



JEBNeo

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

Clinical Practice Guidelines for Prevention
and Treatment of Chronic Lung Disease of
Preterm Infants by JEBNeo

2025 年__月__日

第 1.0 版

日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会 科学的根拠に基づく新生児医療グループ
Japan Evidence-Based Neonatology (JEBNeo)

タイトルページ

タイトル

JEBNeo 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

Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants by Japan Evidence-Based Neonatology (JEBNeo)

作成主体（学会名等）

日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会 科学的根拠に基づく新生児医療診療グループ (JEBNeo)

Japan Evidence-Based Neonatology (JEBNeo) of the Committee for Standardization of Medicine of the Japan Society for Neonatal Health and Development

版・発行年月日

第 1.0 版 発行日未定

本ガイドラインの引用方法

JEBNeo 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. 第 1.0 版. 2025 年. 新生児成育医学会 医療の標準化委員会 Japan Evidence-Based Neonatology (JEBNeo).

Japan Evidence-Based Neonatology (JEBNeo). JEBNeo Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. Ver 1.0 2025.

Contents

タイトルページ	1
タイトル	1
作成主体（学会名等）	1
版・発行年月日	1
本ガイドラインの引用方法	1
前付	4
推奨の強さとエビデンスの確実性の程度の評価	4
ガイドラインサマリー	4
診療アルゴリズム（CLD 予防・治療と関連因子）	14
用語・略語一覧	15
（Ⅰ）作成組織・作成方針	16
1. 作成組織	16
2. 作成経過	17
（Ⅱ）スコープ	19
1. 疾患トピックの基本的特徴	19
2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	20
3. システマティックレビューに関する事項	20
4. 推奨決定から公開に向けた最終調整，導入方針まで	21
（Ⅲ）推奨と CoSTR(科学的根拠と治療勧告コンセンサス)のまとめ	23
CQ201 EvUp：容量目標型換気	23
CQ202-2 EvUp：患者同調式間欠的陽圧換気	25
CQ203 EvUp：High PEEP	26
CQ204-1 EvUp：初期 HFO 管理	27
CQ205-1 EvUp：神経調節補助換気（NAVA）	28
CQ206-1 EvUp：初期治療としての非侵襲的呼吸管理法	30
CQ206-2 EvUp：抜管後の非侵襲的呼吸管理法	34
CQ207 EvUp：FiO ₂ 自動調節	38
CQ501 EvUp：ブデソニド&サーファクタント気管内投与	40

CQ502-1 EvUp : ステロイドの早期投与	41
CQ502-2 EvUp : ステロイドの後期投与	43
CQ502-3 EvUp : ステロイド吸入.....	44
CQ505-1 EvUp : 鎮静（オピオイド）	45
CQ506-1 EvUp : 早期一酸化窒素吸入療法	47
CQ507 Full SR : 慢性期一酸化窒素吸入療法	48
CQ508 EvUp : マクロライド系抗菌薬	50
CQ510-1 Full SR : シルデナフィルの予防投与	51
CQ701 Full SR : 高二酸化炭素血症目標戦略	52
CQ702-1 EvUp : 急性期の目標 SpO2 (High vs. Low).....	54
CQ703 EvUp : 水分制限	55
CQ704 EvUp : 腹臥位管理	56
(Ⅳ) 公開後の取り組み.....	58
1. 公開後の組織体制	58
2. 導入	58
3. 普及・活用・効果の評価	58
4 改訂	59
(Ⅴ) 付録.....	59
1. 参考資料	59
2. 作業資料	66
参考文献.....	67

前付

推奨の強さとエビデンスの確実性の程度の評価

各推奨には、推奨の強さ・エビデンスの確実性の程度は、以下の表のとおり、それぞれ 2 段階、4 段階で評価している。

推奨の強さ	エビデンスの確実性
強い	高い
弱い	中程度
	低い
	とても低い

注釈：Minds では、エビデンスの確実性の程度は強弱で表現されているが、推奨の強さと区別し、国際的な GRADE との対応も考慮して、本ガイドラインでは、高低で表現する。

ガイドラインサマリー

以下に、検討された 21 個の臨床的疑問（CQ：Clinical Questions）の内容と推奨を表としてまとめる。表中の背景青色の 10 個の CQ は 0.5 版で既に検討されていた CQ で、背景オレンジの 11 個の CQ が今回新たに検討された CQ である。それぞれの推奨に関に関する科学的根拠や推奨に至った経過の詳細は、科学的根拠と治療勧告コンセンサス（CoSTR: Consensus on Science and Treatment Recommendations）として CQ 毎に別にまとめてあり、そちらを参照されたい。本文書には、「(III) 推奨」の章に、CoSTR summary としてまとめを記載している。なお、多くの CQ は、既存の SR を使用してエビデンスアップデート（EvUp: Evidence Update）を行ったものであり、一部は最初から系統的レビュー（Full SR: Full Systematic Review）を行ったものである。CQ 番号は、今後の改訂で、本ガイドラインで検討されていく予定の CQ も含めて番号が順番に割り当てられており、今回のガイドラインの CQ としては、番号がとびとびになっているものがある。

今回のガイドラインで検討した CQ と推奨

CQ201 EvUp: 容量目標型換気	
タイトル	容量目標型換気（Volume Targeted Ventilation: VTV）による新生児慢性肺疾患の予防について
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 からの死亡退院や新生児慢性肺疾患などの合併症を減少させるか？

推奨	新生児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圧制御型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
著者	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
CQ202-2 EvUp: 患者同調式間欠的陽圧換気	
タイトル	患者同調式間欠的陽圧換気による新生児慢性肺疾患の予防について
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 週までのすべての児に対して、ACV や SIMV+PS は SIMV と比較して、NICU からの死亡退院や新生児慢性肺疾患（CLD）などの合併症を減少させるか？
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、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）。
著者	神原正宜*、上野大蔵、臼田東平、坂本晴子、田中広輔、仲井あや
CQ203 EvUp: High PEEP	
タイトル	早産児に対する人工呼吸管理における high PEEP の有効性について
CQ	間欠的強制換気（IMV）管理を行っている早産児において、高い PEEP（7 cmH ₂ O 以上）を用いることは、通常使用されている PEEP（4-6 cmH ₂ O）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？

推奨	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）
著者	木下眞里*、川田孝平、瑞木匡、上原陽治
CQ204-1 EvUp: 初期 HFO 管理	
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 (HFOV) versus Conventional Ventilation (CV) for acute pulmonary dysfunction in preterm infants
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、新生児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、未熟児網膜症など）の発症を減少させるか？
推奨	新生児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。 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、低いエビデンスの確実性）
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
CQ205-1 EvUp: 神経調節補助換気（Neurally adjusted ventilatory assist : NAVA）	
タイトル	早産児に対する Neurally adjusted ventilatory assist（NAVA）による人工呼吸管理
CQ	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管理を行うことと比べて、新生児慢性肺疾患（CLD）などの合併症の発症を減少させるか？
推奨	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、他の同調式の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）

著者	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
CQ206-1 EvUp: 初期治療としての非侵襲的呼吸管理法	
タイトル	早産児に対する、非侵襲的呼吸管理 (HFNC、NCPAP、Bi-level CPAP、NIPPV、NIV-NAVA)
CQ	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 (NCPAP) 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) 2. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) (同期 or 非同期) 3. Bi-level CPAP 4. NIV-NAVA
推奨	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 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、NCPAP、Bi-level CPAP、NIV-NAVA 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。
著者	岩見裕子、小久保雅代*、猪俣慶*、鵜田雅俊、南谷曜平*
CQ206-2: 抜管後の非侵襲的呼吸管理法	
タイトル	早産児に対する、抜管後の非侵襲的呼吸管理 (HFNC、NCPAP、Bi-level CPAP、NIPPV、NIV-NAVA)
CQ	抜管後、非侵襲的呼吸管理が必要な早産児に対して、以下のものは、通常の Nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) 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) 2. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) (同期 or 非同期) 3. Bi-level CPAP 4. NIV-NAVA
推奨	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 または 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、患者や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選択することを否定するものではない。
著者	岩見裕子*、鵜田雅俊*、猪俣慶、小久保雅代、南谷曜平*
CQ207 EvUp: FiO2 自動調節	

タイトル	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
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？
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。 ただし、予後に関するデータを含む大規模 RCT が現在進行中であるため、自動酸素調節システムに関する評価はこれらの結果によって変更される可能性がある。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）
著者	田中広輔*、北岡寛己、久世崇史、穴戸将人、仲井あや
CQ501 EvUp: ブデソニド&サーファクタント気管内投与	
タイトル	新生児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
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 時間以内にコルチコステロイドとサーファクタント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、新生児慢性肺疾患などの合併症の発症を減少させるか？
推奨	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新生児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）
著者	南谷曜平*、須賀健一、渡辺哲、小川亮、関純子
CQ502-1 EvUp: ステロイドの早期投与	
タイトル	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
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？

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、新生児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）
著者	荒木亮佑*、甲斐明彦、神澤孝洋、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
CQ502-2 EvUp: ステロイドの後期投与	
タイトル	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
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？
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）
著者	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
CQ502-3 EvUp: ステロイド吸入	
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
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新生児慢性肺疾患に伴う予後が改善するか。
推奨	在胎 32 週未満の早産児もしくは極低出生体重児に対して、生後 14 日以内に吸入ステロイド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。 しかし、有効な投与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）
著者	西大介*、荒木亮佑、甲斐明彦、神澤孝洋、鈴江真史、小泉正人、坂井拓朗、篠原健、須賀健一、星野雄介、本田勝亮
CQ505-1 EvUp: 鎮静（オピオイド）	

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の投与の有効性
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・新生児慢性肺疾患などの合併症の発症頻度を減少させるか？
推奨	人工呼吸管理を要する在胎 32 週未満の早産児に対して、新生児慢性肺疾患・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）
著者	生田泰久*、小澤未緒、佐藤尚、柴田優花、西村裕
CQ506-1 EvUp: 早期一酸化窒素吸入療法	
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
CQ	早産児(在胎 35 週未満で出生)に対して生後 28 日以内に一酸化窒素吸入 (iNO) 療法を行うことは、iNO なしの管理を行うことと比較して、CLD などの早産児予後を改善するか？
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)
著者	北岡寛己*, 小林亮太
CQ507 Full SR: 慢性期一酸化窒素吸入療法	
タイトル	重症新生児慢性肺疾患や新生児慢性肺疾患に伴う肺高血圧 (CLD-PH) に対する一酸化窒素吸入 (iNO) 療法
CQ	修正 36 週に重症 CLD を発症した児に対して、一酸化窒素吸入 (iNO) 療法を行うことは、iNO 療法を行わないことと比べて、児の死亡や合併症の予後を改善するか？
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。 個々の患児の適応を十分に検討した上で、重症 CLD および CLD-PH の患児に対して iNO 療法を行うことは否定しない。(弱い推奨, 非常に低いエビデンスの確実性)

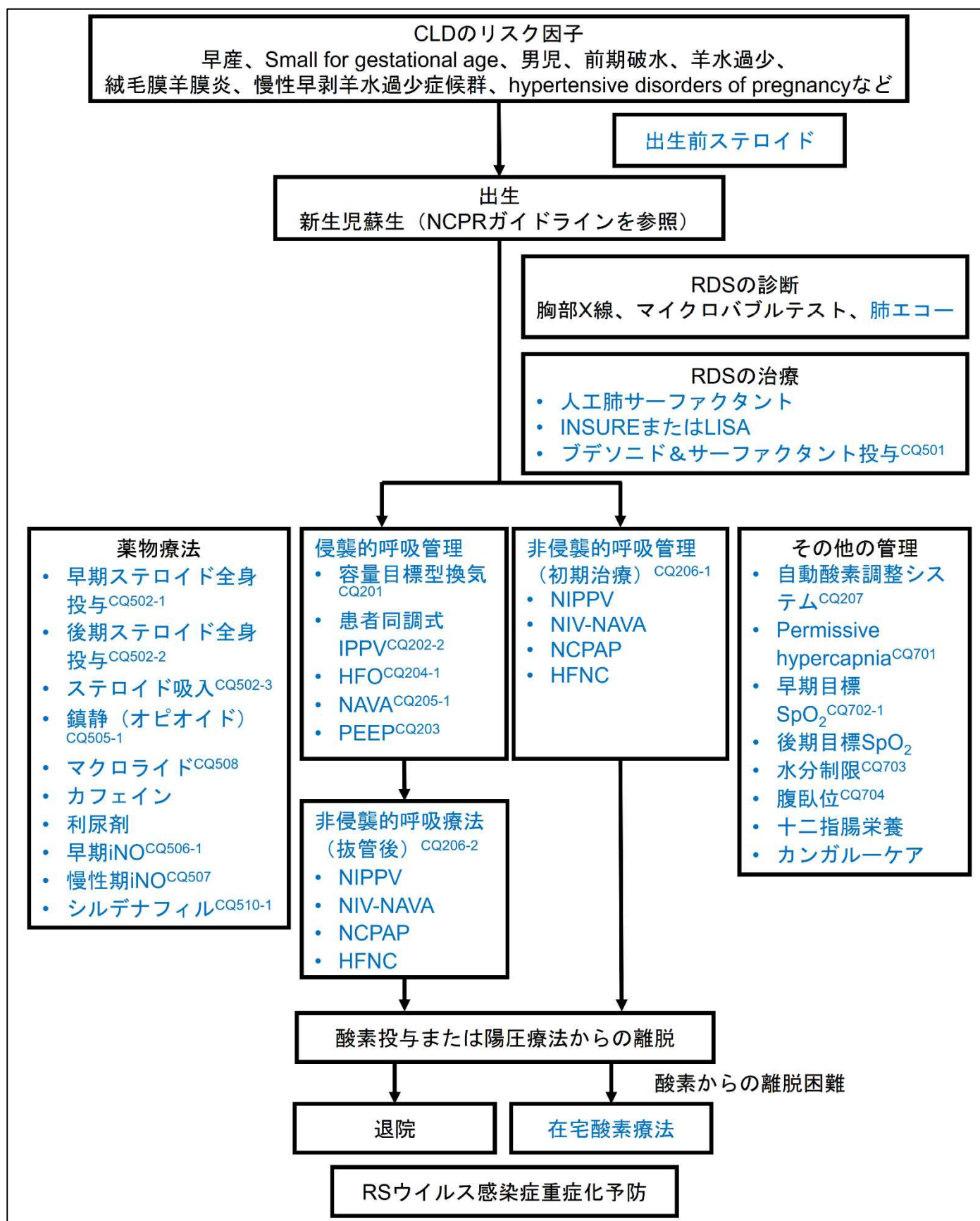
著者	北岡 寛己*、小林 亮太
CQ508 EvUp: マクロライド系抗菌薬	
タイトル	マクロライド系抗菌薬による新生児慢性肺疾患の予防について
CQ	新生児慢性肺疾患のリスクのある早産児に対して、マクロライド系抗菌薬を使用することは使用しない場合と比較して、新生児慢性肺疾患や死亡を減らせるか？
推奨	新生児慢性肺疾患のリスクのある早産児に対して、生後 2 週間以内にマクロライド系抗菌薬を一律には投与しないことを提案する。ただし、ウレアプラズマ陽性である早産児には、生後 2 週間以内のアジスロマイシン投与を検討しても良い。投与する場合は、肥厚性幽門狭窄症の発症に注意する。(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)
著者	福井加奈*、有山雄太、江頭智子、屋良朝太郎、吉田大輔
CQ510-1 Full SR: シルデナフィルの予防投与	
タイトル	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
CQ	在胎 37 週未満で出生し、呼吸管理を要する生後 14 日以内の早産児に対して、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、児の死亡や合併症などの予後を改善するか？
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)
著者	平田克弥*、中張惇子、武岡真美、片山義規、西村裕
CQ701 Full SR: 高二酸化炭素血症目標戦略	
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
CQ	生後 24 時間以内に人工呼吸器を使用する早産児(在胎 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(PaCO_2 approximately 35-45mmHg)を目標とした人工呼吸管理を行うことと比べて、新生児慢性肺疾患(CLD) などの早産児予後を改善するか？
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、非常に低いエビデンスの確実性)。ただし、高二酸化炭素血症を許容する呼吸管理 (permissive hypercapnia) の有効性に関しては現時点では不明であるが、状況に応じて検討してもよい(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)。
著者	小澤悠里*、三宅芙由、諫山哲哉
CQ702-1 EvUp: 急性期の目標 SpO_2 (High vs. Low)	

タイトル	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）
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）
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、一律には SpO2 目標範囲の上限を 90%未満に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（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。
著者	友滝清一*、朝田裕貴、住川拓哉、佐田直基、藤原信、井上みゆき、津野崎絹代、荒堀仁美
CQ703 EvUp: 水分制限	
タイトル	出生後の過剰な水分投与が CLD などの早産児予後に影響を与えるか
CQ	37 週未満の早産児に対して、水分制限を行うことは、行わないことと比較して、児の死亡や合併症などの予後を改善するか？
推奨	新生児慢性肺疾患の予防を目的とした早産児の水管理については、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）
著者	竹田知洋*、上野大蔵、奥野貴士、幸脇正典、藤原信
CQ704 EvUp: 腹臥位管理	
タイトル	呼吸障害のある在胎 37 週未満の早産児に対する腹臥位管理は新生児慢性肺疾患のリスクを軽減するか？
CQ	在胎 37 週未満の早産児で呼吸管理を要する児 に対して、腹臥位管理を行うことは、腹臥位以外の体位による管理を行うことと比較して、児の予後を改善するか？
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)
著者	新井浩和*、七種護、津野崎絹代、荒堀仁美

表中の*印は、責任著者（Corresponding author）

診療アルゴリズム（CLD 予防・治療と関連因子）



今回のガイドラインで扱っている（あるいは扱う予定である）CQは青色で示し、推奨文を出しているCQは右肩に番号を示している。

（原案作成：友滝清一、南谷曜平）

用語・略語一覧

ADOLOPMENT: Adaptation, Adoption, De Novo Development

BPD: bronchopulmonary dysplasia; 気管支肺異形成

CLD: chronic lung disease; 新生児慢性肺疾患

CoE: certainty of evidence; エビデンスの確実性

COI: conflict of interest; 利益相反

CoSTR: Consensus on Science and Treatment Recommendations; 科学的根拠と治療勧告コンセンサス

CQ(s): Clinical Question(s); 臨床的疑問

CV: Conventional Ventilation

EtD table: Evidence-to-Decision table; エビデンスから推奨への表

EvUp: evidence update; エビデンスアップデート

GL: guidelines; ガイドライン

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HFOV: High Frequency Oscillatory Ventilation; 高頻度振動換気法

IVH: intraventricular hemorrhage; 脳室内出血

MA: meta-analysis; メタ解析

NAVA: Neurally Adjusted Ventilatory Assist; 神経調節補助換気

NEC: necrotizing enterocolitis; 壊死性腸炎

PC: Pressure Control; 従圧式

PS: Pressure Support; 圧支持換気

RCT: randomized controlled trial; ランダム化比較試験

RDS: respiratory distress syndrome; 呼吸窮迫症候群

SIMV: Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation; 同期式間欠的強制換気

SR: systematic review; 系統的レビュー

VTV: Volume Targeted Ventilation; 容量目標型換気

(I) 作成組織・作成方針

1. 作成組織

作成主体

日本新生児成育医学会

Japan Society for Neonatal Health and Development

診療ガイドライン統括委員会

日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会 担当委員

The Committee for Standardization of Medicine of the Japan Society for Neonatal Health and Development

(付録に担当委員リスト掲載)

診療ガイドライン作成グループ

日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会 科学的根拠に基づく新生児医療グループ (JEBNeo)

新生児慢性肺疾患診療ガイドライン作成班

The Group for Developing Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants (CLD-GL group) from the Japan Evidence-Based Neonatology (JEBNeo) of the Committee for Standardization of Medicine of the Japan Society for Neonatal Health and Development

(付録にメンバーリスト掲載)

JEBNeo CLD-GL group メンバーは、統括委員会メンバーと、全国の新生児医療関係者から公募され、応募してきた有志の多職種メンバーから構成される。文献検索専門家は JEBNeo から参加を依頼したメンバーから構成される。

システマティックレビューチーム

診療 GL 作成グループと同じ (JEBNeo)

外部評価委員会

今後依頼予定 (2025 年度)

診療ガイドライン作成事務局

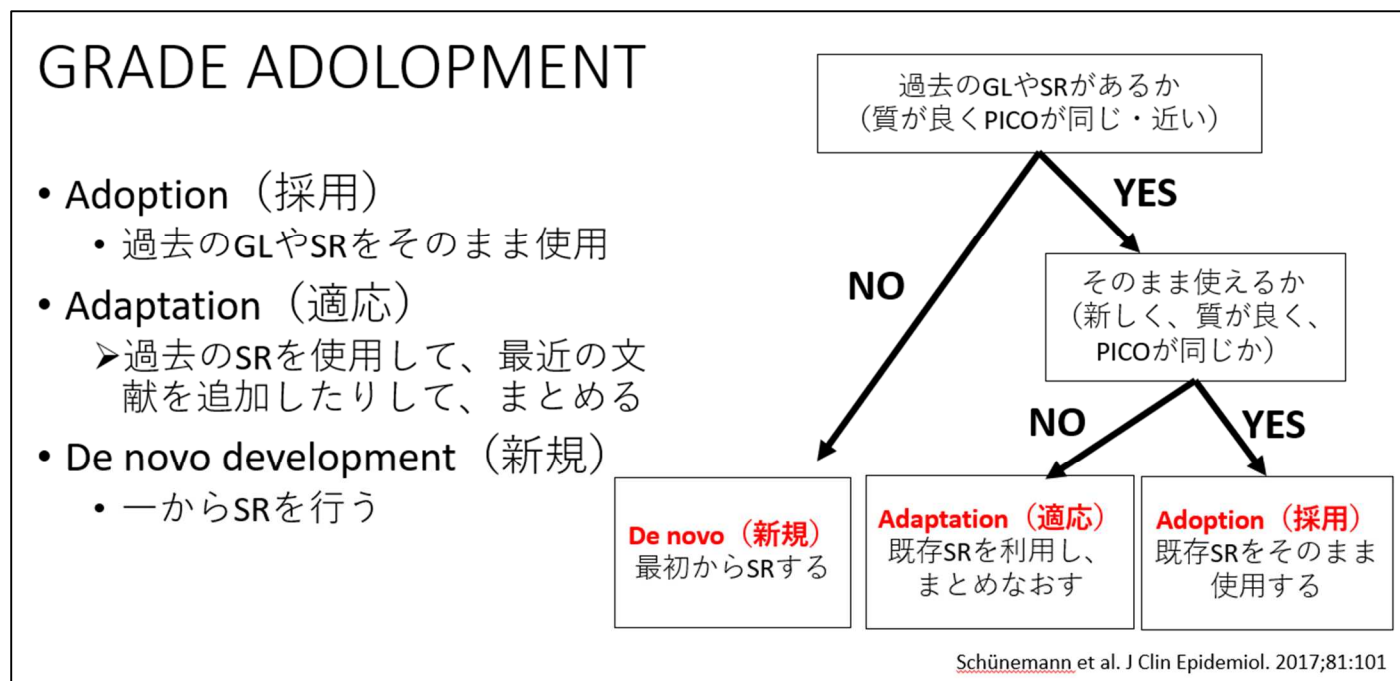
日本新生児成育医学会 事務局

Secretariat of the Japan Society for Neonatal Health and Development

2. 作成経過

2.1. 作成方針

世界標準となっている GRADE による系統的レビューと診療 GL の作成方法¹⁻³と Minds 診療 GL マニュアル ver3.0 2020⁴に従って作成する。特に、GRADE の ADOLOPMENT の手法（下図）を取り入れ、質が良い既存の系統的レビューがある CQ では、最新の対象論文を文献検索し追加で検討したうえで、既存の系統的レビューを使用して推奨を作成する³。



2.2. 使用上の注意

本診療 GL は、早産児の慢性肺疾患の予防・治療における科学的エビデンスに基づいて推奨を作成しているが、医療訴訟などで使用されることは意図していない。多くの臨床的疑問（Clinical Questions: CQs）において、推奨のもととなるエビデンスが乏しく、エビデンスがある場合でも、海外からのデータに基づくものが多く、それらのエビデンスの日本における外的妥当性、また個々の施設や患者に対する外的妥当性は不明なことが多い。診療を行う地域や施設により利用できる物的・人的資源には差があり、対象患者も、様々な背景や病状を有していることから、推奨をそのまま当てはめるのが不適切な場合も多い。本診療 GL の推奨は、平均的な患者における比較的妥当と考えられる診療方法を提示することで、診療の参考にしてもらうことを目的としているのであり、個々の患者の状態や各施設・医療者の事情や方針などに基づく他の診療方針を否定するものではないことに注意が必要である。

2.3. COI

GL 作成メンバーに、本診療 GL 作成に関わる開示すべき COI はない。

2.4. 作成資金

- 日本新生児成育医学会による事務・資金援助。
- 2021-2024 年厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）の分担研究「新生児慢性肺疾患の診療ガイドライン作成」（#21FC1003, #23FC1004）として研究費を受けている。

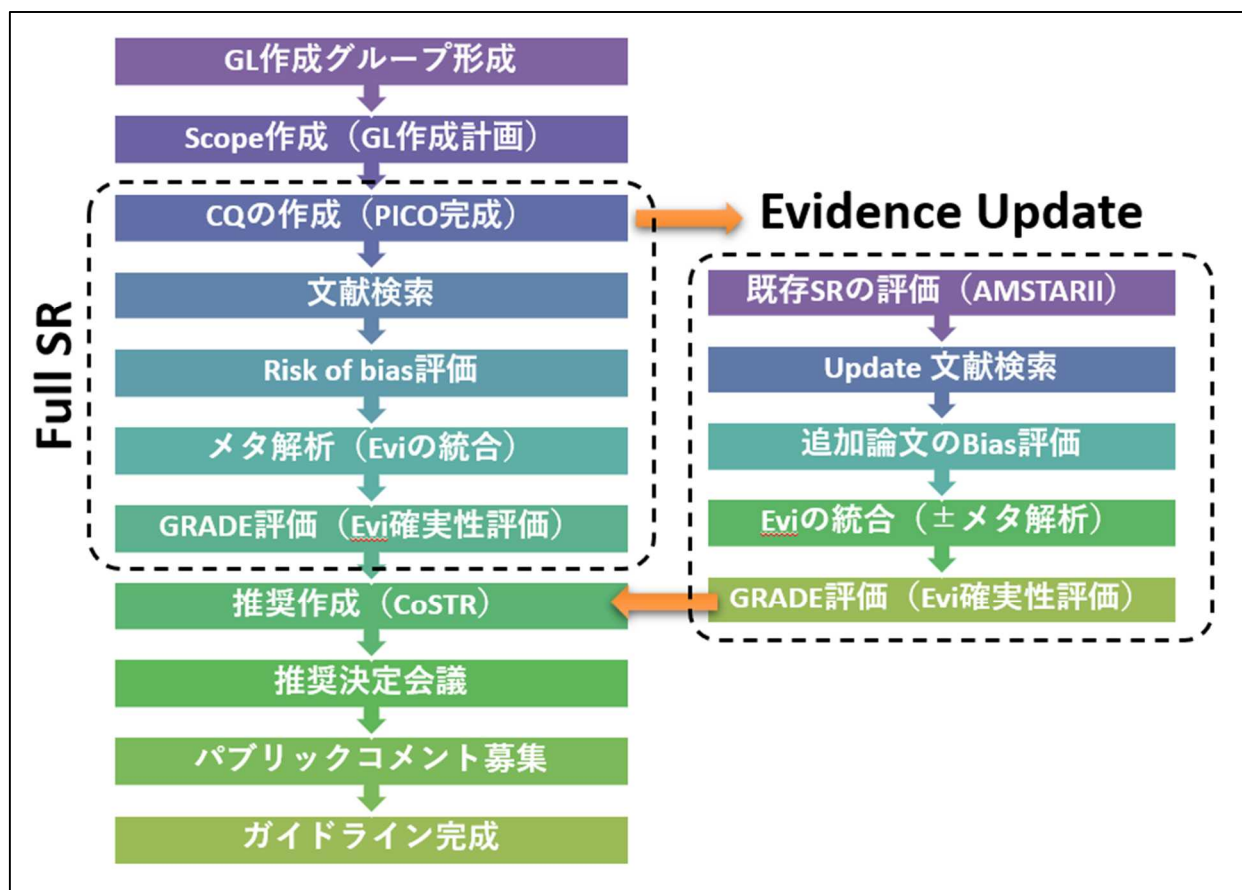
2.5. 組織編成

以下の統括委員会、診療ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチームからなり、それぞれのメンバーリストは付録に掲載している。

- 診療ガイドライン統括委員会：日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会 新生児慢性肺疾患診療ガイドライン作成担当委員
- 診療ガイドライン作成グループ：日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会 科学的根拠に基づく新生児医療診療ガイドライン作成グループ (JEBNeo : Japan Evidence-Based Neonatology)
- システマティックレビューチーム：診療ガイドライン作成グループと同じ (JEBNeo)

2.6. 作成工程

質が良い既存の系統的レビュー（SR）があるかどうかで、下記の図のように最初から系統的レビュー（Full SR）を行うか、既存の SR を使用してエビデンスアップデート（Evidence update: EvUp）を行うか、を選択した。既存の SR を用いる場合は、AMSTAR II を用いて、既存の SR の質の評価を行った。



なお、2022 年度に 10 個の CQ に関して検討を行い、0.5 版のガイドラインとして公表した。今回、新たに 11 個の CQ を検討し、本ガイドランを 1.0 版として公表する。

(Ⅱ) スコープ

1. 疾患トピックの基本的特徴

1.1. 臨床的特徴

【概念】新生児慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease: CLD) は、気管支肺異形成 (Bronchopulmonary dysplasia: BPD) とも呼ばれ、新生児期の呼吸器障害に引き続く慢性的な呼吸器障害の総称である。

【病因】新生児慢性肺疾患は多因子疾患であり、肺の未熟性 (早産)、感染・炎症、酸素毒性、人工呼吸器関連肺障害、サーファクタント欠乏・機能不全、成長障害・低栄養など、様々な因子が発症に関与している。もっとも重要な因子は、肺の未熟性である。

【診断】一般的には、修正週数 36 週 (例えば在胎 26 週出生の児では生後 10 週目) 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を新生児慢性肺疾患と診断する。

【治療】呼吸障害に対する呼吸補助を行いながら、炎症、高濃度酸素投与、人工呼吸管理などによる肺障害を防ぐのが治療の中心である。薬物治療としては、コルチコステロイド (吸入・全身) が主に使用され、その他に、急性期の呼吸窮迫症候群に治療のためのサーファクタント、肺浮腫軽減のための利尿剤、自発呼吸促進のためのカフェインなどが使用される。

【予後】修正 36 週時点で診断された新生児慢性肺疾患は、NICU 退院後の呼吸器関連入院の増加、呼吸機能低下、神経発達予後不良に関連することが報告されている。特に、慢性期の肺高血圧の合併は、死亡のリスクを上昇させることも報告されている。^{5,6}

1.2. 疫学的特徴

主に在胎 28 週以下の早産児に生じ、在胎週数が早いほど発症頻度が高い。在胎週数別の発生頻度は、22 週 85 %、23 週 73 %、24 週 69 %、25 週 55 %、26 週 44 %、27 週 34 %、28 週 23 %である。

1.3. 疾患トピックの診療の全体的な流れ

【出生前】早産の予防、出生前ステロイド投与。

【出生時】肺に優しい早産児蘇生 (適切な呼吸補助、侵襲的呼吸管理の回避、高濃度酸素の回避)。

【急性期 (生後 2 週間)】肺に優しい呼吸管理 (Permissive hypercapnia, 適切な非侵襲的呼吸管理、高濃度酸素回避、患者同調式呼吸管理、高頻度振動換気、NAVA)、早期のサーファクタント投与、動脈管開存症の治療 (治療薬投与、手術)、水分制限、肺高血圧合併例では一酸化窒素吸入療法。

【慢性期 (生後 3 週以降)】肺に優しい呼吸管理 (同上)、早期抜管、適切な非侵襲的呼吸管理法、コルチコステロイド投与 (吸入・全身)、カフェイン (無呼吸予防・治療)、利尿剤、適切な栄養、など。

2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

診療 GL がカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療 GL
(2) 目的	早産児の最適な呼吸管理法を提示することにより、新生児慢性肺疾患やその他の合併症の減少を目指す。
(3) トピック	早産児における慢性肺疾患の減少を目指した呼吸/全身管理・薬物治療など
(4) 診療 GL がカバーする視点	本診療 GL は、患者個人の視点 (individual patient perspective) で作成する。
(5) 想定される利用者, 利用施設	日本の早産児診療に関わる医療者（医師、看護師、助産師、薬剤師、臨床工学技士）と患者家族
(6) 既存の診療 GL との関係	改訂第 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（監修 藤村正哲、編集 田村正徳、森臨太郎）の全面改訂。欧州の早産児呼吸管理 GL も参考とする（Sweet DG, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. Neonatology. 2019;115:432.）。
(7) 診療 GL がカバーする範囲	在胎 32 週未満の早産児の呼吸管理に関する事項。ただし、原則的に周産期・新生児医学会の新生児蘇生 GL (Neonatal Cardio-Pulmonary Resuscitation: NCPR) で扱っている内容は本 GL では扱わない（混乱を避けるため）。
(8) 重要臨床課題	重要臨床課題 1：サーファクタント投与法
	重要臨床課題 2：呼吸補助法
	重要臨床課題 3：薬剤
	重要臨床課題 4：その他

3. システマティックレビューに関する事項

システマティックレビューに関する事項	
(1) 実施スケジュール	● 文献検索に約 1 か月 ● 文献の選出に約 2 か月 ● エビデンス総体の評価と統合に約 2 か月
(2) エビデンスの検索	(1) エビデンスタイプ： ● 既存の診療 GL（診療 GL）、SR/メタ解析（MA）論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見出された場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合

	に進む。 ● 個別研究論文としては、ランダム化比較試験（RCT）、非ランダム化比較試験（non-RCT）、観察研究を検索の対象とする。 (2) データベース： ● 個別研究論文については、MEDLINE, 医中誌 Web, CENTRAL ● SR/MA 論文については、MEDLINE, 医中誌 Web, CDSR ● 既存の診療 GL については、Guidelines International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse（NGC）、医中誌 Web (3) 検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本でときに C も特定する。O については特定しない。 (4) 検索対象期間： 原則として、すべてのデータベースについて、データベース設立時から検索日までの文献を対象とする。
(3) 文献の選択基準, 除外基準	● 採用条件を満たす診療 GL、SR/MA 論文が存在する場合は、それを第一優先とする。検索日が 1 年以上経過している診療 GL や SR/MA 論文は、新しい RCT が出ていないか確認する。 ● 採用条件を満たす診療 GL、SR/MA 論文がない場合は、個別研究論文を対象として 最初から SR を実施する（de novo SR）。 ● de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 ● 採用条件を満たす RCT がない場合、あるいはあってもそれに基づくエビデンスの質が低い場合には non-RCT（介入研究）、または観察研究（対照群があるもの）を対象とすることを検討する。
(4) エビデンスの評価と統合の方法	● RCT のバイアスリスク評価には Cochrane の評価ツール（RoB、RoB2）を利用し、観察研究のバイアスリスク評価には ROBINS-I を用いる。エビデンス総体の評価には GRADE アプローチの方法に基づく。 ● 効果指標の統合は、質的な統合を行った上で、適切な場合は量的な統合も実施する。

4. 推奨決定から公開に向けた最終調整, 導入方針まで

推奨作成から公開に向けた最終調整, 公開までにに関する事項	
(1) 推奨作成の基本方針	● 最初の推奨案の決定は、診療 GL 作成グループのパネル会議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。

	● 次に、CLD 診療に関連する多職種の 10-15 人程度のパネリストからなる推奨決定会議を開催し、修正 Delphi 法を用いて最終推奨案を決定する。 ● 推奨の決定は、エビデンスの評価と統合で作成された資料を参考に、「アウトカム全体にわたる総括的なエビデンスの確実性」、「望ましい効果と望ましくない効果のバランス」、「患者・市民の価値観と希望」、「資源の利用（コスト）」などを考慮して行う。具体的には、システマティックレビューによって作成された評価シートや GRADE EP 表（Evidence profile table）などを参考に、GRADE EtD フレームワークを用いて、推奨とその強さを決定する。 ● 医療経済性に関しては可能な範囲で評価する。
(2) 最終調整	● 追加すべき事項（活用方法、評価方法など）を記載し、草案を作成する ● 草案への、パブリックコメント、外部評価を募集する ● 上記評価を参考にして、診療 GL を最終調整する。
(3) 外部評価の具体的方法	● 外部評価委員が個別にコメントを提出する。 ● 診療 GL 作成グループは、パブリックコメントや外部評価委員の各コメントに対して診療 GL の内容を変更する必要性を討議して、対応を決定する。
(4) 公開の予定	● 外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、診療 GL 統括委員会が公開の最終決定をする。 ● 公開の方法は、診療 GL 作成グループと診療 GL 統括委員会が協議の上決定する。

（Ⅲ）推奨と CoSTR(科学的根拠と治療勧告コンセンサス)のまとめ

本ガイドラインの各 CQ の内容・推奨・担当著者を、一覧として以下に表としてまとめている。表中の*印は、責任著者（corresponding author）である。なお、それぞれの推奨に関する科学的根拠や推奨に至った経過の詳細は、科学的根拠と治療勧告コンセンサス（CoSTR）として CQ 毎に別にまとめてあるためそちらを参照されたい。

CQ201 EvUp : 容量目標型換気

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

臨床的疑問

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 からの死亡退院や新生児慢性肺疾患などの合併症を減少させるか？

推奨

新生児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圧制御型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

著者

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

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新生児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 に収載された SR がある(Klingenberg 2017)⁷。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⁸。

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、出生体重 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。

CQ202-2 EvUp : 患者同調式間欠的陽圧換気

患者同調式間欠的陽圧換気による新生児慢性肺疾患の予防について

臨床的疑問

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 週までのすべての児に対して、ACV や SIMV+PS は SIMV と比較して、NICU からの死亡退院や新生児慢性肺疾患（CLD）などの合併症を減少させるか？

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、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）。

著者

神原正宜*、上野大蔵、臼田東平、坂本晴子、田中広輔、仲井あや

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⁹。この SR は 2016 年に同著者らによって update されている¹⁰。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, 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, 2.83]）。ACV が SIMV に比較して新生児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, 2.43]）、Air leaks（N=1, 5/53 vs 7/54, RR 0.73 [95%CI 0.25, 2.15]）、重症 CLD（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, 1.18]）、重症 IVH

(Grade III/IV) (N=1, 9/53 vs 10/54, RR 0.92 [95%CI 0.41, 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。

CQ203 EvUp : High PEEP

早産児に対する人工呼吸管理における high PEEP の有効性について

臨床的疑問

間欠的強制換気 (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?

推奨

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)

著者

木下眞里*、川田孝平、瑞木匡、上原陽治

CoSTR summary

人工呼吸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 に収載された Systematic Review (SR) (Bamat 2019) がある¹¹。この SR では、RDS もしくは CLD と診断され侵襲的人工呼吸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_IO₂ 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、侵襲的人工呼吸管理期間、F_IO₂ の最低値、a/APO₂ 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、侵襲的人工呼吸管理期間、F_IO₂ の最低値、a/APO₂ 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)¹² は Bamat 2019 に含まれない新規に追加されたものであった¹²⁻¹⁴。また、別の 1 編(Fajardo 2014)¹³ 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)¹⁴ と我々の文献検索で新規に加えた 1 編(Wu 2014a)¹² 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、重症 IVH、ROP、CLD、気胸はイベント発生がなく評価困難であり、cystic PVL、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す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。

CQ204-1 EvUp : 初期 HFO 管理

早産児の呼吸管理における High Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV) と Conventional Ventilation (CV) の比較。

臨床的疑問

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、新生児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、未熟児網膜症など）の発症を減少させるか？

推奨

新生児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。

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、低いエビデンスの確実性）

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

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¹⁵。本研究では 19 のランダム化比較試験（randomized controlled trial ; RCT）が解析の対象となった。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。

CQ205-1 EvUp : 神経調節補助換気（NAVA）

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

臨床的疑問

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管理を行うことと比べて、新生児慢性肺疾患（CLD）などの合併症の発症を減少させるか？

推奨

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、他の同調式の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）。

著者

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

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¹⁶。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（Lefever 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¹⁷。追加の文献検索の結果、新たな文献は認められなかった。

Lefever らの SR では、NAVA による人工呼吸管理と他の同調式換気モードを用いた人工呼吸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。

CQ206-1 EvUp : 初期治療としての非侵襲的呼吸管理法

早産児に対する、非侵襲的呼吸管理（HFNC, NCPAP, Bi-level CPAP, NIPPV, NIV-NAVA）

臨床的疑問

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（NCPAP）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）
2. Nasal intermittent positive pressure ventilation（NIPPV）（同期 or 非同期）
3. Bi-level CPAP
4. NIV-NAVA

推奨

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 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、NCPAP、Bi-level CPAP、NIV-NAVA 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。

著者

岩見裕子、小久保雅代*、猪俣慶*、鵜田雅俊、南谷曜平*

CoSTR summary (CQ206-1.1、CQ206-1.2、CQ206-1.3 の3つのCQの統合)

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、NCPAP、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）、CQ206-1.2（NIPPV vs. NCPAP）、CQ206-1.3（NIV-NAVA vs. NCPAP）、という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¹⁸。

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=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、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。

結論として、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 Lemyre らによって行われた Cochrane Database of Systematic Reviews に収載された systematic review (Lemyre 2023) の結果を用いた¹⁹。

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、Lemyre 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、Lemyre 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 Lemyre 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。

結論として、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²⁰。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 (noninvasive neurally adjusted ventilatory assist) 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）²¹。

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。

結論として、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、CQ206-1.2、CQ206-1.3 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。CQ206-1.1 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。

CQ206-2 EvUp : 抜管後の非侵襲的呼吸管理法

早産児に対する、抜管後の非侵襲的呼吸管理 (HFNC、NCPAP、Bi-level CPAP、NIPPV、NIV-NAVA)

臨床的疑問

抜管後、非侵襲的呼吸管理が必要な早産児に対して、以下のものは、通常の Nasal continuous positive airway pressure (NCPAP)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)
2. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) (同期 or 非同期)
3. Bi-level CPAP
4. NIV-NAVA

推奨

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 または 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、患者や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選択することを否定するものではない。

著者

岩見裕子*、鴫田雅俊*、猪俣慶、小久保雅代、南谷曜平*

CoSTR summary (CQ206-2.1、CQ206-2.2、CQ206-2.3 の3つのCQの統合)

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、NCPAP、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)、CQ206-2.2(NIPPV vs. NCPAP)、CQ206-2.3(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。

CQ206-2.1 【HFNC と NCPAP 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 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²²。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²³⁻²⁵。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。

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≥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 [95%CI 0.94,1.66]、28-32 週 0.96 [95%CI 0.60,1.52]、≥32 週 1.12 [95%CI 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 CoE)と HFNC 群で少なかった。そのほか、重症 IVH (N=3, n=271, RR 1.12 [95%CI0.54, 2.23]; 低 CoE)、ROP(N=5, n=614, RR 0.90 [95%CI 0.61, 1.34]; 低 CoE) と両群間に差はみられなかった。Air leak は(N=8, n=1083, RR 0.35 [95%CI 0.11, 1.08]; 中 CoE)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 RR 0.52 [95%CCI 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 [95%CI 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, RR 0.59 [95%CI 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。

結論として、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-level CPAP 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²⁶。

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, RR 0.25 [95%CI 0.15, 0.41]; 中 CoE、非同期式: N=13, n=1621, RR 0.79 [95%CI 0.68, 0.93]; 低 CoE) と再挿管 (同期式: N=5, n=272, RR 0.33 [95%CI 0.19, 0.57]; 中 CoE、非同期式: N=12, n=1561, RR 0.83 [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 (同期式: N=3, n=181, RR 0.64 [95%CI 0.44, 0.85]; 中 CoE、非同期式: N=5, n=1046, RR 0.91 [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, RR 0.49 [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。

結論として、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。(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 や 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²⁰。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%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(Makker 2020, Shin 2022)^{27,28}。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 (N=1, n=26: RR 0.67 [95%CI 0.24, 1.82]; CoE 非常に低い)、重症 IVH (N=2, n=123, RR 1.67 [95%CI 0.42, 6.60]; 低 CoE)、NEC (N=2, n=96, RR 1.67 [95%CI 0.23, 12.00]; 低 CoE)、PDA (N=2, n=96, RR 0.87 [95%CI 0.66, 1.14]; 低 CoE)、気胸 (N=1, n=26, RR 0.33 [95%CI 0.01, 7.50]; 低 CoE) 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, RR 0.29 [95%CI 0.10, 0.81]; 低 CoE)、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。

結論として、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。

CQ206-2 【抜管後の非侵襲的呼吸管理 (CQ206-2.1、CQ206-2.2、CQ206-2.3 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-level CPAP 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-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』と提案することにした。

CQ207 EvUp : FiO2 自動調節

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

臨床的疑問

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？

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。

ただし、予後に関するデータを含む大規模 RCT が現在進行中であるため、自動酸素調節システムに関する評価はこれらの結果によって変更される可能性がある。(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

著者

田中広輔*、北岡寛己、久世崇史、穴戸将人、仲井あや

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 に収載された SR がある(Stafford 2023)²⁹。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²⁹。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。

CQ501 EvUp : ブデソニド&サーファクタント気管内投与

新生児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

臨床的疑問

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 時間以内にコルチコステロイドとサーファクタント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、新生児慢性肺疾患などの合併症の発症を減少させるか？

推奨

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新生児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）

著者

南谷曜平*、須賀健一、渡辺哲、小川亮、関純子

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) ³⁰。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 RCT³¹⁻³⁶ 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 RCT³⁷ 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 [95%CI -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 [95%CI -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 [95%CI -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 [95%CI -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。

CQ502-1 EvUp : ステロイドの早期投与

在胎 32 週未満の早産児または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

臨床的疑問

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？

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、新生児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)

著者

荒木亮佑*、甲斐明彦、神澤孝洋、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

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)³⁸。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、極早産児 (出生時在胎週数が 32 週未満の児) もしくは極低出生体重児 (出生体重 1500g 未満の児) 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。

CQ502-2 EvUp : ステロイドの後期投与

在胎 32 週未満の早産児または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

臨床的疑問

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？

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）

著者

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

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)³⁹。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。

CQ502-3 EvUp : ステロイド吸入

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

臨床的疑問

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新生児慢性肺疾患に伴う予後が改善するか。

推奨

在胎 32 週未満の早産児または極低出生体重児に対して、生後 14 日以内に吸入ステロイド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。

しかし、有効な投与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）

著者

西大介*、荒木亮佑、甲斐明彦、神澤孝洋、鈴江真史、小泉正人、坂井拓朗、篠原健、須賀健一、星野雄介、本田勝亮

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) ⁴⁰。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, 1.52])、生存者のみを対象とした CLD (RR 0.76 [95%CI 0.63, 0.93])、修正 36 週までの死亡 or CLD (RR 0.86 [95%CI 0.75, 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り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 ⁴¹。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, 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, 0.92])、修正 36 週時点での死亡 or CLD (RR 0.87 [95%CI 0.77, 0.99])、在宅酸素療法 (Home Oxygen Therapy; HOT) (RR 0.38 [95%CI 0.16, 0.88]) が有意に低かった。脳性麻痺 (RR 1.10 [95%CI 0.70, 1.72]) および神経発達異常 (RR 0.93 [95%CI 0.80, 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。

CQ505-1 EvUp : 鎮静 (オピオイド)

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の投与の有効性

臨床的疑問

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・新生児慢性肺疾患などの合併症の発症頻度を減少させるか？

推奨

人工呼吸管理を要する在胎 32 週未満の早産児に対して、新生児慢性肺疾患・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）

著者

生田泰久*、小澤未緒、佐藤尚、柴田優花、西村裕

CoSTR summary

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 (Bellu 2021)⁴² 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 (Anand 1999⁴³, Anand 2004⁴⁴, Ancora 2013⁴⁵, Qui 2019⁴⁶, 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 (Guinsburg 1998⁴⁷, 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 (Ancora 2013⁴⁵, 症例数 131, Qiu 2019⁴⁶, 症例数 60) が、SR の痛みアウトカムの評価に用いられていなかった。痛み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 (Anand 1999⁴³, Anand 2004⁴⁴, Qiu 2019⁴⁶) について新たにメタ分析にて結果を統合した。

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 週の新生

児慢性肺疾患（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、Anand2004⁴⁴ 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、Papile III 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（Anand 1999⁴³、Anand 2004⁴⁴）や SGA（Small for gestational age）の児（Anand 2004⁴⁴）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（Anand 2004⁴⁴、Hall 2005⁴⁸）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: Anand 1999⁴³, Anand 2004⁴⁴, Qui 2019⁴⁶）・COMFORTneo（CoE Moderate, 1 編の研究: Anand 1999⁴³）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、その差は Mean Difference が -0.35 [95%CI -0.48, -0.23], -2.8 [95%CI -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、『新生児慢性肺疾患・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⁴⁹。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。

CQ506-1 EvUp : 早期一酸化窒素吸入療法

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

臨床的疑問

早産児(在胎 35 週未満で出生)に対して生後 28 日以内に一酸化窒素吸入 (iNO) 療法を行うことは、iNO なしの管理を行うことと比較して、CLD などの早産児予後を改善するか？

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)

著者

北岡寛己、小林亮太

CoSTR summary

既存の SR は 2017 年の Cochrane review であり、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⁵⁰。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⁵¹。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 療法の有効性は示されなかった。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 CLD 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新生児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。

CQ507 Full SR : 慢性期一酸化窒素吸入療法

重症新生児慢性肺疾患や新生児慢性肺疾患に伴う肺高血圧 (CLD-PH) に対する一酸化窒素吸入 (iNO) 療法

臨床的疑問

修正 36 週に重症 CLD を発症した児に対して、一酸化窒素吸入 (iNO) 療法を行うことは、iNO 療法を行わない ことと比べて、児の死亡や合併症の予後を改善するか？

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。

個々の患児の適応を十分に検討した上で、重症 CLD および CLD-PH の患児に対して iNO 療法を行うことは否定しない。(弱い推奨, 非常に低いエビデンスの確実性)

著者

北岡 寛己*, 小林 亮太

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)⁵²。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)⁵³⁻⁵⁸、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 2020; Lewis 2021; Du 2021; Lewis 2022)⁵⁹⁻⁶⁵、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)⁶⁶⁻⁷⁰について報告されたデータをまとめ、記述した(Kitaoka 2025)⁵²。

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)⁵³⁻⁵⁷。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)^{66,67}。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った。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。

CQ508 EvUp : マクロライド系抗菌薬

マクロライド系抗菌薬による新生児慢性肺疾患の予防について

臨床的疑問

新生児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、新生児慢性肺疾患や死亡を減らせるか？

推奨

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)

著者

福井加奈*、有山雄太、江頭智子、屋良朝太郎、吉田大輔

CoSTR summary

新生児慢性肺疾患 (CLD) 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、CLD や死亡を減らせるかについて検討した既存のシステマ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マティックレビュー (Nair 2014) とアジスロマイシンを対象としたシステマティックレビュー (Razak 2021) の 2 つがあった^{71,72}。マクロライド系薬を対象とするため、これら 2 つの研究を元に 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)⁷³。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 CLD 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 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)⁷²。エリスロマイシン投与により早産児の CLD 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 CLD 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)⁷¹。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に差はなかった (Viscardi 2022) ⁷³。

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 CLD 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) ⁷⁴。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)

CQ510-1 Full SR : シルデナフィルの予防投与

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

臨床的疑問

在胎 37 週未満で出生し、呼吸管理を要する生後 14 日以内の早産児に対して、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、児の死亡や合併症などの予後を改善するか？

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)

著者

平田克弥*、中張惇子、武岡真美、片山義規、西村裕

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）⁷⁵。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）⁷⁶、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。

CQ701 Full SR : 高二酸化炭素血症目標戦略

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

臨床的疑問

生後 24 時間以内に人工呼吸器を使用する早産児（在胎 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（ PaCO_2 approximately 35-45 mmHg）を目標とした人工呼吸管理を行うことと比べて、新生児慢性肺疾患（CLD）などの早産児予後を改善するか？

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、非常に低いエビデンスの確実性）。ただし、高二酸化炭素血症を許容する呼吸管理（permissive hypercapnia）の有効性に関しては現時点では不明であるが、状況に応じて検討してもよい（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）。

著者

小澤悠里*、三宅芙由、諫山哲哉

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新生児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。そこで今回、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）⁷⁷。

MEDLINE、EMBASE、CENTRAL、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⁷⁸が、また 2016 年に Ma ら⁷⁹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⁸⁰、2016 年は長期予後⁸¹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（371 人対象）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）⁸²。

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 や死亡率が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]）CLD 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⁸³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。

CQ702-1 EvUp : 急性期の目標 SpO₂ (High vs. Low)

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)

臨床的疑問

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）

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、一律には SpO₂ 目標範囲の上限を 90%未満に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（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。

著者

友滝清一*、朝田裕貴、住川拓哉、佐田直基、藤原信、井上みゆき、津野崎絹代、荒堀仁美

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 に収載された SR がある (Askie 2017)⁸⁴。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、長期予後を比較している。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。

CQ703 EvUp : 水分制限

出生後の過剰な水分投与が CLD などの早産児予後に影響を与えるか

臨床的疑問

37 週未満の早産児に対して、水分制限を行うことは、行わないことと比較して、児の死亡や合併症などの予後を改善するか？

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)

著者

竹田知洋*、上野大蔵、奥野貴士、幸脇正典、藤原信

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 の SR (Bell 2014)⁸⁵ 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 -0.09, -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 か月) 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。

CQ704 EvUp : 腹臥位管理

呼吸障害のある在胎 37 週未満の早産児に対する腹臥位管理は新生児慢性肺疾患のリスクを軽減するか？

臨床的疑問

在胎 37 週未満の早産児で呼吸管理を要する児に対して、腹臥位管理を行うことは、腹臥位以外の体位による管理を行うことと比較して、児の予後を改善するか？

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)

著者

新井浩和*、七種護、津野崎絹代、荒堀仁美

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）⁸⁶。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かった。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（Çakıcı 2020⁸⁷）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見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。

（Ⅳ）公開後の取り組み

1. 公開後の組織体制

本ガイドラインの完成版を公開後は、2025-26年度に更に追加CQの検討を行う予定であり、本ガイドラインの統括委員会とガイドライン作成グループはそのために継続し、本ガイドラインの管理を行う。

2. 導入

新生児成育医学会の学会ホームページからガイドラインの推奨（CoSTR）にアクセスできるようにする。また、新生児成育医学会などの各種関連学会で本ガイドラインの広報を行う。本ガイドラインを実際の臨床にどのように使用したらよいかをわかりやすく解説した解説本を作成する予定である。

3. 普及・活用・効果の評価

本ガイドライン公開後、次のガイドライン改定までに、新生児慢性肺疾患の診療に関する調査を行うことで、本ガイドラインの普及・活用の評価を行う。また、効果に関しては、日本新生児臨床研究ネットワークの極早産児データベースのデータを解析することで、ガイドライン公開前後での新生児慢性肺疾患発症率の評価が可能である。

4 改訂

2025 年度に今回検討できていない CQs の推奨を検討しており、それらの CQ の追加したガイドラインの出版を 2026-7 年度に行う予定である。その後は、約 5 年毎に改訂を行っていく予定である。

(V) 付録

1. 参考資料

ガイドライン作成グループ

名前		所属	立場	役割・担当
CLD GL 編集責任者				
諫山 哲哉	いさやまてつや	国立成育医療研究センター 新生児科	医師	統括・編集・指導
CLD GL 主担当統括委員				
荒堀 仁美	あらほりひとみ	大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学	医師	統括・編集・指導
友滝 清一	ともたきせいいち	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	医師	統括・編集・指導 アウトカム評価・デルファイ会議
田中 広輔	たなかこうすけ	アラバマ大学バーミングハム校 小児科部門 東京大学医学部附属病院 小児科	医師	統括・編集・指導・文献 検索責任者・システム構築
CLD GL 副担当統括委員				
豊島 勝昭	とよしまかつあき	神奈川県立こども医療センター 新生児科	医師	統括
藤岡 一路	ふじおかかずみち	神戸大学大学院 医学研究科 内科系講座 小児科学分野 こども急性疾患学部門	医師	統括
齋藤 朋子	さいとうともこ	神奈川県立こども医療センター 新生児科	医師	統括
文献検索				
山崎 むつみ	やまざきむつみ	国立成育医療研究センター 政策科学研究部	研究員	文献検索専門家
渡辺 正彦	わたなべまさひこ	国立成育医療研究センター 政策科学研究部	研究員	文献検索専門家
システム班				

米田 康太	よねだこう た	帝京大学医学部附属病院 小児科	医師	システム構築責任者・文 献検索
今西 洋介	いまにしよ うすけ	大阪大学公衆衛生学教室	医師	システム構築（Slack 担 当）
ガイドライン作成担当・SR 担当（*は CQ リーダー）				
朝田 裕貴	あさだゆう き	大阪市立総合医療センター	医師	CQ702-1
新井 浩和 *	あらいひろ かず	秋田赤十字病院	医師	CQ704*
荒木 亮佑 *	あらきりよ うすけ	京都大学医学部附属病院 小児科	医師	CQ502-1, CQ502-2, CQ502-3
荒堀 仁美	あらほりひ とみ	市立豊中病院 小児科	医師	CQ702-1, CQ704
有山 雄太	ありやま ゆ うた	東京都立小児総合医療センター 新生児科	医師	CQ508
幾島 裕介	いくしまゆ うすけ	大阪大学大学院医学系研究科 小児科	医師	CQ205-1
生田 泰久 *	いくたやす ひさ	国立成育医療研究センター 新生児科	医師	CQ505
井上 みゆ き	いのうえみ ゆき	和歌山県立医科大学	看護 師	CQ702-1
猪俣 慶	いのまたけ い	熊本市民病院	医師	CQ206-1*, CQ206-2
祝原 賢幸 *	いわいばら たかゆき	大阪母子医療センター 新生児科	医師	CQ205-1*
岩見 裕子 *	いわみひろ こ	大阪市立総合医療センター 新生児科	医師	CQ206-1, CQ206-2*
上野 大蔵	うえのだい ぞう	浜松医科大学附属病院 地域周産期医療学講座	医師	CQ201, CQ202, CQ703
上原 陽治	うえはらよ うじ	国立成育医療研究センター 新生児科	医師	CQ203
氏家 岳斗	うじいえが くと	昭和大学横浜市北部病院 こどもセンター	医師	CQ204
臼田 東平	うすだとう へい	新潟市民病院 新生児内科	医師	CQ201, CQ202

江頭 智子	えがしら ともこ	国立病院機構佐賀病院 小児科	医師	CQ508
蛸原 郷	えびはらごう	九州大学病院 新生児科内科	医師	CQ204
小川 亮	おがわりょう	長野県立こども病院 新生児科	医師	CQ501
奥野 貴士	おくのたかし	福井大学医学部附属病院	医師	CQ703
小澤 未緒	おざわみお	広島大学 大学院医系科学研究科	看護師	CQ505
小澤 悠里*	おざわゆり	杏林大学医学部附属病院 小児科	医師	CQ701
甲斐 明彦	かいあきひこ	石井記念愛染園附属愛染橋病院 小児科	医師	CQ502-1, CQ502-2, CQ502-3
川田 孝平	かわだこうへい	北里大学医学部 小児科学	医師	CQ203
片山 義規	かたやまよしのり	高槻病院	医師	CQ510-1
加藤 勇太	かとうゆうた	大阪母子医療センター NICU	看護師	CQ205-1
神澤 孝洋	かんざわかひろ	名古屋大学 小児科	医師	CQ502-1, CQ502-2, CQ502-3
神原 正宜*	かんばらまさのり	石井記念愛染園附属愛染橋病院 小児科	医師	CQ202*, CQ201
菊池 一仁	きくちかずと	杏林大学医学部附属病院 NICU/GCU	看護師	CQ205-1
北岡 寛己*	きたおかひろき	東京大学医学部附属病院 小児科	医師	CQ207, CQ506-1, CQ507
木下 眞里*	きのしたまり	慶應義塾大学	医師	CQ203*
久世 崇史	くぜたかし	松戸市立総合医療センター	医師	CQ207
幸脇 正典	こうわきまさのり	日本赤十字社愛知医療センター 名古屋第二病院	医師	CQ703
小泉 正人	こいずみまさと	聖隷浜松病院 新生児科	医師	CQ502-1, CQ502-2, CQ502-3

小久保 雅代	こくぼまさよ	長野県立こども病院 新生児科	医師	CQ206-1*, CQ206-2
小林 亮太	こばやしりょうた	東京慈恵会医科大学 小児科学講座	医師	CQ506-1, CQ507
七種 護	さいくさまもる	久留米大学小児科学講座	医師	CQ704
斎藤 朋子	さいとうともこ	神奈川県立こども医療センター 新生児科	医師	CQ205-1
坂井 拓朗	さかいたくろう	札幌医科大学附属病院 小児科	医師	CQ502-1, CQ502-2, CQ502-3
坂本 晴子	さかもとはるこ	大阪赤十字病院 新生児・未熟児科	医師	CQ201, CQ202
佐田 直基	さだなおき	大阪大学大学院医学系研究科	医師	CQ702-1
佐藤 尚	さとうたかし	新潟市民病院 新生児内科	医師	CQ505
穴戸 将人	ししどまさと	太田総合病院附属太田西ノ内病院	医師	CQ207
篠原 健	しのはらたけし	鶴岡市立荘内病院 小児科	医師	CQ502-1, CQ502-2, CQ502-3
柴田 優花	しばたゆか	国立成育医療研究センター 新生児科	医師	CQ505
瑞木 匡	ずいきまさし	京都府立医科大学 小児科	医師	CQ203
須賀 健一	すがけんいち	徳島大学病院 小児科	医師	CQ501, CQ502-1, CQ502-2, CQ502-3
鈴江 真史	すずえまさし	徳島大学病院 小児科	医師	CQ502-1, CQ502-2, CQ502-3
住川 拓哉	すみかわたくや	留萌市立病院	医師	CQ702-1
関 純子	せきじゅんこ	国立国際医療研究センター 新生児内科	医師	CQ501
高橋 章仁	たかはしあきひと	倉敷中央病院 小児科	医師	CQ204
武岡 真美	たけおかまみ	三重中央医療センター	医師	CQ510-1

竹田 知洋	たけだとも ひろ	日本赤十字社医療センター 新生児科	医師	CQ703
田中 広輔 *	たなかこう すけ	アラバマ大学バーミングハム校 小児科部門 東京大学医学部附属病院 小児科	医師	CQ201*, CQ202, CQ207*
津野崎 絹 代	つのざきき ぬよ	国立病院機構長崎医療センター	看護 師	CQ702-1, CQ704
鵜田 雅俊	ときたまさ とし	杏林大学 <u>医学部付属病院 小児科</u>	医師	CQ205-1, CQ206-1, CQ206-2*
友滝 清一	ともたきせ いいち	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	医師	CQ702-1*
仲井 あや	なかいあや	大阪公立大学大学院 看護学研究科	看護 師	CQ201, CQ202, CQ207
中張 惇子	なかばりあ つこ	自治医科大学附属さいたま医療センター	医師	CQ510-1
西田 剛士	にしだたけ し	札幌医科大学附属病院 小児科	医師	CQ204, CQ205-1
西 大介*	にしだいす け	横浜労災病院 新生児内科	医師	CQ502-1, CQ502-2, CQ502-3*
西村 裕	にしむらゆ たか	広島市立広島市民病院 総合周産期母子医療セ ンター	医師	CQ505, CQ510-
濱口 陽	はまぐちよ う	国立病院機構 長崎医療センター 小児科	医師	CQ201, CQ202
平田 克弥 *	ひらたかつ や	大阪母子医療センター 新生児科	医師	CQ510-1*
福井 加奈 *	ふくい かな	国立成育医療研究センター 新生児科	医師	CQ508
藤田 慧	ふじたさち し	社会医療法人愛仁会高槻病院 看護部 NICU 看護科	看護 師	CQ204
藤原 信	ふじわらし ん	県立広島病院	医師	CQ702-1, CQ703
星野 雄介	ほしのゆう すけ	茨城県立こども病院 新生児科	医師	CQ502-1, CQ502-2, CQ502-3
本田 勝亮	ほんだかつ あき	聖隷浜松病院 薬剤部	薬剤 師	CQ502-1, CQ502-2, CQ502-3

南谷 曜平 *	みなみたに ようへい	埼玉医科大学総合医療センター 小児科	医師	CQ501*, CQ206-1*, 206-1*
三宅 芙由	みやけふゆ	産業医科大学 環境免疫学教室	医師	CQ701
宮原 直之 *	みやはらな おゆき	埼玉医科大学総合医療センター 小児科	医師	CQ204*
山田 洋輔	やまだよう すけ	東京女子医科大学附属足立医療センター 新生 児科	医師	CQ205-1
山本 剛士	やまもとつ よし	鹿児島市立病院 新生児内科	医師	CQ205-1
屋良 朝太 郎	やらあさた ろう	鹿児島市立病院 新生児内科	医師	CQ508
吉田 大輔	よしだ だい すけ	滋賀医科大学医学部附属病院 小児科	医師	CQ508
渡辺 哲	わたなべさ とし	山形県立中央病院 新生児内科	医師	CQ501

推奨決定会議パネリスト（2023 年 3 月）

名前	なまえ	所属	立場・職種
諫山 哲哉（司会）	いさやまてつや	国立成育医療研究センター 新生児科	医師
新井 浩和	あらいひろかず	秋田赤十字病院 新生児科	医師
荒堀 仁美	あらほりひとみ	大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学	医師
落合 正行	おちあいまさゆ き	九州大学病院 小児科	医師
小西 美樹	こにしみき	獨協医科大学 看護学部 小児看護学	看護師
小林 絵里子	こばやしえりこ	富山県立大学看護学部 母性看護学	看護師
白神 美智恵	しらがみちえ	大阪大学医学部附属病院 NICU	臨床心理士
須賀 里香	すがりか	埼玉医科大学総合医療センター 臨床工学部	臨床工学技 士
田中 広輔	たなかこうすけ	アラバマ大学バーミングハム校 小児科部門 東京大学医学部附属病院 小児科	医師
友滝 清一	ともたきせい いち	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	医師
豊島 勝昭	とよしまかつあ き	神奈川県立こども医療センター 新生児科	医師

難波 文彦	なんばふみひこ	埼玉医科大学総合医療センター小児科 総合 周産期母子医療センター 新生児科	医師
林 英美子	はやしえみこ	一般社団法人未熟児家族支援・がんばりっこ ®	患者家族
藤牧 誠	ふじまきまこと	一般社団法人未熟児家族支援・がんばりっこ ®	患者家族
北東 功	ほくとういさむ	聖マリアンナ医科大学 新生児科	医師
本田 勝亮	ほんだかつあき	聖隷浜松病院 薬剤部	薬剤師

推奨決定会議パネリスト（2024 年 11 月）

名前	なまえ	所属	立場・職種
友滝 清一（司 会）	ともたきせいいち	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	医師
齋藤 朋子（副司 会）	さいとうともこ	神奈川県立こども医療センター 新生児科	医師
新井 浩和	あらいひろかず	秋田赤十字病院 新生児科	医師
尾方 綾	おがたあや	神奈川県立こども医療センター 臨床心理科	臨床心理士
小田 新	おだあらた	長野県立こども病院 新生児科	医師
小西 美樹	こにしみき	獨協医科大学 看護学部	看護師
小林 絵里子	こばやしえりこ	富山県立大学大学院看護学研究科 母子看護 学	看護師
須賀 里香	すがりか	埼玉医科大学総合医療センター 臨床工学部	臨床工学技 士
田中 広輔	たなかこうすけ	アラバマ大学バーミングハム校 小児科部門 東京大学医学部附属病院 小児科	医師
鶴田 志緒	つるたしお	松戸市立総合医療センター 新生児科	医師
中西 秀彦	なかにしひでひこ	北里大学医学部附属新世紀医療開発センター 先端医療領域開発部門 新生児集中治療学	医師
難波 文彦	なんばふみひこ	埼玉医科大学総合医療センター 総合周産期 母子医療センター	医師
林 英美子	はやしえみこ		患者家族
平田 克弥	ひらたかつや	大阪母子医療センター 新生児科	医師
藤牧 誠	ふじまきまこと		患者家族
南谷 曜平	みなみたにようへ い	熊本市民病院 総合周産期母子医療センター 新生児内科	医師

山本 由貴	やまもとゆき	京都大学医学部附属病院 薬剤部	薬剤師
-------	--------	-----------------	-----

2. 作業資料

- 各 CQ の科学的根拠の詳細と推奨に至る過程は、CoSTR（科学的根拠と治療勧告コンセンサス：Consensus of Science and Treatment Recommendation）として CQ 毎に別にまとめてあるため、そちらを参照されたい。
- パブリックコメントまとめ
 - 後に記載予定。
- 外部評価まとめ
 - 後に記載予定。

参考文献

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. Apr 26 2008;336(7650):924-6. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
2. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A (editors). Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. (Available from <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook>).
3. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol*. Jan 2017;81:101-110. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.09.009
4. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部. 2021. .
5. Cheong JLY, Doyle LW. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. Nov 2018;42(7):478-484. doi:10.1053/j.semperi.2018.09.013
6. Lagatta JM, Hysinger EB, Zaniletti I, et al. The Impact of Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia through 1 Year. *J Pediatr*. Dec 2018;203:218-224.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2018.07.035
7. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. Oct 17 2017;10:CD003666. doi:10.1002/14651858.CD003666.pub4
8. Liu WQ, Xu Y, Han AM, Meng LJ, Wang J. [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*. Sep 2018;20(9):729-733. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2018.09.007
9. Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2008(1). doi:10.1002/14651858.CD000456.pub3
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000456.pub3/abstract>
10. Greenough A, Rossor TE, Sundaresan A, Murthy V, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. Sep 1 2016;9(9):Cd000456. doi:10.1002/14651858.CD000456.pub5
11. 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*. Feb 26 2019;2(2):Cd004500. doi:10.1002/14651858.CD004500.pub3
12. Wu R, Li N, Hu J, et al. [Application of lung recruitment maneuver in preterm infants with respiratory distress syndrome ventilated by proportional assist ventilation]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. Oct 2014;52(10):741-4.
13. Fajardo MF, Claure N, Swaminathan S, 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. doi:10.1159/000355146
14. Wu R, Li SB, Tian ZF, et al. Lung recruitment maneuver during proportional assist ventilation of preterm infants with acute respiratory distress syndrome. *J Perinatol*. Jul 2014;34(7):524-7. doi:10.1038/jp.2014.53
15. 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*. Mar 19 2015;2015(3):Cd000104. doi:10.1002/14651858.CD000104.pub4
16. 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*. Oct 27 2017;10(10):Cd012251. doi:10.1002/14651858.CD012251.pub2
17. Lefevre J, van Delft B, Decaluwe W, Derriks F, Cools F. Neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. Jul 2024;59(7):1862-1870. doi:10.1002/ppul.27001
18. Hodgson KA, Wilkinson D, De Paoli AG, Manley BJ. Nasal high flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. May 5 2023;5(5):Cd006405. doi:10.1002/14651858.CD006405.pub4
19. Lemyre B, Deguise MO, Benson P, Kirpalani H, Ekhuagere 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*. Jul 19 2023;7(7):Cd005384. doi:10.1002/14651858.CD005384.pub3
20. Goel D, Oei JL, Smyth J, Schindler T. Diaphragm-triggered non-invasive respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. Mar 17 2020;3(3):Cd012935. doi:10.1002/14651858.CD012935.pub2
21. 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*. Dec 2024;37(1):2415373. doi:10.1080/14767058.2024.2415373
22. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:Cd006405. doi:10.1002/14651858.CD006405.pub3

23. Yengkhom R, Suryawanshi P, Gupta B, Deshpande S. 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*. Jan 29 2021;67(1)doi:10.1093/tropej/fmaa082
24. Chen J, Lin Y, Du L, 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. doi:10.3389/fped.2020.00250
25. Soonsawad S, Swatesutipun B, Limrungsikul A, Nuntnarumit P. Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula for Prevention of Extubation Failure in Preterm Infants. *Indian J Pediatr*. Apr 2017;84(4):262-266. doi:10.1007/s12098-016-2280-2
26. Lemyre B, Deguise MO, Benson P, Kirpalani H, De Paoli AG, Davis PG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. Jul 27 2023;7(7):Cd003212. doi:10.1002/14651858.CD003212.pub4
27. Makker K, Cortez J, Jha K, et al. Comparison of extubation success using noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) versus noninvasive neurally adjusted ventilatory assist (NI-NAVA). *J Perinatol*. Aug 2020;40(8):1202-1210. doi:10.1038/s41372-019-0578-4
28. Shin SH, Kim SH, Song IG, Jung YH, Kim EK, Kim HS. Noninvasive Neurally Adjusted Ventilation in Postextubation Stabilization of Preterm Infants: A Randomized Controlled Study. *J Pediatr*. Aug 2022;247:53-59.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2022.04.025
29. Stafford IG, Lai NM, Tan K. Automated oxygen delivery for preterm infants with respiratory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. Nov 30 2023;11(11):Cd013294. doi:10.1002/14651858.CD013294.pub2
30. Tang W, Chen S, Shi D, 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*. Feb 2022;57(2):455-469. doi:10.1002/ppul.25759
31. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics*. May 2008;121(5):e1310-8. doi:10.1542/peds.2007-1973
32. 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. *Journal of Pediatrics*. 2010;156(4):537-541. doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.049
33. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, et al. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. Jan 1 2016;193(1):86-95. doi:10.1164/rccm.201505-0861OC
34. Pan J, Chen MW, Ni WQ, 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*. Feb 2017;19(2):137-141. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2017.02.002
35. 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):551-559. doi:10.24953/turkjped.2020.04.004
36. 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*. Jul 2021;36(4):e289. doi:10.5001/omj.2021.84
37. 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*. Jan 15 2022;24(1):78-84. 布地奈德联合肺表面活性物质气管内给药预防支气管肺发育不良的前瞻性随机对照研究. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2109106
38. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, Manley BJ, Halliday HL. Early (< 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. Oct 21 2021;10(10):Cd001146. doi:10.1002/14651858.CD001146.pub6
39. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, Manley BJ, Halliday HL. Late ($\geq$ 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. Nov 11 2021;11(11):Cd001145. doi:10.1002/14651858.CD001145.pub5
40. 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*. Jan 4 2017;1(1):Cd001969. doi:10.1002/14651858.CD001969.pub4
41. Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, et al. Long-Term Effects of Inhaled Budesonide for Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. Jan 11 2018;378(2):148-157. doi:10.1056/NEJMoa1708831
42. Bellu R, Romantsik O, Nava C, de Waal KA, Zanini R, Bruschetti M. Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. Mar 17 2021;3(3):CD013732. doi:10.1002/14651858.CD013732.pub2
43. 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):331-338.

44. Anand KJ, Hall RW, Desai N, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*. May 22 2004;363(9422):1673-82. doi:10.1016/S0140-6736(04)16251-X
45. Ancora G, Lago P, Garetti E, et al. Efficacy and safety of continuous infusion of fentanyl for pain control in preterm newborns on mechanical ventilation. *J Pediatr*. Sep 2013;163(3):645-51 e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.02.039
46. 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*. Nov 2019;32(22):3734-3740. doi:10.1080/14767058.2018.1471593
47. 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):954-959.
48. 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*. May 2005;115(5):1351-9. doi:10.1542/peds.2004-1398
49. Shah PS, Lui K, Sjors G, et al. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *J Pediatr*. Oct 2016;177:144-152 e6. doi:10.1016/j.jpeds.2016.04.083
50. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 3 2017;1(1):Cd000509. doi:10.1002/14651858.CD000509.pub5
51. 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*. Sep 7 2020;49(1):104-110. doi:10.1515/jpm-2020-0164
52. Kitaoka H, Kobayashi R, Tanaka K, Watanabe M, Isayama T. Inhaled Nitric Oxide for Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *Neonatology*. Mar 3 2025;122(4):467-476. doi:10.1159/000545034
53. Mourani PM, Ivy DD, Gao D, Abman SH. Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. Nov 1 2004;170(9):1006-13. doi:10.1164/rccm.200310-1483OC
54. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics*. Dec 2007;120(6):1260-9. doi:10.1542/peds.2007-0971
55. Nyp M, Sandritter T, Poppinga N, Simon C, Truog WE. Sildenafil citrate, bronchopulmonary dysplasia and disordered pulmonary gas exchange: any benefits? *J Perinatol*. Jan 2012;32(1):64-9. doi:10.1038/jp.2011.131
56. Frank BS, Schäfer M, Grenolds A, Ivy DD, Abman SH, Darst JR. Acute Vasoreactivity Testing during Cardiac Catheterization of Neonates with Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension. *J Pediatr*. May 2019;208:127-133. doi:10.1016/j.jpeds.2018.12.004
57. Sehgal A, Blank D, Roberts CT, Menahem S, Hooper SB. Assessing pulmonary circulation in severe bronchopulmonary dysplasia using functional echocardiography. *Physiol Rep*. Jan 2021;9(1):e14690. doi:10.14814/phy2.14690
58. Fraga MV, Dysart KC, Stoller JZ, et al. Echocardiographic Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension Following Inhaled Nitric Oxide in Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology*. 2023;120(5):633-641. doi:10.1159/000531586
59. Banks BA, Seri I, Ischiropoulos H, Merrill J, Rychik J, Ballard RA. Changes in oxygenation with inhaled nitric oxide in severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. Mar 1999;103(3):610-8. doi:10.1542/peds.103.3.610
60. Slaughter JL, Pakrashi T, Jones DE, South AP, Shah TA. Echocardiographic detection of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia requiring prolonged positive pressure ventilation. *J Perinatol*. Oct 2011;31(10):635-40. doi:10.1038/jp.2010.213
61. Murthy K, Porta NFM, Lagatta JM, et al. Inter-center variation in death or tracheostomy placement in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. Jun 2017;37(6):723-727. doi:10.1038/jp.2016.277
62. MacKenzie K, Cunningham K, Thomas S, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Child Health*. Jun 2020;25(4):222-227. doi:10.1093/pch/pxz024
63. Lewis T, Truog W, Nelin L, Napolitano N, McKinney RL. Pharmacoepidemiology of Drug Exposure in Intubated and Non-Intubated Preterm Infants With Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Front Pharmacol*. 2021;12:695270. doi:10.3389/fphar.2021.695270
64. Du Y, Yuan L, Zhou JG, et al. Echocardiography evaluation of bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension: a retrospective observational cohort study. *Transl Pediatr*. Jan 2021;10(1):73-82. doi:10.21037/tp-20-192
65. Lewis TR, Kielt MJ, Walker VP, et al. Association of Racial Disparities With In-Hospital Outcomes in Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *JAMA Pediatr*. Sep 1 2022;176(9):852-859. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.2663

66. del Cerro MJ, Sabaté Rotés A, Cartón A, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr Pulmonol*. Jan 2014;49(1):49-59. doi:10.1002/ppul.22797
67. Altit G, Bhombal S, Hopper RK, Tacy TA, Feinstein J. Death or resolution: the "natural history" of pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. Mar 2019;39(3):415-425. doi:10.1038/s41372-018-0303-8
68. Arjaans S, Haarman MG, Roofthoof MTR, et al. Fate of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia beyond 36 weeks postmenstrual age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Jan 2021;106(1):45-50. doi:10.1136/archdischild-2019-318531
69. Kawai Y, Hayakawa M, Tanaka T, et al. Pulmonary hypertension with bronchopulmonary dysplasia: Aichi cohort study. *Pediatr Int*. Jan 2022;64(1):e15271. doi:10.1111/ped.15271
70. Kiskaddon A, Dang T, Mauriello D. Tadalafil in Neonates and Infants With Pulmonary Hypertension Secondary to Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr Pharmacol Ther*. Apr 2024;29(2):140-143. doi:10.5863/1551-6776-29.2.140
71. 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. doi:10.1159/000363493
72. Razak A, Alshehri N. Azithromycin for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. May 2021;56(5):957-966. doi:10.1002/ppul.25230
73. Viscardi RM, Terrin ML, Magder LS, et al. Randomized trial of azithromycin to eradicate *Ureaplasma* respiratory colonization in preterm infants: 2-year outcomes. *Pediatr Res*. Jan 2022;91(1):178-187. doi:10.1038/s41390-021-01437-2
74. Eberly MD, Eide MB, Thompson JL, Nylund CM. Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis. *Pediatrics*. Mar 2015;135(3):483-8. doi:10.1542/peds.2014-2026
75. Hirata K, Nakahari A, Takeoka M, et al. Prophylactic sildenafil to prevent bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Int*. Jan-Dec 2024;66(1):e15749. doi:10.1111/ped.15749
76. Lang JE, Hornik CD, Martz K, et al. Safety of sildenafil in premature infants at risk of bronchopulmonary dysplasia: Rationale and methods of a phase II randomized trial. *Contemp Clin Trials Commun*. Dec 2022;30:101025. doi:10.1016/j.conctc.2022.101025
77. Ozawa Y, Miyake F, Isayama T. Efficacy and safety of permissive hypercapnia in preterm infants: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. Nov 2022;57(11):2603-2613. doi:10.1002/ppul.26108
78. 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. doi:10.1002/14651858.CD002061
79. 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. doi:10.1186/s40064-016-2437-5
80. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, et al. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(7):534-543. doi:10.1016/s2213-2600(15)00204-0
81. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, 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*. Sep 2017;102(5):F376-F382. doi:10.1136/archdischild-2016-311581
82. Hagen EW, Sadek-Badawi M, Carlton DP, Palta M. Permissive hypercapnia and risk for brain injury and developmental impairment. *Pediatrics*. Sep 2008;122(3):e583-9. doi:10.1542/peds.2008-1016
83. Carlo WA, Stark AR, Wright LL, et al. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr*. Sep 2002;141(3):370-4. doi:10.1067/mpd.2002.127507
84. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 11 2017;4(4):Cd011190. doi:10.1002/14651858.CD011190.pub2
85. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(12):Cd000503. doi:10.1002/14651858.CD000503.pub3
86. Rivas-Fernandez M, Roqué IFM, Diez-Izquierdo A, Escibano J, Balaguer A. Infant position in neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. Nov 7 2016;11(11):Cd003668. doi:10.1002/14651858.CD003668.pub4
87. Çakıcı M, Mutlu B. Effect of Body Position on Cardiorespiratory Stabilization and Comfort in Preterm Infants on Continuous Positive Airway Pressure. *J Pediatr Nurs*. Sep-Oct 2020;54:e1-e8. doi:10.1016/j.pedn.2020.06.015