinical trial。言語による制限は行わなかった。

データ収集と分析：Cochrane と Cochrane Neonatal の標準的な方法を使用した。

結果：この SR では 5 つの研究が解析の対象となった。水分投与を制限すると出生後の体重減少が有意に増加し、動脈管開存症や壊死性腸炎のリスクが有意に減少することが示された。水分投与の制限により、脱水のリスクが増加し、気管支肺異形成、頭蓋内出血、死亡のリスクが減少する傾向が見られたが、これらの傾向は統計的に有意ではなかった。

著者の結論：早産児の水分投与に関する最も賢明な方法は、著しい脱水を起こさずに生理的必要量を満たすように、慎重に水分投与を制限することであると思われる。この方法は、動脈管開存症や壊死性腸炎のリスクを減少させ、有害な結果を大幅に増加させないことが期待される。

既存の SR の PICOT

- P：在胎 37 週未満で出生した早産児
- I：非経口的な水分投与量の制限
- C：非経口的な水分投与量の制限をしない
- O：主要評価項目

- 1. 出生後の体重減少
- 2. 脱水（著者の定義による）

副次評価項目

- 1. 動脈管開存症（PDA）
- 2. 壊死性腸炎（Bell 分類 StageII 以上、または著者の定義による）
- 3. 新生児慢性肺疾患（気管支肺異形成症）
- 4. 生後 28 日～30 日での酸素需要の有無
- 5. 月経後 36 週目の酸素需要の有無
- 6. Papile 基準を用いて定義された脳室内出血（IVH）（すべての Grade または重症（GradeⅢまたはⅣ））
- 7. 退院前の死亡

既存の SR における対象研究のまとめ

このSRでは5つの研究が解析の対象となった。すべて早産児の水分投与量を変化させたRCTであった。各研究は2つのグループを比較し、一方は自由に水分を投与し（これが標準療法とされた）、もう一方は水分の投与を制限したものである。各研究の主な違いは、早産児への水分投与のタイミングと期間が研究プロトコルによって決定されたことである。Bellの研究（Bell 1980）では、規定の水分投与は生後72時間前に開始され、生後30日まで続けられた。Kavvadiaの研究（Kavvadia 2000）では、規定の水分投与は生後7日間のみで、この研究は生後6時間以内に補助換気が必要とした早産児に限定されている。Lorenzの研究（Lorenz 1982）では、規定の水分投与は生後5日間のみ行われた。Tammelaの研究（Tammela 1992）では、規定の水分投与は生後24時間以内に開始され、28日齢まで継続された。von Stockhausenの研究（von Stockhausen 1980）では、規定の水分投与は生後3日間だけであった。

各研究における水分管理のプロトコル

個々のRCTにおけるRestricted groupとLiberal groupの水分管理については、以下の通りである。

	Restricted Group	Liberal Group

Bell 1990	生下時体重と生後日齢に応じた総水分量（経口＋非経口）の上限を決め、光線療法の際には10ml/kg/日を増加した。平均1日水分量は122ml/kg/日だった。	生下時体重と生後日齢に応じた総水分量（経口＋非経口）の下限を決め、光線療法の際には10ml/kg/日を増加した。平均1日水分量は169ml/kg/日だった。
Kavvadia 2000	Liberal Group より 20～40mL/kg/日制限した。全体として、Liberal Group より 11% 少ない水分管理を受けた。	
Lorenz 1982	3～5%、最大 15%の1日あたりの体重減少を許容し、65～70mL/kg/日で開始し、生後5日までに 80mL/kg/日まで増やした。実際の体重減少は 12.9%であった。	1～2%、最大 10%の1日あたりの体重減少を許容し、80mL/kg/日で開始し、生後5日までに 140mL/kg/日まで増やした。実際の体重減少は 8.8%であった。
Tammela 1992	総水分量を生後1日目 50mL/kg/日、2日目 60mL/kg/日、3日目 70mL/kg/日、4日目 80mL/kg/日、5日目 90mL/kg/日、6日目 100mL/kg/日、7日目 120mL/kg/日、その後は 150mL/kg/日とした。	総水分量を生後1日目 80mL/kg/日、2日目 100mL/kg/日、3日目 120mL/kg/日、4～7日目 150mL/kg/日、その後は 200mL/kg/日とした。
Von Stockhausen 1980	生後3日までの3日間、60mL/kg/日とした。	生後3日までの3日間、150mL/kg/日とした。

対象研究のまとめ

研究 I D (Author Year Published)	研究デザイン 対象者数 セッティング	対象者	介入／コントロール（各群の患者 数も）	アウトカム毎の結果 水分制限群 VS コントロール群 (Absolute Event Rates, P value; OR or RR; & 95% CI)	まとめと注釈（特に 研究の limitation）
Bell 1980	Randomized, unblinded clinical trial N=170 期間中の対象入院は 384 人のうち除外基準により 123 人が除外 39 例で同意得られず、52 例で拒否 8 つの category に分けた。出生体重が 1250g 以上未満、AGA か SGA,生後 48 時間の間に FiO2 が 40%以上必要な RDS があるかないか、持続陽圧が必要、間欠的な陽圧換気があるか。	Preterm infants GA<32wkGA, BW<1500g 751g から 2000g で生後 3 日以内 除外症例：生後 3 日以内の死亡、生後 3 日以内に水分量の半分以上を摂取している場合。症候性 PDA,心奇形、腎奇形、頭蓋内の損傷、脳圧亢進が疑われる例、脱水が疑われる例	Restricted water intake Group =85 Liberal water intake group=85 各グループの水分摂取量の上限は、体重、体重、日齢、光線療法の有無と日々の尿、便量で決められた。Restricted 群より liberal 群が基本的に 20ml/kg/day1wq が多い。	Outcome 1: weight loss (%) 85 vs 85 14%(5.7) vs 11.5%(6.3) Mean difference(95%CI)2.5(0.69-4.35) Outcome 2: Dehydration 6/85(7%) vs. 0/85(0%) RR 13.00 [95%CI 0.74-227.20] Outcome 3: Patent ductus arteriosus 9/85(10.6%) vs 35/85(41.2%) RR 0.26[95% CI 0.13-0.50] Outcome4: Necrotizing enterocolitis 3/85(3.5%) vs 16/85(19.8%) RR 0.19[0.06-0.62] Outcome5: Bronchopulmonary dysplasia 5/85(5.9%) vs 8/85(9.4%) RR 0.63[0.21-1.83] Outcome7 Death 6/85(7.1%) vs 8/85(9.4%) RR 0.75[0.27-2.07] Study 期間中の WQ の平均は、122ml/kg/d vs 169ml/kg/d Dehydration の定義は、生後 1 週間での 20%の体重減少	単壁対流式加熱インキュベータで保育。 出生時体重が 1250g 以下の乳児にはプラスチック製の熱シールドが使用
V Kavvadia 2000	Randomized, unblinded clinical trial. N=168	Preterm infants GA<34wkGA, BW<=1500g 生後 6 時間以内に人工呼吸管理を必要とする場合、除外症例： Major congenital anomalies,	Regime A (Liberal water intake) N=84 Regime B (restricted water intake) N=84 DAY1 に WQ が Regime A は 70ml/kg/day Regime B は 40ml/kg/day で開始し、DAY7 まです 1 日 20ml/kg/day 増量する。 脱水を示唆する過度の体重減少	Outcome 3: Patent ductus arteriosus 18/84(21.4%) vs 22/84(26.2%) RR 0.82[95% CI 0.47-1.41] Outcome4: Necrotizing enterocolitis 4/84(4.8%) vs 3/84 (3.6%) RR 1.33[0.31-5.78] Outcome5: Bronchopulmonary dysplasia 21/84(25%) vs 22/84(26.2%) RR 0.95[0.57-1.60] Outcome6: IVH 12/84(14%) vs 21/84(25%) RR 0.30[0.30-1.09]	

			や、overload を示唆する Na<134 がなければプロトコール を遂行した。光線療法中は 30ml/kg/day 追加した。	Outcome7 Death 21/84(25%) vs 16/84(19%) RR 1.31[0.74-2.33] その他の結果 jaundice, hypoglycemia, hypernatremia, hyponatremia or hypotension の頻度に有意差なし。血清 Cre,AVP値（バソプレッシン）に有意差なし。体重減少率有意 差なし。日齢2,4,5,6の尿浸透圧がRegimen Bの方が高く、日 齢2-6まで尿量が少かった。	
Lorenz 1982	Randomized, unblinded clinical trial N=88 Cincinnati Children's Hospital と Cincinnati General Hospital の2施設 Ohio	出生体重を 750g から 250g 間隔で区分した。 除外症例： Major congenital anomalies,日齢 1までに30ml/kgの輸血 を必要とする場合、手術 が必要な状態、entry 後 24時間以内に死亡した場 合	Group1 は日齢 5 までに日々の 体重減少を 1-2%で日齢 5 までの 体重減少が 8-10%未満になるよ うに輸液を調節。N=41 Group2 は、日齢 5 までに日々 の体重減少を 3-5%で日齢 5 まで の体重減少が 13-15%未満になる ように輸液を調節。N=42	Outcome 2: Dehydration 2/44(4.5%) vs 3/44(6.7%) RR 0.67[0.12-3.80] Outcome3: Patent ductus arteriosus 9/44(21%) vs 13(30%) RR 0.69[0.33-1.45] Outcome4: Necrotizing enterocolitis 3/44(6.7%) vs 1/44(2.3%) RR 3.00[0.32-27.74] Outcome5: Bronchopulmonary dysplasia 10/44(23%) vs 12/44(27%) RR 0.83[0.40-1.73] Outcome6 IVH 14/44(32%) vs 11/44(25%) RR 1.27[0.65-2.49] Outcome7 Death 5/44(11%) vs 7/44(16%) RR 0.71[0.25- 2.08] 日齢 5 の体重減少 Group1 91% Group2 87%で group2 の方 が減少。W Q は、group1 日齢 1 80ml/kg/day 漸増して、日 齢 5 で 140ml/kg/day、group2 は日齢 1-3 65-70ml/kg/day で日齢 5 で 80ml/kg/day。Na 摂取量も group1 が多かった。 血糖、ビリルビン、血清 Na 値に変わりなし。 Dehydration の定義は、生後 5 日間の 20%以上の体重減少また は一度正常尿量に達したあとに 8 時間にわたり乏尿 (<0.5ml/kg/hr)になった例で 1 時間の 20ml/kg の dextrose 10%か 0.2% saline の点滴で改善した例	高ビリルビン血症に 対する交換輸血を Group1 7/41 Group2 14/42 行な っている。

Tammela 1992	Randomized, unblinded clinical trial N=100 Oulu University Hospital Finland	出生体重<1751g 除外症例： <24 週未満	Dry 群： N=50 50,60,70,80,90,100,120ml/kg/ day で増量し、4 週間後は 150ml/kg/day control 群： N=50 80,100,120,150ml/kg/day と 増量し、生後4週で 200ml/kg/day ¹ で管理。	Outcome1: Weight loss (%) 8.8(5.2) vs 6.2(6.3) RR2.6(0.34-4.86) Outcome3: Patent ductus arteriosus 5/50(10%) vs 9/50(18%) RR 0.56[0.20-1.54] Outcome4: Necrotizing enterocolitis 0/50(0%) vs 4/50 (8%) RR 0.11[0.01-2.1] Outcome5: Bronchopulmonary dysplasia 21/50(42%) vs 25/50(50%) RR 0.84[0.55-1.29] Outcome6 IVH 2/50(4%) vs 6/50(12%) RR 0.33[0.07- 1.57] Outcome7 Death 1/50(2%) vs 11/50(22%) RR 0.09[0.09- 0.68]	器内湿度は 50% ⁱ
Von Stockhausen 1980	Randomized, unblinded clinical trial N=56	不明	生後 3 日 low volume 群 60ml/kg/day, high volume 群 150ml/kg/day で管理	Outcome1: Weight loss (%) 5.3(3.9) vs 4.4(3.2) RR0.90(- 0.97-2.77) Outcome7 Death 2/28(7%) vs 1/28(3.5%) RR 2.00[0.19- 20.2]	男性率が高く特に low volume 群でさ らに高い率で、low volume 群の方が出 生体重が少し大きく (2.0kg vs 1.9kg)、 週数が大きい(34.6 週 vs 34.2 週)

今回の Update 追加論文に関して

Bell 2014 以降の RCT について、Pubmed を対象データベースとして Update の文献検索を行った（2022 年 11 月 11 日）。検索の結果、1262 件の RCT が抽出されたが、1 次・2 次スクリーニング結果、解析に追加可能な論文はなかった。

Update のための文献検索式

```
(((((water intake[MeSH Terms]) OR (water intake)) OR (fluid intake)) OR (fluid)) AND  
((((((((infant, newborn[MeSH Terms]) OR (neonat*)) OR (newborn*)) OR (baby)) OR (babies))  
OR (VLBW)) OR (ELBW)) OR (VLBWI)) OR (ELBWI))) AND (((("Randomized Controlled Trial"  
[Publication Type]) OR (trial*)) OR (RCT)) OR (randomiz*))) AND (("2014/10/01"[Date -  
Publication] : "3000"[Date - Publication]))
```

検索データベース

Pubmed

検索期間・検索日

2022 年 11 月 11 日

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

1262 件、1 次・2 次スクリーニング結果：該当論文なし

対象研究のまとめ

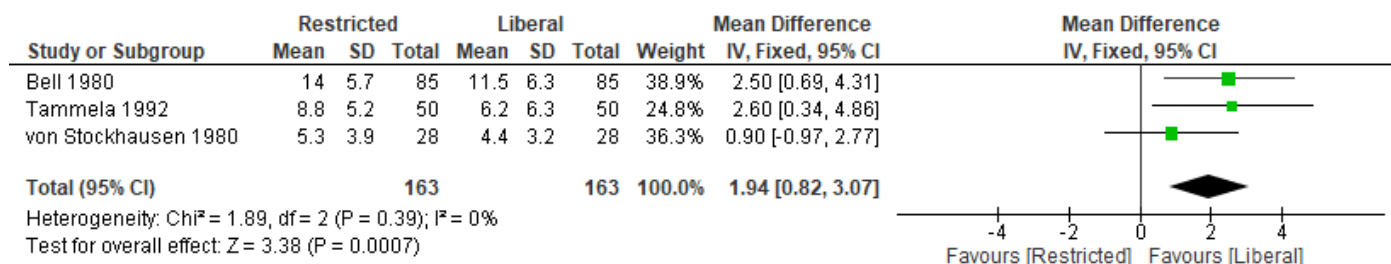
なし

結果のまとめ

Forest plot of comparison: Restricted vs. Liberal

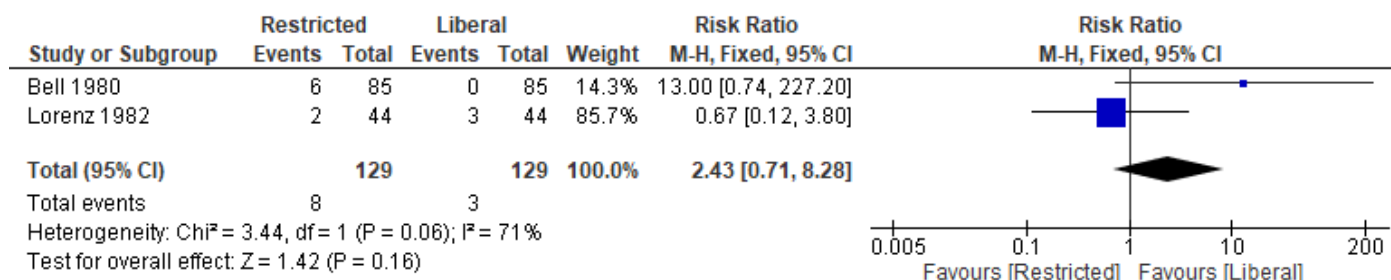
体重減少に対する結果: 出生後の体重減少（出生体重に対する割合）は、Bell 1980 と Tammela 1992 の試験において、水分投与を制限した方が有意に多かった。また、3 つの試験（Bell 1980; Tammela 1992; von Stockhausen 1980）のメタアナリシスでも、水分投与を制限した方が多かった。（全体の加重平均差は出生体重の 1.94%、95%信頼区間（CI）0.82 – 3.07）

Table 1: Restricted versus liberal water intake, Outcome 1 Weight loss (%)



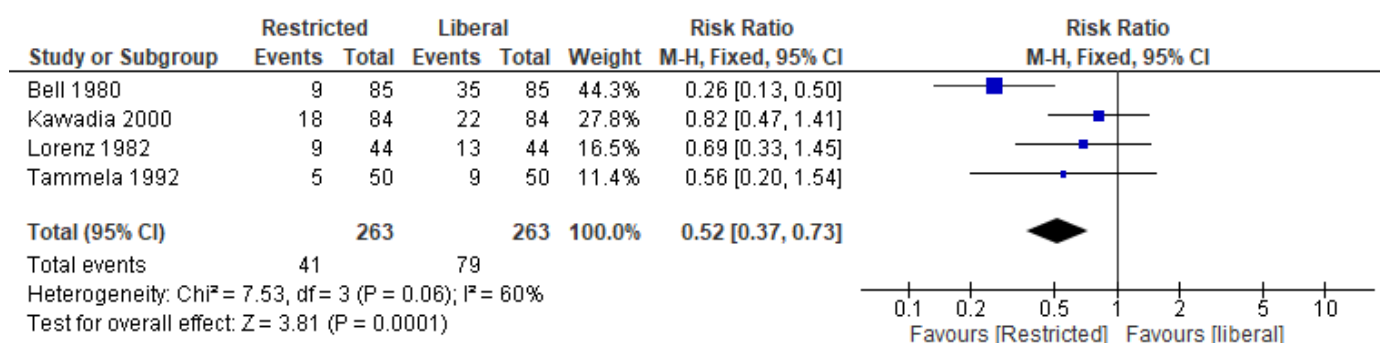
脱水症状：Bell 1980 の試験では、水分投与を制限すると脱水のリスクが高まるという傾向がみられたが有意差は認めなかった。Bell 1980 と Lorenz 1982 の試験を含むメタアナリシスでは、水分投与制限により脱水症状が増加する同様の傾向が見られた (typical relative risk (RR) 2.43、95%CI 0.71–8.28; typical risk difference (RD) 0.04、95%CI -0.01–0.09)。

Table 2: Restricted versus liberal water intake, Outcome 2 Dehydration.



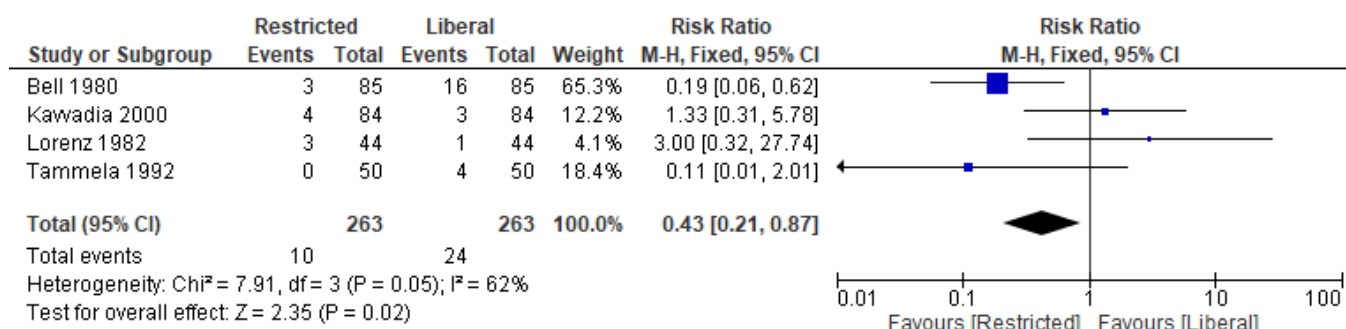
動脈管開存症：4 つの試験 (Bell 1980; Kavvadia 2000; Lorenz 1982; Tammela 1992) を含むメタ分析では、水摂取制限により動脈管開存リスクが有意に低下した (typical RR 0.52, 95% CI 0.37–0.73; typical RD -0.14, 95% CI -0.21– -0.07)。この分析に基づくと、動脈管開存症 1 例を予防するために水分投与を制限する治療に必要な数は 7 (95%CI 5–14) であった。

Table 3: Restricted versus liberal water intake, Outcome 3 PDA.



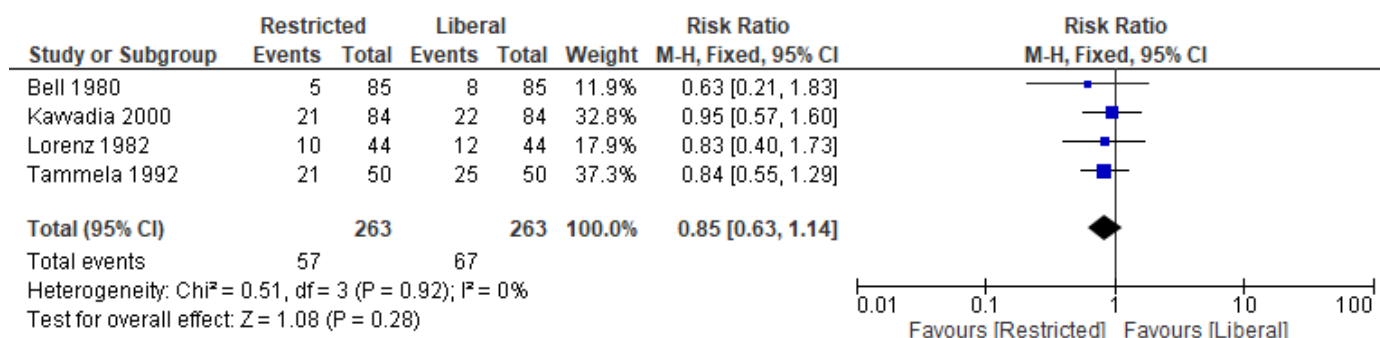
壊死性腸炎：壊死性腸炎のリスクは、Bell 1980、Kavvadia 2000、Lorenz 1982、Tammela 1992 の試験を含むメタ解析において、水分投与制限で有意に低かった（typical RR 0.43, 95% CI 0.21–0.87; typical RD -0.05, 95% CI -0.0–-0.01）。この分析に基づくと、壊死性腸炎の1症例を予防するために水分投与を制限する治療に必要な数は20.0（95%CI 11–100）であった。

Table 4: Restricted versus liberal water intake, Outcome 4 NEC.



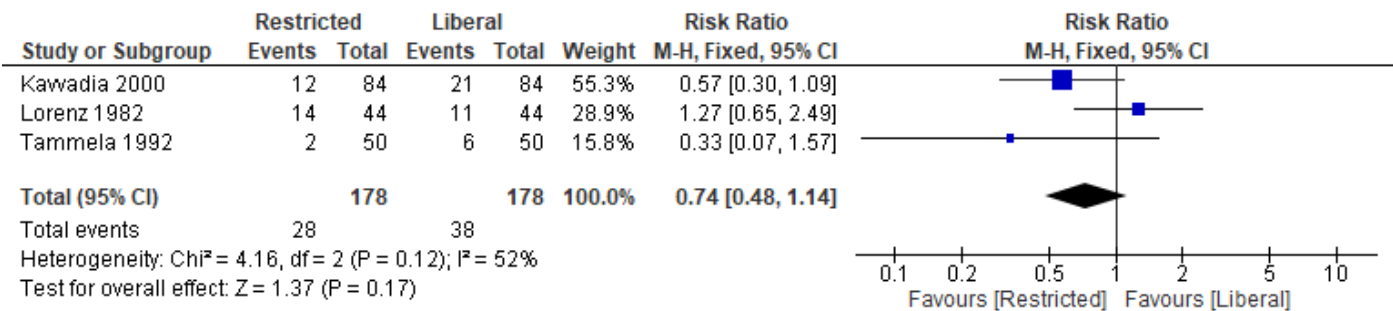
新生児慢性肺疾患：気管支肺異形成のリスクは、これが報告された4つの試験（Bell 1980; Kavvadia 2000; Lorenz 1982; Tammela 1992）でも、メタ分析でも、水分投与量による有意な影響は認められなかった（typical RR 0.85, 95% CI 0.63–1.14; typical RD -0.04, 95% CI -0.11–0.03）。4つの試験およびメタ分析における効果の方向は、水の投与制限による気管支肺異形成のリスクの減少であった。

Table 5: Restricted versus liberal water intake, Outcome 5 CLD.



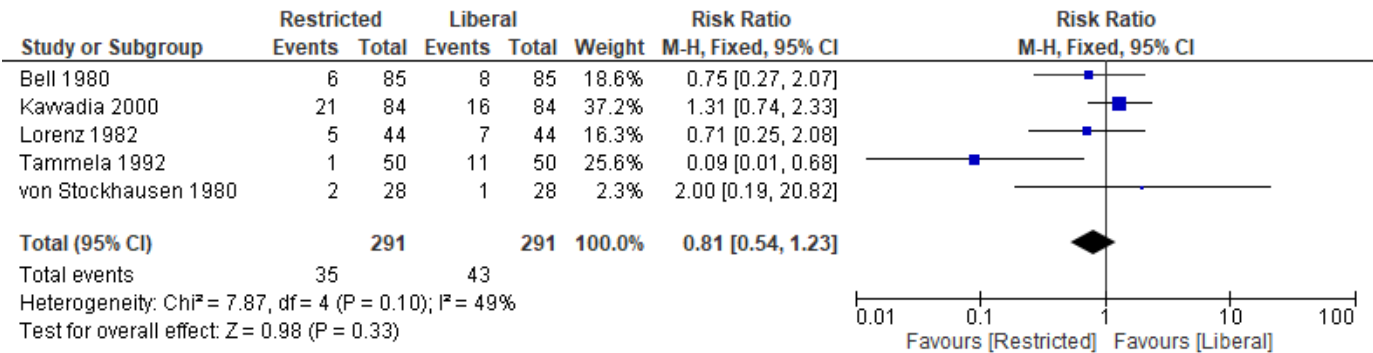
脳室内出血：脳室内出血のリスク（すべてのGrade）は、これを分析した3つの試験（Kavvadia 2000; Lorenz 1982; Tammela 1992）でもメタ分析でも、水分投与制限による有意な影響はなかった（typical RR 0.74, 95% CI 0.48–1.14; typical RD -0.06, 95% CI -0.13–0.02）。しかし、2つの試験（Kavvadia 2000; Tammela 1992）およびメタ分析では、水分投与を制限すると頭蓋内出血のリスクが低下する傾向がみられた。

Table 6: Restricted versus liberal water intake, Outcome 6 IVH.



死亡: Tammela 1992 の試験では水分投与制限により有意に低かったが、他の 4 つの試験と 5 つの試験すべてを含むメタ分析では有意差を認めなかった (typical RR 0.81, 95% CI 0.54 – 1.23; typical RD - 0.03, 95% CI -0.08 – 0.03) 。

Table 7: Restricted versus liberal water intake, Outcome 7 Death.



Grade EP table

Certainty assessment							No. 患者の		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	水分制限あり	水分制限なし	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

1.1 Weight loss

3	ランダム化 試験	深刻	深刻でない	深刻	深刻	なし	163	163	-	mean 1.94 より高 (0.82 より高 to 3.07 より高)	⊕○○○ 非常に低	重要

1-2 Dehydration

2	ランダム化 試験	深刻	非常に深刻 a	深刻	非常に深刻	なし	8/129 (6.2%)	3/129 (2.3%)	RR 2.43 (0.71 to 8.28)	33 more per 1,000 (から 7 fewer to 169 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

1-3 Patent Ductus Arteriosus

4	ランダム化 試験	深刻	深刻 ^b	深刻	深刻でない	なし	41/263 (15.6%)	79/263 (30.0%)	RR 0.52 (0.37 to 0.73)	144 fewer per 1,000 (から 189 fewer to 81 fewer)	⊕○○○ 非常に低	重大

1-4 Necrotizing enterocolitis

4	ランダム化 試験	深刻	深刻 ^c	深刻	深刻でない	なし	10/263 (3.8%)	24/263 (9.1%)	RR 0.43 (0.21 to 0.87)	52 fewer per 1,000 (から 72 fewer to 12 fewer)	⊕○○○ 非常に低	重大

1-5 Bronchopulmonary dysplasia

Certainty assessment							No. 患者の		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	水分制限あり	水分制限なし	相対 (95 % CI)	絶対 (95 % CI)		
4	ランダム化 試験	深刻	深刻でない	深刻	深刻	なし	57/263 (21.7%)	67/263 (25.5%)	RR 0.85 (0.63 to 1.14)	38 fewer per 1,000 (から 94 fewer to 36 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

1-6 Intraventricular hemorrhage (all grades)

3	ランダム化 試験	深刻	深刻 ^d	深刻	深刻でない	なし	28/178 (15.7%)	38/178 (21.3%)	RR 0.74 (0.48 to 1.14)	56 fewer per 1,000 (から 111 fewer to 30 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

1-7 Death

5	ランダム化 試験	深刻	深刻 ^e	深刻	深刻でない	なし	35/291 (12.0%)	43/291 (14.8%)	RR 0.81 (0.54 to 1.23)	28 fewer per 1,000 (から 68 fewer to 34 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

a. I² = 70.95, b. I² = 60.16, c. I² = 62.09, d. I² = 51.96, e. I² = 49.14

今回の推奨の再掲

新生児慢性肺疾患の予防を目的とした早産児の水分管理については、エビデンスが十分ではない。

水分投与量については、患者の状態や施設の体制・方針に応じて決定することを提案する。

(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

エビデンスから推奨へ

推奨へと至った考え方

メタ解析の結果、制限的な水分管理群(Restricted group)は非制限的な水分管理群(Liberal group)と比較して、出生後の体重減少を増やし、PDA や NEC を減少させることが報告された。また、制限的な水分管理群は、脱水のリスクが増大する傾向があった。一方で、CLD については水分投与量による影響は認められなかった。

今回対象となった RCT の水分管理の時期は出生後早期であり、研究により期間は異なるが、おおむね生後数日から 1 ヶ月までの水分管理について述べている。主に経静脈的に水分投与された試験が対象とされているが、生後 1 ヶ月まで経静脈的な水分投与を経腸栄養と併用し継続している文献もあった。これは現在日本で広く行われている水分管理とは異なっていた。

Cochrane2014 に含まれる RCT は 1980～2000 年に行われたもので 20 年以上 update されていない。制限的な水分管理という表現は Cochrane2014 の表現をそのまま使用しているが、表に示すように必ずしも現在の日本の水分制限とは一致しない。むしろ、非制限的な水分管理群は「過剰な水分投与」と考えられ、制限的な水分管理群の方が現在の一般的な水分管理と一致する。そのため、結果の解釈には注意が必要である。過剰な水分投与が PDA や NEC の罹患率を増やす可能性はあるが、このことがすなわち PDA や NEC の罹患率を減らす目的で現行管理よりも制限的な水分管理を推奨するものではない。

我々が行った 2014 年以降の文献検索ではこの CQ についての新しい該当文献はなかった。現在日本で広く行われている水分管理を前提として、制限的な水分管理の早産児のアウトカムへの影響については報告している論文がなかった。

したがって、推奨文は「慢性肺疾患の予防を目的とした早産児の水分管理については、エビデンスが十分ではない。水分投与量については、患者の状態や施設の体制・方針に応じて決定することを提案する。」とした。Risk of Bias, Inconsistency, Indirectness, Imprecision, other considerations を評価し、エビデンスの確実性は低いと判断した。

Knowledge gap

- ・ 対象の RCT が 1980～2000 年に行われたもので、20 年以上 update されていない。本邦の現在の臨床に合っていない可能性がある。
- ・ 制限的な水分管理群（Restricted group）と非制限的な水分管理群（Liberal group）とでは Restricted group の水分管理の方が、本邦の現在の practice に近い。必ずしも現行管理よりも制限的な水分管理を推奨するものではない。
- ・ 個々の RCT で水分制限の方法（対象、評価期間、水分制限の程度、他の条件（光線療法中の水分量など））が異なり、理想的な水分量について示すことはできない。
- ・ 実際には、水分投与量は施設による加湿管理による不感蒸泄量の違いなどに影響される。
- ・ 一律に水分量を定めることは適切ではなく、各施設の経験と方針に委ねられる。
- ・ Outcome について発達についてのメタアナリシスがない。

参考文献リスト:

1. Bell 2014: Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD000503.
2. Bell 1980: Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. N Engl J Med. 1980;302(11):598-604.
3. Bell 1979: Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. High-volume fluid intake predisposes premature infants to necrotising enterocolitis. Lancet. 1979;2(8133):90.
4. Kavvadia 2000a: Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G, Forsling ML. Randomized trial of two levels of fluid input in the perinatal period--effect on fluid balance, electrolyte and metabolic disturbances in ventilated VLBW infants. Acta Paediatr. 2000;89(2):237-41.
5. Kavvadia 1999: Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G, Hooper R. Comparison of the effect of two fluid input regimens on perinatal lung function in ventilated infants of very low birthweight. Eur J Pediatr. 1999;158(11):917-22.
6. Kavvadia 2000b: Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G, Hooper R. Randomised trial of fluid restriction in ventilated very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000;83(2):F91-6.
7. Lorenz 1982: Lorenz JM, Kleinman LI, Kotagal UR, Reller MD. Water balance in very low-birth-weight infants: relationship to water and sodium intake and effect on outcome. J Pediatr. 1982;101(3):423-32.

8. Reller 1985: Reller MD, Lorenz JM, Kotagal UR, Meyer RA, Kaplan S. Hemodynamically significant PDA: an echocardiographic and clinical assessment of incidence, natural history, and outcome in very low birth weight infants maintained in negative fluid balance. *Pediatr Cardiol.* 1985;6(1):17-23.
9. Tammela 1992a: Tammela OK, Koivisto ME. Fluid restriction for preventing bronchopulmonary dysplasia? Reduced fluid intake during the first weeks of life improves the outcome of low-birth-weight infants. *Acta Paediatr.* 1992;81(3):207-12.
10. Tammela 1992b: Tammela OK, Lanning FP, Koivisto ME. The relationship of fluid restriction during the 1st month of life to the occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants: a 1-year radiological follow up. *Eur J Pediatr.* 1992;151(4):295-9.
11. Tammela 1992c: Tammela OK, Lanning FP, Koivisto ME. The relationship of fluid restriction during the 1st month of life to the occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants: a 1-year radiological follow up. *Eur J Pediatr.* 1992;151(5):367-71.
12. von Stockhausen 1980: von Stockhausen HB, Struve M. [Effects of highly varying parenteral fluid intakes in premature and newborn infants during the first three days of life (author's transl)]. *Klin Padiatr.* 1980;192(6):539-46.

CQ704 Evidence Update CoSTR :腹臥位

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ704 Evidence Update CoSTR :腹臥位.....	1
CoSTR title:	2
CoSTR authors and affiliations:	2
Version & date:	2
CoSTR citation:.....	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical question (CQ)	2
PICOT	2
既存の推奨:	3
今回の推奨 :	3
Evidence update CoSTR summary.....	4
既存の SR に関して	5
今回の Update 追加論文に関して.....	13
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	15
今回の推奨の再掲	20
エビデンスから推奨へ.....	20
Knowledge gap.....	20
参考文献リスト.....	21

CoSTR title:

呼吸障害のある早産児に対する腹臥位管理について

CoSTR authors and affiliations:

新井浩和* 秋田赤十字病院 新生児科

七種護 さいくさ小児科

津野崎絹代 独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 小児科

荒堀仁美 大阪大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

Version 1.0, 2024 年 10 月 05 日更新

CoSTR citation:

日本語：新井浩和*、七種護、津野崎絹代、荒堀仁美

呼吸障害のある早産児に対する腹臥位管理について 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ704. 2024 年 11 月.

英語：Hirokazu Arai, Mamoru Saikusa, Kinuyo Tsunozaki, Hitomi Arahori. Prone positioning management for preterm infants with respiratory disorders. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Guidelines for Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. CQ704 Nov 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical question (CQ)

呼吸管理を要する早産児において、管理中に腹臥位管理を行うことは、腹臥位以外の体位（仰臥位、側臥位）を行うことと比べて、新生児慢性肺疾患やその他の合併症が減少するか？

PICOT

Population:

在胎 37 週未満の早産児で呼吸管理を要する児

Intervention:

呼吸管理中に腹臥位管理を行った症例

Comparators:

呼吸管理中に腹臥位以外の体位（仰臥位、側臥位）を行った症例

Outcomes:

死亡退院、重症脳室内出血（sIVH）、新生児慢性肺疾患、計画外抜管、経腸栄養確立までの期間、SpO₂、心拍数、呼吸数、二酸化炭素分圧、呼吸機能

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化比較試験, 言語規制なし

Definitions, other notes for PICOT:

新生児慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease(CLD)/ Bronchopulmonary Dysplasia(BPD)):修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。

呼吸管理: 侵襲的呼吸器管理、非侵襲的呼吸器管理、酸素投与

重症脳室内出血 (Severe Intraventricular Hemorrhage (sIVH)): Papile grades III または IV

壊死性腸炎 (Necrotising Enterocolitis (NEC)): Bell 病期分類で 2a 以上

神経発達障害 (Neurodevelopmental Impairment(NDI)): 脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害

経腸栄養確立 ; 100ml/kg/day 以上

PCO₂:動脈血による二酸化炭素分圧 (PaCO₂) と経皮測定による二酸化炭素分圧 (tcPCO₂) のいずれも含む

既存の推奨:

新生児慢性肺疾患の診療指針には腹臥位管理に関する記載はなかった。

今回の推奨:

呼吸管理を要する在胎 37 週未満の早産児に対して、児の状態や施設の体制・方針を踏まえた上で、呼吸状態安定化のためにモニタリング下で腹臥位を取り入れることを検討してもよい。

* 本推奨は医療機関で適切なモニタリングを行っていることを前提としている。医療機器もしくは医療者によるモニタリング等、注意深い観察のない状況での腹臥位管理は勧められない。

ただし、超早産児の急性期の腹臥位管理の短期呼吸予後や患者予後における有効性及び安全性に関しては明らかではない。 (弱い推奨 非常に低いエビデンスレベル)

Evidence update CoSTR summary

呼吸管理を要する在胎 37 週未満の早産児において、腹臥位管理を行うことは、腹臥位以外の体位（仰臥位、側臥位）を行うことと比べて、新生児慢性肺疾患やその他の合併症が減少するか、呼吸管理に関するパラメーターは変化するかを、PICO とした。

人工呼吸管理中の早産児に関する腹臥位の評価については、既存の Cochrane database による SR がある。この SR は、過去に何度か改訂されており、現在 2016 年に改訂された研究が最新である（Rivas-Fernandez 2016）。同 SR では 19 論文が採用されており、腹臥位は仰臥位に比してわずかに酸素化の改善をもたらすという結果であった。今回の推奨文作成にあたり、この SR を元に文献の追加検索を含むアップデートの再解析を行う方針とした。

まず、19 論文は腹臥位とその他の体位との比較だけでなく、他の体位同士の比較も含んでいたため、今回、既存の SR の 19 論文中、Abstract のみ取得可能または PICOT に合致しない 7 論文を除外し 12 論文を再解析の対象とした。除外した 7 論文のうち 1 論文は再解析の対象としたアウトカム(PCO₂, TV)を含んでいたが、この論文を除外する前後で結果に変わりはない。次に、この SR 以降の RCT について 2022 年 10 月に Pubmed および CINAHL をもとに追加検索を行ったところ、それぞれ 274 論文、79 論文が該当した。1 次、2 次スクリーニング結果、1 論文が解析対象に該当した。

アウトカムのデータは総じてクロスオーバー研究で短期の体位交換で得られた値であった。細かい個々のデータが論文にないものが多く、また、対応のある検定が必要であった。論文ごとの統計学的検定の検算が不可能であり、既存 SR 中に掲載された統合データに関しては、再解析は実施できずそのデータを信頼するに留まった。対象文献には心拍数を比較した論文が複数みられたが、統計学的検定が論文からは実施できず、既存 SR で心拍数は解析対象のアウトカムに含まれていないため、検定や統合ができなかった。今回のアップデートにおいて 1 論文（Çakıcı 2020）が追加されたが、統合後も、短期予後や合併症、長期予後に関するアウトカムを検討した論文はなかった。

最終的に、在胎 37 週未満の早産児における持続的陽圧換気中および侵襲的呼吸管理中の腹臥位管理は、仰臥位での管理に比較して、SpO₂ はわずかに上昇、Tidal Volume(TV)は上昇傾向を示し、PCO₂ に関しては低下傾向を示した。腹臥位管理は短期的な呼吸管理に指標において有利に働く可能性を示唆していた。しかし、新生児慢性肺疾患の予防効果についてはデータがなく評価できなかった。

また、腹臥位管理における有害事象についてエビデンスを報告した論文はなかった。腹臥位は、コストがかからないため、既に本邦の NICU では一般的に導入されていると思われる。呼吸管理のパラメータ以外の予後をみるデータはなかった理由は、研究計画として困難であるためと思われる。

腹臥位と Apparent Life-threatening Event (ALTE)、乳幼児突然死症候群 (Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)) との関連が報告されていることより、「腹臥位」という言葉のみが独り歩きすることを防ぐために、推奨文中に NICU 内でのエビデンスとして限定的に使用されるような推奨文となった。Risk of Bias, Inconsistency などを評価し、エビデンスの確実性は非常に低いと判断した。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors: Rivas-Fernandez M, Roqué IFM, Diez-Izquierdo A, Escribano J, Balaguer A.

Title: Infant position in neonates receiving mechanical ventilation.

Jornal: Cochrane Database Syst Rev.

Year: 2016;11(11):Cd003668.

既存の SR の要約

背景：人工呼吸管理をされている様々な年齢の患者において、標準的な管理である仰臥位に比して、仰臥位以外の体位では呼吸パラメータを改善することが報告されている。人工呼吸管理中の重症新生児に対するこれらの体位の利点は、明確に定義されていない。

目的：人工呼吸管理中の新生児の様々な体位（仰臥位 対 腹臥位、側臥位、Quarter prone：腹臥位から 45 度回転して斜めになった状態）が短期呼吸予後に及ぼす影響を評価すること。

副次評価項目として、人工呼吸管理を受けている新生児の様々な体位が、死亡率、神経運動や発達の長期的な予後、およびその他の未熟性による合併症に及ぼす影響を評価すること。

方法：Cochrane Neonatal Review Group の標準的な検索戦略を用いて、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2016, Issue 8) , PubMed による MEDLINE (1966～2016 年 8 月 22 日) , Embase (1980～2016 年 8 月 22 日) および Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL; 1982～2016, 22) を検索対象とした。また、臨床試験データベース、会議録、検索した論文の参考文献リストにおける無作為化試験および準無作為化試験も検索した。

3 人のレビューワーが個別に対象論文を抽出して Cochrane の方法論に基づいてバイアスのリスクを評価し、GRADE を使用してエビデンスの質を評価した。

結果：19 の RCT が対象となり、そのうち 14 は crossover design であった。19 論文中 5 論文は持続的陽圧換気(Continuous positive airway pressure (CPAP))、16 論文は Conventional Ventilation(CV)による人工呼吸管理であった。

腹臥位と仰臥位の比較では腹臥位で PO_2 の上昇 (MD 5.49mmHg, 95%CI, 2.92 to 8.05mmHg; 3 試験; 116 人; $I^2 = 0$) がみられた。 SpO_2 の上昇 (MD 2.18%, 95%CI, 1.13% to 3.24%; 9 試験; 154 人; $I^2 = 89\%$) もみられた。

CPAP による人工呼吸管理のサブグループ解析では腹臥位では仰臥位と比較して SpO_2 の改善傾向がみられたが、有意差はなく不均一性が非常に高かった (MD 1.91%; 95%CI, -1.14 to 4.97; 3 試験; 59 人; $I^2 = 95\%$)。

選択バイアスのリスクが低い研究に限定した感度分析では、均一性は保たれておりわずかに有意な効果 (MD 0.64, 95%CI 0.26 to 1.02; 4 試験; 92 人; $I^2 = 0$) がみられた。

結論：人工呼吸管理中の新生児において、腹臥位で管理することはわずかに酸素化の改善をもたらす (エビデンスの質は低から中程度)。しかし、人工呼吸管理中の新生児において、特定の体位が持続的にかつ臨床的に意味のある改善をもたらすことを示唆する根拠はなかった。

既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	Yes
2	方法の明示	Yes
3	選択基準	Yes
4	網羅的文献検索	Yes
5	研究選択	Yes
6	データ抽出	Yes
7	除外研究	Yes
8	研究の詳細記述	Partial Yes
9-1	個々の研究のバイアスリスク評価 RCT	No
9-2	個々の研究のバイアスリスク評価観察研究	No
10	資金源	Yes
11-1	メタ分析手法 RCT	Yes
11-2	メタ分析手法観察研究	No
12	メタ分析バイアスリスク評価	Yes
13	結果解釈バイアスリスク考慮	Yes

14	異質性	Yes
15	出版バイアス	No
16	利益相反	Yes

既存の SR の PICOT

Population:

人工呼吸管理中（CPAP を含む）の正期産児または早産児

Intervention:

仰臥位管理

Comparators:

腹臥位管理

側臥位管理

定期的な体位変換

Outcomes:

Primary outcomes

人工呼吸管理中の酸素化

動脈酸素分圧、経皮酸素分圧 TcPO₂、酸素飽和度 SpO₂、SpO₂/FiO₂

呼吸器条件の低下

PIP、MAP、FiO₂

短期呼吸器合併症

気胸、間質性肺気腫症（PIE）、人工呼吸関連肺炎（VAP）

人工呼吸管理期間

日齢 28 または修正 36 週での BPD または CLD

PCO₂ の変化

一回換気量（TV）または分時換気量

短期合併症

中心静脈カテーテル、尿道カテーテル、ドレナージチューブの抜浅・抜去

Secondary outcomes

脳室周囲または脳室内出血

消化管または栄養の合併症

壊死性腸炎（NEC）、経腸栄養不良、胃液誤嚥

NICU 入院期間

入院期間

新生児死亡（日齢 27 までの死亡）

乳児死亡（生後 1 年以内の死亡）

2 歳時神経発達予後

脳性まひ、発達遅延（IQ<-2SD）、感覚障害

皮膚・関節渉外

浮腫、褥瘡、関節拘縮や強直

気管チューブの細菌感染

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

対象の研究デザイン：Randomized cross over study or Randomized parallel study

言語：英語

検索期間：2012 年 12 月～2016 年 8 月

検索日：2016 年 8 月 22 日

対象の研究デザイン：RCT or quasi-RCT、systematic review

検索ワード：

MeSH headings(Humans, Infant, Newborn, Oxygen / metabolism, Patient Positioning / methods*, Prone Position,Randomized Controlled Trials as Topic, Respiration, Artificial / methods*, Supine Position)

既存の SR における対象研究のまとめ

研究 I D (Author Year Published)	研究 デザイン	セッティング	対象 人数	対象者	呼吸器管 理	介入/コン トロール	アウトカム	アウトカム毎の結果	まとめ
Antunes,2003	RCT (parallel design)	single center in Brazil	21	出生体重 2000g 未満の早産児 (平均 29 週)	IMV	介入： 腹臥位 コントロ ール： 仰臥位	再挿管率	・ 腹臥位 vs. 仰臥位： 抜管後の再挿管率低下 ($p = 0.049$) ・ 抜管初日の SpO_2 低下エピソードの低下 ($p = 0.009$)	まとめ： 有害事象なく腹臥位管理は 早産児の呼吸器離脱に寄与
Bjornson,1992	RCT (crossover design)	single center in US	4	早産児 (在胎 24～30 週) 極低出生体重 (500g～1500g)	IMV	介入： 腹臥位 コントロ ール： 仰臥位、 側臥位	1 分毎の SpO_2 変化	【 SpO_2 】 腹臥位 vs. 仰臥位・側臥位: MD 4.24, SE 0.898, 95%CI(2.48, 6)	まとめ： 腹臥位で側臥位、仰臥位と 比して SpO_2 高値
Brunherotti,2013	RCT (parallel design)	single center in Brazil	16	早産児 (在胎 24～30 週) 極低出生体重 (500g～1500g)	CPAP	介入： 腹臥位 コントロ ール： 仰臥位、 左右側臥 位	体位毎の SpO_2 、 呼吸数、心拍数	【 SpO_2 】 腹臥位 vs. 仰臥位: MD 0.3, SE 0.349, 95%CI(-0.38, 0.98), 腹臥位 vs. 右側臥位: MD 0.5, SE 0.367, 95%CI(-0.22, 1.22), 腹臥位 vs. 左側臥位: MD 0.8, SE 0.423, 95%CI(-0.03, 1.63) 【呼吸数】 腹臥位 vs. 仰臥位: MD -0.9, SE 3.3857, 95%CI(-7.54, 5.74)	まとめ： 体位による呼吸循環指標に 差はなし

Chang,2002	RCT (crossover design)	two centers in Taiwan	14	生後 1 週間以内の 早産児 (在胎 25～36 週)	IMV	介入： 腹臥位 コントロ ール： 仰臥位、 左右側臥 位	20 分毎の SpO ₂ 、 体動時の desaturation	【SpO ₂ 】 腹臥位 vs. 仰臥位: MD 0.8, SE 0.898, 95%CI(0.3, 1.30)	まとめ： 出生早期の腹臥位管理は desaturation の予防や軽減 に寄与
Crane,1990	RCT (crossover design)	single center in US	14	早産児 平均 31 週 (在胎 24～36 週) 、平均 1485g (出生体重 720～ 3120g)	IMV	介入： 腹臥位 コントロ ール： 仰臥位、 右側臥位	経皮 tcPCO ₂ 、 臍帯動脈 PaCO ₂	【PCO ₂ 】 腹臥位 vs. 仰臥位: MD -2, SE 3.401, 95%CI(-8.67, 4.67)	まとめ： 体位によって PCO ₂ に差はな し
Fox,1990	RCT (crossover design)	single center in Canada	25	RDS の早産児 (在胎 26-35 週)	IMV CPAP	介入： 腹臥位 コントロ ール： 仰臥位	臍帯動脈 PaO ₂	【PaO ₂ 】 腹臥位 vs. 仰臥位: MD 6.24, SE 1.688, 95%CI(2.93, 9.55)	まとめ： 腹臥位で有意に PaO ₂ 高値
Gouna,2013	RCT (crossover design)	single center in France	19	早産児 (26-30 週)	CPAP	介入： 腹臥位 コントロ ール： 仰臥位、 側臥位	SpO ₂ 、 PaCO ₂ 、 TV	【SpO ₂ 】 腹臥位 vs. 仰臥位: MD 5, SE 0.649, 95%CI(3.73, 6.27) 腹臥位 vs. 左側臥位: MD 1, SE 0.44, 95%CI(0.14, 1.86) 【PCO ₂ 】 腹臥位 vs. 仰臥位:	まとめ： 腹臥位で有意に PCO ₂ 低下、 TV 上昇。SpO ₂ は変化なし

								MD 1, SE 0.44, 95%CI(0.14, 1.86) 【TV】 腹臥位 vs. 仰臥位: MD 0.9, SE 0.3261, 95%CI(0.26, 1.54)	
Hough,2012	RCT (crossover design)	single center in Australia	30	早産児 32 週以下、750g 以上 (IMV : 27.4±1.9W、RR : 32±0.0W)	IMV (6 例) CPAP (24 例)	介入 : 腹臥位 コントロール : 仰臥位	SpO ₂ 、呼吸数	【SpO ₂ 】 腹臥位 vs. 仰臥位: MD 0.46, SE 0.8344, 95%CI(-1.18, 2.10) 【呼吸数】 腹臥位 vs. 仰臥位: MD -7.14, SE 1.188, 95%CI(-9.47, -4.81)	まとめ : CPAP 中の早産児は側臥位で 酸素化改善、呼吸数低下
Hough,2013	RCT (crossover design)	single center in Australia	30	早産児 32 週以下、750g 以上 (IMV : 27.4±1.9W、RR : 32±0.0W)	IMV (24 例) CPAP (6 例)	介入 : 腹臥位 コントロール : 仰臥位	SpO ₂ 、tcPCO ₂	【SpO ₂ 】 腹臥位 vs. 仰臥位: MD 0.96, SE 0.733, 95%CI(-0.48, 2.40) 【PCO ₂ 】 腹臥位 vs. 仰臥位: MD 1.93, SE 2.229, 95%CI(-2.44, 6.30)	まとめ : 体位によって PCO ₂ 、SpO ₂ に変化なし
Mendoza,1991	RCT (crossover design)	single center in US	33	新生児慢性肺疾患の早産児 (在胎 23-33 週)	IMV 管理	介入 : 腹臥位 コントロール : 仰臥位	SpO ₂ 、TV	【SpO ₂ 】 腹臥位 vs. 仰臥位: MD 2, SE 0.621, 95%CI(0.78, 3.22) 【TV】 腹臥位 vs. 仰臥位: MD -0.2, SE 0.384, 95%CI(-0.95, 0.55)	まとめ : 腹臥位管理で SpO ₂ 高値

Mizuno,1995	RCT (crossover design)	single center in Japan	6	新生児慢性肺疾患の早産児・極 低出生体重児 {中央値 722.7 g (540-994g)、在胎 24.9 週 (23.9-26.0 週)}	IMV 管 理	介入： 腹臥位 コントロ ール： 仰臥位	SpO ₂ 、TV、 tcPCO ₂	【SpO ₂ 】腹臥位 vs. 仰臥位: MD 2.4, SE 0.458, 95%CI(1.50, 3.30) 【PCO ₂ 】腹臥位 vs. 仰臥位: MD -3.7, SE 2.908, 95%CI(-9.40, -2.00) 【TV】腹臥位 vs. 仰臥位: MD 1.9, SE 0.566, 95%CI(-1.66, 2.46)	まとめ：腹臥位で SpO ₂ 高 値、呼吸機能改善
Mizuno,1999	RCT (crossover design)	single center in Japan	7	新生児慢性肺疾患の早産児。中 央値 26.6 週 (25.3-27.7 週)	IMV 管 理	介入： 腹臥位 コントロ ール： 仰臥位	SpO ₂ 、TV、 tcPCO ₂	【SpO ₂ 】腹臥位 vs. 仰臥位: MD 4.3, SE 0.957, 95%CI(2.42, 6.18) 【PCO ₂ 】腹臥位 vs. 仰臥位: MD -4.4, SE 1.967, 95%CI(-8.26, -0.54) 【TV】腹臥位 vs. 仰臥位: MD 0.4, SE 1.05, 95%CI(-1.66, 2.46)	まとめ：腹臥位で SpO ₂ 高 値、PCO ₂ 低値

既存の SR の結果

既存の SR の 19 論文中 Abstract のみ取得可能または PICOT に合致しない 7 論文を除外し 12 論文で検討した。除外した 7 論文のデータ中 1 個は検討のアウトカム(PCO₂, TV)に使用されていたが結果はほぼ変わらなかった。

今回の Update 追加論文に関して

既存のシステマティックレビューは 2003 年のシステマティックレビューを 2006 年、2013 年、2016 年にアップデートしたものであった。今回は 2016 年以降の RCT を検索対象とした。

Update のための文献検索式

```
((("infant, newborn"[MeSH Terms] OR "newborn"[All Fields] OR "neonate"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields] OR "premature"[All Fields] OR "low birth weight"[All Fields] OR "VLBW"[All Fields] OR "LBW"[All Fields] OR "infan*" [All Fields] OR "neonat*" [All Fields] AND (y_10[Filter])) AND ("Prone Position"[MeSH Terms] OR "Patient Positioning"[MeSH Terms] OR "supine" [Text Word] OR "body position" [Text Word])) AND ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract]) AND (2016:2022[pdat]))
```

274 論文

検索データベース

Pubmed-MEDLINE

検索期間・検索日

検索期間：2016 年～2022 年、検索日：2022.10.19

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

【Pubmed-MEDLINE】

検索式ヒット数：274 論文

1 次スクリーニング結果：重複論文 3、title・abstract スクリーニング 266 論文除外

2 次スクリーニング結果：5 論文 full text レビュー

最終結果：1 論文

【CINAHL】

検索式ヒット数：79 論文

1 次スクリーニング結果：重複論文 0、title・abstract スクリーニング 78 論文除外

1 論文は既に採用した論文であり 2 次スクリーニングなし

対象研究のまとめ

Çakıcı, 2020	
研究デザイン	RCT (Crossover design)
セッティング	single center in Turkey (tertiary NICU)
対象人数	20
対象者	NCPAP 管理中の早産児（在胎 28～36 週）
介入/コントロール	介入：腹臥位、コントロール：仰臥位、右側臥位
アウトカム毎の結果	【SpO₂】 腹臥位 vs. 仰臥位： MD -0.09, SE 0.27, 95%CI(-0.62, 0.44) 腹臥位 vs. 右側臥位： MD 0.62, SE 0.332, 95%CI(-0.03, 1.27) 腹臥位 vs. 左側臥位： MD 0.2, SE 0.326, 95%CI(-0.44, 0.84)
まとめ/注釈	呼吸循環パラメータ：（脈拍数、呼吸数、SpO₂）に改善なし comfortable score は腹臥位管理有意に上昇 【Limitation】23 時から翌 6 時の夜間帯だが環境刺激に対する制御が困難

除外した 4 論文について

論文	除外理由
Ballout, 2017	呼吸器管理中ではなく自発呼吸の早産児が対象の Cochrane review であること、採用論文が古くアップデートにはならない点
Hough, 2016	腹臥位と他の体位の比較ではなく、体位変換自体の有用性を述べたものであり PICO と不一致
Khatony, 2019	体位ごとの胃残量をみた論文であり、PICO と不一致。
Zhone, 2018	Risk of Bias は中等度リスクであるが、中国語論文のみで英語論文文化されていないこと。 翻訳ソフトによる解釈に頼ることになるため除外。

[illegible]

【ROB (PCO₂)】

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall				
1	Crane,1990	Prone	Supine	CO2	1	●	●	●	●	●	●	●	Low risk		
2	Mizuno,1995	Prone	Supine	CO2	1	●	●	●	●	●	●	●	Some concerns		
3	Mizuno,1999	Prone	Supine	CO2	1	●	●	●	●	●	●	●	High risk		
4	Gouna,2013	Prone	Supine	CO2	1	●	●	●	●	●	●	●			
5	Hough,2013	Supine	Prone	CO2	1	●	●	●	●	●	●	●	D1	Randomisation process	
													D2	Deviations from the intended interventions	
													D3	Missing outcome data	
													D4	Measurement of the outcome	
													D5	Selection of the reported result	

【ROB (呼吸数)】

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall				
1	Hough,2012	Prone	Supine	RR	1	●	●	●	●	●	●	●	Low risk		
2	Brunherotti,2013	Prone	Supine	RR	1	●	●	●	●	●	●	●	Some concerns		
3	Çakici,2020	Prone	Supine	RR	1	●	●	●	●	●	●	●	High risk		
													D1	Randomisation process	
													D2	Deviations from the intended interventions	
													D3	Missing outcome data	
													D4	Measurement of the outcome	
													D5	Selection of the reported result	

【ROB (Tidal Volume)】

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall				
1	Mendoza,1991	Prone	Supine	Tidal Volume	1	●	●	●	●	●	●	●	Low risk		
2	Mizuno,1995	Prone	Supine	Tidal Volume	1	●	●	●	●	●	●	●	Some concerns		
3	Mizuno,1999	Prone	Supine	Tidal Volume	1	●	●	●	●	●	●	●	High risk		
4	Gouna,2013	Prone	Supine	Tidal Volume	1	●	●	●	●	●	●	●			
													D1	Randomisation process	
													D2	Deviations from the intended interventions	
													D3	Missing outcome data	
													D4	Measurement of the outcome	
													D5	Selection of the reported result	

【ROB (SpO₂) Prone vs. Lateral or Quarter Prone】

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall				
1	Bjornson,1992	Prone	Lateral	SpO ₂	1	●	●	●	●	●	●	●	Low risk		
2	Brunherotti,2013	Prone	Lateral	SpO ₂	1	●	●	●	●	●	●	●	Some concerns		
3	Gouna,2013	Prone	Lateral	SpO ₂	1	●	●	●	●	●	●	●	High risk		
4	Çakıcı,2020	Prone	Lateral	SpO ₂	1	●	●	●	●	●	●	●			
5	Hough,2012	Prone	Quarter Prone	SpO ₂	1	●	●	●	●	●	●	●	D1	Randomisation process	
6	Hough,2013	Prone	Quarter Prone	SpO ₂	1	●	●	●	●	●	●	●	D2	Deviations from the intended interventions	
													D3	Missing outcome data	
													D4	Measurement of the outcome	
													D5	Selection of the reported result	

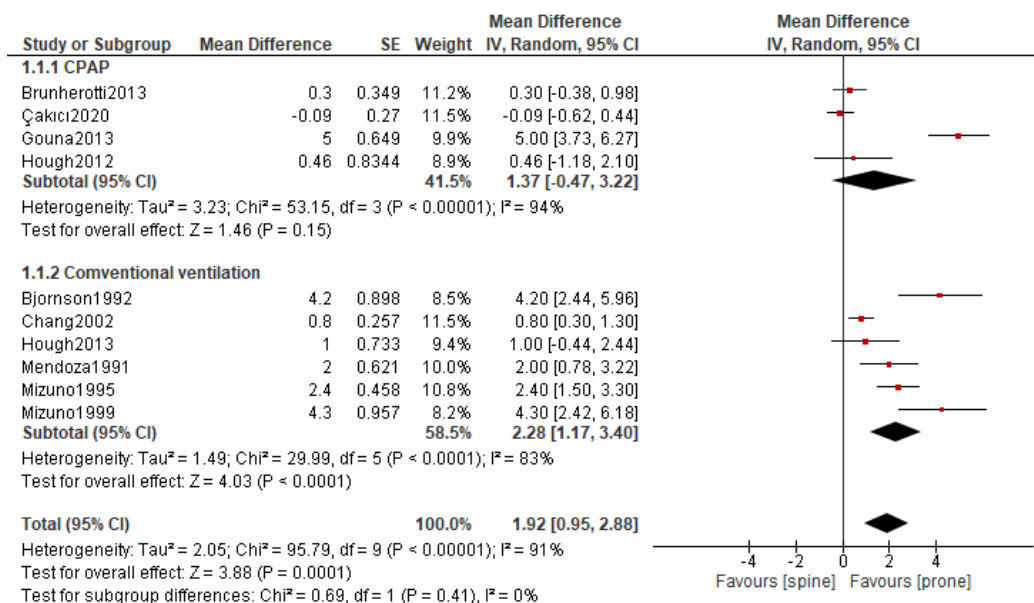
結果のまとめ

腹臥位 vs 仰臥位

アウトカム 1 : SpO₂

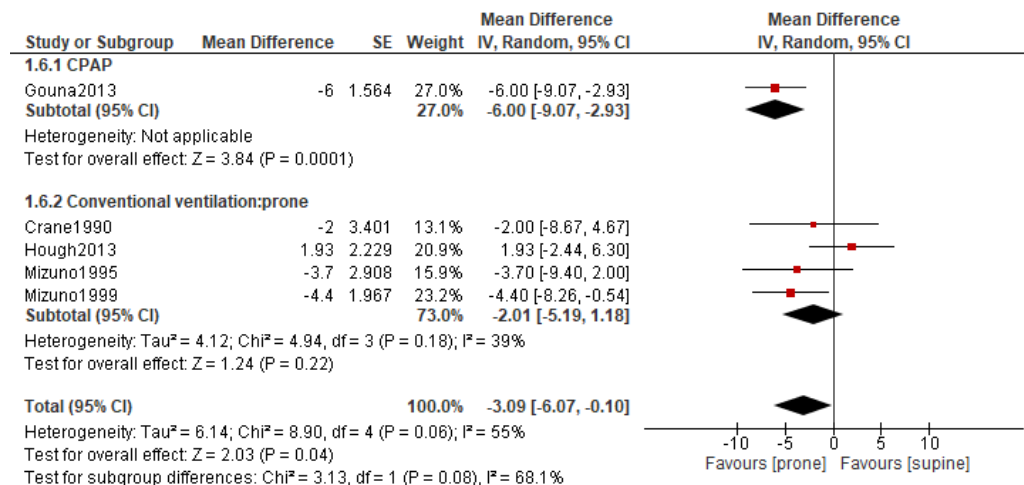
CPAP 腹臥位で SpO₂ 1.4%高いかもしれない。少なくとも仰臥位より十分低いことはない。

CV 腹臥位で SpO₂ 2.3%高い。

アウトカム 2 : PCO₂

CPAP 腹臥位で PCO₂ 6mmHg 低い。ただし論文は1つ。

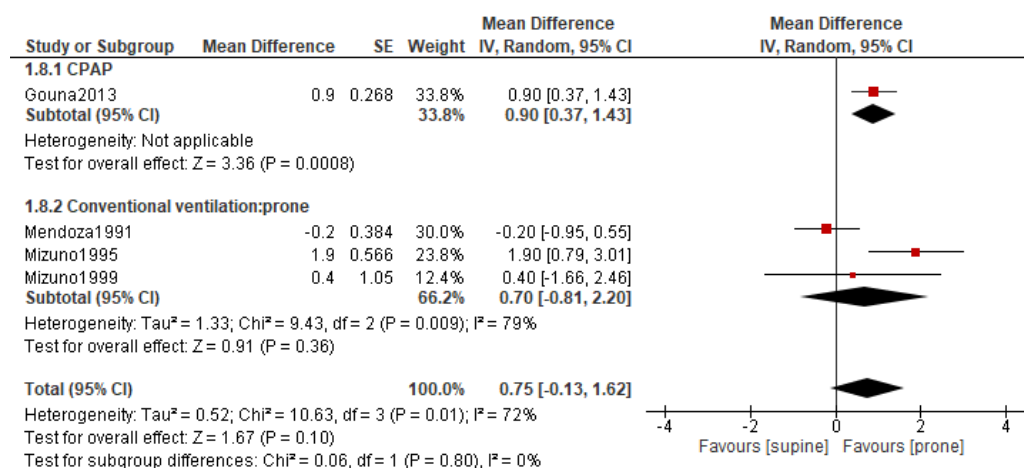
CV 腹臥位で PCO₂ 2mmHg 低いかもしれない。仰臥位より十分高いことはない。



アウトカム 3 : Tidal Volume

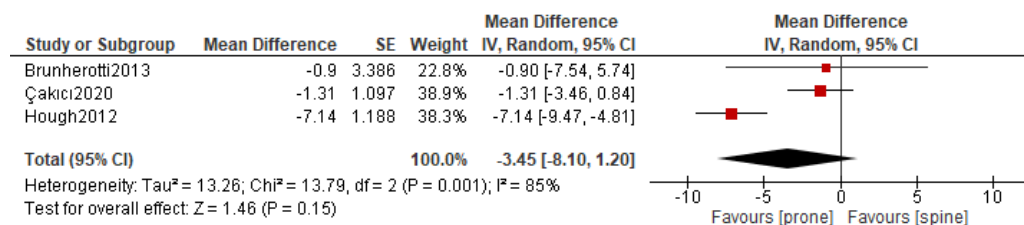
CPAP 腹臥位で TV 0.9ml/kg 多い。ただし論文は 1 つ。

CV 腹臥位で TV は差がない。



アウトカム 4 : 呼吸数(CPAP のみ)

CPAP 腹臥位で呼吸数が 3.5 回/分 少ないかもしれない。少なくとも仰臥位より十分多くはない。

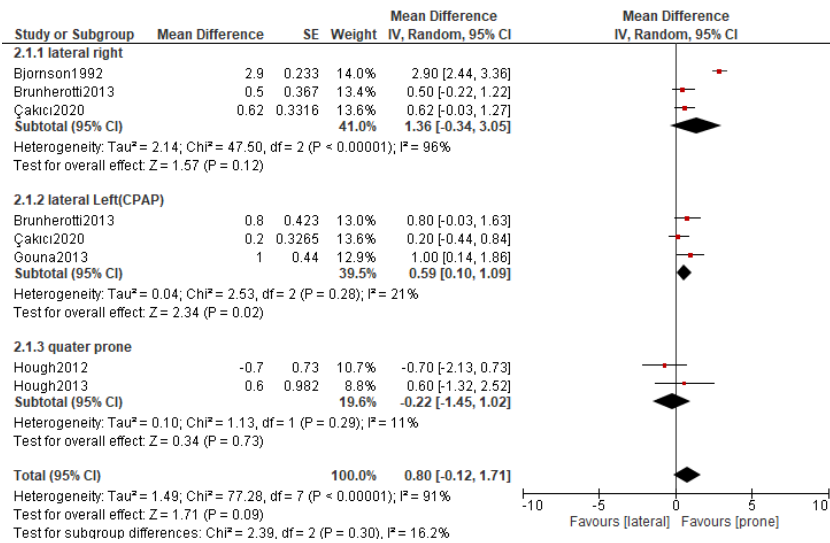


腹臥位 vs 側臥位

アウトカム 1 : SpO₂ 該当研究が少ないので、CV と CPAP は一緒になっている。

腹臥位は右側臥位と比べて SpO₂ 1.4%高いかもしれない。少なくとも十分低いことはない。

CPAP で腹臥位は左側臥位と比べて SpO₂ 0.6%高い。斜め体位とは差なし。



GRADE EP table

Preterm infants in mechanical ventilation における supine と比較した prone

文献:

Certainty assessment							Summary of findings				
参加者 (研究) フォローアップ	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	出版バイアス	Overall certainty of evidence	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果	
							あり supine	あり prone		リスク supine	リスク差 prone

新しいアウトカム SpO₂

348 (10 RCT)	非常に深刻	非常に深刻	深刻でない	深刻でない	なし	⊕○○○ 非常に低	174	174	-	平均値 新しいアウトカム SpO ₂ 範囲から 89.7 97.1 %	MD 1.92 % より高 (0.95 より高 to 2.88 より高)

新しいアウトカム CO₂

140 (5 RCT)	非常に深刻	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低	70	70	-	平均値 新しいアウトカム CO ₂ だった 40.45 57 mmHg	MD 3.09 mmHg より低 (6.07 より低 to 0.1 より低)

新しいアウトカム TV

116 (4 RCT)	非常に深刻	深刻	深刻でない	深刻	なし	⊕○○○ 非常に低	58	58	-	平均値 新しいアウトカム TV だった 4.8 6.6 ml/kg	MD 0.75 ml/kg より高 (0.13 より低 to 1.62 より高)

新しいアウトカム RR

120 (3 RCT)	深刻	非常に深刻	深刻でない	深刻	なし	⊕○○○ 非常に低	60	60	-	平均値 新しいアウトカム RR だった 39.3 67.02 回/分	MD 3.45 回/分 より低 (8.1 より低 to 1.2 より高)

CI: 信頼区間; MD: 平均差

Preterm infants in mechanical ventilation における **lateral** と比較した **prone**

文献:

Certainty assessment							Summary of findings				
参加者 (研究) フォローアップ	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	出版バイアス	Overall certainty of evidence	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果	
							あり lateral	あり prone		リスク lateral	リスク差 prone
SpO2											
286 (6 RCT)	深刻	非常に深刻	深刻でない	深刻	なし	⊕○○○ 非常に低	143	143	-	平均値 spO2 だった 89.7 97.3 %	MD 0.8 % より 高 (0.12 より低 to 1.71 より高)

CI: 信頼区間; MD: 平均差

今回の推奨の再掲

呼吸管理を要する在胎 37 週未満の早産児に対して、児の状態や施設の体制・方針を踏まえた上で、呼吸状態安定化のためにモニタリング下で腹臥位を取り入れることを検討してもよい。

＊本推奨は医療機関で適切なモニタリングを行っていることを前提としている。医療機器もしくは医療者によるモニタリング等、注意深い観察のない状況での腹臥位管理は勧められない。

ただし、超早産児の急性期の腹臥位管理の短期呼吸予後や患者予後における有効性及び安全性に関しては明らかではない。

エビデンスから推奨へ**推奨へと至った考え方**

在胎 37 週未満の早産児における持続的陽圧換気中および侵襲的呼吸管理中の腹臥位管理は仰臥位での管理に比較して SpO₂ はわずかに上昇、TV は上昇傾向を示し、PCO₂ に関しては低下傾向を示した。腹臥位管理が呼吸管理に有利に働く可能性を示唆している。

しかし、新生児慢性肺疾患の予防効果については報告されたエビデンスがなく、評価できない。

また、有害事象を示すエビデンスを示した論文はない。

腹臥位は、コストがかからないため、すでに本邦の NICU では導入されていると思われる。

呼吸管理のパラメータ以外の予後を見るデータはなかった。研究計画としては困難であるためと思われる。

Knowledge gap

- ・腹臥位管理中のパラメータ変化についての検討のみであった。
- ・腹臥位管理は他の体位と並行して行われるため、単独の体位群を比較した研究論文はない。
- ・腹臥位管理を取り入れることで新生児慢性肺疾患を含めた長期予後を検討した研究論文は見つからなかった。

・在胎 20 週台前半の超早産児の超急性期（出生 72 時間以内）における腹臥位管理の施設間差について検討した論文は見つからなかった。

参考文献リスト

- ・ Aly H 2008: Aly H, Badawy M, El-Kholy A, Nabil R, Mohamed A.; Randomized, controlled trial on tracheal colonization of ventilated infants: can gravity prevent ventilator-associated pneumonia? *Pediatrics*. 2008 122(4): 770-4.
- ・ Aly H 2015: Aly H, Soliman RM, El-Dib M, Said RN, Abdellatif MA, Sibaii H, et al. Does positioning affect tracheal aspiration of gastric content in ventilated infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 60(3): 327-31.
- ・ Antunes LC 2003: Antunes LC, Rugolo LM, Crocci AJ. [Effect of preterm infant position on weaning from mechanical ventilation]. *J Pediatr (Rio J)*. 2003 79(3): 239-44.
- ・ Ballout RA 2017: Ballout RA, Foster JP, Kahale LA, Badr L. Body positioning for spontaneously breathing preterm infants with apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 1(1): Cd004951.
- ・ Bjornson KF 1992: Bjornson KF, Deitz JC, Blackburn S, Billingsley F, Garcia J, Hays R. The Effect of Body Position on the Oxygen Saturation of Ventilated Preterm Infants. *Pediatric Physical Therapy*. 1992 4(3): 109-115.
- ・ Bozynski ME 1988: Bozynski ME, Naglie RA, Nicks JJ, Burpee B, Johnson RV. Lateral positioning of the stable ventilated very-low-birth-weight infant. Effect on transcutaneous oxygen and carbon dioxide. *Am J Dis Child*. 1988 142(2): 200-2.
- ・ Brunherotti MA 2014: Brunherotti MA, Martinez EZ, Martinez FE. Effect of body position on preterm newborns receiving continuous positive airway pressure. *Acta Paediatr*. 2014 103(3): e101-5.
- ・ Chang YJ 2002: Chang YJ, Cranston A, Dowling D, Lin CH. Decreased activity and oxygen desaturation in prone ventilated preterm infants during the first postnatal week. *Heart & Lung* 2002 31(1): 34-42.
- ・ Crane LD 1990: Crane LD, Snyder JE, Knight P, Philips JB, Cassady G. Effects of position changes on transcutaneous carbon dioxide tension in neonates with respiratory distress. *J Perinatol*. 1990 10(1): 35-7.
- ・ Çakıcı M 2020: Çakıcı M, Mutlu B. Effect of Body Position on Cardiorespiratory Stabilization and Comfort in Preterm Infants on Continuous Positive Airway Pressure. *J Pediatr Nurs*. 2020 54: e1-e8.
- ・ Fox MD 1990: Fox MD, Molesky MG. The effects of prone and supine positioning on arterial oxygen pressure. *Neonatal Netw*. 1990 8(4): 25-9.
- ・ Gouna G 2013: Gouna G, Rakza T, Kuissi E, Pennaforte T, Mur S, Storme L. Positioning effects on lung function and breathing pattern in premature newborns. *J Pediatr*. 2013 162(6): 1133-7.

- Heaf DP 1983: Heaf DP, Helms P, Gordon I, Turner HM. Postural effects on gas exchange in infants. *N Engl J Med*. 1983 308(25): 1505-8.
- Hough J 2016: Hough J, Trojman A, Schibler A. Effect of time and body position on ventilation in premature infants. *Pediatr Res*. 2016 80(4): 499-504.
- Hough JL 2012: Hough JL, Johnston L, Brauer SG, Woodgate PG, Pham TM, Schibler A. Effect of body position on ventilation distribution in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 13(4): 446-51.
- Hough JL 2013: Hough JL, Johnston L, Brauer S, Woodgate P, Schibler A. Effect of body position on ventilation distribution in ventilated preterm infants. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 14(2): 171-7.
- Jalali SZ 2012: Jalali SZ, Mojtabaei SH, Heidarzadeh A, Aghamahdi F. The Influence of Lateral and Supine Position on Bacterial Colonization of Endotracheal Tube in Neonates Admitted to Neonatal Intensive Care Unit. 2012 22 (4): 499-504.
- Khatony A 2019: Khatony A, Abdi A, Karimi B, Aghaei A, Brojeni HS. The effects of position on gastric residual volume of premature infants in NICU. *Ital J Pediatr*. 2019 45(1): 6.
-
- Mendoza JC 1991: Mendoza JC, Roberts JL, Cook LN. Postural effects on pulmonary function and heart rate of preterm infants with lung disease. *J Pediatr*. 1991 118(3): 445-448.
- Mizuno K 1995: Mizuno K, Itabashi K, Okuyama K. Effect of body position on the blood gases and ventilation volume of infants with chronic lung disease before and after feeding. *Am J Perinatol*. 1995 12(4): 275-7.
- Mizuno K 1999: Mizuno K, Aizawa M. Effects of body position on blood gases and lung mechanics of infants with chronic lung disease during tube feeding. *Pediatr Int*. 1999 41(6): 609-614.
- Rivas-Fernandez M 2016: Rivas-Fernandez M, Roqué IFM, Díez-Izquierdo A, Escibano J, Balaguer A. Infant position in neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 11(11): Cd003668.
- Schlessel JS 1993: Schlessel JS, Rappa HA, Lesser M, Harper RG. Pulmonary mechanics and gas exchange: effect of lateral positioning during recovery from respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1993 15(1): 36-40.
- Wu J 2020: Wu J, Zhai J, Jiang H, Sun Y, Jin B, Zhang Y, et al. Effect of change of mechanical ventilation position on the treatment of neonatal respiratory failure. *Cell Biochem Biophys*. 2015 72(3): 845-9.
- Zhong QH 2018: Zhong QH, Duan J, Zhang CY, Feng YL, Qi ZY, He XY, et al. [Effect of prone positioning on respiratory function in very preterm infants undergoing mechanical ventilation]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2018 20(8): 608-12.