

CQ 201 Evidence Update CoSTR: 容量目標型換気

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

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

文献スクリーニングの詳細	10
対象研究のまとめ	10
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	11
今回の解析において Klingenberg 2017 より除外する研究	11
Klingenberg 2017 に含まれる研究のうち今回統合の対象とした研究のまとめ	13
リスクバイアス評価	26
結果のまとめ	27
Forest plot of comparison: 1 VTV vs. PLV	27
Forest plot of comparison: 2 VTV vs. PLV - infants weighing less than 1000 g	31
Grade EP table	32
VTV compared to PLV for CLD	32
VTV compared to PLV < 1000g for CLD	42
今回の推奨の再掲	45
エビデンスから推奨へ	45
Summary of judgements	45
人工呼吸器のモードの定義について	46
推奨へと至った考え方	46
Knowledge gap	47
参考文献リスト:	48
Supplement (補足資料)	50
Evidence to decision table	50

CoSTR title:

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

CoSTR authors:

田中広輔*、神原正宜、臼田東平、上野大蔵、仲井あや、濱口陽、坂本晴子

*Corresponding author（責任著者）

Version & date:

2023年2月28日更新

CoSTR citation:

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

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

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (CQ)

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

PICOST**Population:**

気管挿管を受け人工呼吸器による陽圧換気を行われた在胎 37 週未満の児

Intervention:

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

Comparators:

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

Outcomes:

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

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

ランダム化比較試験, 言語規制なし

Definitions, other notes for PICOT:

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

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

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

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

壊死性腸炎（NEC）：Bell's criteria $\geq 2a$

神経発達障害（NDI）：脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害

既存の推奨:

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

今回の推奨

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

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

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

Evidence update CoSTR summary

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

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

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

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

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

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

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

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

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

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

Journal name. : Cochrane Database Syst Rev.

Year : 2017

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

(Klingenberg 2017)

既存の SR のまとめ

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

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

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

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

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

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

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

既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ

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

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

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

10) 本文中に記載がなかった。

既存の SR の PICOT

Population:

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

Intervention:

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

Comparators:

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

Outcomes:

主要アウトカム

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

副次アウトカム

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

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

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

ランダム化比較試験または準ランダム化比較試験, 言語規制なし

文献検索期間・検索日

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

検索日: 2017年1月13日

既存の SR の結果

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

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

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

検索データベース

PubMed - MEDLINE

検索期間・検索日

2017年1月14日 - 2022年9月2日

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数 : 260 論文

1次スクリーニング結果 : 7 論文

2次スクリーニング結果 : 1 論文

→ 最終的に 1 本の論文を解析に追加した

除外した 6 論文

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

対象研究のまとめ

今回の Update で見つかった研究のまとめ

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

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

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

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

人工呼吸器の条件によるサブグループ解析

Strict 群：

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

Hybrid 群：

2 群間で使用した人工呼吸器または人工呼吸器のトリガーモードが異なる研究

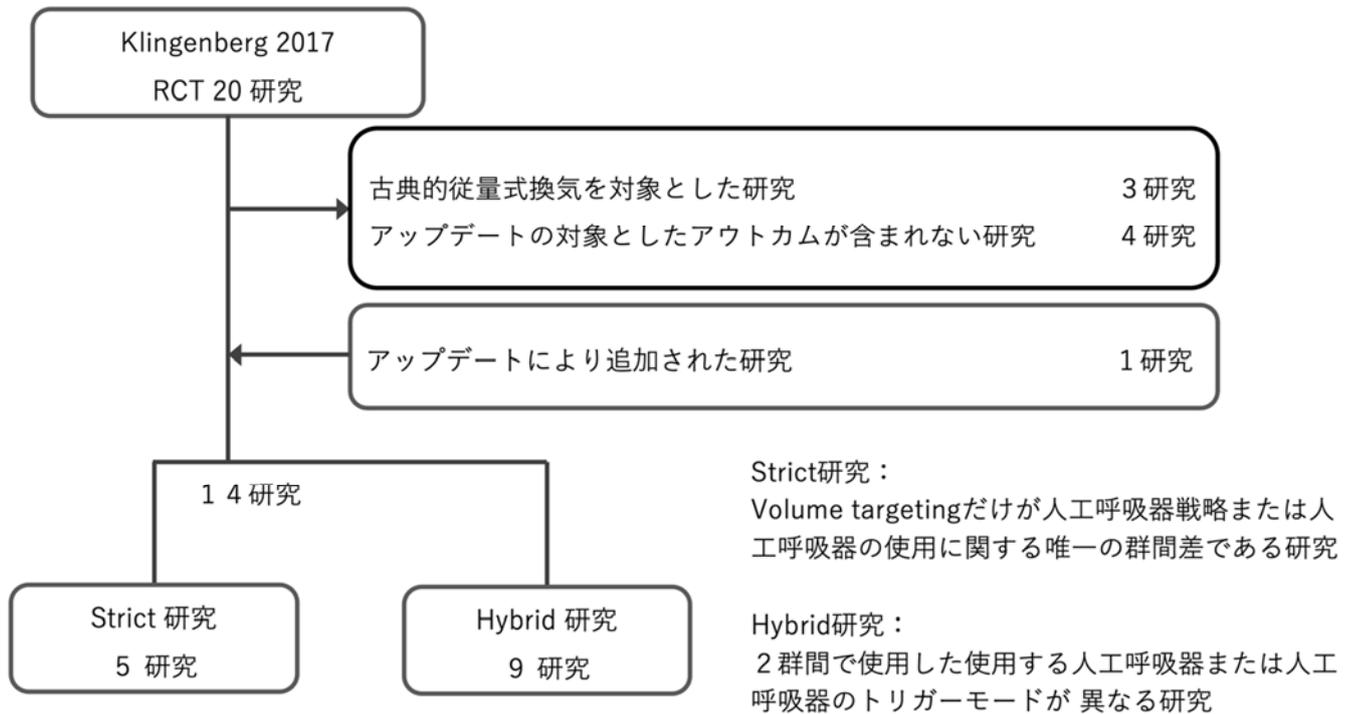
今回の解析において Klingenberg 2017 より除外する研究

① 古典的従量換気を対象とした研究

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

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

論文
Cheema 2007
Herrera 2002
Jain 2016
Polimeni 2006



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

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

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

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

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

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

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入 モード	介入群の 設定	対照群 モード	対照群の 設定	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
					PIP to achieve the target VT			weaning phase: mean MAP(cmH ₂ O):5.7±0.8 vs 5.3±0.8 p 0.03 weaning phase: mean VT(ml/kg):4.3±0.6 vs 3.9±0.9 (p=0.1) weaning phase: mean RR(breath/min):67.1±13.5 vs 66.5±12.9 (p=0.85)		
Guven 2013	single center in Turkey	72(42/30)	32w 未満、または 1500g 未満で出生し RDS のため生後 2 時間以内にサーファクタント投与をされた児	SIMV+VG	Babylog8000 plus VT:4ml/kg(>1000g), 5ml/kg(<1000g) PIP limit: SIMV で使用する PIP+10cmH ₂ O Ti:0.3-0.4sec Rate:60 回/分	SIMV	Babylog8000 plus Ti:0.3-0.4sec Rate:60 回/分 PIP:VT 4-5ml/kg とするよう設定 目標 pH 7.25-7.35. pCO ₂ 45-55mmHg, pO ₂ 50-70mmHg	duration of mechanical ventilation(day):3.02±6.76 vs 6.93±7.81 (p=0.001) duration of CPAP(day):4.63±7.44 vs 1.20±1.30 p 0.005 duration of supplemental oxygen(day):4.45±15.27 vs 4.73±7.44 (p=0.003) duration of hospital stay(day):45.50±31.4	air leak:0/42 vs 0/30 CLD(grade2, 3):2/42 vs 9/30 p 0.003 ROP(>stage2):3/42 vs 12/30 p 0.001 sIVH: 4/42 vs 13/30 p 0.001 NEC(>grade1):4/42 vs 7/30 p 0.10 PDA:4/42 vs 4/30 p 0.71 PVL:0/42 vs 2/30 p 0.11 neonatal Sepsis:16/42 vs 9/30 p 0.47 neonatal pneumonia:8/42 vs 9/30 p 0.28	RDS のある早産児において SIMV+VG は SIMV と比較して有意に人工呼吸管理期間、CPAP 装着日数、酸素投与期間を短縮し、CLD、ROP、IVH を減らす。

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

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

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

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

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

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

AC: Assist Control

BBW; Birth body weight

GA: Gestational Age

NEC: Necrotizing enterocolitis

NDI: Neurodevelopmental impairment

PDA: Patent ductus arteriosus

PIE: Pulmonary interstitial emphysema

PRVC: Pressure-regulated, volume-controlled ventilation

ROP: Retinopathy of prematurity

SIMV: Synchronized intermittent mandatory ventilation

VG: Volume Guaranteed

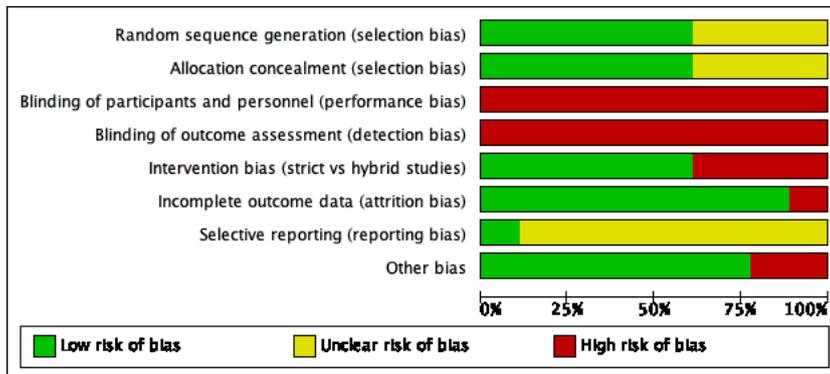
VT: Tidal Volume

VTV: Volume targeted ventilation

sIVH: severe intraventricular hemorrhage (grade3-4)

リスクバイアス評価

* Review Manager 5.4 版を使用して作成



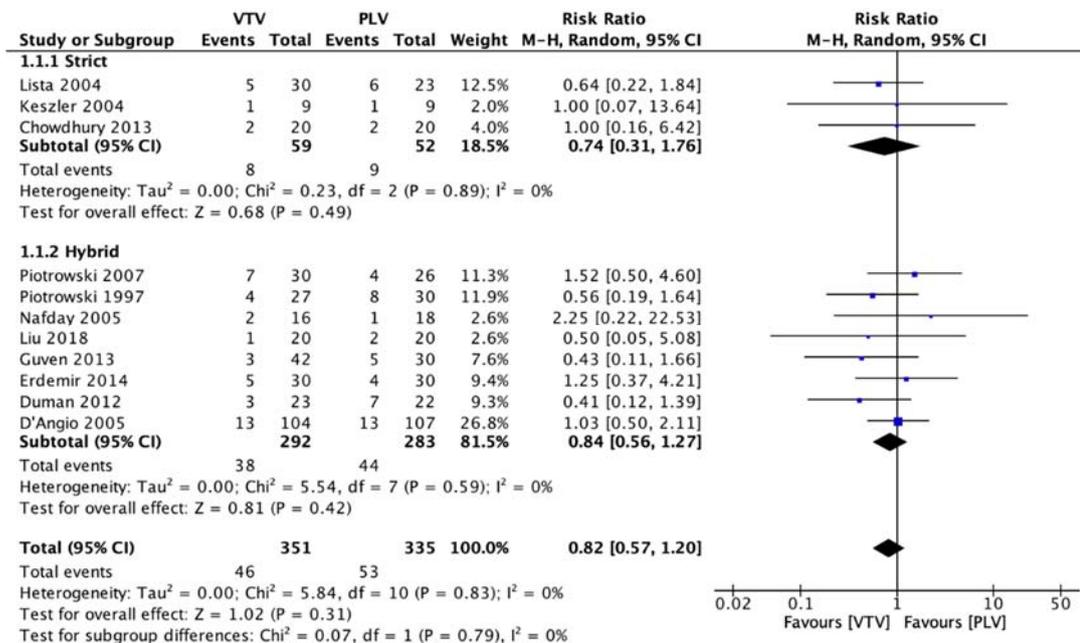
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Intervention bias (strict vs hybrid studies)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting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

結果のまとめ

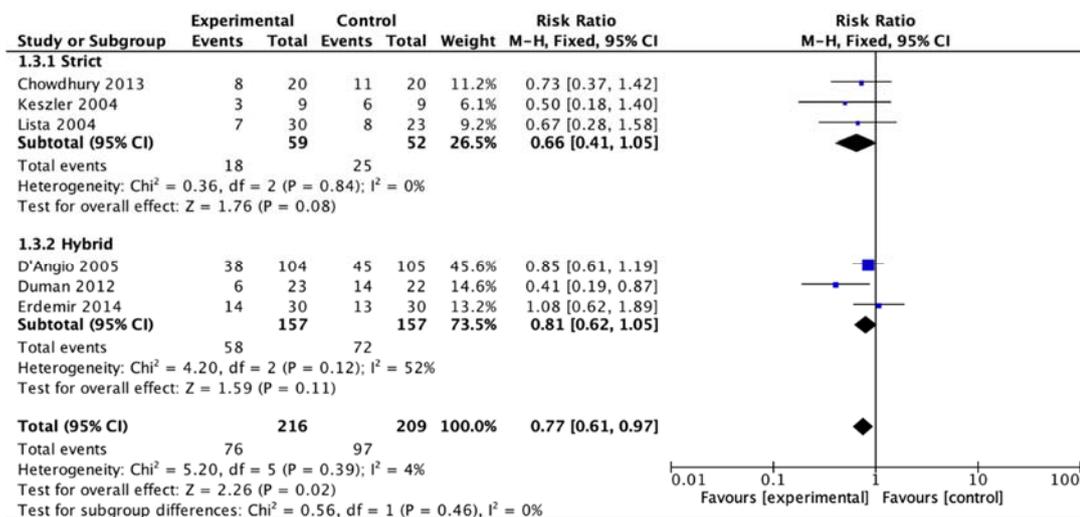
Forest plot of comparison: 1 VTV vs. PLV

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

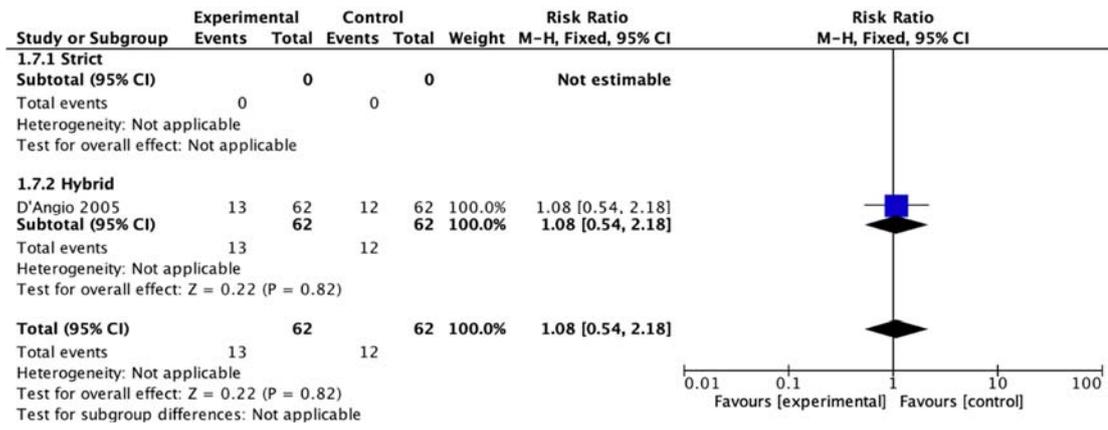
Death before discharge



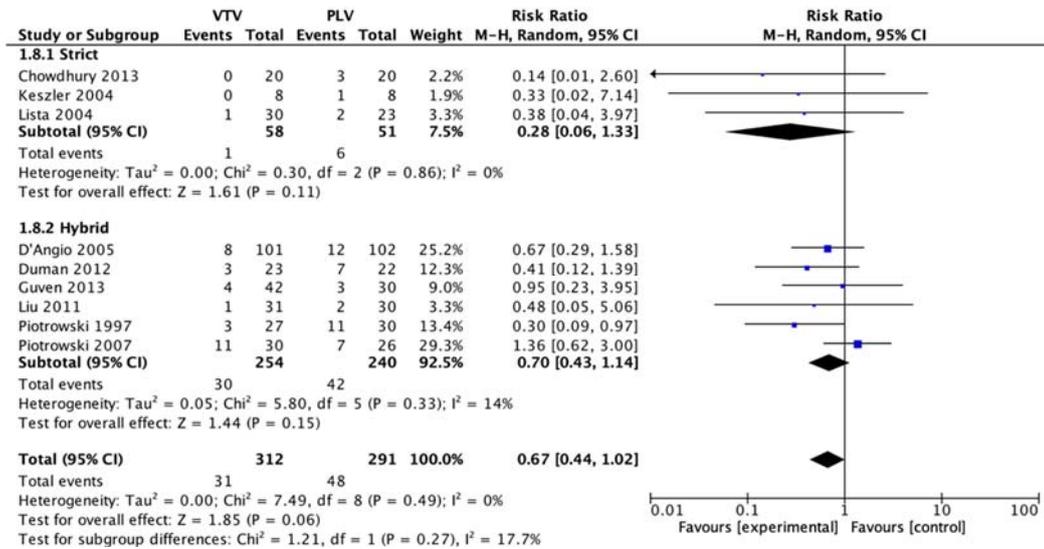
Death or CLD36



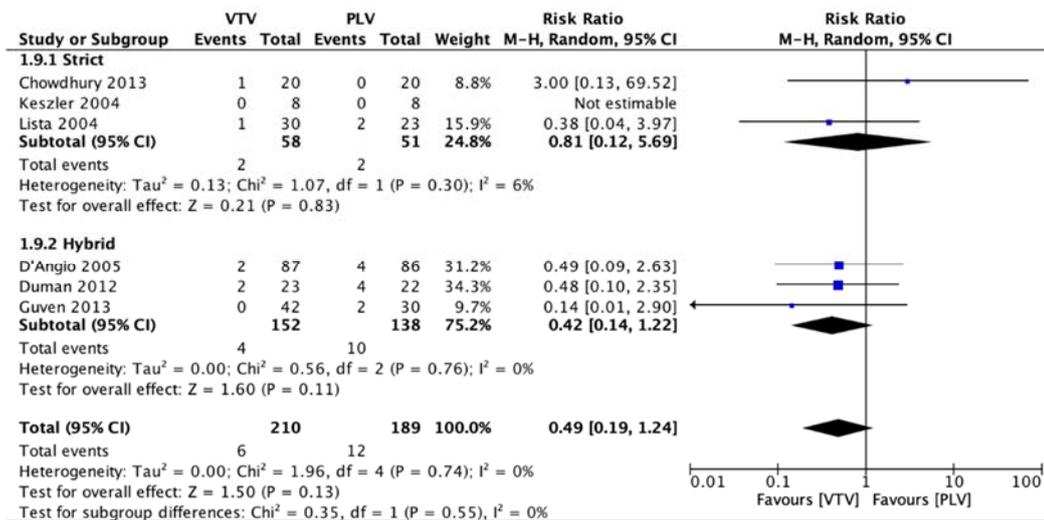
Duration of ventilation



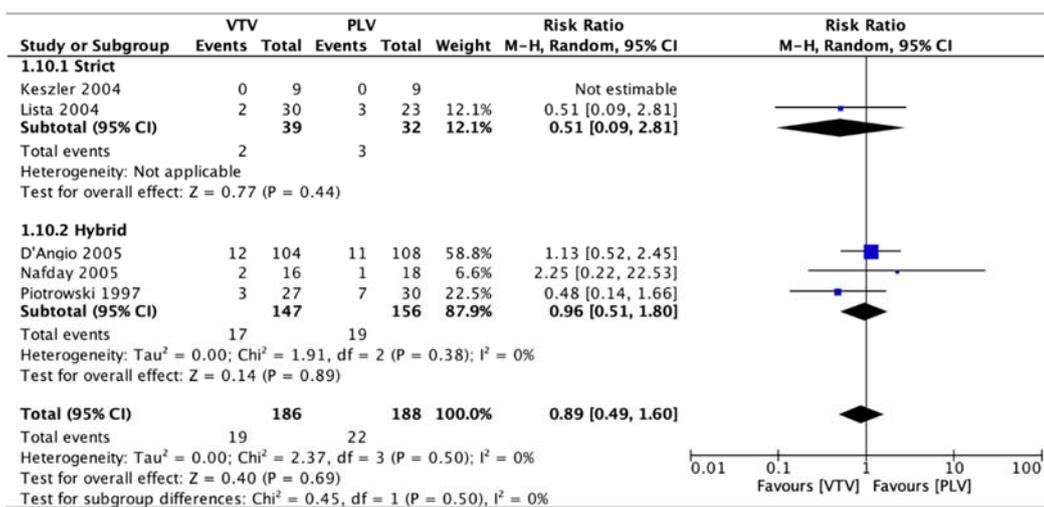
Severe IVH



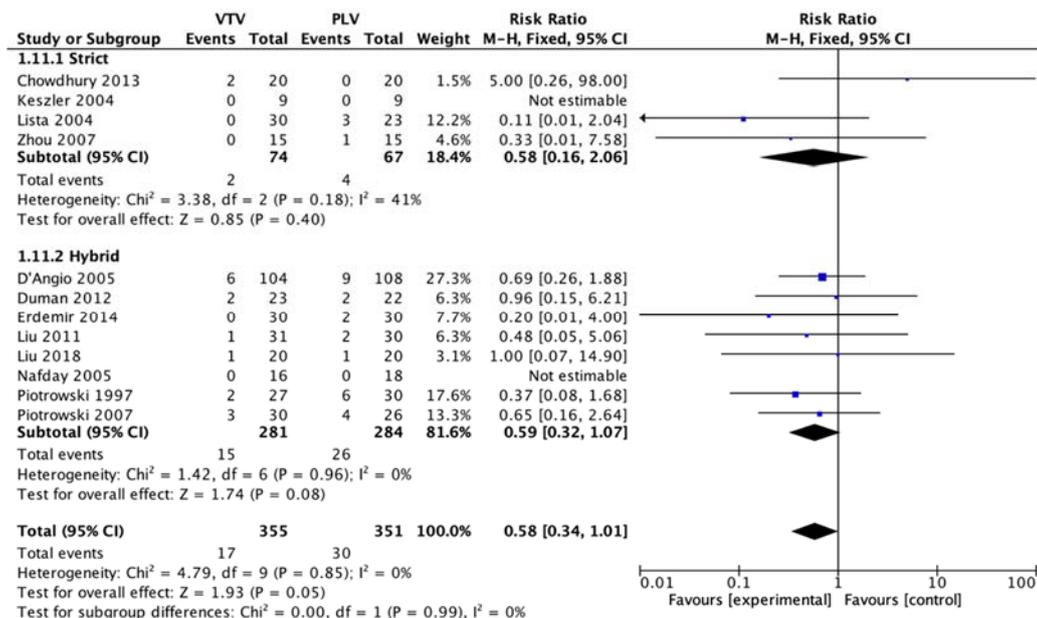
PVL



Air Leak



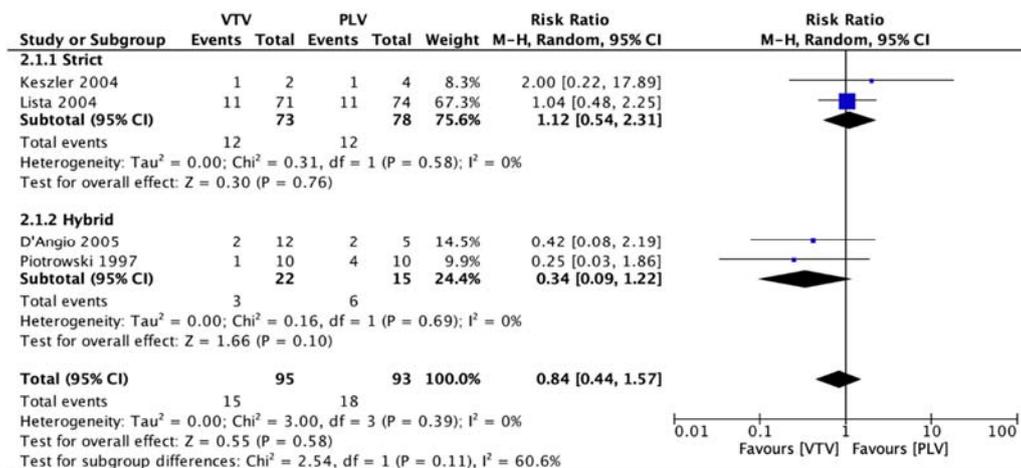
Pneumothorax



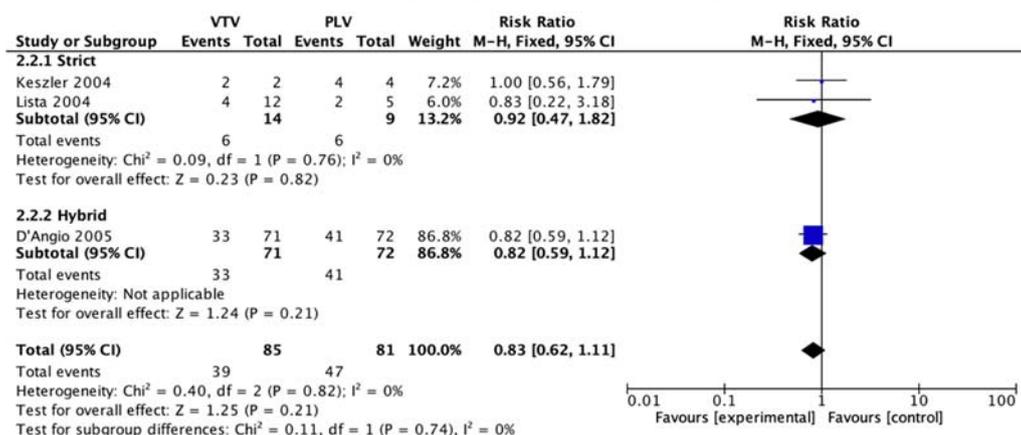
Forest plot of comparison: 2 VTV vs. PLV - infants weighing less than 1000 g

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

Death before discharge - infants weighing less than 1000 g,



Death or CLD36 - infants weighing less than 1000 g,



Grade EP table

VTV compared to PLV for CLD

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

Death before discharge

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

Death before discharge - Strict

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

Death before discharge - Hybrid

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

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

Death before discharge or CLD(36)

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

Death before discharge or CLD(36) - Strict

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

Death before discharge or CLD(36) - Hybrid

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

Duration of ventilation

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

Duration of ventilation - Strict

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

Duration of ventilation - Hybrid

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

Failure of mode of ventilation

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

Failure of mode of ventilation - Strict

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

Failure of mode of ventilation - Hybrid

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

NEC

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

NEC - Strict

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

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

NEC - Hybrid

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

NDI

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

NDI - Strict

0	randomize d trials						0	0	Not pooled	Not pooled	-	9
---	-----------------------	--	--	--	--	--	---	---	---------------	------------	---	---

NDI - Hybrid

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

severe IVH

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

severe IVH - Strict

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

severe IVH - Hybrid

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

PVL

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

PVL - Strict

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

PVL - Hybrid

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

Air Leak

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

Air Leak - Strict

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

Air Leak - Hybrid

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

Pneumothorax

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

Pneumothorax – Strict

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

Pneumothorax – Hybrid

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

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

Explanations

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

VTV compared to PLV < 1000g for CLD

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

Death before discharge

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

Death before discharge - Strict

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

Death before discharge - Hybrid

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

Death before discharge or CLD(36)

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

Death before discharge or CLD(36) - Strict

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

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

Death before discharge or CLD(36) - Hybrid

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

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

Explanations

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

今回の推奨の再掲

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

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

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

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

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

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

人工呼吸器のモードの定義について

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

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

推奨へと至った考え方

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

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

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

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

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

以上を踏まえて、以下の推奨とした。

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

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

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

Knowledge gap

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

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

参考文献リスト:

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

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

Supplement (補足資料)

Evidence to decision table

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

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし 	<p>人工呼吸器の設定に関連した介入では、その性質上、盲検化することは困難である。また、今回の SR では 容量目標型換気（VTV）だけが人工呼吸器戦略または人工呼吸器の使用に関する唯一の群間差ではない研究を多く含んでいるため、容量目標型換気（VTV）だけが両群で異なる研究を Strict 研究群、2 群間で使用した使用する人工呼吸器または人工呼吸器のトリガーモードが異なる研究を Hybrid 研究群としてサブ解析を行なった。Strict 群の比較は全体のサンプル数が非常に少ない、Hybrid 研究群の比較は</p> <p>容量目標型換気（VTV）の効果の比較としてはバイアスが大き、という問題をそれぞれ抱えている。ただし、主要アウトカムである「死亡または CLD36」に関しては、イベント数も多く、中程度の確実性は担保できると判断した。</p>	
--	--	--

価値観

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし 	<p>死亡または CLD36 という重要なアウトカムの改善の効果に対して、現時点で望ましくない効果や患者の負担増加などの懸念はなく、価値観の不確実性は問題とならない。</p>	

効果のバランス

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 比較対照が優位 <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="radio"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="radio"/> おそらく介入が優位 <input checked="" type="radio"/> 介入が優位 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>死亡または CLD36 という重要なアウトカムの改善の効果に対して、現時点で望ましくない効果/リスクの上昇は示唆されておらず、効果のバランスは問題とならない。</p>	

必要資源量

資源要件（コスト）はどの程度大きいですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

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

必要資源量に関するエビデンスの確実性

必要資源量（コスト）に関するエビデンスの確実性はなんですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input checked="" type="radio"/> 採用研究なし		

費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照を支持しますか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input checked="" type="radio"/> 採用研究なし		

公平性

医療上の不公平さへの影響は何ですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 減る <input type="radio"/> おそらく減る <input type="radio"/> おそらく影響無し <input type="radio"/> おそらく増える <input type="radio"/> 増える <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない		

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま		

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

CQ 202-2 EvUp CoSTR:患者同調式間欠的陽圧換気

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

Contents

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

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

CoSTR title:

患者同調式間欠的陽圧換気による慢性肺疾患の予防について

CoSTR authors:

神原正宜*、上野大蔵、臼田東平、坂本晴子、田中広輔、仲井あや

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

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

CoSTR citation:

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

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

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (CQ)

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

PICOST**Population:**

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

Intervention:

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

Comparators:

上記

Outcomes:

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

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

ランダム化比較試験, 言語規制なし

Definitions, other notes for PICOT:

ACV : すべての呼吸をトリガーして調節換気を行う

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

既存の推奨:

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

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

今回の推奨

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

Evidence update CoSTR summary

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

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

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

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

既存の SR に関して

既存の SR の Citation ⁽²⁾

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

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

Journal name: Cochrane Database Syst Rev.

Year: 2016

Volume: 9

既存の SR のまとめ

背景：

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

目的：

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

方法：

Cochrane Neonatal Review group の標準的な検索戦略を用いて、CENTRAL、MEDLINE

(Pubmed)、EMBASE、CINAHL の各データベースを検索した。臨床研究データベースや学会議事録、論文の参考文献なども検索対象とした。

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

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

結果：

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

既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ

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

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

既存の SR の PICOT

Population:

生後 4 週間以内の人工呼吸管理を要している新生児

Intervention:

ACV vs SIMV、SIMV+PS vs SIMV

Comparators:

上記

Outcomes:

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

対象研究の種類:

RCT あるいはそれに準ずる clinical trial

対象 Databas:

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

検索日時:

2015.7.24

既存の SR の結果

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

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

Duration of weaning (hours)

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

Weaning failure

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

Extubation failure

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

Air leak

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

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

Explanations

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

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

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

Death during first 28 days

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

Death prior to discharge

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

Pneumothorax

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

PIE

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

BPD (oxygen dependency at 28 days)

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

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

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

Severe IVH (Grade III and IV)

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

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Explanations

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

Summary of judgements

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

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

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

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

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

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

検索データベース

MEDLINE

検索期間・検索日

検索期間：2016-2022

検索日：2022.10.28

対象論文条件

上記 PICO 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数：1069 件

1 次スクリーニング：該当文献なし

対象研究のまとめ

該当文献なし

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

追加論文なし

今回の推奨の再掲

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

エビデンスから推奨へ

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

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

Knowledge gap

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

参考文献リスト:

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

CQ 204-1 Evidence Update CoSTR:初期 HFO 管理

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

Contents

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

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

CoSTR title (タイトル):

早産児の呼吸管理における HFOV と CV の比較

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

CoSTR authors (著者):

宮原直之*、高橋章仁、藤田慧、西田剛士、蛭原郷、氏家岳斗、小澤悠里

*Corresponding author (責任著者)

Version & date (版・最終更新日):

2023 年 6 月 20 日更新

CoSTR citation (引用方法):

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

Conflict of interest (COI: 利益相反):

COI なし

Clinical Question (CQ)

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

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

PICOT

Population:

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

Intervention:

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

Comparators:

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

Outcomes:

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

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

ランダム化比較試験、英語論文に限定

Definitions, other notes for PICOT:

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

死亡(death；退院前の死亡)

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

神経発達予後（修正 18 か月での評価）

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

既存の推奨（あれば）：

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

出典：改訂 2 版 科学的根拠に基づいた新生児慢性肺疾患の診療指針

今回の推奨（案）

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

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

Evidence update CoSTR summary

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

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

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

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

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors : Cools F et al

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

Journal : Cochrane Database of Systematic Reviews

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

既存のSRのまとめ

上記（SRが一つのため）

HFOVを使用する事で

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

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

在胎 36 週での死亡または CLD を減少させた : N=17, 678/1659 vs 756/1670, RR 0.90[95%CI 0.84-0.97]

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

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

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

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

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

既存のSRのAMSTR評価結果のまとめ

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

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

既存の SR の PICOT

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

I : 選択的 high frequency oscillatory ventilation

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

O : 主要評価項目

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

副次評価項目

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

対象の研究デザイン : RCT or quasi-RCT のみ。

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

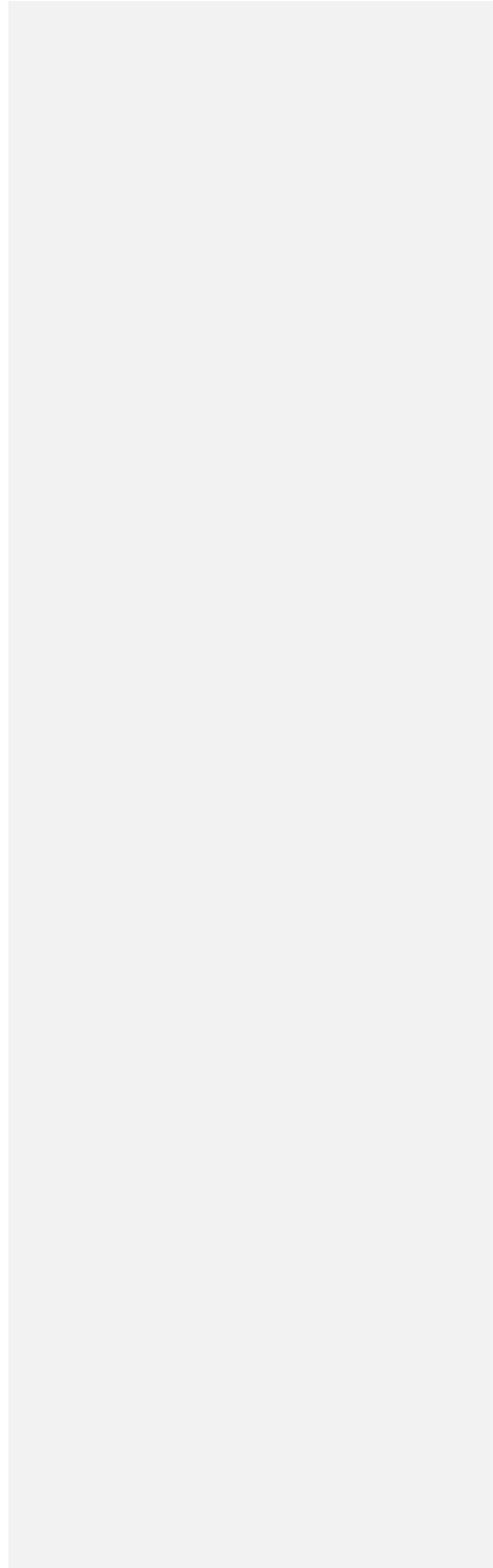
検索日 : 2014 年 11 月

既存の SR の結果

19 の研究が含まれ、4,096 人の児を対象とした。

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

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



研究 ID	研究デザイン 対象者数 (介入/対照) セッティング	対象者	設定・モード 介入/対照	アウトカム毎の結果 HFOV vs CV (Absolute Event Rates, P 値; OR or RR; & 95% CI)	まとめと注釈 limitation
Moriette 2001	RCT N=148/144 Multicentre 10 In France	GA 24-29wk PaO ₂ /FIO ₂ <200 CXR RDS 様	HFOV : OHF1 piston oscillator ; initial MAP 2 cm H ₂ O > than on CV, I:E ratio 1:1, 15 Hz, high volume strategy (higher mean airway pressure, sighs) SIMV : Dräger babylog 8000 ; TI < 0.45 sec, PEEP 4 to 5 cm H ₂ O, minimal PIP to achieve target PCO ₂	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2 回以上の STA 使用: 42/139(30%) vs 83/134(62%), <u>aOR 0.20</u> [95%CI 0.11-0.38] ・ 日齢 28 の酸素依存: 66(54%) vs 60(55%), aOR 0.93 [95%CI 0.49-1.78] ・ 修正 36 週の酸素依存: 24(22%) vs 30(28%), aOR 0.53 [95%CI 0.24-1.14] ・ 間質性肺気腫 (PIE): 15(11%) vs 15(11%), aOR 1.11 [95%CI 0.43-2.86] ・ 頭蓋内出血 grade3-4: 34(24%) vs 19(14%), aOR 1.50 [95%CI 0.63-3.30] 	HFOV を早期に使用すると、SIMV と比較して、外因性サーファクタントの必要量が減少する。しかし CLD は改善しなかった。さらに重度の脳室内出血の発生率を増加させる可能性がある。
Courtney 2002	RCT N=244/254 Multicentre 26 In USA	BW 601- 1200g AGA STA at birth	HFOV : using SensorMedics 3100A ; initial MAP 2 cm H ₂ O > CV, 10 to 15 Hz, IT 0.33 (I:E ratio 1:2) SIMV : VIP Bird, Dräger Babylog 800, Bear Cub with volume monitor or Bear Cub 750vs ; Vt 4 to 7 ml/kg, IT 0.25 to 0.40 sec, rate < 60/min	<ul style="list-style-type: none"> ・ 修正 36 週での呼吸サポートなし 131/234(56%) vs 117/250(47%), <u>P 値 0.046</u> ・ 死亡: 33/234(14%) vs 40/250(16%), P 値 .061 ・ 抜管成功日齢: 日齢 13 vs 日齢 21, <u>P 値 <.001</u> ・ 気胸: 32/244(13%) vs 33/254(13%), P 値 1.0 ・ 間質性肺気腫 (PIE) : 48/244(20%) vs 33/254(13%), P 値 0.05 ・ 頭蓋内出血 grade3-4: 45/244(18%) vs 45/254(18%), P 値 0.09 ・ 未熟児網膜症 手術: 30/244(12%) vs 32/254(13%), P 値 1.0 ・ 難聴: 29/244(12%) vs 40/254(16%), P 値 0.24 ・ 修正 36 週での死亡または慢性肺疾患なし subgroup 解析 : 体重毎 601-700g : 12/44(27%) vs 17/54(31%), RR 0.67 701-800g : 27/55(49%) vs 21/60(35%), RR 0.14 801-1000g : 52/83(63%) vs 45/84(54%), RR 0.27 1000-1200g : 40/52(77%) vs 34/52(65%), RR 0.28 	HFOV は SIMV と比較して、CLD を減少させた。合併症の発生率に有意差はなかった。また体重毎の subgroup 解析でも有意差はなかった。

Johnson 2002	RCT N=400/397 Multicentre 25 In united Kingdom	GA 23-28wk Inborn	HFOV : SLE2 2000 (187 infants) or Sensormedics 3100A (38 infants), and HFFI using Dräger Babylog 8000 (165 infants) ; 10 Hz, MAP 6 to 8 cm H2O; I:E 1:1 or 1:2, FiO2 weaned before MAP (high volume strategy) (S)IMV : SLE 2000 (193 infants), Drager Babylog 8000 (192 infants), other ventilators (12 infants) ; IT 0.4 sec, initial rate 60/min	<ul style="list-style-type: none"> 修正 36 週での死亡または慢性肺疾患 265(66%) vs 268(68%), RR 0.98 [95%CI 0.89-1.08] 治療の失敗: 41(10%) vs 41(10%), RR 0.99 [95%CI 0.66-1.50] 気胸: 64/399(16%) vs 72/395(18%), RR 0.88 [95%CI 0.65-1.20] 重症 頭蓋内病変: 59/393(14%) vs 75/393(19%), RR 0.72 [95%CI 0.52-0.99] 修正 18 か月での重症神経障害 77/172(45%) vs 92/191(48%), P 値 0.93 [95%CI 0.74-1.16] 修正 36 週での死亡または慢性肺疾患 subgroup 解析 : 週数毎 23-25w : 130/148(88%) vs 119/136(88%), RR 1.00 [95%CI 0.92- 1.10] 26-28w : 135/252(54%) vs 149/261(57%),RR 0.94 [95%CI 0.80- 1.10] 	HFOV は SIMV と比較し て、CLD、死亡、長期神 経発達予後、合併症の発 生率に有意差はなかつ た。
研究 ID	研究デザイン 対象者数 (介入/対照) セッティング	対象者	介入 コントロール (患者数)	アウトカム毎の結果 HFOV vs CV (Absolute Event Rates, P 値; OR or RR; & 95% CI)	まとめと注釈 limitation
Van Reempts 2003	RCT N=147/153 Single centre In Belgium	GA <32wk CXR RDS 様 FiO2 >0.40 or MAP x FiO2 >3.8	HFOV : Sensormedics 3100A (122 infants) and HFFI using Infant Star (25 infants) ; initial MAP 8 cm H2O if < 29 weeks and 10 cm H2O if 29 to 31 weeks, 10 Hz AC : Dräger Babylog 8000 (73 infants) or Infant Star (80 infants) ; Settings: PIP 20 cm H2O (aim low), PEEP 4 cm H2O, IT < 0.35 sec, rate 80/min, I:E ratio1:1 Synchronisation: not reported	<ul style="list-style-type: none"> 修正 36 週での慢性肺疾患 24(16%) vs 19(12%), P 値 0.33, OR 1.05 [95%CI 0.95-1.15] 修正 36 週で慢性肺疾患のない生存 98(67%) vs 114(75%), P 値 0.1, RR 0.76 [95%CI 0.5-1.09] 気胸: 11(7.5%) vs 7(4.6%), P 値 0.3, RR 1.03 [95%CI 0.97-1.09] 修正 7-12 か月での正常神経発達 42/70(60%) vs 48/68(70%), P 値 >.05 	HFOV は SIMV と比較し て、CLD、合併症の発生 率に有意差はなかった。

Sun 2014	RCT N=184/182 Multicentre 2 In China	GA <32wk BW <1500g PaO2/FiO2 <200 CXR RDS 様	HFOV (N=184) 解析数 177 SIMV-PSV (N=182) 解析数 179	<ul style="list-style-type: none"> ・修正 36 週での死亡または慢性肺疾患 17/177(9.6%) vs 41/179(23%), P 値 .001,RR 0.42 [95%CI 0.25-0.71] ・挿管人呼吸器期間 : 5.7±5.0 vs 4.0±4.0, P 値 <.001 ・入院期間 : 27.0±20.2 vs 31.6±21.7, P 値 .04 ・頭蓋内出血 grade3-4 : 30(17%) vs 27(15%), P 値 0.67 ・未熟児網膜症 >stage 2 : 8(5%) vs 19(11%), P 値 .04 ・修正 18 か月での重症神経障害 29/145(20%) vs 45/143(31%), P 値 .03 ・修正 36 週での死亡または慢性肺疾患 subgroup 解析 : 週数、体重毎 <28w : 10/56(18%) vs 21/53(40%), RR 0.45 [95%CI 0.24-0.87] 28-30w : 6/112(4%) vs 19/110(16%),RR 0.31 [95%CI 0.13-0.75] 30-32w : 1/9(11%) vs 2/16(13%), RR 0.89 [95%CI 0.09-8.50] <1000g : 9/53(17%) vs 18/50(43%), RR 0.47 [95%CI 0.23-0.95] 1000-1500g : 8/124(6%) vs 23/129(18%), RR 0.36 [95%CI 0.17-0.78] 	<p>HFOV は SIMV と比較して、CLD、死亡、長期神経発達予後を改善した。さらに人工呼吸期間と入院期間を短縮し、未熟児網膜症の発生率を減少させた。合併症の発生率に有意差はなかった。</p> <p>週数毎の subgroup 解析では、在胎 30 週以下の児に対して HFOV を使用した群で CLD、死亡が改善した。</p>
-------------	---	--	--	---	---

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

GRADE EtD table

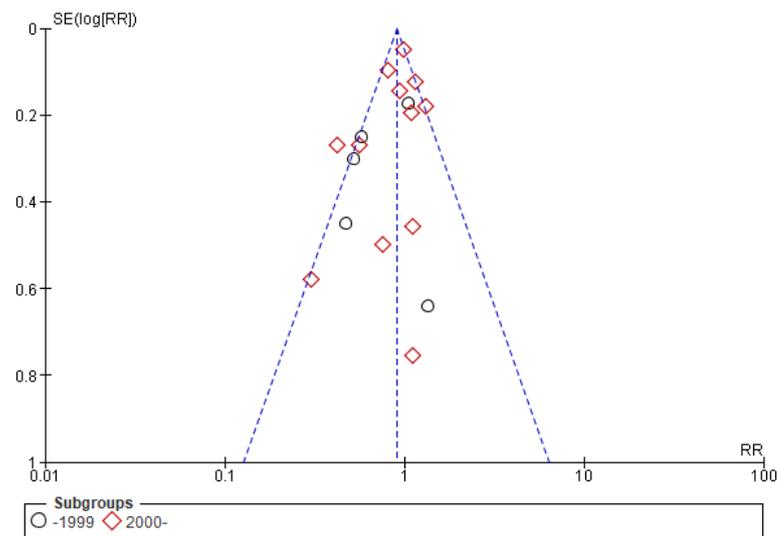
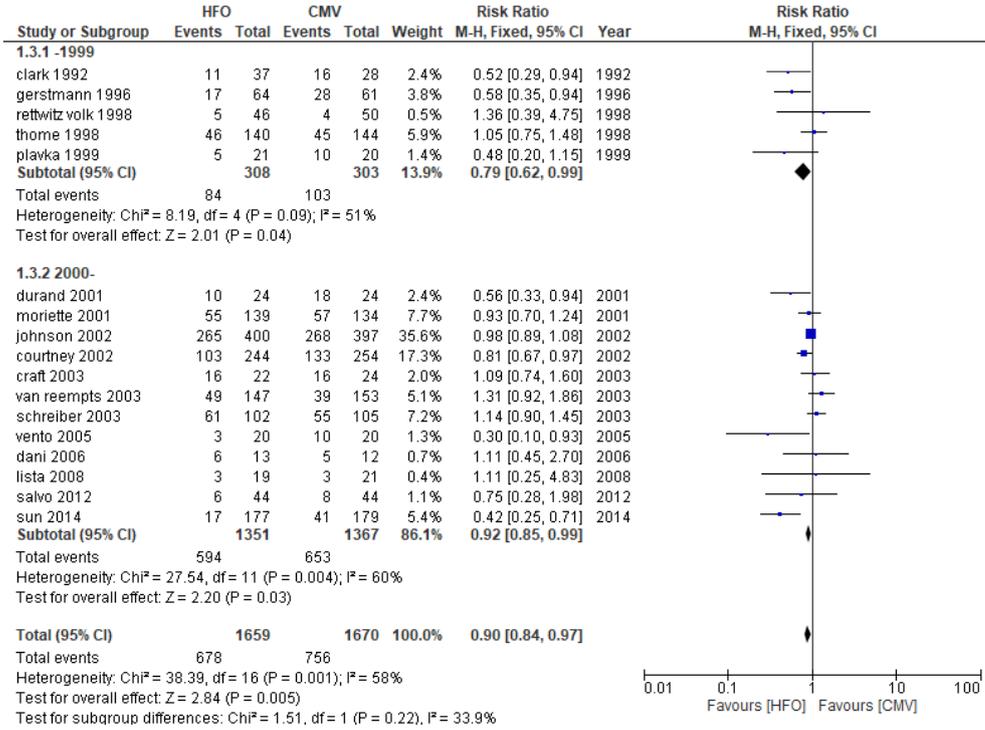
No. 研究の	Certainty assessment						No. 患者の		効果		Certainty	重要性
	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	HFO	CMV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
death at 36w												
17	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	257/1659 (15.5%)	272/1670 (16.3%)	RR 0.95 (0.81 to 1.10)	8 fewer per 1,000 (から 31 fewer to 16 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
CLD36												
17	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^a	なし	421/1392 (30.2%)	485/1394 (34.8%)	RR 0.86 (0.78 to 0.96)	49 fewer per 1,000 (から 77 fewer to 14 fewer)	⊕○○○ 非常に低	重大
death or CLD36												
17	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^a	なし	678/1659 (40.9%)	756/1670 (45.3%)	RR 0.90 (0.84 to 0.97)	45 fewer per 1,000 (から 72 fewer to 14 fewer)	⊕○○○ 非常に低	重大
death or CLD36 - -1999												
5	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	なし	84/308 (27.3%)	103/303 (34.0%)	RR 0.79 (0.62 to 0.99)	71 fewer per 1,000 (から 129 fewer to 3 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
death or CLD36 - 2000-												
12	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	なし	594/1351 (44.0%)	653/1367 (47.8%)	RR 0.92 (0.85 to 0.99)	38 fewer per 1,000 (から 72 fewer to 5 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
air leak all												
13	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	392/1415 (27.7%)	337/1439 (23.4%)	RR 1.19 (1.05 to 1.34)	44 more per 1,000 (から 12 more to 80 more)	⊕⊕⊕○ 中	重要
air leak gross												

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

CI: 信頼区間; RR: リスク比

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

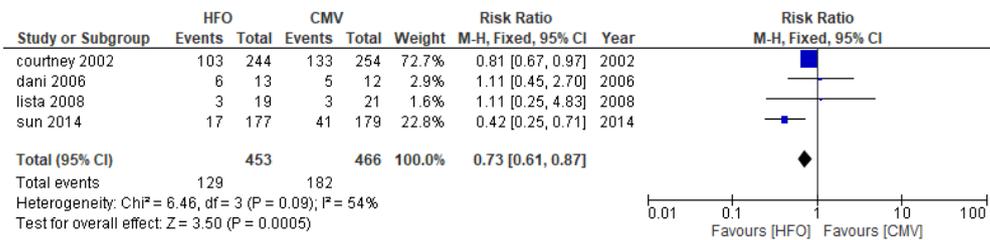
■ death at 36wk or CLD36 修正 36 週での死亡または慢性肺疾患



■ 修正 18 か月での神経発達予後



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



今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

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

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

検索データベース

MEDLINE のみ

検索期間・検索日

検索期間 : 2014-2022、検索日 : 2022/9/15

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット : 102 編

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

2 次スクリーニング : 0 編

対象研究のまとめ

追加論文なし

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

既存の SR の結果を変えるものではない場合

追加論文なく、統合なし。

今回の推奨（案）再掲

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

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

エビデンスから推奨へ

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

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

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

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

Commented [T11]: 有意にどうだったのか？HFOVで減ったのか、増えたのか？上記のResultsにない気がします、。

Commented [T12]: 上記の推奨は強い推奨になっていますが、、、。

Knowledge gap

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

参考文献リスト、他:

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

CQ 501 EvUp CoSTR: ブデゾニド&ステロイド気管内投与

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

Contents

CQ 501 EvUp CoSTR: ブデゾニド&ステロイド気管内投与	1
CoSTR title (タイトル):	3
CoSTR authors (著者):	3
Version & date (版・最終更新日):	3
CoSTR citation (引用方法):	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical Question (CQ)	3
PICOT	3
既存の推奨 (あれば) : なし	4
今回の推奨 (案)	4
Evidence update CoSTR summary	4
既存の SR に関して	6
既存の SR の Citation	6
既存の SR のまとめ	6
既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ	7
既存の SR の PICOT	7
既存の SR の結果	8
今回の Update 追加論文に関して	9
Update のための文献検索式	9

((("respiratory distress syndrome, newborn"[MeSH Terms] OR "respiratory distress syndrome"[Text Word] OR "RDS"[Text Word]) AND ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR "premature"[All Fields] OR "preterm"[Text Word] OR "newborn*"[Text Word] OR "neonate"[Text Word]) AND ("Budesonide"[MeSH Terms] OR "Budesonide"[Text Word]) AND ("Pulmonary Surfactants"[MeSH Terms] OR "surfactant"[Text Word]) AND ("inhalation"[Text Word] OR "inhaled"[Text Word] OR "intratracheal instillation"[Text Word] OR "intratracheal administration"[Text Word]))) AND (2021/09/01:2050/12/31[Date - Publication]).....	9
検索データベース.....	9
検索期間・検索日.....	9
対象論文条件.....	9
文献スクリーニングの詳細.....	9
対象研究のまとめ.....	10
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	15
エビデンスから推奨へ.....	18
今回の推奨（案）再掲.....	19
SUMMARY OF JUDGEMENTS.....	20
TYPE OF RECOMMENDATION.....	21
Knowledge gap.....	21
参考文献リスト:.....	21

CoSTR title (タイトル):

慢性肺疾患予防のための生後早期のコルチコステロイドとサーファクタントの気管内投与

CoSTR authors (著者):

南谷曜平*、須賀健一、渡辺哲、小川亮、関純子 *Corresponding author (責任著者)

Version & date (版・最終更新日):

第4版：2023年3月18日更新

CoSTR citation (引用方法):

南谷曜平, 須賀健一, 渡辺哲, 小川亮, 関純子. 慢性肺疾患予防のための生後早期のコルチコステロイドとサーファクタントの気管内投与. 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR. 2023.CQ501

Conflict of interest (COI: 利益相反):

利益相反状態なし

Clinical Question (CQ)

呼吸窮迫症候群 (RDS)のある、または RDS のリスクの高い早産児に対して、生後 24 時間以内にサーファクタントとコルチコステロイドを気管内投与することは、サーファクタント単独またはサーファクタント+プラセボを投与することと比較して、慢性肺疾患などの合併症の発症を減少させるか？

PICOT

Population: 呼吸窮迫症候群 (RDS)のある、または RDS のリスクの高い早産児 (在胎 37 週未満)

Intervention: 生後 24 時間以内のコルチコステロイドとサーファクタントの気管内投与

Comparators: 生後 24 時間以内のサーファクタント単独またはサーファクタント+プラセボの気管内投与

Outcomes: 慢性肺疾患 (CLD), 死亡, CLD または死亡, 神経学的発達異常 (NDI), 脳室内出血 (IVH), 壊死性腸炎 (NEC), 敗血症, 未熟児動脈管開存症 (PDA), 未熟児網膜症 (ROP), 肺炎

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.: 全てのランダム化比較試験 (RCT: randomized controlled trials) を対象とした。非ランダム化比較試験、クロスオーバー試験、観察研究は除外した。英語の抄録がある限り、言語の制約はなしとした。

Definitions, other notes for PICOT:

RDS; FIO₂ 30%以上を要する呼吸障害

CLD; JEBNeo の定義に従う

Severe IVH (sIVH; Papille's classification, Grades III and IV)

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

NDI; 脳性麻痺、精神運動発達遅滞、視覚・聴覚障害

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

ROP; 治療を要したもの、または国際分類Ⅲ期以上

既存の推奨 (あれば) : なし

今回の推奨 (案)

「呼吸窮迫を呈する極低出生体重児に対して、生後 4 時間以内にブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与することは慢性肺疾患や死亡などを減らすことが報告されているが、エビデンスの確実性が低く、日本国内ではブデソニドの直接気管内投与は現段階で未承認であるため、一律には投与しないことを提案する。ただし、適用外使用あるいは臨床研究としての承認、患者家族への説明と同意を得てブデソニドを投与することを検討してもよい。」 (弱い推奨, 低いエビデンスの確実性)

Evidence update CoSTR summary

2022 年に Tang らによって報告された systematic review (SR) では、RDS のある在胎 33 週未満、出生体重 1,500g 未満の早産児に対して生後早期にブデソニドとサーファクタントを経気道的に投与する介入について検討した RCT16 編のメタ解析が行われている (Tang 2022) ⁽¹⁾。ここでは、ブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与するサブグループと、ブデソニドおよびサーファクタントの吸入を行うサブグループについて比較されており、生後 24 時間以内にブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与することは、敗血症や IVH、2-3 歳時の精神運動発達遅滞などの合併症を増加させることなく、CLD や死亡を減少させることが報告されている。

今回のガイドライン作成にあたり、完全に PICO が一致する既存の SR はなかったが Tang 2022 の SR におけるサブグループ解析について、我々の PICO にほぼ一致するものであったため update を行った。既存の SR で検討された 12 編の RCT のうち原文が入手可能であった 6 編の RCT⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾に加え、2021 年 9 月から 2022 年 12 月の期間を対象として網羅的文献検索を行い、新規に得られた 1 編の RCT⁽⁹⁾を合わせた計 7 編の RCT についてメタ解析を実施した。

メタ解析の結果、生後 4 時間以内にブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与することは、サーファクタント単独投与と比較して、CLD、死亡、CLD または死亡のいずれのアウトカムについても減少させる可能性が示された (**CLD**: 対象研究数 7 件, 対象患者数 787 名: RR 0.52 [95% CI 0.41, 0.67], RD -0.17 [-0.23, -0.11], NNT=5.9, エビデンスの確実性 (CoE: Certainty of Evidence) 高 / **死亡**: 対象研究数 5 件, 対象患者数 573 名: RR 0.62 [95% CI 0.42, 0.91], RD -0.07 [-0.13, -0.02], NNT=14.3, エビデンスの確実性 中 / **CLD または死亡**: 対象研究数 5 件, 対象患者数 573 名, RR: 0.57, 95% CI [0.48, 0.67], RD -0.28 [-0.36, -0.21], NNT=3.6, エビデンスの確実性 高)。IVH や敗血症、NEC などの短期的な合併症の頻度については、ブデソニド+サーファクタント群とサーファクタント単独群で、有意な差を認めなかった (エビデンスの確実性 極めて低~低)。さらに、7 編中 2 編の RCT で長期予後に関する検討が行われており、ブデソニド+サーファクタントの気管内投与による神経学的発達異常 (NDI) の増加は認めなかった (対象研究数 2 件, 対象患者数 239 名, RR 0.78, 95% CI [0.55, 1.11], RD -0.09 [-0.21, 0.03], NNT=11.1, エビデンスの確実性 低)。

一方で、今回検討した RCT のほとんどが中国、台湾、韓国といったアジア諸国からの報告であり、限定された地域のみでの検討である。さらに、本邦で気管内投与の保険適応があるブデソニド製剤 (パルミコート®) は、添付文書上はネブライザーを用いた吸入投与のみに投与経路が限定されている。

上記の経緯から、呼吸窮迫を呈する極低出生体重児に対して、生後早期にブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与する介入は、科学的には CLD や死亡率の減少が示唆されるが、日本国内での使用経験やエビデンスの蓄積が乏しく、投与方法としてもブデソニド製剤の気管内直接投与は本邦では未承認であることを踏まえて、「一律には投与しないことを提案する」という推奨とした。現在、米国で大規模な多施設共同ランダム化比較試験が進行中であり (The Budesonide in Babies Trial (BiB trials), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04545866⁽¹⁰⁾)、今後、国内外での質の高い臨床研究と有効性および安全性に関するさらなるエビデンスの蓄積が期待される。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Tang W, et al. Effectiveness and safety of early combined utilization of budesonide and surfactant by airway for bronchopulmonary dysplasia prevention in premature infants with RDS: A meta- analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2022; 57: 455-469.

既存の SR のまとめ

背景: 近年 CLD 予防や治療のための抗炎症薬としてコルチコステロイド投与の効果が示されている。コルチコステロイドの全身投与は CLD の発生率を減少させることが報告されているが、一方で、短期的な合併症および長期的な神経学的後遺症の増加も懸念される。生後早期のコルチコステロイドの気管内投与は、全身投与と比較して少ない副作用で肺へ直接的にステロイドを作用させることで、代替的な選択肢となる可能性がある。さらに、RDS に対してブデソニドとサーファクタントを混合して投与することにより、死亡率や合併症の増加なく CLD を減少させることが報告されている。

目的: RDS のある早産児に対する生後早期のブデソニドとサーファクタントの投与の効果と安全性を評価する。

方法: 2021 年 9 月までの期間を対象として PubMed, Web of Science, EMBASE, Cochrane Library, Wanfang, CQ VIP, China National Knowledge Infrastructure databases の各データベースを網羅的に検索して、メタ解析が行われた。

結果: RDS のある在胎 32 週以下、体重 1,500g 未満の早産児に対する、生後早期のブデソニドとサーファクタントの気管内投与は、CLD (RR = 0.64; 95% CI: 0.55–0.74, $p < 0.001$), 死亡 (RR = 0.63; 95%CI: 0.43–0.93, $p = 0.019$), CLD または死亡 (RR = 0.59; 95%CI: 0.50–0.70, $p < 0.001$)をいずれも減少させた。IVH、NEC、敗血症、ROP の頻度は増加させず、PDA の頻度を減少させた (RR = 0.80; 95%CI: 0.65, 0.99, $p = 0.044$)。さらに 2-3 歳時の mental developmental index (MDI) および psychomotor developmental index (PDI)に有意差はなかった。サブグループ解析ではブデソニドとサーファクタントの投与経路について、ブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与することがサーファクタント+ブデソニド吸入と比較して死亡率や人工呼吸期間、入院期間、PDA の発生率で優位であった。

結論: RDS のある早産児への CLD 予防を目的としたブデソニドとサーファクタントの気管内投与は、有用かつ安全である可能性がある。一方で、検討された多くの RCT は小規模でアジア地域からの報告に限定されており、世界各地からの大規模で長期のフォローアップ期間を含む RCT が今後期待される。

既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ

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

既存の SR の PICOT

Participants: RDS と診断された在胎 33 週未満、出生体重 1,500g 未満の極低出生体重児

Intervention: 生後早期（8 日以内）のブデソニドとサーファクタントの気管内投与

Comparison: 生後早期（8 日以内）のサーファクタント単独の気管内投与

Outcomes:

主要評価項目: CLD、死亡、CLD または死亡

副次評価項目: サーファクタント追加投与、補助換気期間、人工呼吸管理期間、在院日数、PDA、IVH、ROP、菌血症、NEC、mental developmental index (MDI)、psychomotor developmental index (PDI)

Study design: RCT

既存のSRの結果

アウトカム	No. of participants (studies)	No. of patients		Effect		エビデンスの確実性
		ブデソニド + サーフアクトン群	サーファクトン単独群	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
CLD	1,377 (12 RCTs)	170/679 (25.0%)	275/698 (39.4%)	RR 0.64 (0.55 to 0.74)	144 fewer per 1,000 (from 95 fewer to 192 more)	評価なし
死亡	771 (6 RCTs)	36/383 (9.3%)	57/388 (14.7%)	RR 0.63 (0.43 to 0.93)	53 fewer per 1,000 (from 7 fewer to 99 fewer)	
CLDまたは死亡	771 (6 RCTs)	120/383 (31.3%)	205/388 (52.8%)	RR 0.59 (0.50 to 0.70)	215 fewer per 1,000 (from 147 fewer to 283 more)	
PDA	543 (4 RCTs)	90/271 (33.2%)	111/272 (40.8%)	RR 0.80 (0.65 to 0.99)	76 fewer per 1,000 (from 5 fewer to 157 more)	
IVH	897 (7 RCTs)	130/441 (29.5%)	132/456 (28.9%)	RR 1.03 (0.85 to 1.24)	5 more per 1,000 (from 54 fewer to 65 more)	
ROP	1105 (9 RCTs)	112/545 (20.6%)	134/560 (23.9%)	RR 0.87 (0.70 to 1.07)	34 fewer per 1,000 (from 15 fewer to 83 more)	
NEC	969 (8 RCTs)	39/475 (8.2%)	39/494 (7.9%)	RR 1.05 (0.69 to 1.58)	3 more per 1,000 (from 31 fewer to 37 more)	
感染または敗血症	1051 (8 RCTs)	68/519 (13.1%)	84/532 (15.8%)	RR 0.83 (0.63 to 1.09)	27 fewer per 1,000 (from 16 fewer to 69 more)	
MDI≤69	239 (2 RCTs)	28/120 (23.3%)	31/119 (26.0%)	RR 0.89 (0.57 to 1.38)	27 more per 1,000 (from 82 fewer to 136 more)	
PDI≤69	239 (2 RCTs)	34/120 (28.3%)	39/119 (32.8%)	RR 0.86 (0.59 to 1.26)	44 more per 1,000 (from 72 fewer to 161 more)	

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

((("respiratory distress syndrome, newborn"[MeSH Terms] OR "respiratory distress syndrome"[Text Word] OR "RDS"[Text Word]) AND ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR "premature"[All Fields] OR "preterm"[Text Word] OR "newborn*"[Text Word] OR "neonate"[Text Word]) AND ("Budesonide"[MeSH Terms] OR "Budesonide"[Text Word]) AND ("Pulmonary Surfactants"[MeSH Terms] OR "surfactant"[Text Word]) AND ("inhalation"[Text Word] OR "inhaled"[Text Word] OR "intratracheal instillation"[Text Word] OR "intratracheal administration"[Text Word]))) AND (2021/09/01:2050/12/31[Date - Publication])

検索データベース

PubMed

検索期間・検索日

2023/01/04

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数 : 3 編

1 次スクリーニング : 1 編 include, 2 編は wrong study design のため exclude した

2 次スクリーニング : full-text review で 1 編 include

対象研究のまとめ

	著者 出版年	単施設/多施設 研究期間	国	対象患者 (総患者数)	介入群 (症例数)	対照群 (症例数)	在胎週数 (週)	出生体重 (g)	臨床試験 登録番号
1	Yeh 2008 Kou 2010	単施設 2004年9月 ～2006年2月	台湾	出生体重<1,500g RDS (FiO ₂ >60%) (N=116)	生後4時間以内 ブデソニド 0.25 mg/kg サーファクタント 100 mg/kg (n=60)	生後4時間以内 サーファクタント 100 mg/kg 単独投与 (n=56)	介入群 26.4±2.2 対照群 26.7±2.3	881 ± 245 919 ± 272	NCT001446497
2	Yeh 2016	多施設 2009年4月 ～2013年3月	台湾 米国	出生体重<1,500g RDS (FiO ₂ >0.5) (N=265)	生後4時間以内 ブデソニド 0.25 mg/kg サーファクタント 100 mg/kg (n=131)	生後4時間以内 サーファクタント 100 mg/kg 単独投与 (n=134)	介入群 26.5±2.2 対照群 26.8±2.2	882 ± 249 935 ± 283	NCT00883532
3	Ke 2016	単施設 2012年3月 ～2014年9月	中国	在胎週数<32週 出生体重<1,500g RDS (FiO ₂ >60%) (N=92)	生後4時間以内 ブデソニド 0.25 mg/kg サーファクタント 200 mg/kg (n=46)	生後4時間以内 サーファクタント 200 mg/kg 単独投与 (n=46)	記載なし	記載なし	なし
4	Pan 2017	単施設 2015年6月 ～2016年3月	中国	在胎週数<32週 出生体重<1,500g RDSかつ子宮内感染 (N=30)	生後4時間以内 ブデソニド 0.25 mg/kg サーファクタント 70 mg/kg (n=15)	生後4時間以内 サーファクタント 70 mg/kg 単独投与 (n=15)	介入群 30.0±1.7 対照群 29.5±1.8	1,360 ± 370 1,260 ± 240	なし
5	Heo 2020	単施設 2018年1月 ～2018年12月	韓国	出生体重<1,500g RDS (FiO ₂ >50%) (N=34)	ブデソニド 0.25 mg/kg サーファクタント 105 mg/kg (n=16)	サーファクタント 105 mg/kg 単独投与 (n=18)	介入群 28.6±1.9 対照群 28.3±2.0	1,055 ± 247 1,032 ± 255	なし
6	Gharehbaghi 2021	単施設 2017年10月 ～2018年6月	イラン	在胎週数<30週 出生体重<1,250g RDS (FiO ₂ >40%) (N=128)	生後4時間以内 ブデソニド 0.25 mg/kg サーファクタント 200 mg/kg (n=64)	生後4時間以内 サーファクタント 200 mg/kg 単独投与 (n=64)	介入群 28.2±1.7 対照群 28.4±1.5	1,055 ± 192 1,089 ± 168	IRCT 20100512003915 N20
7	Liu 2022	単施設 2021年1月 ～2021年7月	中国	在胎週数<32週 出生体重<1,500g RDS (FiO ₂ >60%) (N=122)	生後4時間以内 ブデソニド 0.25 mg/kg サーファクタント 200 mg/kg (n=60)	生後4時間以内 サーファクタント 200 mg/kg 単独投与 (n=62)	介入群 29.6±1.3 対照群 29.3±1.4	1,199 ± 137 1,175 ± 175	なし

Risk of bias tool 2

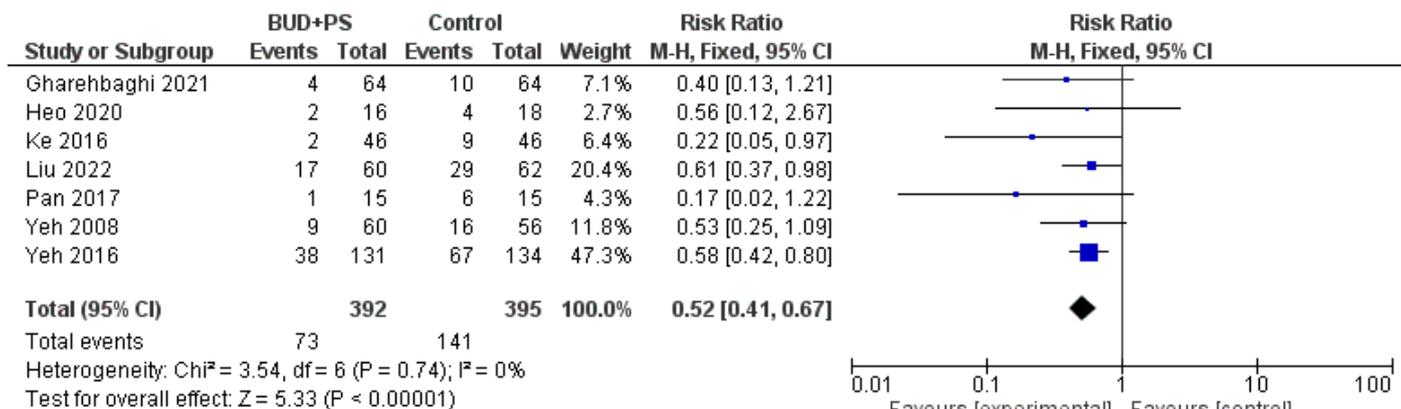
Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	Yeh 2008	BUD+PS	PS	BPD	1	+	+	+	+	+	+	+
2	Yeh 2008	BUD+PS	PS	Mortality	1	+	+	+	+	+	+	+
3	Yeh 2008	BUD+PS	PS	BPD or Mortality	NA	+	+	+	+	+	+	+
4	Yeh 2008	BUD+PS	PS	NDI	NA	+	+	+	+	+	+	+
5	Yeh 2008	BUD+PS	PS	IVH	NA	+	+	+	+	+	+	+
6	Yeh 2008	BUD+PS	PS	Sepsis	NA	+	+	+	+	+	+	+
7	Yeh 2008	BUD+PS	PS	PDA	NA	+	+	+	+	+	+	+
8	Yeh 2008	BUD+PS	PS	ROP	NA	+	+	+	+	+	+	+
9	Yeh 2016	BUD+PS	PS	BPD	NA	+	+	+	+	+	+	+
10	Yeh 2016	BUD+PS	PS	Mortality	NA	+	+	+	+	+	+	+
11	Yeh 2016	BUD+PS	PS	BPD or Mortality	NA	+	+	+	+	+	+	+
12	Yeh 2016	BUD+PS	PS	NDI	NA	+	+	!	+	+	!	!
13	Yeh 2016	BUD+PS	PS	IVH	NA	+	+	+	+	+	+	+
14	Yeh 2016	BUD+PS	PS	NEC	NA	+	+	+	+	+	+	+
15	Yeh 2016	BUD+PS	PS	Sepsis	NA	+	+	+	+	+	+	+
16	Yeh 2016	BUD+PS	PS	PDA	NA	+	+	+	+	+	+	+
17	Yeh 2016	BUD+PS	PS	ROP	NA	+	+	+	+	+	+	+
18	Ke 2016	BUD+PS	PS	BPD	NA	-	-	-	-	+	-	-
19	Pan 2017	BUD+PS	PS	BPD	NA	!	!	+	-	!	-	-
20	Pan 2017	BUD+PS	PS	Mortality	NA	!	!	+	+	!	!	!
21	Pan 2017	BUD+PS	PS	BPD or Mortality	NA	!	!	+	-	!	-	-
22	Pan 2017	BUD+PS	PS	NEC	NA	!	!	+	-	!	-	-
23	Heo 2020	BUD+PS	PS	BPD	NA	!	!	+	-	+	-	-
24	Heo 2020	BUD+PS	PS	Mortality	NA	!	!	+	+	+	!	!
25	Heo 2020	BUD+PS	PS	BPD or Mortality	NA	!	!	+	-	+	-	-
26	Heo 2020	BUD+PS	PS	IVH	NA	!	!	+	-	+	-	-
27	Heo 2020	BUD+PS	PS	NEC	NA	!	!	+	-	+	-	-
28	Heo 2020	BUD+PS	PS	PDA	NA	!	!	+	-	+	-	-
29	Heo 2020	BUD+PS	PS	ROP	NA	!	!	+	-	+	-	-
30	Gharehbaghi 2021	BUD+PS	PS	BPD	NA	+	+	+	+	+	+	+
31	Gharehbaghi 2021	BUD+PS	PS	Mortality	NA	+	+	+	+	+	+	+
32	Gharehbaghi 2021	BUD+PS	PS	BPD or Mortality	NA	+	+	+	+	+	+	+
33	Gharehbaghi 2021	BUD+PS	PS	NEC	NA	+	+	+	+	+	+	+
34	Gharehbaghi 2021	BUD+PS	PS	PDA	NA	+	+	+	+	+	+	+
35	Gharehbaghi 2021	BUD+PS	PS	Sepsis	NA	+	+	+	+	+	+	+
36	Gharehbaghi 2021	BUD+PS	PS	ROP	NA	+	+	+	+	+	+	+
37	Liu 2022	BUD+PS	PS	BPD	NA	!	+	+	-	+	-	-
38	Liu 2022	BUD+PS	PS	IVH	NA	!	+	+	-	+	-	-
39	Liu 2022	BUD+PS	PS	NEC	NA	!	+	+	-	+	-	-
40	Liu 2022	BUD+PS	PS	PDA	NA	!	+	+	-	+	-	-
41	Liu 2022	BUD+PS	PS	Sepsis	NA	!	+	+	-	+	-	-
42	Liu 2022	BUD+PS	PS	ROP	NA	!	+	+	-	+	-	-

- + Low risk
- ! Some concerns
- High risk

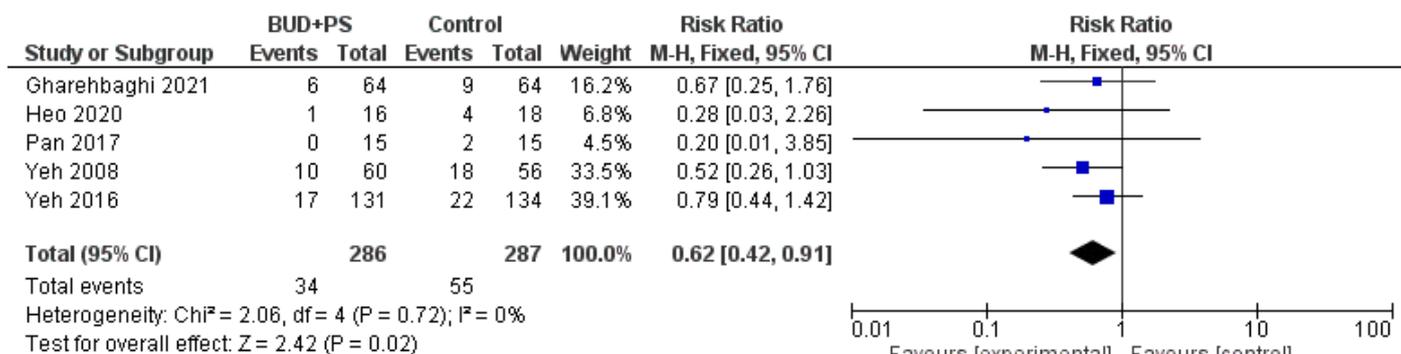
- D1 Randomisation process
- D2 Deviations from the intended intervention:
- D3 Missing outcome data
- D4 Measurement of the outcome
- D5 Selection of the reported result

Forest plot

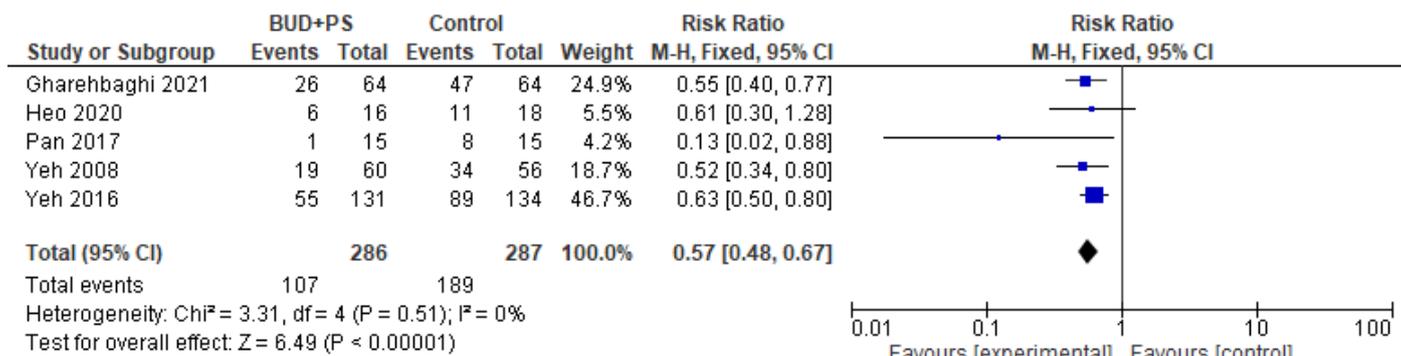
CLD



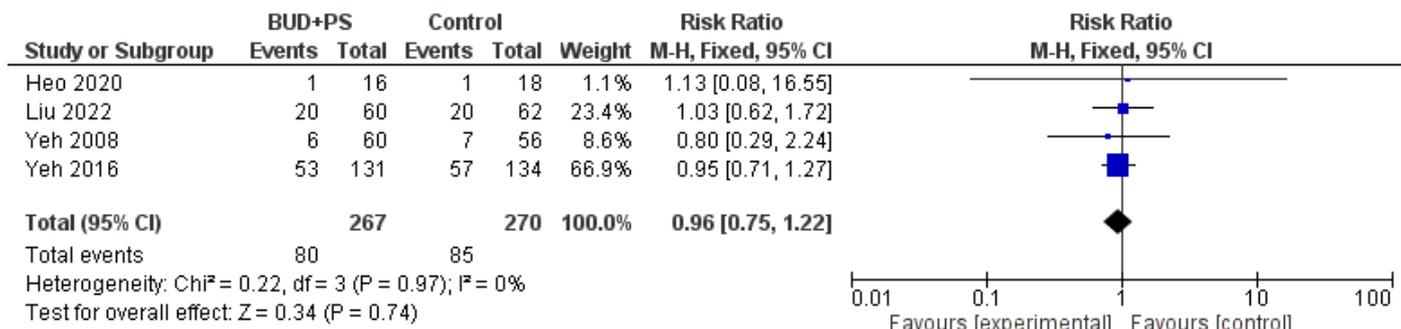
死亡



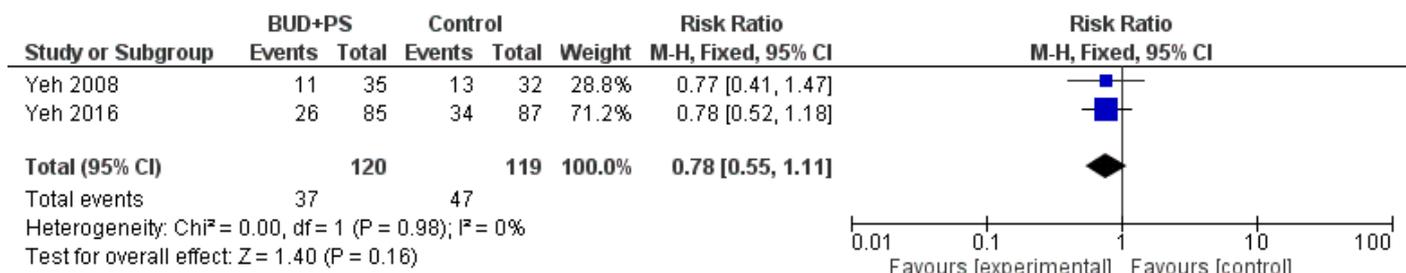
CLD または死亡



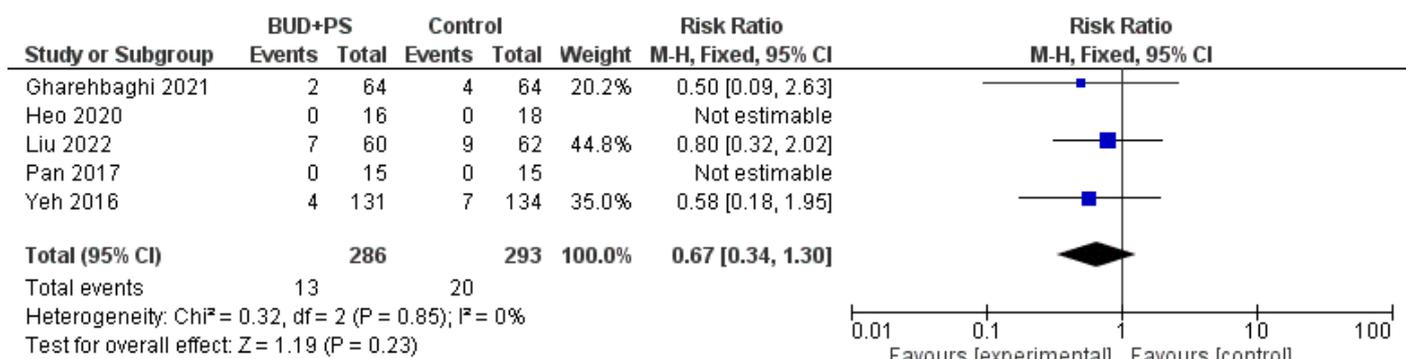
IVH



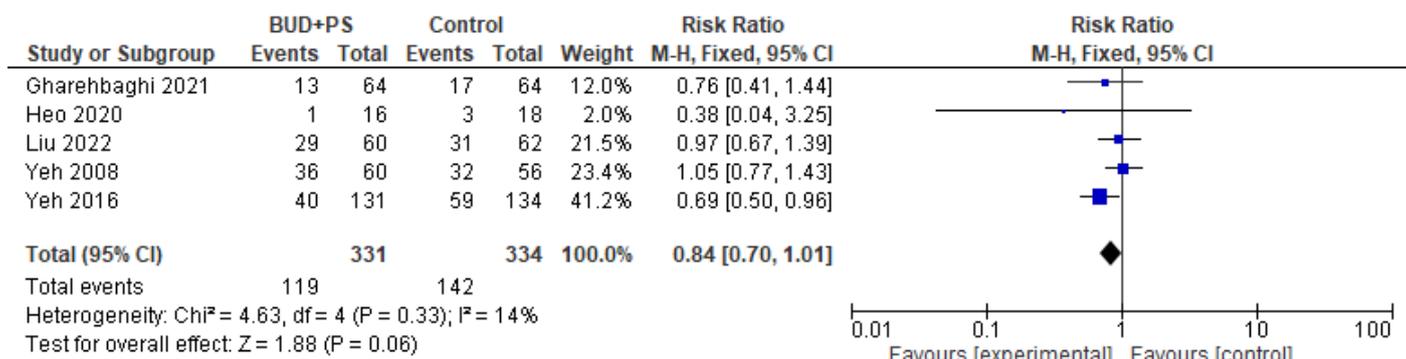
NDI



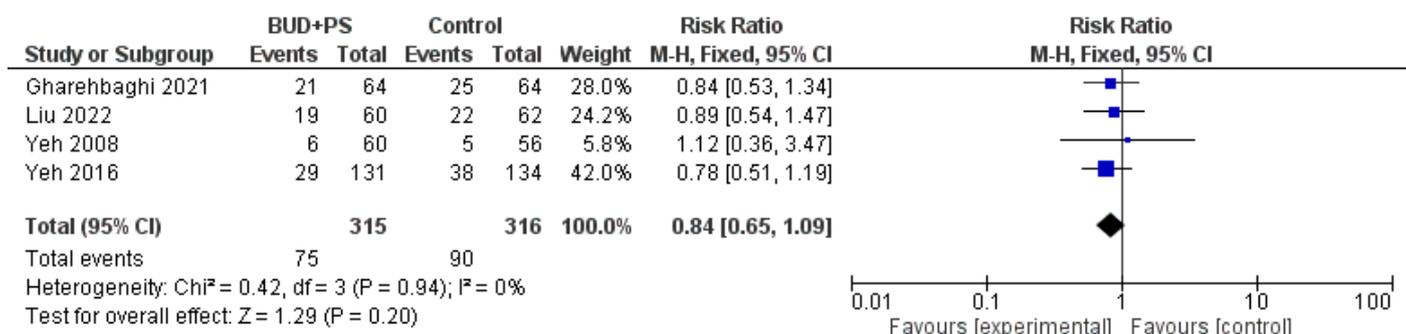
NEC



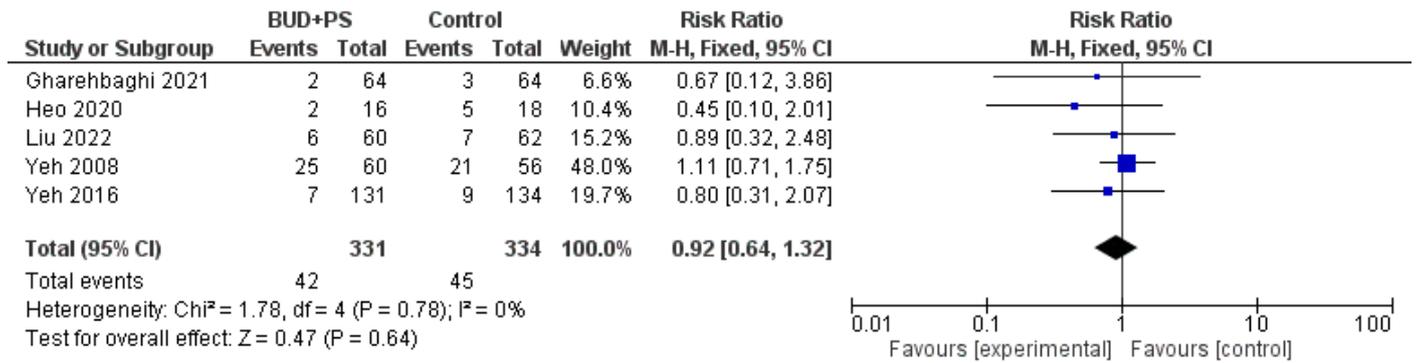
PDA



敗血症



ROP



既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

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

CLD

7	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	73/392 (18.6%)	141/395 (35.7%)	RR 0.52 (0.41 to 0.67)	171 fewer per 1,000 (from 211 fewer to 118 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	-------------	-------------	------	-------------------	--------------------	----------------------------------	---	--------------	----------

死亡

5	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	34/286 (11.9%)	55/287 (19.2%)	RR 0.62 (0.42 to 0.91)	73 fewer per 1,000 (from 111 fewer to 17 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-------------------	-------------------	----------------------------------	---	------------------	----------

CLD または死亡

5	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	107/286 (37.4%)	189/287 (65.9%)	RR 0.57 (0.48 to 0.67)	283 fewer per 1,000 (from 342 fewer to 217 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	-------------	-------------	------	--------------------	--------------------	----------------------------------	---	--------------	----------

IVH

4	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	80/267 (30.0%)	85/270 (31.5%)	RR 0.96 (0.75 to 1.22)	13 fewer per 1,000 (from 79 fewer to 69 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	-------------------	-------------------	----------------------------------	---	-------------	----------

NDI

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BUD + PS	PS	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	37/120 (30.8%)	47/119 (39.5%)	RR 0.78 (0.55 to 1.11)	87 fewer per 1,000 (from 178 fewer to 43 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

NEC

5	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	extremely serious ^c	none	13/286 (4.5%)	20/293 (6.8%)	RR 0.67 (0.34 to 1.30)	23 fewer per 1,000 (from 45 fewer to 20 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	-------------	--------------------------------	------	------------------	------------------	----------------------------------	---	------------------	----------

PDA

5	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	119/331 (36.0%)	142/334 (42.5%)	RR 0.84 (0.70 to 1.01)	68 fewer per 1,000 (from 128 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------------	--------------------	----------------------------------	---	-------------	----------

敗血症

4	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	75/315 (23.8%)	90/316 (28.5%)	RR 0.84 (0.65 to 1.09)	46 fewer per 1,000 (from 100 fewer to 26 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	-------------------	-------------------	----------------------------------	--	-------------	----------

ROP

5	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	extremely serious ^c	none	42/331 (12.7%)	45/334 (13.5%)	RR 0.92 (0.64 to 1.32)	11 fewer per 1,000 (from 49 fewer to 43 more)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
---	-------------------	--------------------------	-------------	-------------	--------------------------------	------	-------------------	-------------------	----------------------------------	---	------------------	-----------

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Explanations

- a. included some high risk of bias studies, but resolved by sensitivity analysis.
- b. wide 95%CI (-1)
- c. wide 95%CI, small sample size (-2)

エビデンスから推奨へ

◎既報との違い

今回の update では Tang 2022 の SR とほぼ同様の結果であった。既報の SR で検討された 12 編の RCT のうち、6 編は英語抄録のない中国語雑誌に掲載された報告であり、中国国内でアクセス可能なデータベースに登録されているため入手困難であった。原文が入手可能であった 6 編の RCT に加え、2021 年 9 月～2022 年 12 月を対象期間として網羅的文献検索を行い、新規に得られた 1 編の RCT を合わせた計 7 編の RCT についてメタ解析を実施した。

◎益について

メタ解析の結果、ブデソニドとサーファクタントの気管内投与はサーファクタント単独投与と比較して、CLD、死亡、CLD または死亡のいずれのアウトカムについても減少させる可能性が示された。

CLD: N=7, n=787: RR 0.52 [95% CI 0.41, 0.67], RD -0.17 [-0.23, -0.11], NNT=5.9, CoE 高
死亡: N=5, n=573: RR 0.62 [95% CI 0.42, 0.91], RD -0.07 [-0.13, -0.02], NNT=14.3, CoE 中
CLD or 死亡: N=5, n=573, RR: 0.57, 95%CI [0.48, 0.67], RD -0.28 [-0.36, -0.21], NNT=3.6, CoE 高

また、既存の SR ではブデソニド+サーファクタント投与群で PDA の減少が示されたが、今回の検討ではブデソニド+サーファクタント群で PDA の頻度が少ない傾向にあるものの統計学的な有意差はなかった。

◎害について

短期的な合併症について IVH、NEC、ROP に関しては、ブデソニド+サーファクタント群はサーファクタント単独群と比較して、明らかなリスクの減少または増加は示されなかった。

IVH: N=4, n=537: RR 0.96 [95%CI 0.75, 1.22], RD -0.01 [-0.09, 0.06], NNT=100, CoE 低
NEC: N=5, n=579: RR 0.67 [95%CI 0.34, 1.30], RD -0.02 [-0.06, 0.02], NNT=50, CoE 極めて低
ROP: N=5, n=665: RR 0.92 [95%CI 0.64, 1.32], RD -0.01 [-0.06, 0.04], NNT=100, CoE 極めて低

また、PDA と sepsis についてはブデソニド+サーファクタントの気管内投与はリスクを増加させないという結果であった。

PDA: N=5, n=665: RR 0.84 [95%CI 0.70, 1.01], RD -0.07 [-0.14, 0.00], NNT=14.3, CoE 低
敗血症: N=4, n=631: RR 0.84 [95%CI 0.65, 1.09], RD -0.04 [-0.11, 0.02], NNT=25, CoE 低

さらに、7編中2編のRCTで長期予後に関する検討が行われており、ブデソニド+サーファクタントの気管内投与による神経学的発達異常（NDI）の増加は認めなかった

NDI: N=2, n=239, RR 0.78, 95% CI [0.55, 1.11], RD -0.09 [-0.21, 0.03], NNT=11.1, CoE 低

◎サブグループ解析

すべてのRCTで初回の介入は生後4時間以内に行われていた。また、すべてのRCTで出生体重1,500g未満の極低出生体重児を対象としていたが、在胎週数や体重別のサブグループ解析については詳細な情報が得られず実施できなかった。さらに、ブデソニドの投与量についてはすべてのRCTで一律0.25mg/kgであった。

◎その他の limitation

今回の検討を行ったRCTのほとんどが中国、台湾、韓国といったアジア諸国からの報告であり、限定された地域のみでの検討である。さらに、本邦で気管内投与の保険適応があるブデソニド製剤（パルミコート®）は、添付文書上はネブライザーを用いた吸入投与のみに投与経路が限定されている。

◎まとめ

以上から、呼吸窮迫を呈する極低出生体重児に対して、生後早期にブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与する介入は、科学的根拠としては重大な合併症のリスクを増加させることなく、CLD、死亡、CLDまたは死亡を減らす可能性が示唆されたが、日本国内での使用経験やエビデンスの蓄積が乏しいこと、また、投与方法としてもブデソニド製剤の気管内直接投与は本邦では未承認であることを考慮して、

「呼吸窮迫を呈する極低出生体重児に対して、生後4時間以内にブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与することは慢性肺疾患や死亡などを減らすことが報告されているが、エビデンスの確実性が低く、日本国内ではブデソニドの直接気管内投与は現段階で未承認であるため、一律には投与しないことを提案する。ただし、適用外使用あるいは臨床研究としての承認、患者家族への説明と同意を得てブデソニドを投与することを検討してもよい。」（弱い推奨, 低い CoE）

という限定的な推奨文とした。今後、国内外での質の高い臨床研究と有効性および安全性に関するさらなるエビデンスの蓄積が期待される。

今回の推奨（案）再掲

「呼吸窮迫を呈する極低出生体重児に対して、生後4時間以内にブデソニドとサーファクタントを混合して気管内投与することは慢性肺疾患や死亡などを減らすことが報告されているが、エビデンスの確実性が低く、日本国内ではブデソニドの直接気管内投与は現段階で未承認であるため、一律には投与しないこと

を提案する。ただし、適用外使用あるいは臨床研究としての承認、患者家族への説明と同意を得てブデソニドを投与することを検討してもよい。」（弱い推奨, 低いエビデンスの確実性）

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings^a	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

JUDGEMENT							
FEASIBILITY	No	Probably no^b	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

a: Pulmicort Respules 0.5mg ¥196.8/A

b: Off-label use in japan

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

Knowledge gap

- サンプルサイズが小さくバイアスリスクの高い検討が含まれている
- 長期予後に関するデータが不十分である
- 在胎週数や投与量などのサブグループ解析が行えていない
- アジア地域からの報告に限定されており、早産児の管理や各合併症の発生率が日本国内の現状と異なる可能性がある
- 有効性や安全性について判断するには国内外での長期的なフォローアップを含めた大規模で質の高いRCTが期待される

参考文献リスト:

1. Tang W, Chen S, Shi D, Ai T, Zhang L, Huang Y, et al. Effectiveness and safety of early combined utilization of budesonide and surfactant by airway for bronchopulmonary dysplasia prevention in premature infants with RDS: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(2):455-69.
2. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, Wu TS, Su BH, Li TC, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics.* 2008;121(5):e1310-8.

3. Kuo HT, Lin HC, Tsai CH, Chouc IC, Yeh TF. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr*. 2010;156(4):537-41.
4. Ke H, Li ZK, Yu XP, Guo JZ. [Efficacy of different preparations of budesonide combined with pulmonary surfactant in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome: a comparative analysis]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016;18(5):400-4.
5. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):86-95.
6. Pan J, Chen MW, Ni WQ, Fang T, Zhang H, Chen Y, et al. [Clinical efficacy of pulmonary surfactant combined with budesonide for preventing bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017;19(2):137-41.
7. Heo M, Jeon GW. Intratracheal administration of budesonide with surfactant in very low birth weight infants to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Turk J Pediatr*. 2020;62(4):551-9.
8. Gharehbaghi MM, Ganji S, Mahallei M. A Randomized Clinical Trial of Intratracheal Administration of Surfactant and Budesonide Combination in Comparison to Surfactant for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *Oman Med J*. 2021;36(4):e289.
9. Liu MM, Ji L, Dong MY, Zhu XF, Wang HJ. Efficacy and safety of intratracheal administration of budesonide combined with pulmonary surfactant in preventing bronchopulmonary dysplasia: a prospective randomized controlled trial. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2022;24(1):78-84.
10. NCT04545866. The Budesonide in Babies (BiB) Trial (BiB). clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545866 (first received September 11, 2020)

CQ 502-1 EvUp CoSTR: ステロイドの早期投与

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

Contents

CQ 502-1 EvUp CoSTR: ステロイドの早期投与	1
CoSTR title:	3
CoSTR authors:	3
Version & date:	3
CoSTR citation:	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical Question (CQ)	3
PICOST	3
既存の推奨:	4
今回の推奨	5
Evidence update CoSTR summary	5
既存の SR に関して	6
既存の SR の Citation	6
既存の SR のまとめ	6
既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ	8
既存の SR の PICOT	8
既存の SR の結果	9
今回の Update 追加論文に関して	9
Update のための文献検索式	9
検索データベース	10
検索期間・検索日	10
対象論文条件	10

文献スクリーニングの詳細	10
対象研究のまとめ	10
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	11
今回の解析において Doyle 2021 より除外する研究	11
Doyle 2021 に含まれる研究のうち今回統合の対象とした研究のまとめ	12
リスクバイアス評価	21
結果のまとめ	22
フォレストプロット: 全身ステロイド投与 vs. プラセボ	22
Grade EP table	26
全身ステロイド投与とプラセボの比較	26
今回の推奨の再掲	32
エビデンスから推奨へ	32
Summary of judgements	32
推奨へと至った考え方	32
Knowledge gap	35
参考文献リスト:	36

CoSTR title:

在胎 32 週未満の早産児,極低出生体重児に対する日齢 6 以内の全身ステロイド投与の有効性と安全性について

CoSTR authors:

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

^{*}Corresponding author (責任著者)

Version & date:

2023 年 6 月 16 日更新

CoSTR citation:

日本語：荒木亮佑^{*}、甲斐明彦、神澤孝洋、鈴江真史、西大介、小泉正人、坂井拓朗、篠原健、須賀健一、星野雄介、本田勝亮. 早産児,極低出生体重児に対する日齢 6 以内の全身ステロイド投与の有効性と安全性について. 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ201. 2023 年 6 月.

英語：Ryosuke Araki, Akihiko Kai, Takahiro Kanzawa, Masashi Suzue, Daisuke Nishi, Masato Koizumi, Takuro Sakai, Ken Shinohara, Kenichi Suga, Yusuke Hoshino, Katsuaki Honda. Efficacy and safety of early (6 \leq days) systemic postnatal corticosteroid for preterm or very low birth weight infants. Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. JEBNeo CoSTR CQ201. June 2023.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (CQ)

人工呼吸などの呼吸補助を要する在胎 32 週未満の早産児に対して、生後 6 日以内のコルチコステロイドの全身投与は副作用や神経学的後遺症などのリスクを考慮にいれても予後改善に寄与するか？

PICOST

Population:

人工呼吸などの呼吸補助を要する日齢 6 以前の在胎 32 週未満または出生体重 1500g 未満の早産児

Intervention:

ハイドロコルチゾン (HDC)/ デキサメタゾン(DEX)の全身投与

Comparators:

プラセボまたは無治療

Outcomes:

死亡、死亡 or 慢性肺疾患、脳性麻痺、神経学的発達異常、慢性肺疾患、重症脳室内出血
重症消化管合併症、消化管穿孔、壊死性腸炎

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

全ての無作為化比較試験 (RCT: randomized controlled trials)。

Cluster randomized trials, Cross-over trials, quasi-RCT は除外する。

言語は英語のみとする。

Definitions, other notes for PICOT:

人工呼吸器などの呼吸補助：人工呼吸及び非侵襲的陽圧呼吸補助(nasal high flow を含める・経鼻酸素は含めない)

慢性肺疾患 (CLD)：修正 36 週時点での酸素投与または呼吸圧サポート

壊死性腸炎 (NEC)：Bell の病期分類 $\geq 2a$

重症消化管合併症: 消化管穿孔、壊死性腸炎

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

神経発達障害 (NDI)：脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害

脳性麻痺 (CP)：GMFCS レベル III 以上

重症感染症：敗血症

既存の推奨:

消化管穿孔などの重篤な副作用や脳性麻痺・運動機能障害といった長期予後悪化の報告もある一方で、有効性についての根拠は十分とは言えない。そのため、使用は最重症例の rescue use に限定されるべきであり、予防的に投与することは奨められない。（新生児慢性肺疾患の診療指針（改訂 2 版））

今回の推奨

在胎 32 週未満の早産児または極低出生体重児に対する生後 48 時間以内のハイドロコルチゾンの投与は、慢性肺疾患を減少させず、死亡を減少させた。患者の重症度や状態を考慮して、生後早期にハイドロコルチゾンを一定期間投与することを検討してもよい。ただし、シクロオキシゲナーゼ阻害薬との併用による消化管穿孔の発症に注意する。デキサメタゾンは生後 6 日以内に一律には投与しないことを提案する。

(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

Evidence update CoSTR summary

早産児に対する全身ステロイド投与の有効性、安全性に関しては 2021 年に Doyle らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に掲載された Systematic Review (SR) がある (Doyle 2021)。

この SR では在胎週数の限定はなく、早産児を対象とした全身ステロイド投与の有効性、安全性の検討がなされており、全部で 4395 人が含まれる 32 本の RCT を対象としている。

解析の結果、出生後早期の全身ステロイド投与は「死亡または CLD」の複合アウトカム及び CLD を減少させる効果が期待できるが、消化管穿孔のリスクが増加し、脳性麻痺を増加させる可能性があることが報告された。

今回、上記 SR の検索実施日 (2020 年 9 月 25 日) 以降の研究について、追加の文献検索を行った。同様の検索式を用いて検索し、基準に従ってスクリーニングを行ったところ、解析の追加対象となる研究はなかった。さらに、全身ステロイドの投与を必要とする症例は、より重症度の高い症例が中心と考えられたため、在胎 32 週未満もしくは極低出生体重児を対象とした RCT に限定することとした。

その結果、既存の SR で用いられた 32 本のうち 12 本を除外した 20 本の RCT でメタ解析を実施した。

アップデート並びに再解析では、ステロイドの全身投与で死亡を減らさなかったが、ステロイドの種類別のサブグループ解析で差を認め、HDC でのみ死亡を減少させた (N=9, 117/681 vs. 150/698, RR 0.80 [95%CI 0.64-0.99])。「死亡または CLD」の複合アウトカム、CLD はいずれも全身ステロイド投与で減少させた。死亡または CLD (N=19, 763/1586 vs. 855/1605, RR 0.90 [95%CI 0.84-0.97])、CLD (N=19, 454/1586 vs. 544/1605, RR 0.84 [95%CI 0.76-0.93])。これらのアウトカムに関してはステロイドの種類別サブグループ解析で差を認めなかった。

有害性を示唆するアウトカムとしては全身ステロイド投与により、消化管穿孔が増加した (N=15, 106/1383 vs. 58/1399, RR 1.85 [95%CI 1.36-2.51])。脳性麻痺、神経発達異常、重症脳室内出血、

消化管合併症、壊死性腸炎については、いずれも 5%有意水準の有意差は示されず、ステロイドの種類別サブグループ解析でも差を認めなかった。ただし、脳性麻痺は 95%信頼区間が広く精確性が低いことから、今後の研究の蓄積によっては結果が変わりうることに留意すべきである (N=9, 51/681 vs. 48/688, RR 1.06 [95%CI 0.73-1.55])。

これらの結果から、死亡を減らす効果を認めた HDC は有益性が高いと考えられるが、その効果はあくまで死亡のリスクが高い症例に限られると考える。一方で死亡を減らす効果が得られないような症例では、有害性の方が上回ると考えられる。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors. : Lex W Doyle, Jeanie L Cheong, Susanne Hay, Brett J Manley, Henry L Halliday.

Title. : Late (7 < days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants.

Journal name. : Cochrane Database Syst Rev.

Year : 2021

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

(Doyle 2021)

既存の SR のまとめ

背景 : CLD は超早産児における重要な課題である。肺における慢性的な炎症が重要な病態である。全身ステロイド投与は、抗炎症効果に期待され CLD の予防、治療に用いられてきた。

目的 : CLD に罹患するリスクのある早産児に対して、日齢 6 以内に全身ステロイドを投与することの効果、有害性について検証する。

方法 : Cochrane Neonatal の標準的な検索戦略を用いて、2020 年 9 月 25 日までの期間において MEDLINE (OVID) 、CENTRAL(CRS)の各データベースを検索した。クラスターランダム化試験、クロスオーバー試験、または準 RCT は対象としなかった。

早産児に対して日齢 6 以内に全身ステロイド投与を行なった RCT を対象とした。

Cochrane の方法論に基づいてバイアスのリスクを評価し、死亡、CLD、死亡または CLD、抜管失敗、入院中の臨床転帰、長期神経学的予後を解析した。GRADE 基準を用いて各アウトカムのエビデンスの質を評価した。

結果：4395 人を含む 32 本の RCT が対象となった。CLD に関しては出版バイアスによって、エビデンスの質は中程度としたがそれ以外はいずれも高いと判断した。

死亡に関しては全身ステロイドの効果を認めなかった (N=31, 486/2194 vs. 506/2179, RR 0.95, [95%CI 0.85-1.06]; high-certainty evidence)。HDC に限定すると死亡を減少させた (N=11, 127/707 vs. 163/726, RR 0.80, [95%CI 0.65-0.99]; high quality evidence)。

CLD は全身ステロイド投与で減少した (N=26, 513/2090 vs. 640/2077, RR 0.80, [95%CI 0.73-0.88]; moderate-certainty evidence)。DEX では同様の結果であったが (N=17, 270/1410 vs. 372/1381, RR 0.72, [95%CI 0.63-0.82]; high-certainty evidence)、HDC では CLD を減少させなかった (N=9, 243/680 vs. 268/696, RR 0.92, [95%CI 0.81-1.06]; high-certainty evidence)。

死亡または CLD は全身ステロイド投与で減少した (N=26, 950/2090 vs. 1068/2077, RR 0.89, [95%CI 0.83-0.94]; high-certainty evidence)。DEX、HDC で効果の違いは認めなかった。

消化管穿孔は全身ステロイド投与で増加した (N=16, 109/1513 vs. 59/1527, RR 1.84, [95%CI 1.36-2.49]; high-certainty evidence)。DEX、HDC で効果の違いは認めなかった。

CP はステロイドの全身投与により増加した (N=13, 111/992 vs. 73/981, RR 1.43, [95%CI 1.07-1.92]; high-certainty evidence)。DEX では同様の結果であったが (N=7, 76/472 vs. 40/449, RR 1.77, [95%CI 1.21-2.58]; high-certainty evidence)、HDC では CP を増加させなかった (N=6, 35/520 vs. 33/532, RR 1.05, [95%CI 0.66-1.66]; high-certainty evidence)。

死亡または CP はステロイドの全身投与による影響を認めなかった (N=13, 346/992 vs. 329/981, RR 1.03, [95%CI 0.91-1.16]; high-certainty evidence)。HDC では同様の結果であったが (N=6, 133/520 vs. 157/532, RR 0.86, [95%CI 0.71-1.05]; high-certainty evidence)、DEX では死亡または CP を増加させた (N=7, 213/472 vs. 172/449, RR 1.18, [95%CI 1.01-1.37]; high-certainty evidence)。

結論：日齢 6 以内の出生後早期に全身ステロイドを投与すると、CLD、死亡または CLD を減少させるが、消化管穿孔、CP、死亡または CP を増加させる。DEX は HDC よりも有効性も有害性も強いが、死亡に関しては HDC の投与で減少するが DEX に同様の効果は認めない。乳児期には評価ができないような高次機能の評価をはじめとした長期予後が重要である。特に HDC を中心とした、長期予後を主要評価項目とした早期全身ステロイド投与に関する RCT の蓄積が望まれる。

既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ

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

AMSTAR 2 では重要項目 7 項目を含め全てに置いて「No」の結果はなかった。

既存の SR の PICOT

Population:

慢性肺疾患のリスクのある早産児

Intervention:

出生後 6 日以内の全身ステロイド投与。

Comparators:

プラセボ or 無治療

Outcomes:

主要アウトカム：

- ・死亡 (日齢 28、修正 36 週、退院時、直近)
- ・CLD (日齢 28、修正 36 週、生存児における修正 36 週)
- ・死亡 または CLD (日齢 28、修正 36 週)

- ・長期予後 (視力障害、難聴、脳性麻痺、主要神経発達異常)

副次アウトカム

- ・抜管失敗 (日齢 3、7、14、28)
- ・HDC、DEX のレスキュー投与
- ・在宅酸素療法の有無
- ・NICU 入院中の合併症 (感染、高血糖、高血圧、気胸、動脈管開存症、重度脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔、重症未熟児網膜症)

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

ランダム化比較試験 (クラスターランダム化試験、クロスオーバー試験、または準 RCT は除く)。

言語は英語のみ。

文献検索期間・検索日

対象データベース : MEDLINE (OVID) 、 CENTRAL

検索日 : 2020 年 9 月 25 日

既存の SR の結果

今回の EvUp sheet では、本 SR の結果のうち在胎 32 週未満もしくは極低出生体重児を対象とした研究に限定した上で解析を行い、まとめて結果を提示する。

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

1. exp Adrenal Cortex Hormone / 2. exp Steroids / 3. exp Glucocorticoids / 4. (adrenal cortex hormone* or DEXamethasone or betamethasone or hydrocortisone or steroid or corticosteroid* or prednisolone or methylprednisolone or glucocorticoid*).mp.
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. exp infant, newborn/ 7. (newborn* or new born or new borns or newly born or baby* or babies or premature or prematurity or pre term or low birth weight or low birthweight or VLBW or LBW or infant or infant or infant's or infantile or infancy or neonat*).ti,ab.
8. 6 or 7
9. randomized controlled trial.pt. / 10.controlled clinical trial.pt. / 11.randomized.ab.
- 12.placebo.ab. / 13.drug therapy.fs. / 14.randomly.ab. / 15.trial.ab. / 16.groups.ab.
- 17.or/9-16 / 18.exp animals/not humans.sh.
- 19.17 not 18 / 20.8 and 19

21.randomi?ed.ti,ab. / 22.randomly.ti,ab. / 23.trial.ti,ab. / 24.groups.ti,ab. / 25.((single or double* or tripl* or terb*) and (blind* or mask*)).ti,ab. / 26.placebo*.ti,ab.
 27.or/21-26 / 28.7 and 27
 29.Limit 28 to yr="2021-current"
 30.20 or 29 / 31.5 and 30
 32.limit 31 to yr="2020-current"

検索データベース

OVID - MEDLINE

検索期間・検索日

2020年9月1日 - 2022年9月17日

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数 : 1701 論文
 1次スクリーニング結果 : 6 論文
 2次スクリーニング結果 : 該当論文なし

2次スクリーニングで除外した論文

論文	除外理由
Allison 2020	当 CQ で設定したアウトカムに関する記述がなかったため。

対象研究のまとめ

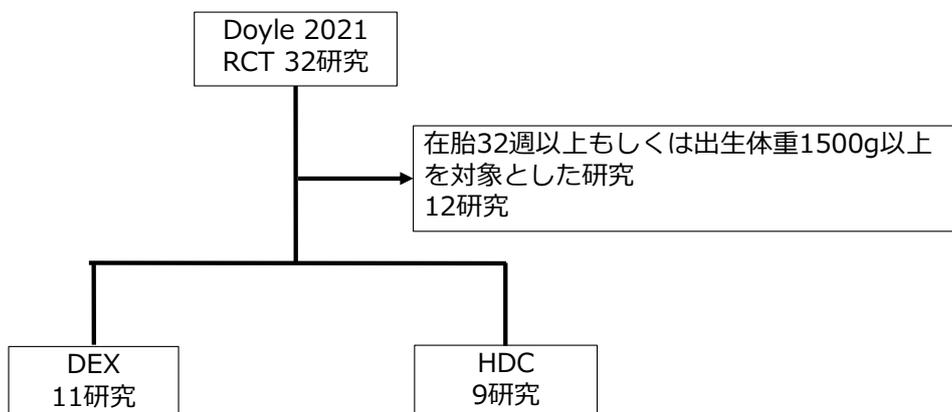
新規解析対象となった研究はなし。

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

Doyle 2021 の対象研究のうち、在胎週数・出生体重に関して基準を満たさなかった 12 論文を除外した上で結果を統合した。Doyle 2021 と同様にステロイドの種類（DEX / HDC）でサブグループ解析を行なった。

今回の解析において Doyle 2021 より除外する研究

論文	除外理由
Baden 1972	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Halac 1990	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Lin 1999	出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Mukhopadhavay 1998	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Romagnoli 1999	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Shinwell 1996	出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Suske 1996	在胎 32 週以上の児を含んでいるため
Tapia 1998	出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Vento 2004	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Wang 1996	出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Yeh 1990	出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Yeh 1997	出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため



Doyle 2021 に含まれる研究のうち今回統合の対象とした研究のまとめ

研究 ID (Author / year)	セッティング	対象者	対象者数 介入/対照	介入 / コントロール	アウトカム毎の結果	結果まとめ
Anttila / 2005	Multicenter RCT in Finland	GA<32w, BW 500-1000g MV, 酸素を要した児	109 53 / 56	DEX 0.5mg/kg/day 2 日間 / プラセボ	死亡 or CLD RR 0.86, 95%CI 0.57-1.31 CLD RR 0.77, 95%CI 0.39-1.53 sIVH RR 1.06, 95%CI 0.42-2.61 NEC RR 1.06, 95%CI 0.42-2.61 消化管穿孔 RR 3.11, 95%CI 0.33-29.0	死亡や CLD に有意な効果は見られなかった。 入院中の合併症に関する有意な影響は認めず。
Baud / 2016	Multicenter RCT in France	GA 24-27w	523 255 /256	HDC 1mg/kg/day 7 日間 + 0.5mg/kg/day 3 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.75, 95%CI 0.54-1.04 死亡 or CLD RR 0.82, 95%CI 0.67-0.99 CLD RR 0.82, 95%CI 0.60-1.12 CP RR 1.25, 95%CI 0.55-2.85 sIVH RR 1.07, 95%CI 0.65-1.77 NEC RR 1.51, 95%CI 0.72-3.16 消化管穿孔 RR 1.27, 95%CI 0.57-2.80	HDC 投与群で死亡 or CLD を有意に低下させた。神経学的異常に有意差は認めなかった。

Biswas / 2003	Multicenter RCT in England	GA<30w.	253 125 / 128	HDC 1mg/kg/day 5 日間 +0.5mg/kg/day 2 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.94, 95% CI 0.57-1.57 死亡 or CLD RR 1.06, 95%CI 0.87-1.30 CLD RR 1.08, 95%CI 0.82-1.41 sIVH RR 0.81, 95%CI 0.43-1.52 NEC RR 1.09, 95%CI 0.56-2.11	死亡や CLD に有意な効果は見られなかった。
Bonsante / 2007	Multicenter RCT in Italy	GA 24-30w or BW<1250g MV を要する児	50 25 /25	HDC 1mg/kg/day 9 日間 +0.5mg/kg/day 3 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.40, 95%CI 0.14-1.11 死亡 or CLD RR 0.53, 95%CI 0.29-0.95 CLD RR 0.75, 95%CI 0.30-1.85 CP RR 1.00, 95%CI 0.15-6.55 sIVH RR 0.50, 95%CI 0.05-5.17 NEC RR 0.50, 95%CI 0.05-5.17 消化管穿孔 RR 2.00, 95%CI 0.19-20.7	HDC 投与群で死亡 or CLD を有意に低下させた。
Efird / 2005	Single center RCT in USA	GA24-28w,BW 500-1000g	34 16 /18	HDC 2 mg/kg/day 2 日間 +0.6mg/kg/day 3 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.75, 95%CI 0.14-3.94 死亡 or CLD	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった.NEC, sIVH,消化管穿孔などにも有意な影響は認めず。

					RR 1.13, 95%CI 0.69-1.85 CLD RR 1.27, 95%CI 0.65-2.48 sIVH RR 0.45, 95%CI 0.10-2.01 NEC RR 1.13, 95%CI 0.18-7.09 消化管穿孔 RR 3.35, 95%CI 0.15-76.9	
Garland / 1999	Multicenter RCT in USA	BW 500-1500g	241 118 / 123	DEX 0.8mg/kg/day + 0.4mg/kg/day + 0.15mg/kg/day / プラセボ	死亡 RR 0.79, 95%CI 0.46-1.36 死亡 or CLD RR 0.70, 95%CI 0.50-0.99 CLD RR 0.62, 95%CI 0.35-1.09 sIVH RR 0.68, 95%CI 0.39-1.19 NEC RR 0.78, 95%CI 0.28-1.19 消化管穿孔 RR 1.79, 95%CI 0.73-4.38	DEX 投与群で死亡 or CLD を有意に 低下させた.消化管穿孔は有意ではな いが増加傾向であった.
Hochwald / 2014	Single center RCT in Canada	GA \leq 30w BW \leq 1250g	22 11 / 11	HDC 48 時間で 7mg/kg (2mg/kg + 1mg/kg 3回 + 0.5mg/kg 4回) / プラセボ	死亡 RR 0.11, 95%CI 0.01-1.85 死亡 or CLD RR 0.44, 95%CI 0.19-1.02 CLD RR 0.57, 95%CI 0.23-1.41	死亡/CLD に有意な効果は見られな かった.NEC, sIVH などにも有意な影響 は認めず.

Kopelman / 1999	Multicenter RCT in USA	GA<28w MVを要した児	70 33 / 37	DEX 0.2mg/kg/dose 1回 / プラセボ	死亡 RR 1.78, 95%CI 0.68-4.68 死亡 or CLD RR 1.67, 95%CI 0.82-3.43 CLD RR 1.07, 95%CI 0.36-2.18	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった.IVHや有害事象についても有意な影響は認めず.
Lauterbach / 2006	Single center RCT in Poland	BW<1251g 酸素を要した児	70 33 / 37	DEX 0.5mg/kg/day 3日間 / プラセボ	死亡 or CLD RR 0.85, 95%CI 0.62-1.16 CLD RR 0.76, 95%CI 0.45-1.28	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった.
Ng / 2006	Single center RCT in China	GA<32w BW<1500g 低血圧の児	48 24 24	HDC 3 mg/kg/day 5日間 / プラセボ	死亡 RR 1.33, 95%CI 0.33-5.33 死亡 or CLD RR 1.18, 95%CI 0.67-2.09 CLD RR 1.13, 95%CI 0.52-2.42 sIVH RR 0.60, 95%CI 0.16-2.23 NEC RR 0.67, 95%CI 0.12-3.64 消化管穿孔 RR 0.50, 95%CI 0.05-5.15	死亡/ CLD に有意な効果は見られなかった.その他合併症についてお有意な影響は認めず.
Peltoniemi / 2005	Multicenter RCT in Finland	GA 23-30w BW 501-1250g	51 25 / 26	HDC 2mg/kg/day 2日間 + 1.5mg/kg/day 2日間 + 0.75mg/kg/day 6日間 / プラセボ	死亡 RR 0.69, 95%CI 0.13, 3.81 死亡 or CLD RR 0.78, 95%CI 0.40-1.52 CLD	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった.消化管穿孔はHDC投与で有意に増加した. CPの割合は両群で有意差なし.

					RR 0.66, 95%CI 0.31-1.43 CP RR 5.19, 95%CI 0.26-103.07 sIVH RR 1.10, 95%CI 0.06-18.6 NEC RR 2.17, 95%CI 0.19-25.6 消化管穿孔 RR 2.17, 95%CI 0.19-25.6	
Rastogi / 1996	Singlecenter RCT in USA	BW 700-1500g RDS を伴い MV を要した児	30 13 / 17	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.3mg/kg/day 3 日間 + 0.2mg/kg/day 3 日間 + 0.1mg/kg/day 3 日間 / プラセボ	死亡 RR 1.89, 95%CI 0.37-9.65 死亡 or CLD RR 0.47, 95%CI 0.16-1.43 CLD RR 0.07, 95%CI 0.00-1.24	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった。
Romagnoli / 1999	Single center RCT in Italy	GA<33w BW<1251g	50 25 / 25	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.25mg/kg/day 3 日間 + 0.125mg/kg/day 1 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.67, 95%CI 0.12-3.65 死亡 or CLD RR 0.26, 95%CI 0.12-0.59 CLD RR 0.18, 95%CI 0.06-0.53 CP RR 0.67, 95%CI 0.12-3.65	DEX 投与で死亡 or CLD, CLD が有意に減少した.CP などの長期的な影響に関して有意なものは認めず。
Sanders / 1994	Single center RCT in USA	GA<30w RDS を伴い MV を要した児	40 19 / 21	DEX 0.5mg/kg/dose 12 時間 毎 2 回 / プラセボ	死亡 RR 0.32, 95%CI 0.07-1.34 死亡 or CLD RR 0.55, 95%CI 0.26-1.18	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった.CP などの長期的な影響についても有意なものは認めず。

					CLD RR 0.55, 95%CI 0.20-1.54 CP RR 3.32, 95%CI 0.38-29.23	
Sinkin / 2000	Multicenter RCT in USA	GA<30w RDSを伴いMVを要した児	348 189 /195	DEX 0.5mg/kg/dose 12時間 毎に 2回 / プラセボ	死亡 RR 1.25, 95%CI 0.83-1.89 死亡 or CLD RR 1.01, 95%CI 0.79-1.28 CLD RR 0.82, 95%CI 0.56-1.19 CP RR 3.38, 95%CI 0.40-28.42 sIVH RR 1.08, 95%CI 0.62-1.90 NEC RR 1.27, 95%CI 0.63-2.57 消化管穿孔 RR 1.55, 95%CI 0.26-9.16	死亡/CLDに有意な効果は見られなかった.CPなどの長期的な影響についても有意なものは認めず.
Soll / 1999	Multicenter RCT in USA	BW 501-1000g MVを要した児	542 273 / 269	DEX 0.5mg/kg/day 3日間 + 0.25mg/kg/day 3日間 + 0.1mg/kg/day 3日間 + 0.05mg/kg/day 3日間 / プラセボ	死亡 RR 1.21, 95%CI 0.90-1.61 死亡 or CLD RR 0.93, 95%CI 0.79-1.09 CLD RR 0.72, 95%CI 0.55-0.96 sIVH RR 0.75, 95%CI 0.51-1.11 NEC	DEX投与群でCLDが有意に減少した.DEX投与群で治療を要する高血糖が増加したが,その他の合併症に有意な影響は認めず

					RR 0.95, 95%CI 0.55-1.61 消化管穿孔 RR 1.53, 95%CI 0.89-2.61	
Stark / 2001	Multicenter RCT in USA	BW 501-1000g MV を要した児	220 111/ 109	DEX 0.15mg/kg/day 3 日間 + tapering(10 日間で計 0.89mg/kg) / プラセボ	死亡 RR 0.81, 95%CI 0.50-1.31 死亡 or CLD RR 0.92, 95%CI 0.76-1.11 CLD RR 0.94, 95%CI 0.70-1.27 CP RR 0.90, 95%CI 0.42-1.95 sIVH RR 0.7, 95%CI 0.4-1.2 NEC RR 1.4, 95%CI 0.6-3.0 消化管穿孔 RR 1.8, 95%CI 0.8-4.2	死亡/CLD に有意な効果は見られなかつた.DEX 投与群で消化管穿孔が増加した. CP などの長期的な影響についても有意なものは認めず.
Subhedar / 1997	Single center RCT in England	GA<32w MV を要した児	42 21 / 21	DEX 1.0mg/kg/day 3 日間 + 0.5mg/kg/day 3 日間 / プラセボ	死亡 RR 1.13, 95%CI 0.54-2.35 死亡 or CLD RR 0.95, 95%CI 0.84-1.09 CLD RR 0.85, 95%CI 0.50-1.43 CP RR 0.20, 95%CI 0.01-3.93 NEC RR 2.00, 95%CI 0.20-20.41	死亡/CLD に有意な効果は見られなかつた. CP などの長期的な影響についても有意なものは認めず.

Vento / 2004	Single center RCT in Italy	GA<33w BW<1251g MV, 酸素を要した児	20 10 / 10	DEX 0.5mg/kg/day 3日間 + 0.25mg/kg/day 3日間 + 0.1mg/kg/day 1日間 / 無治療	推奨作成に用いた重大アウトカムの記載なし。	主要評価項目に関する記載なし.sIVHに有意な影響は認めず。
Watterberg / 1999	Multicenter RCT in USA	BW 500-999g MVを要した児	40 20 / 20	HDC 1mg/kg/day 9日間 + 0.5mg/kg/day 3日間 / プラセボ	死亡 RR 1.00, 95%CI 0.23-4.37 死亡 or CLD RR 0.62, 95%CI 0.33-1.15 CLD RR 0.50, 95%CI 0.21-1.20 CP RR 0.50, 95%CI 0.05-4.86 sIVH RR 2.00, 95%CI 0.20-20.33 NEC RR 1.00, 95%CI 0.16-6.42 消化管穿孔 RR 1.00, 95%CI 0.07-14.9	死亡/CLDに有意な効果は見られなかった。 CPなどの長期的な影響についても有意なものは認めず。
Watterberg / 2004	Multicenter RCT in USA	BW 500-999g MVを要した児	360 180 / 180	HDC 1mg/kg/day 12日間 + 0.5mg/kg/day 3日間 / プラセボ	死亡 RR 0.97, 95%CI 0.62-1.52 死亡 or CLD RR 0.98, 95%CI 0.84-1.14 CLD RR 0.98, 95%CI 0.80-1.21 CP RR 0.89, 95%CI 0.47-1.69 sIVH	死亡/CLDに有意な効果は見られなかった。 HDC投与群で消化管穿孔が有意に増加した。 CPなどの長期的な影響についても有意なものは認めず。

					RR 1.14, 95%CI 0.72-1.79 NEC RR 0.50, 95%CI 0.21-1.21 消化管穿孔 RR 4.25, 95%CI 1.46-12.38	
--	--	--	--	--	---	--

RCT: Randomized controlled trial, GA: Gestational age, BW: Birth weight, MV: Mechanical ventilation, DEX: Dexamethasone, BPD: Bronchopulmonary dysplasia, RR: Relative risk, CI: Confidence interval, RDS: Respiratory distress syndrome, HDC: Hydrocortisone, CP: Cerebral palsy, sIVH: severe intraventricular hemorrhage, NEC: Necrotizing enterocolitis.

リスクバイアス評価

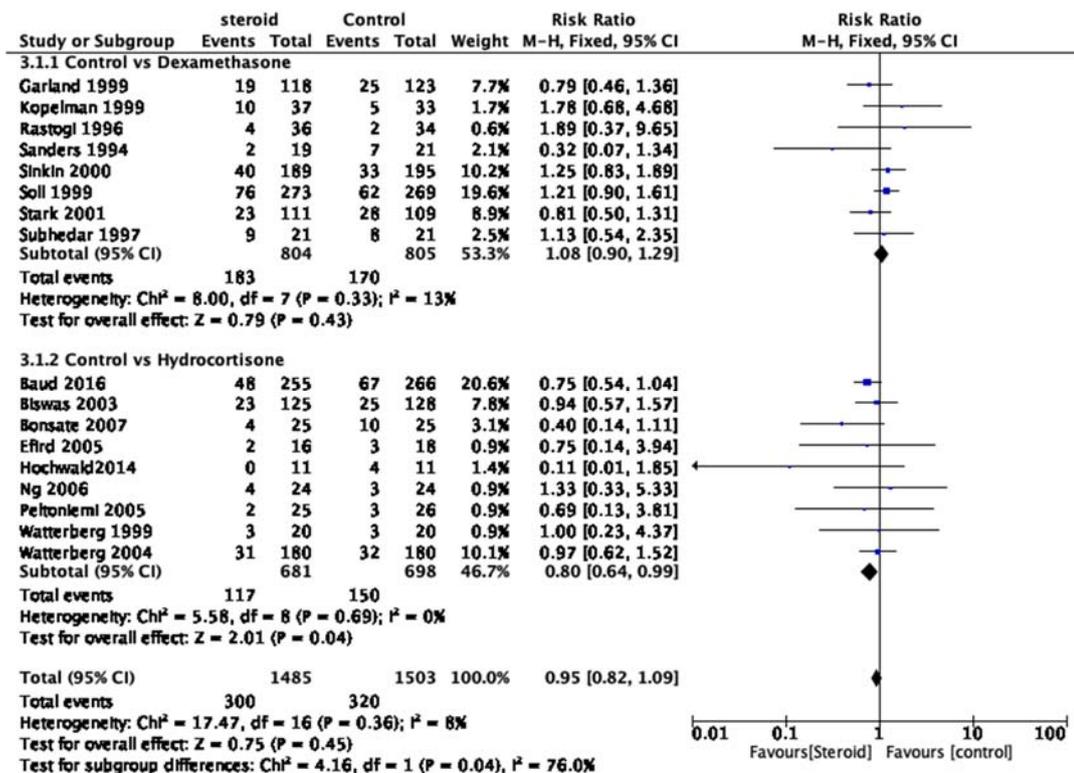
Author (Year)	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Anttila 2005	?	+	+	+	+	+	+
Baden 1972	+	+	+	+	+	+	+
Barton 2012	+	+	+	+	+	?	+
Baud 2016	+	+	+	+	+	+	?
Biswas 2003	+	+	+	+	+	+	+
Bonsante 2007	+	+	+	+	+	+	+
Eifird 2005	+	+	+	+	+	+	+
Garland 1999	+	+	+	+	+	+	+
Halac 1990	+	+	+	+	+	+	+
Hochwald 2014	?	?	+	?	+	?	+
Kopelman 1999	?	+	+	+	+	+	+
Lauterbach 2006	+	?	+	+	+	+	+
Lin 1999	?	+	+	+	+	+	+
Mukhopadhyay 1998	?	?	+	+	+	+	+
Ng 2006	+	+	+	+	+	+	+
Peltoniemi 2005	?	+	+	+	+	+	+
Rastogi 1996	+	+	?	?	?	+	+
Romagnoli 1999	+	+	+	+	+	+	+
Sanders 1994	?	+	+	+	+	+	+
Shinwell 1996	+	+	+	+	+	+	+
Sinkin 2000	?	+	+	+	+	+	+
Soil 1999	?	+	+	+	+	?	+
Stark 2001	+	+	+	+	+	?	+
Subhedar 1997	+	+	+	+	+	+	+
Suske 1996	?	+	+	+	+	+	+
Tapia 1998	?	+	+	+	+	+	+
Vento 2004	?	?	?	?	?	+	+
Wang 1996	?	+	+	+	+	+	+
Wattenberg 1999	+	+	+	+	+	+	+
Wattenberg 2004	+	+	+	+	+	+	?
Yeh 1990	?	+	+	+	+	+	+
Yeh 1997	?	+	+	+	+	+	+

結果のまとめ

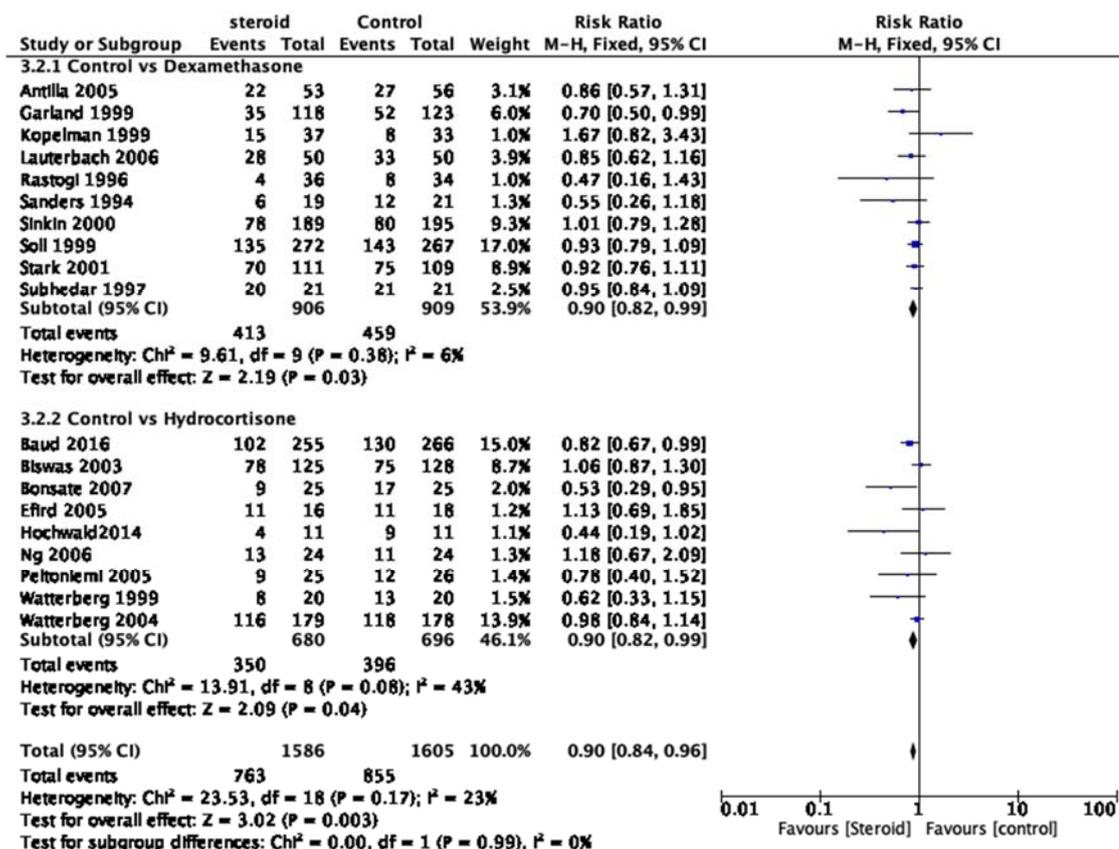
フォレストプロット: 全身ステロイド投与 vs. プラセボ

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

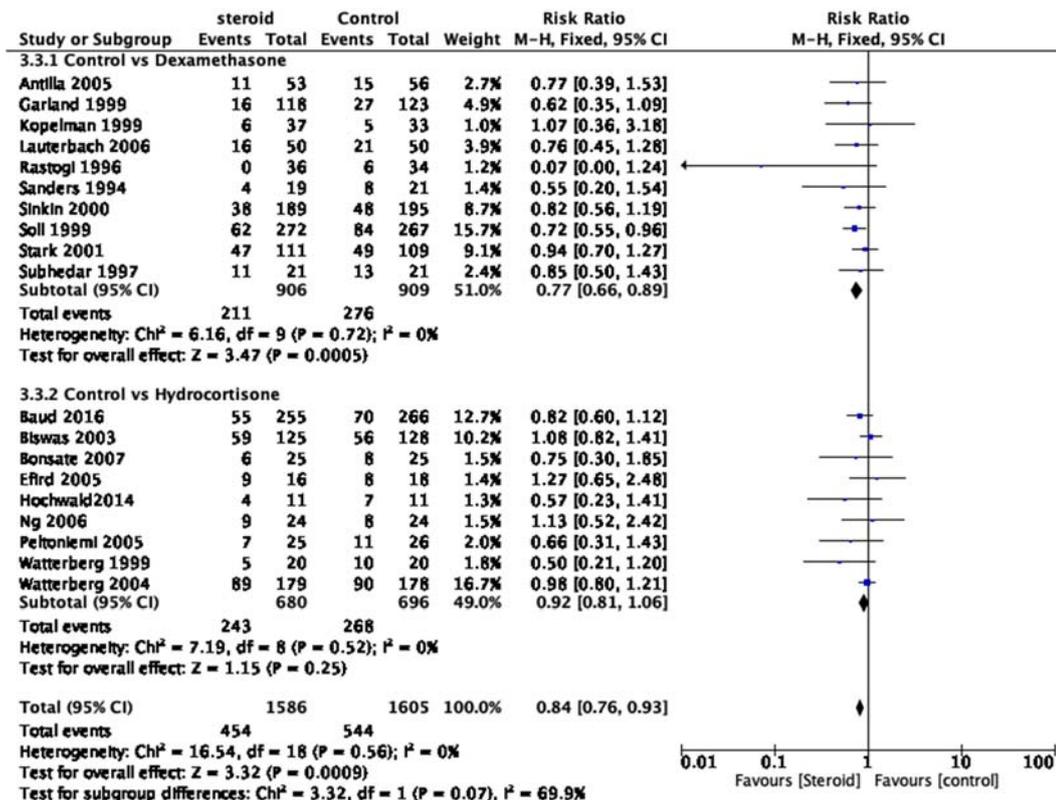
死亡



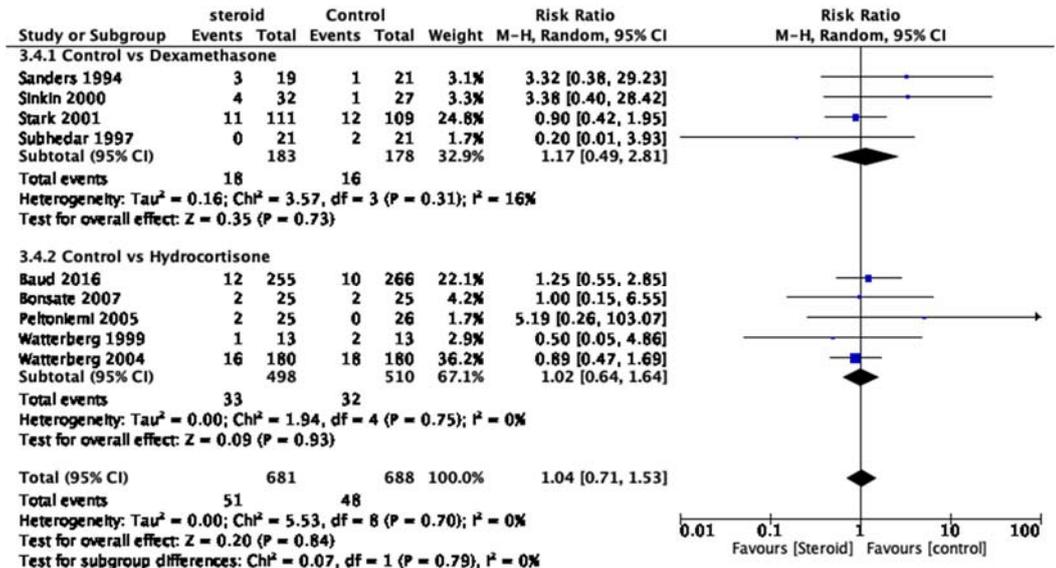
死亡 or CLD



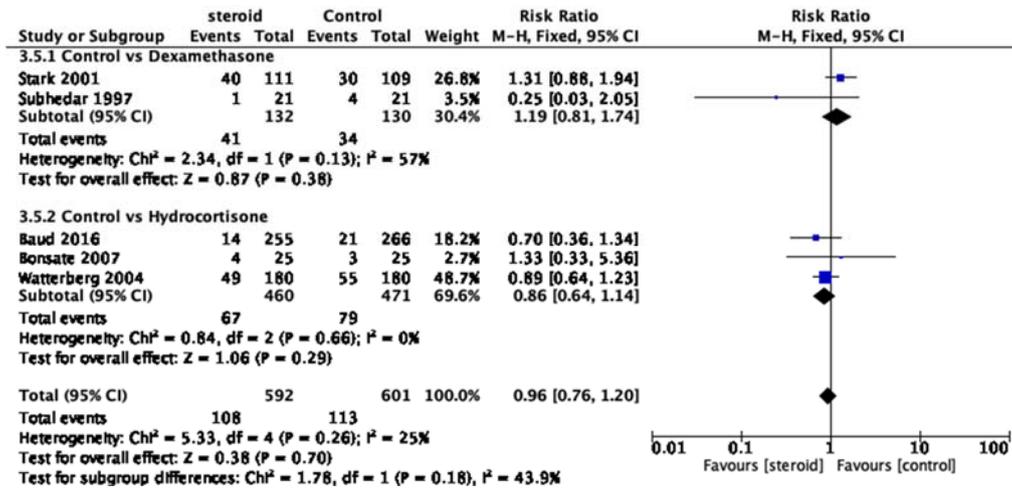
CLD



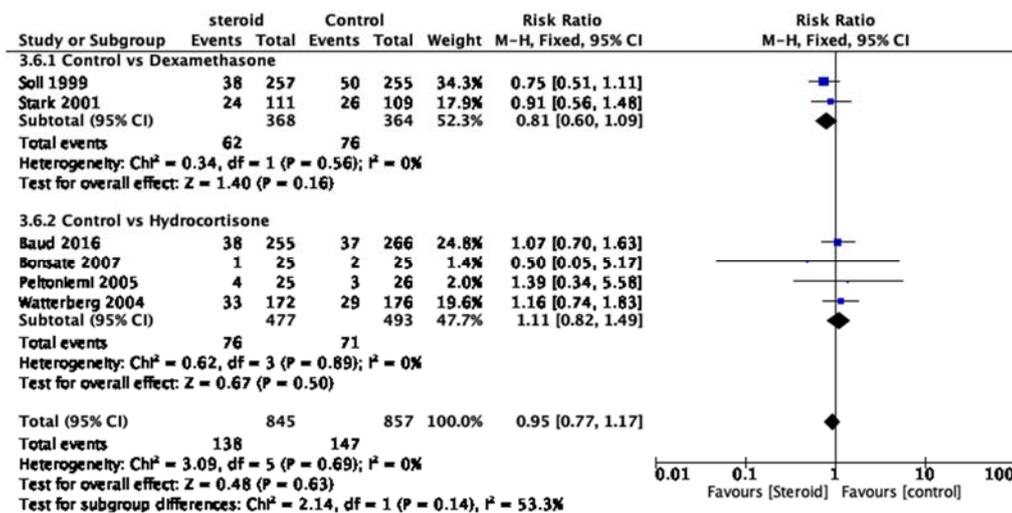
CP



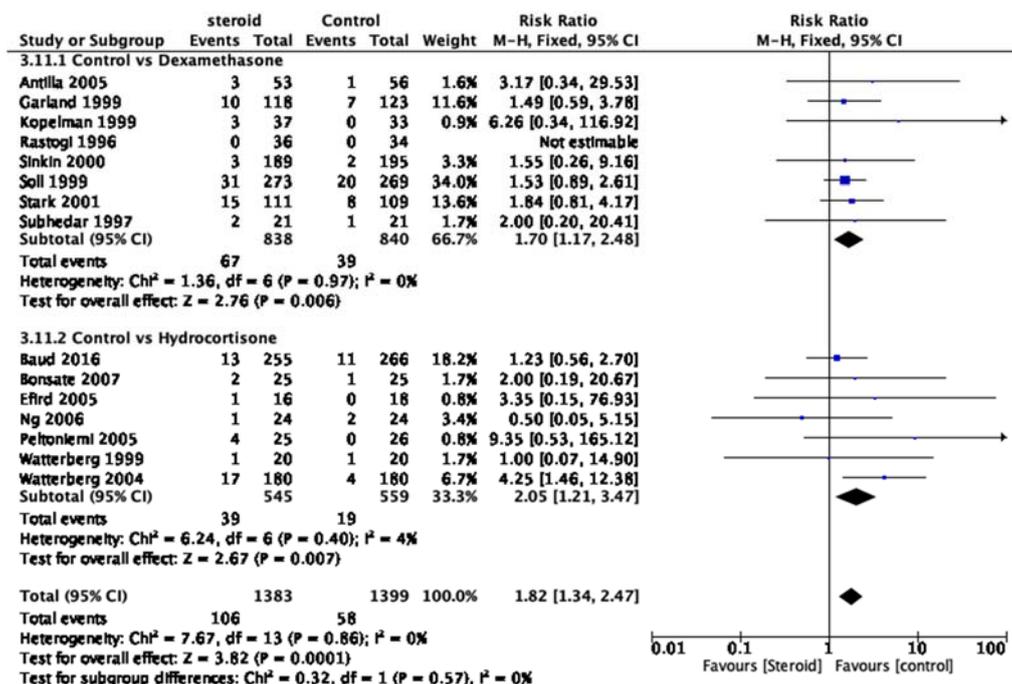
NDI



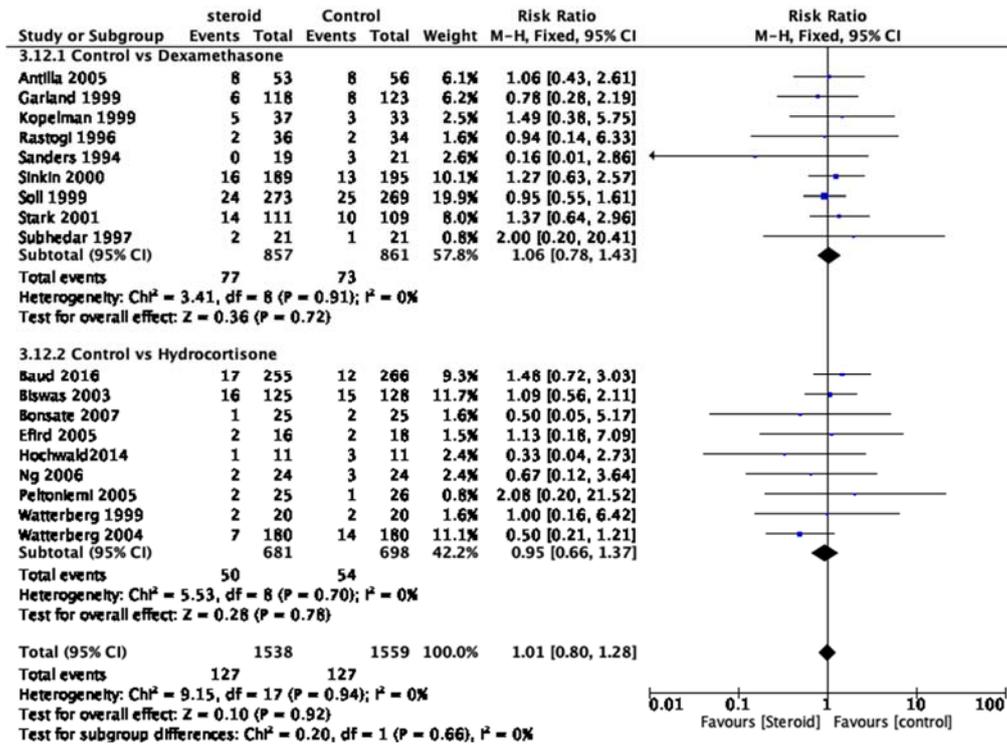
重症脑室内出血



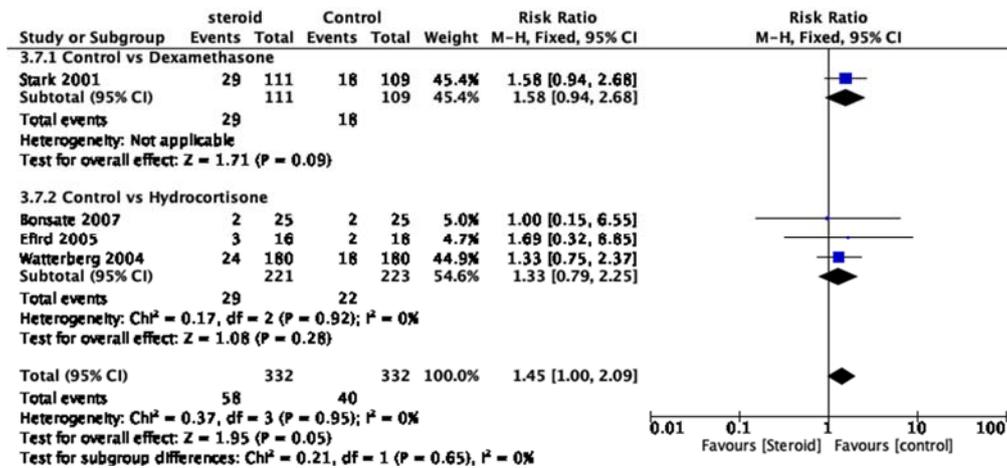
消化管穿孔



壞死性腸炎



重症消化管合併症



Grade EP table

全身ステロイド投与とプラセボの比較

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡												
17	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	300/1485 (20.2%)	320/1503 (21.3%)	RR 0.95 (0.82 to 1.09)	RD -0.01 (-0.04 to 0.02)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
死亡 - Control vs Dexamethasone												
8	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	183/804 (22.8%)	170/805 (21.1%)	RR 1.08 (0.90 to 1.29)	RD 0.02 (-0.02 to 0.06)	⊕⊕⊕○ 中	重大
死亡 - Control vs Hydrocortisone												
9	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	深刻でない	なし	117/681 (17.2%)	150/698 (21.5%)	RR 0.80 (0.64 to 0.99)	RD -0.04 (-0.08 to 0.00)	⊕⊕⊕○ 中	重大
死亡 or CLD												
19	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	763/1586 (48.1%)	855/1605 (53.3%)	RR 0.90 (0.84 to 0.97)	RD -0.05 (-0.08 to - 0.02)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

死亡 or CLD - Control vs Dexamethasone

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
10	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	413/906 (45.6%)	459/909 (50.5%)	RR 0.90 (0.82 to 0.99)	RD -0.05 (-0.09 to 0.00)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

死亡 or CLD - Control vs Hydrocortisone

9	RCT	深刻でない	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	なし	350/680 (51.5%)	396/696 (56.9%)	RR 0.90 (0.82 to 0.99)	RD -0.04 (-0.08 to 0.00)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-----------------	-------	-------	----	--------------------	--------------------	---------------------------	-----------------------------	-----------	----

CLD

19	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	454/1586 (28.6%)	544/1605 (33.9%)	RR 0.85 (0.76 to 0.94)	RD -0.05 (-0.08 to 0.02)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
----	-----	-------	-------	-------	-------	----	---------------------	---------------------	---------------------------	-----------------------------	-----------	----

CLD - Control vs Dexamethasone

10	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	211/906 (23.3%)	276/909 (30.4%)	RR 0.77 (0.66 to 0.89)	RD -0.07 (-0.11 to -0.03)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
----	-----	-------	-------	-------	-------	----	--------------------	--------------------	---------------------------	------------------------------	-----------	----

CLD - Control vs Hydrocortisone

9	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	243/680 (35.7%)	268/696 (38.5%)	RR 0.92 (0.81 to 1.06)	RD -0.03 (-0.08 to 0.02)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	-----	-------	-------	-------	-------	----	--------------------	--------------------	---------------------------	-----------------------------	-----------	----

脳性麻痺

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
9	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	51/681 (7.5%)	48/688 (7.0%)	RR 1.06 (0.73 to 1.55)	RD 0.00 (-0.02 to 0.03)	⊕⊕○○ 低	重大

脳性麻痺 - Control vs Dexamethasone

4	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	18/183 (9.8%)	16/178 (9.0%)	RR 1.17 (0.49 to 2.81)	RD 0.01 (-0.05 to 0.07)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-------	-------	-------	--------------------	----	------------------	------------------	---------------------------	----------------------------	-----------	----

脳性麻痺 - Control vs Hydrocortisone

5	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	33/498 (6.6%)	32/510 (6.3%)	RR 1.02 (0.64 to 1.64)	RD 0.00 (-0.03 to 0.03)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-------	-------	-------	--------------------	----	------------------	------------------	---------------------------	----------------------------	-----------	----

神経発達異常

5	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	108/592 (18.2%)	113/601 (18.8%)	RR 0.96 (0.76 to 1.20)	RD -0.01 (-0.05 to 0.03)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	--------------------	--------------------	---------------------------	-----------------------------	-----------	----

神経発達異常 - Control vs Dexamethasone

2	RCT	深刻でない	深刻 ^d	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	41/132 (31.1%)	34/130 (26.2%)	RR 0.80 (0.18 to 3.58)	RD 0.05 (-0.06 to 0.16)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	-------	-----------------	-------	--------------------	----	-------------------	-------------------	---------------------------	----------------------------	--------------	----

神経発達異常- Control vs Hydrocortisone

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	67/460 (14.6%)	79/471 (16.8%)	RR 0.86 (0.65 to 1.15)	RD -0.02 (-0.07 to 0.02)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	-------------------	-------------------	---------------------------	-----------------------------	-----------	----

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

重症脳室内出血

6	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	138/845 (16.3%)	147/857 (17.2%)	RR 0.95 (0.77 to 1.17)	RD -0.01 (-0.04 to 0.03)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	--------------------	--------------------	---------------------------	-----------------------------	-----------	----

重症脳室内出血- Control vs Dexamethasone

2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	62/368 (16.8%)	76/364 (20.9%)	RR 0.81 (0.60 to 1.09)	RD -0.04 (-0.10 to 0.02)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	-------------------	-------------------	---------------------------	-----------------------------	-----------	----

重症脳室内出血- Control vs Hydrocortisone

4	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	76/477 (15.9%)	71/493 (14.4%)	RR 1.11 (0.82 to 1.49)	RD -0.02 (-0.03 to 0.06)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	-------------------	-------------------	---------------------------	-----------------------------	-----------	----

重症消化管合併症

4	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	58/332 (17.5%)	40/332 (12.0%)	RR 1.45 (1.00 to 2.09)	RD 0.05 (0.00 to 0.11)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	-------------------	-------------------	---------------------------	---------------------------	-----------	----

重症消化管合併症- Control vs Dexamethasone

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	29/111 (26.1%)	18/109 (16.5%)	RR 1.58 (0.94 to 2.68)	RD 0.10 (-0.10 to 0.20)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	-------------------	-------------------	---------------------------	----------------------------	-----------	----

重症消化管合併症- Control vs Hydrocortisone

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	29/221 (13.1%)	22/223 (9.9%)	RR 1.33 (0.79 to 2.25)	RD 0.03 (-0.03 to 0.09)	⊕⊕○○ 低	重大

消化管穿孔

15	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	108/1383 (7.8%)	58/1399 (4.1%)	RR 1.85 (1.36 to 2.51)	RD 0.03 (0.02 to 0.05)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
----	-----	-------	-------	-------	-------	----	--------------------	-------------------	---------------------------	---------------------------	-----------	----

消化管穿孔- Control vs Dexamethasone

8	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	67/838 (8.0%)	39/840 (4.6%)	RR 1.67 (1.14 to 2.44)	RD 0.03 (0.01 to 0.06)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	-----	-------	-------	-------	-------	----	------------------	------------------	---------------------------	---------------------------	-----------	----

消化管穿孔- Control vs Hydrocortisone

7	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	39/545 (7.2%)	19/559 (3.4%)	RR 2.05 (1.21 to 3.47)	RD 0.04 (0.01 to 0.06)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	-----	-------	-------	-------	-------	----	------------------	------------------	---------------------------	---------------------------	-----------	----

壊死性腸炎

18	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	127/1538 (8.3%)	127/1559 (8.1%)	RR 1.01 (0.80 to 1.28)	RD 0.00 (-0.02 to 0.02)	⊕⊕⊕○ 中	重大
----	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	--------------------	--------------------	---------------------------	----------------------------	-----------	----

壊死性腸炎- Control vs Dexamethasone

9	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	77/857 (9.0%)	73/861 (8.5%)	RR 1.08 (0.79 to 1.46)	RD 0.00 (-0.02 to 0.03)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-------	-------	-------	--------------------	----	------------------	------------------	---------------------------	----------------------------	-----------	----

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

壊死性腸炎- Control vs Hydrocortisone

10	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	50/685 (7.3%)	54/704 (7.7%)	RR 0.96 (0.66 to 1.40)	RD 0.00 (-0.03 to 0.02)	⊕⊕○○ 低	重大
----	-----	-------	-------	-------	--------------------	----	------------------	------------------	---------------------------	----------------------------	-----------	----

RCT: randomized controlled trial; CI: confidence interval; RR: risk ratio; RD: risk difference.

説明

- 95%信頼区間が広く、有益・有害どちらの可能性も示唆するため。
- 95%信頼区間が広く、有益・無益いずれの可能性もあるため。
- 95%信頼区間が広く、有害・無益いずれの可能性もあるため。
- I² 40%以上
- コントロール群のイベント発症率が国内の疫学と乖離しているため。

今回の推奨の再掲

在胎 32 週未満の早産児または極低出生体重児に対する生後 48 時間以内のハイドロコルチゾンの投与は、慢性肺疾患を減少させず、死亡を減少させた。患者の重症度や状態を考慮して、生後早期にハイドロコルチゾンを一定期間投与することを検討してもよい。ただし、シクロオキシゲナーゼ阻害薬との併用による消化管穿孔の発症に注意する。デキサメタゾンは生後 6 日以内に一律には投与しないことを提案する。

(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

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

推奨へと至った考え方

■ 推奨へと至った考え方の重要な点

- ・ 全身ステロイド投与で死亡 or CLD、CLD を減少させる。

- ・全身ステロイド投与で消化管合併症を増加させる。
- ・全身ステロイド投与で脳性麻痺や神経発達異常に影響は認めなかったものの、精確性が低く、懸念が残る。
- ・HDCの投与は死亡を減少させた。ただしその効果は死亡リスクの高い週数に限られると考えられる。
- ・HDCはシクロオキシゲナーゼ阻害薬の併用がなければ消化管穿孔を増加させない可能性がある。

以下に上記の詳細を記載する。

■デキサメサゾン (DEX)、ハイドロコルチゾン (HDC)の有益性

全身ステロイド投与による死亡への効果は認めなかったが、サブグループ間の差を認め、HDCでのみ死亡を減少させた (DEX N=8, 183/804 vs. 170/805, RR 1.08, [95%CI 0.90-1.29]; moderate-certainty evidence、HDC : N=9, 117/681 vs. 150/698, RR 0.80, [95%CI 0.64-0.99]; moderate-certainty evidence)。HDCが死亡を減らす直接要因は不明だが、国内で生後早期にHDCを使用するのは主に循環管理目的であることが多い。今回解析した主要研究の中には相対的副腎不全が背景にあるとする論調も複数あるため、今後その因果関係を示す研究の蓄積が望まれる。

全身ステロイド投与で死亡またはCLD、CLDを減少させた。死亡 or CLD (N=19, 763/1586 vs. 855/1605, RR 0.90, [95%CI 0.84-0.96]; high-certainty evidence)、BPD (N=19, 454/1586 vs. 544/1605, RR 0.84, [95%CI 0.76-0.93]; high-certainty evidence)。この2つのアウトカムに関してサブグループ間の差は認めなかった。

■DEX、HDCの有害性

全身ステロイド投与は消化管穿孔を増加させ、サブグループ間での差を認めなかった(N=15, 106/1383 vs. 58/1399, RR 1.82, [95%CI 1.34-2.47]; high-certainty evidence)。

ただし、HDCに限っては個人データを用いることが可能だった4編に関するメタ解析の報告があり、ここでは消化管穿孔についてインドメタシン投与の有無でサブグループ解析が示されている (Shaffer 2019)。HDCを投与された児のうち「インドメタシン投与有」でのみ消化管穿孔のリスクが増加することが示された。(インドメタシン投与有: OR 9.37 95% CI 2.02 to 43.5, インドメタシン投与無: OR 1.52 95% CI 0.73 to 3.15)。ただしDEXにシクロオキシゲナーゼ阻害剤を併用した場合の検証をした報告はない。脳性麻痺、神経発達異常、重症脳室内出血、消化管合併症、壊死性腸炎は全身ステロイド投与による影響は認めず、サブグループ間での差を認めなかった。ただし、脳性麻痺は95%信頼区間が広く精確性が低いことから、増加させる懸念は否定できない (DEX : N=4, 18/183 vs. 16/178, RR 1.09, [95%CI 0.58-2.07]; low-certainty evidence、HDC : N=5, 51/681 vs. 48/688, RR 1.06, [95%CI 0.66-1.67]; low-certainty evidence)。

■対象となった HDC を投与した研究に関して

HDC を用いた対象研究はいずれも生後 48 時間以内にランダム化され薬剤投与が開始されている。

また、ほとんどの研究で投与開始から一定期間の投与がなされている (多くが 5 日以上) の投与プロトコル。P12 対象研究のまとめの表を参照)。上記死亡への効果も、あくまで一定期間の HDC 投与によって得られたものであることに注意が必要である。

また、今回対象とした研究の患者背景を確認すると、ほとんどの研究で在胎週数の中央値は 25-27 週であった。メタ解析のコントロール群における死亡は約 20%であったが、NRNJ データでは在胎 25 週の死亡率は約 10%である。死亡率の低い国内では、今回のメタ解析と同様の死亡を減少させる効果が得られない可能性がある。

さらに、国内において死亡を減らす効果が得られうるのは、死亡リスクの高い症例や状況と考える。具体的には、より在胎週数が早い症例などを想定するが、国内で死亡率の高い在胎 22-23 週を対象としたデータは今回対象とした研究にほとんど含まれていないことに注意が必要である。

■有益性と有害性のバランス

死亡を減らす効果を認めた HDC は有益性が上回ると考えられるが、その効果はあくまで死亡のリスクが高い症例に限られると考える。死亡を減らす効果が得られない場合、有益性より有害性が上回ると考える。

■既存の SR と今回実施したメタ解析の違い

既存の SR は BPD のリスクのある早産児を対象としているが、国内で BPD に対して DEX、HDC を使用する対象の多くは在胎 32 週未満もしくは極低出生体重児になると考えられる。そのため、今回は update の上、対象となる研究の絞り込みを行っており、既存の SR と結果が異なる部分がある。対象としている研究の違いが、既存の SR との結果の違いに影響していることを留意すべきである。

既存の SR では全身ステロイド投与により脳性麻痺が増加した (N=13,111/992 vs. 73/981, RR 1.43, [95%CI 1.07-1.92]; high-certainty evidence)。またサブグループ解析で有意差があり、DEX でのみ増加させるという結果であった (DEX : N=7, 76/472 vs. 40/449, RR 1.77, [95%CI 1.21-2.58]、HDC : N=6, 35/520 vs. 33/532, RR 1.05, [95%CI 0.66-1.66])。この結果を鑑みて、生後 1 週間以内に DEX を投与することに大きな懸念を持つ施設が多いと思われる。しかし今回対象の研究を絞ったことで全身ステロイド投与による脳性麻痺への影響は認めなかった。さらにサブグループ間でも差を認めなかった (DEX: N=7, 76/472 vs. 40/449, RR 1.77, [95%CI 1.21-2.58]; high-certainty evidence、HDC N=6, 35/520 vs. 33/532, RR 1.05, [95%CI 0.66-1.66]; high-certainty evidence)。

除外された研究 12 編のうち 11 編が DEX で比較的高用量を用いた報告であったこと、かつ年代も 1990 年代の報告が中心であったことが今回の結果の違いに繋がった可能性があるかと推察している。95%信頼区

間が広く精確性が低いこと事からも、今後の研究の集積により、これら有害性のアウトカムが増加する可能性があることに注意が必要である。

■ 在胎週数をより限定した解析

国内で DEX、HDC の投与を必要とする週数は在胎 28 週未満の早産児が多いと思われ、在胎週数によるサブグループ解析を検討した (在胎 28 週未満 vs 在胎 28-32 週)。しかし、在胎週数 28-32 週未満に該当する論文がなかったため、在胎 28 週未満 or 出生体重 1250g 未満を対象とした論文のみを抽出し解析を試みた。対象となった論文は 7 編に限定されたが、重大アウトカムの結果は全体の解析と違いを認めなかった。

以上を踏まえて以下の推奨とした。

在胎 32 週未満の早産児または極低出生体重児に対する生後 48 時間以内のハイドロコルチゾンの投与は、慢性肺疾患を減少させず、死亡を減少させた。患者の重症度や状態を考慮して、生後早期にハイドロコルチゾンを一定期間投与することを検討してもよい。ただし、シクロオキシゲナーゼ阻害薬との併用による消化管穿孔の発症に注意する。デキサメタゾンは生後 6 日以内に一律には投与しないことを提案する。

(弱い推奨, 低いエビデンスの確実性)

Knowledge gap

- ・ HDC / DEX 投与による長期予後への影響。
- ・ より在胎週数の早い児や死亡リスクの高い症例を対象とした研究。
- ・ HDC を使用する場合の適正な投与量に関する検討。

参考文献リスト:

- Anttila 2005: Anttila E, Peltonemi O, Haumont D, Herting E, ter Horst H, Heinonen K, et al. Early neonatal DEXamethasone treatment for prevention of bronchopulmonary dysplasia. Randomised trial and meta-analysis evaluating the duration of DEXamethasone therapy. *European Journal of Pediatrics* 2005;164(8):472-81.
- Badem 1972: Baden M, Bauer CR, Cole E, Klein G, Taeusch HW, Stern L. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1972;50(4):526-34.
- Batton 2012: Batton BJ, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, et al, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Feasibility study of early blood pressure management in extremely preterm infants. *Journal of Pediatrics* 2012;161(1):65-9.
- Baud 2016: Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al, PREMILOC Trial Study Group. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2016;387(10030):1827-36
- Biswas 2003: Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland M, Markiewicz M, Walters D. Pulmonary effects of triiodothyronine (T3) and hydrocortisone (HC) supplementation in preterm infants less than 30 weeks gestation: results of the THORN trial - thyroid hormone replacement in neonates. *Pediatric Research* 2003;53(1):48-56.
- Bonsante 2007: Bonsante F, Latorre G, Lacobelli S, Forziati V, Laforgia N, Esposito L, et al. Early low-dose hydrocortisone in very preterm infants: a randomized placebo-controlled trial. *Neonatology* 2007;91(4):217-21
- Efird 2005: Efird MM, Heerens AT, Gordon PV, Bose CL, Young DA. A randomized-controlled trial of prophylactic hydrocortisone supplementation for the prevention of hypotension in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology* 2005;25(2):119-24

- Garland 1999: Garland JS, Alex CP, Pauly TH, Whitehead VL, Brand J, Winston JF, et al. A three-day course of DEXamethasone therapy to prevent chronic lung disease in ventilated neonates: a randomized trial. *Pediatrics* 1999;104(1 Pt 1):91-9.
- Halac 1990: Halac E, Halac J, Begue EF, Casañas JM, Indiveri DR, Petit JF, et al. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *Journal of Pediatrics* 1990;117(1 Pt 1):132-8.
- Hochwald 2014: Hochwald O, Palegra G, Osiovich O. Adding hydrocortisone as 1st line of inotropic treatment for hypotension in very low birth weight infants. *Indian Journal of Pediatrics* 2014;81(8):808-10.
- Kopelman 1999: Kopelman AE, Moise AA, Holbert D, Hegemier SE. A single very early DEXamethasone dose improves respiratory and cardiovascular adaptation in preterm infants. *Journal of Pediatrics* 1999;135(3):345-50
- Lauterbach 2006: Lauterbach R, Szymura-Oleksiak J, Pawlik D, Warchol J, Lisowska-Miszczuk I, Rytlewski K. Nebulized pentoxifylline for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: a pilot clinical study. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2006;19(7):433-8.
- Lin 1999: Lin YJ, Yeh TF, Hsieh WS, Chi YC, Lin HC, Lin CH. Prevention of chronic lung disease in preterm infants by early postnatal DEXamethasone therapy. *Pediatric Pulmonology* 1999;27(1):21-6
- Mukhopadhyay K, Kumar P, Narang A. Role of early postnatal DEXamethasone in respiratory distress syndrome. *Indian Pediatrics* 1998;35(2):117-22.
- Ng 2006: Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IH, Lee AW, Wong E, et al. A double-blind randomized controlled study of a stress dose of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics* 2006;117(2):367-75.
- Peltoniemi 2005: Peltoniemi O, Kari A, Heinonen K, Saarela T, Nikolajev K, Andersson S, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *Journal of Pediatrics* 2005;146(5):632-7
- Rastogi 1996: Rastogi A, Akintorin SM, Bez ML, Morales P, Pildes PS. A controlled trial of DEXamethasone to prevent bronchopulmonary dysplasia in surfactant-treated infants. *Pediatrics* 1996;98(2 Pt 1):204-10.
- Romagnoli 1999: Romagnoli C, Zecca E, Vento G, De Carolis MP, Papacci P, Tortorolo G. Early postnatal DEXamethasone for the prevention of chronic lung disease in high-risk preterm infants. *Intensive Care Medicine* 1999;25(7):717-21

- Sanders 1994: Sanders RJ, Cox C, Phelps DL, Sinkin RA. Two doses of early intravenous DEXamethasone for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in babies with respiratory distress syndrome. *Pediatric Research* 1994;36(1 Pt 1):122-8
- Shinwell 1996: Shinwell ES, Karplus M, Zmora E, Reich D, Rothschild A, Blazer S, et al. Failure of early postnatal DEXamethasone to prevent chronic lung disease in infants with respiratory distress syndrome. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 1996;74(1):F33-7.
- Sinkin 2000: Sinkin RA, Dweck HS, Horgan MJ, Gallaher KJ, Cox C, Maniscalco WM, et al. Early DEXamethasone - attempting to prevent chronic lung disease. *Pediatrics* 2000;105(3 Pt 1):542-8.
- Soll 2001: Soll RF, Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early postnatal DEXamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease. *Pediatric Research* 1999;45:226A.
- Stark 2001: Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Shankaran S, et al, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse effects of early DEXamethasone in extremely-low-birth-weight infants. *New England Journal of Medicine* 2001;344(2):95-101.
- Subhedar 1997: Subhedar NV, Ryan SW, Shaw NJ. Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxide and early DEXamethasone in high risk preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 1997;77(3):F185-90. [
- Suske 1996: Suske G, Oestreich K, Varnholt V, Lasch P, Kachel W. Influence of early postnatal DEXamethasone therapy on ventilator dependency in surfactant-substituted preterm infants. *Acta Paediatrica* 1996;85(6):713-8
- Tapia 1998: Tapia JL, Ramirez R, Cifuentes J, Fabres J, Hubner ME, Bancalari A, et al. The effect of early DEXamethasone administration on bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Journal of Pediatrics* 1998;132(1):48-52.
- Vento 2004: Vento G, Matassa PG, Zecca E, Tortorolo L, Martelli M, De Carolis MP, et al. Effect of DEXamethasone on tracheobronchial aspirate fluid cytology and pulmonary mechanics in preterm infants. *Pharmacology* 2004;71(3):113-9.
- Wang 1996: Wang JY, Yeh TF, Lin YC, Miyamura K, Holmskov U, Reid KB. Measurement of pulmonary status and surfactant protein levels during DEXamethasone treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Thorax* 1996;51(9):907-13.

- Watterberg 1999: Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999;104(6):1258-63.
- Watterberg 2004: Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114(6):1649-57.
- Yeh 1990: Yeh TF, Torre JA, Rastogi A, Anyebuno MA, Pildes RS. Early postnatal DEXamethasone therapy in premature infants with severe respiratory distress syndrome: a double-blind, controlled study. *Journal of Pediatrics* 1990;117(2 Pt 1):273-82.
- Yeh 1997: Yeh TF, Lin YJ, Hsieh WS, Lin HC, Lin CH, Chen JY, et al. Early postnatal DEXamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome: a multicenter clinical trial. *Pediatrics* 1997;100(4):E3.
- Shaffer 2019: Shaffer ML, Baud O, Lacaze-Masmonteil T, Peltoniemi OM, Bonsante F, Watterberg KL. *J Pediatr.* 2019;207:136-142.

CQ 502-2 EvUp CoSTR: ステロイドの後期投与

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

Contents

CQ 502-2 EvUp CoSTR: ステロイドの後期投与	1
CoSTR title:	3
CoSTR authors:.....	3
Version & date:	3
CoSTR citation:	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):.....	3
Clinical Question (CQ).....	3
PICOST.....	3
既存の推奨:.....	4
今回の推奨	5
Evidence update CoSTR summary	5
既存の SR に関して	6
既存の SR の Citation	6
既存の SR のまとめ.....	6
既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ.....	8
既存の SR の PICOT.....	8
既存の SR の結果.....	9
今回の Update 追加論文に関して.....	9
Update のための文献検索式	9
検索データベース.....	10
検索期間・検索日	10
対象論文条件	10

文献スクリーニングの詳細	10
対象研究のまとめ	11
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	12
今回の解析において Doyle 2021 より除外する研究	12
Doyle 2021 に含まれる研究のうち今回統合の対象とした研究のまとめ	13
リスクバイアス評価	20
結果のまとめ	21
フォレストプロット: 全身ステロイド投与 vs. プラセボ	21
Grade EP table	25
全身ステロイド投与とプラセボの比較	25
今回の推奨の再掲	31
エビデンスから推奨へ	31
Summary of judgements	31
推奨へと至った考え方	32
Knowledge gap	35
参考文献リスト:	36

CoSTR title:

在胎 32 週未満の早産児,極低出生体重児に対する日齢 7 以降の全身ステロイド投与の有効性と安全性について

CoSTR authors:

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

^{*}Corresponding author (責任著者)

Version & date:

2023 年 6 月 20 日更新

CoSTR citation:

日本語：荒木亮佑、坂井拓朗、篠原健、須賀健一、星野雄介、甲斐明彦、神澤孝洋、小泉正人、鈴江真史、西大介、本田勝亮. 早産児,極低出生体重児に対する日齢 7 以降の全身ステロイド投与の有効性と安全性について. 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ201. 2023 年 6 月.

英語：Ryosuke Araki, Takuro Sakai, Ken Shinohara, Kenichi Suga, Yusuke Hoshino, Akihiko Kai, Takahiro Kanzawa, Masato Koizumi, Masashi Suzue, Daisuke Nishi, Katsuaki Honda. Efficacy and safety of early (7 \geq days) systemic postnatal corticosteroid for preterm or very low birth weight infants. Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. JEBNeo CoSTR CQ201. June 2023.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (CQ)

人工呼吸などの呼吸補助を要する在胎 32 週未満の早産児に対して、生後 7 日以降のコルチコステロイドの全身投与は副作用や神経学的後遺症などのリスクを考慮にいれても予後改善に寄与するか？

PICOST

Population:

人工呼吸などの呼吸補助を要する日齢 7 以降の在胎 32 週未満または出生体重 1500g 未満の早産児

Intervention:

ハイドロコルチゾン (HDC)/ デキサメタゾン(DEX)の全身投与

Comparators:

プラセボまたは無治療

Outcomes:

死亡、死亡 or 慢性肺疾患、脳性麻痺、神経学的発達異常、慢性肺疾患、重症脳室内出血
重症消化管合併症、消化管穿孔、壊死性腸炎、在宅酸素療法

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

全ての無作為化比較試験 (RCT: randomized controlled trials)。

Cluster randomized trials, Cross-over trials, quasi-RCT は除外する。

言語は英語のみとする。

Definitions, other notes for PICOT:

人工呼吸器などの呼吸補助：人工呼吸及び非侵襲的陽圧呼吸補助(nasal high flow を含める・経鼻酸素は含めない)

慢性肺疾患 (CLD)：修正 36 週時点での酸素投与または呼吸圧サポート

壊死性腸炎 (NEC)：Bell の病期分類 $\geq 2a$

重症消化管合併症: 消化管穿孔、壊死性腸炎

重症脳室内出血 (sIVH)：Papille's 分類において Grade III or IV

神経発達障害 (NDI)：脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害

脳性麻痺 (CP)：GMFCS レベル III 以上

重症感染症：敗血症

既存の推奨:

消化管穿孔などの重篤な副作用や脳性麻痺・運動機能障害といった長期予後悪化の報告もある一方で、有効性についての根拠は十分とは言えない。そのため、使用は最重症例の rescue use に限定されるべきであり、予防的に投与することは奨められない。(新生児慢性肺疾患の診療指針 (改訂 2 版))

今回の推奨

日齢 7 以降の在胎 32 週未満の早産児または極低出生体重児に対して、吸入酸素濃度や人工呼吸器設定が高い時などにハイドロコルチゾンやデキサメタゾンの投与を提案する。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

Evidence update CoSTR summary

早産児に対する全身ステロイド投与の有効性、安全性に関しては 2021 年に Doyle らによって行われ Cochrane Database of Systematic Reviews に掲載された Systematic Review (SR) がある(Doyle 2021)。この SR では在胎週数の限定はなく、早産児を対象とした全身ステロイド投与の有効性、安全性の検討がなされており、全部で 1817 人が含まれる 23 本の RCT を対象としている。

解析の結果、出生後 7 日以降の全身ステロイド投与は死亡、CLD の発症を減少させることが報告されている。

今回、上記 SR の検索実施日（2020 年 9 月 25 日）以降の研究について、追加の文献検索を行った。同様の検索式を用いて検索し、基準に従ってスクリーニングを行ったところ、2 本の研究を解析の追加対象となった。さらに、全身ステロイドの投与を必要とする症例は、より重症度の高い症例が中心と考えられたため、在胎 32 週未満もしくは極低出生体重児を対象とした RCT に限定することとした。

その結果、既存の SR で用いられた 23 本のうち 4 本を除外し、2 本の新規研究を追加した 21 本の RCT でメタ解析を実施した。

アップデート並びに再解析の結果、ステロイドの全身投与で死亡、死亡または CLD、在宅酸素療法を減少させた。（死亡：N=18, 135/935 vs. 170/942, RR 0.79 [95%CI 0.64-0.96], 死亡または CLD N=13, 648/871 vs. 711/872, RR 0.91 [95%CI 0.87-0.96]、在宅酸素療法: N=5, 39/151 vs. 58/154, RR 0.68 [95%CI 0.49-0.94]）。

有害性を示唆するアウトカムとして脳性麻痺、神経学的発達異常などの長期予後にステロイドの全身投与による影響は認めなかった（脳性麻痺：N=15, 92/829 vs. 76/828, RR 1.20 [95%CI 0.90-1.60]、神経発達異常: N=10, 301/719 vs. 281/714, RR 1.07 [95%CI 0.95-1.20]）。その他の有害性を示唆するアウトカムはいずれも 5%有意水準の有意差は示されなかった。

これらの結果から、ステロイドの全身投与は有害性より有益性が高いと考えられ、上記推奨を作成した。しかし、これらの結果の解釈及び推奨作成には、今回の解析に含まれる研究のステロイド投与量や対象患者背景などが大きく影響していることに注意が必要である（「推奨へと至った考え方」に詳述）。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors. : Lex W Doyle, Jeanie L Cheong, Susanne Hay, Brett J Manley, Henry L Halliday.

Title. : Late (7 \geq days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants.

Journal name. : Cochrane Database Syst Rev.

Year : 2021

Volume(Issue)/Pages. : 11(11)

(Doyle 2021)

既存の SR のまとめ

背景：早産児の多くは CLD に罹患し、その主な要因として肺での炎症が挙げられる。全身ステロイド投与は強力な抗炎症効果があり、CLD の治療として用いられてきた。しかし、有効性が有害性を十分に上回るかは明らかでない。

目的：CLD を伴う早産児に対して、日齢 7 以降に全身ステロイドを投与することの効果、有害性について検証する。

方法：Cochrane Neonatal の標準的な検索戦略を用いて、2020 年 9 月 25 日までの期間において MEDLINE (OVID) 、CENTRAL(CRS)の各データベースを検索した。クラスターランダム化試験、クロスオーバー試験、または準 RCT は対象としなかった。

CLD を伴う早産児に対して日齢 7 以降に全身ステロイド投与を行なった RCT を対象とした。

Cochrane の方法論に基づいてバイアスのリスクを評価し、死亡、CLD、死亡または CLD、抜管失敗、入院中の臨床転帰、長期神経学的予後を解析した。GRADE 基準を用いて各アウトカムのエビデンスの質を評価した。

結果：1817 人を含む 23 本の RCT が対象となった。全体のバイアスリスクは低いと判断した。

死亡に関してはステロイドの全身投与で減少した (N=21, 134/714 vs. 163/714, RR 0.81, [95%CI 0.66-0.99]; high-certainty evidence)。DEX、HDC のサブグループ解析ではいずれも影響は認めなかった(DEX:N=19, 86/502 vs. 95/491, RR 0.85, [95%CI 0.66-1.11]; high-certainty evidence, HDC: N=2, 48/212 vs. 68/223, RR 0.74, [95%CI 0.54-1.02]; high-certainty evidence)。

CLD はステロイドの全身投与で減少した (N=14, 263/498 vs. 291/490, RR 0.89, [95%CI 0.80-0.99]; moderate-certainty evidence)。DEX では同様の結果であったが (N=12, 143/286 vs.

176/267, RR 0.76, [95%CI 0.66-0.87]; moderate-certainty evidence)、HDC では CLD を減少させなかった(N=2, 120/212 vs. 115/223, RR 1.10, [95%CI 0.92-1.31]; high-certainty evidence)。

死亡または CLD はステロイドの全身投与で減少した (N=14, 326/498 vs. 378/490, RR 0.85, [95%CI 0.79-0.92]; moderate-certainty evidence)。DEX では同様の結果であったが (N=12, 170/286 vs. 210/267, RR 0.75, [95%CI 0.67-0.84]; moderate-certainty evidence)、HDC では死亡または CLD を減少させなかった(N=2, 156/212 vs. 168/223, RR 0.98, [95%CI 0.88-1.09]; high-certainty evidence)。

CP、死亡または CP はステロイドの全身投与による影響を認めなかった (CP: N=17, 70/644 vs. 60/646, RR 1.17, [95%CI 0.84-1.61]; high-certainty evidence, 死亡または CP: N=17, 190/644 vs. 209/646, RR 0.90, [95%CI 0.76-1.06]; high-certainty evidence)。いずれも DEX と HDC での効果の違いは認めなかった。

解析に含まれる対象者の多くが気管内挿管および人工呼吸管理を受けているため、今回の解析結果を CPAP やネーザルハイフローを用いている非挿管患者に当てはめることはできない。

結論：日齢 7 以降の出生後早期に全身ステロイドを投与すると、CP を増加させることなく、死亡、CLD、死亡または CLD を減少させる。しかし、方法論として長期予後に関する評価は限定的であり、長期予後を評価するためにはいずれの研究も検出力が不十分である。今回の結果から人工呼吸管理から離脱できない症例に対して、ステロイドの全身投与を支持する。人工呼吸を行っていない症例での効果は明らかでない。乳児期には評価ができないような高次機能の評価をはじめとした長期予後が重要である。長期予後を主要評価項目とした早期全身ステロイド投与に関する RCT の蓄積が望まれる。

既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ

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

AMSTAR 2 では重要項目 7 項目を含め全てに置いて「No」の結果はなかった。

既存の SR の PICOT

Population:

慢性肺疾患を伴う早産児

Intervention:

出生後 7 日以降の全身ステロイド投与。

Comparators:

プラセボ or 無治療

Outcomes:

主要アウトカム：

- ・ 死亡 (日齢 28、修正 36 週、退院時、直近)
- ・ CLD (日齢 28、修正 36 週、生存児における修正 36 週)
- ・ 死亡 または CLD (日齢 28、修正 36 週)

- ・長期予後 (視力障害、難聴、脳性麻痺、主要神経発達異常)

副次アウトカム

- ・抜管失敗
- ・HDC、DEX のレスキュー投与
- ・在宅酸素療法の有無
- ・NICU 入院中の合併症 (感染、高血糖、高血圧、気胸、動脈管開存症、重度脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔、重症未熟児網膜症)
- ・小児期の呼吸機能、血圧、成長

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

ランダム化比較試験 (クラスターランダム化試験、クロスオーバー試験、または準 RCT は除く)。
言語は英語のみ。

文献検索期間・検索日

対象データベース : MEDLINE (OVID) 、 CENTRAL

検索日 : 2020 年 9 月 25 日

既存の SR の結果

今回の EvUp sheet では、本 SR の結果のうち在胎 32 週未満もしくは極低出生体重児を対象とした研究に限定した上で解析を行い、まとめて結果を提示する。

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

1. exp Adrenal Cortex Hormone / 2. exp Steroids / 3. exp Glucocorticoids / 4. (adrenal cortex hormone* or DEXamethasone or betamethasone or hydrocortisone or steroid or corticosteroid* or prednisolone or methylprednisolone or glucocorticoid*).mp.
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. exp infant, newborn/ 7. (newborn* or new born or new borns or newly born or baby* or babies or premature or prematurity or pre term or low birth weight or low birthweight or VLBW or LBW or infant or infant or infant's or infantile or infancy or neonat*).ti,ab.
8. 6 or 7
9. randomized controlled trial.pt. / 10.controlled clinical trial.pt. / 11.randomized.ab.
- 12.placebo.ab. / 13.drug therapy.fs. / 14.randomly.ab. / 15.trial.ab. / 16.groups.ab.

17.or/9-16 / 18.exp animals/not humans.sh.

19.17 not 18 / 20.8 and 19

21.randomi?ed.ti,ab. / 22.randomly.ti,ab. / 23.trial.ti,ab. / 24.groups.ti,ab. / 25.((single or double* or tripl* or terb*) and (blind* or mask*)).ti,ab. / 26.placebo*.ti,ab.

27.or/21-26 / 28.7 and 27

29.Limit 28 to yr="2021-current"

30.20 or 29 / 31.5 and 30

32.limit 31 to yr="2020-current"

検索データベース

OVID - MEDLINE

検索期間・検索日

2020年9月1日 - 2022年9月17日

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数 : 1701 論文

1次スクリーニング結果 : 6 論文

2次スクリーニング結果 : 2本の論文を解析に追加した。

対象研究のまとめ

研究 ID (Author / year)	セッティング	対象者	対象者数 介入/対照	介入 / コントロール	アウトカム毎の結果	結果まとめ
Halbemeijer / 2021	Multicenter RCT in Netherlands and Belgium.	GA<30w BW<1250g 日齢 7-14 で MV を要する児	371 181 / 190	HDC 22 日間で 72.5mg/kg / プラセボ	CP RR 1.18, 95%CI 0.47-2.99	Onland 2019 の長期予後報告。脳性 麻痺に影響は認めなかった。
Watterberg / 2022	Multicenter RCT in USA	GA<30w 日齢 14-28 で MV を要した or その時点で 7 日間以上 MV を要した児	800 400 / 400	HDC 4mg/kg/day 2 日間 + 2mg/kg/day 3 日間 + 1mg/kg/day 3 日間 + 0.5mg/kg/day 2 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.88, 95%CI 0.57-1.36 死亡 or BPD RR 0.96, 95%CI 0.91-1.02 BPD RR 0.98, 95%CI 0.92-1.06 CP RR 1.24, 95%CI 0.80-1.91	死亡/BPD に有意な効果は見られな かった。 CP などの長期的な影響についても有 意な影響は認めず。

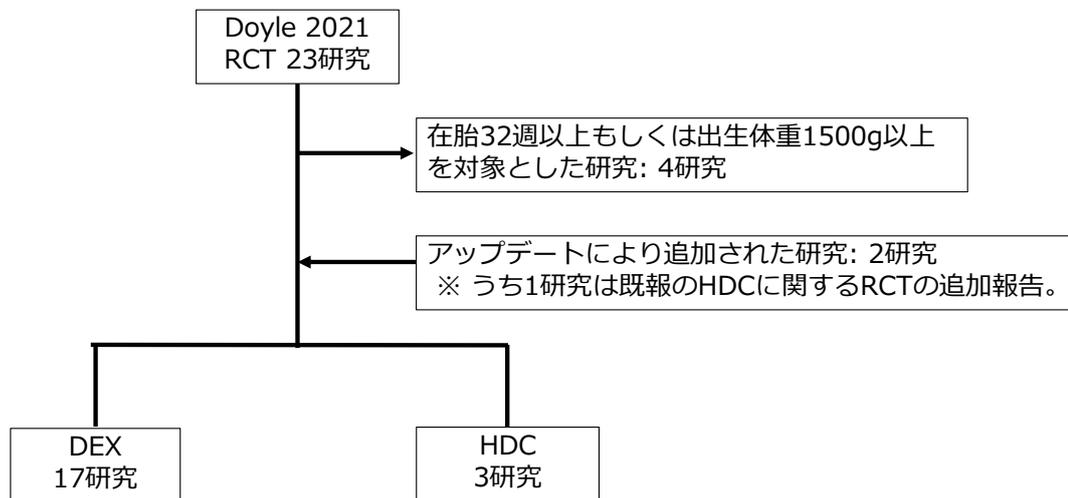
RCT: Randomized controlled trial, GA: Gestational age, BW: Birth weight, MV: Mechanical ventilation, DEX: Dexamethasone, CLD: Chronic lung disease, RR: Relative risk, CI: Confidence interval, HDC: Hydrocortisone, CP: Cerebral palsy.

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

Doyle 2021 の対象研究のうち、在胎週数・出生体重に関して基準を満たさなかった 4 論文を除外し、上記 2 論文（うち 1 研究は既報の HDC に関する RCT の追加報告）を追加して結果を統合した。Doyle 2021 と同様にステロイドの種類（DEX / HDC）でサブグループ解析を行なった。

今回の解析において Doyle 2021 より除外する研究

論文	除外理由
CDTG 1991	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Harkavy 1989	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Romagnoli 1997	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため
Scott 1997	在胎 32 週以上、出生体重 1,500g 以上の児を含んでいるため



Doyle 2021 に含まれる研究のうち今回統合の対象とした研究のまとめ

研究 ID (Author / year)	セッティング	対象者	対象者数 介入/対照	介入 / コントロール	アウトカム毎の結果	結果まとめ
Ariagno / 1987	Single center RCT in USA	GA<34w BW<1501g 生後 3 週で MV から離脱できて いない児	34 17 / 17	DEX 1mg/kg/day 4 日間 + 0.5mg/kg/day 6 日間 or 1mg/kg/day 3 日間 + 0.5mg/kg/day 4 日間 / プラセボ	死亡 RR 1.00, 95%CI 0.35, 2.83 CP RR 0.33, 95%CI 0.04-2.89	死亡、CP に関して有意な影響は認め ず。
Avery / 1985	Single center RCT in USA	BW<1500g 生後 2-6 週で RDS を伴う児	16 8 / 8	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.3mg/kg/day 3 日間 +3 日毎 に 10%ずつ減量 / 無治療	死亡 RR 1.50, 95%CI 0.34-6.70	死亡に有意な影響は認めず。薬剤投与 による有害事象も有意な影響はなし。
Bronzanski / 1995	Single center RCT in USA	BW<1501g 日齢 7 時点で MV を要する児	78 39 / 39	DEX 0.25mg/kg/day 2 日間 10 日毎に修正 36 週まで もし くは 酸素が必要なくなるまで / プラセボ	死亡 RR 0.44, 95%CI 0.15-1.32 死亡 or CLD RR 0.69, 95%CI 0.50-0.94 CLD RR 0.87, 95%CI 0.58-1.30 CP RR 1.25, 95%CI 0.36-4.31 NEC RR 1.00, 95%CI 0.35-2.83.	DEX 投与群で死亡 or CLD を有意に低 下させた。 DEX 投与群で治療を要する高血糖が増 加した。 CP などの神経学的異常に有意差は認め なかった。

Cummings / 1989	Single center RCT in USA	GA<31w BW<1251g 生後 2 週で MV (酸素 30%以上) を要 した児	36 18 / 18	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.3mg/kg/day 3 日間 + 10%ずつ 3 日毎に 0.1mg/kg/day まで減量 + 0.1mg/kg/day 2 日毎に 7 日間 or 0.5mg/kg/day 3 日間 + 50%ずつ 3 日毎 0.06mg/kg/day まで減量し 3 日間 + 0.06mg/kg/day 2 日毎に 7 日 間 / プラセボ	死亡 RR 0.59, 95% CI 0.27-1.29 死亡 or CLD RR 0.66, 95%CI 0.48-0.91 CLD RR 0.88, 95%CI 0.09-8.72	DEX 投与群で死亡 or CLD を有意に低 下させた。 CP などの神経学的異常に有意差は認め なかった。
Doyle / 2006	Multicenter RCT in Australia	GA<28w or BW<1000g 日齢 7 以降も MV を要する児	70 35/ 25	DEX 0.15mg/kg/day 3 日間 + 0.1mg/kg/day 3 日間 + 0.05mg/kg/day 2 日間 + 0.02mg/kg/day 2 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.57, 95%CI 0.18-1.78 死亡 or CLD RR 0.94, 95%CI 0.79-1.11 CLD RR 0.97, 95%CI 0.77-1.21 CP RR 0.67, 95%CI 0.21-2.16	死亡や CLD に有意な効果は見られなか った。その他合併症についても有意な 影響は認めず。
Durand / 1995	Single center RCT in USA	GA24-32w,BW 501-1500g 日齢 7-14 で酸素 30%以上の MV を要する児	43 23 / 20	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.25mg/kg/day 3 日間 + 0.1mg/kg/day 1 日 / プラセボ	死亡 RR 0.43, 95%CI 0.09-2.13 死亡 or CLD RR 0.32, 95%CI 0.12-0.84 CLD RR 0.22, 95%CI 0.05-0.91	DEX 投与群で死亡 or CLD、CLD を有 意に低下させた。 薬剤投与に伴う有害事象に有意な影響 なし。CP に有意な影響認め。.

					NEC RR 0.29, 95%CI 0.01-6.78 CP RR 0.87, 95%CI 0.13-5.62	
Kari / 1993	Multicenter RCT In Finland	GA>23w, BW<1501g 日齢 10 で MV を要する児	41 17 / 24	DEX 0.5mg/kg/day 7 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.47, 95%CI 0.05-4.15 CP RR 1.64, 95%CI 0.33-8.03	死亡、CP に関して有意な影響は認めず。
Kazzi / 1990	Single center RCT in USA	BW<1500g 生後 3-4 週で酸素 34%以上の MV を要する児	23 12 / 11	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.4mg/kg/day 2 日間 + 0.25mg/kg/day 2 日間 + 0.02mg/kg/day 2 日間 + HDC 8mg/kg/day 2 日間 + 4mg/kg/day 2 日間 + 2mg/kg/day 2 日間 + 1mg/kg/day 2 日間 + 0.5mg/kg/day 2 日間 / プラセボ	死亡 RR 4.62, 95%CI 0.25-86.7	死亡/CLD に有意な効果は認めず。 その他入院中合併症も有意な影響は認めず。
Kothadia / 1999	Single center RCT in USA	BW<1501g 日齢 15-25 で酸素 30%以上の MV を要する児	118 57 / 61	DEX 0.25mg/kg/day 3 日間 + 0.15mg/kg/day 3 日間 + 10%ずつ 0.1mg/kg/day まで 3 日毎に減量 + 0.1mg/kg/day を 42 日目まで/ プラセボ	死亡 RR 0.47, 95%CI 0.21-1.05 死亡 or CLD RR 0.73, 95%CI 0.58-0.93 CLD RR 0.76, 95%CI 0.58-1.00 CP RR 3.48, 95%CI 1.20- 10.05	DEX 投与群で死亡 or CLD、CLD を有意に低下させた。 DEX 投与群で CP を有意に増加させた。

Kovacs / 1998	Single center RCT in Canada	GA<30w,BW<1501g MVを要する児	60 30 / 30	DEX 0.25mg/kg/day 3日間 + ブデソニド 500μg 吸入 18日間 / プラセボ	死亡 RR 1.60, 95%CI 0.59-4.33 死亡 or CLD RR 0.95, 95%CI 0.64-1.41 CLD RR 0.71, 95%CI 0.38-1.35 sIVH RR 1.33, 95%CI 0.33-5.45 CP RR 1.00, 95%CI 0.07-15.26	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった。その他合併症についても有意な影響は認めず。
Noble- Jamieson / 1989	Single center RCT in England	生後4週で酸素30%以上のMVを要した児	18 9 / 9	DEX 0.5mg/kg/day 7日間 + 0.25mg/kg/day 7日間+ 0.1mg/kg/dose 7日間 + / プラセボ		DEX投与群で治療開始後1週間でMV離脱例が増加。
Ohlsson / 1992	Single center RCT in Canada	BW<1501g 日齢21-25に酸素30%以上でのMVを要した児	25 12 / 13	DEX 1.0mg/kg/day 3日間 + 0.5mg/kg/day 3日間+ 0.25mg/kg/dose 3日間 + 0.125mg/kg/dose 3日間 / プラセボ	死亡 RR 3.23, 95%CI 0.14-72.46 死亡 or CLD RR 0.84, 95%CI 0.46-1.54 CLD RR 0.84, 95%CI 0.46-1.54 CP RR 0.36, 95%CI 0.04-3.02	死亡・CLD に有意な効果は見られなかった。その他合併症についても有意な影響は認めず。
Onland / 2019	Multicenter RCT in Netherlands and Belgium.	GA<30w BW<1250g 日齢7-14でMVを要する児	371 181 / 190	HDC 22日間で72.5mg/kg / プラセボ	死亡 RR 0.73, 95%CI 0.51-1.04 死亡 or CLD RR 0.96, 95%CI 0.85-1.09 CLD	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった。DEX投与群で高血糖が有意に増加した。CPに有意な影響は認めず。

					RR 1.10, 95%CI 0.91-1.34 NEC RR 0.80, 95%CI 0.41-1.55 消化管穿孔 RR 0.47, 95%CI 0.15-1.49 CP RR 1.18, 95%CI 0.47-2.99	
Papile / 1998	Multicenter RCT In USA	BW 501-1250g 日齢 14 で MV を要 し, respiratory index score 2.4 以上を要する児	371 182 / 189	DEX 0.5mg/kg/day 5 日間 + 0.3mg/kg/day 3 日間+ 0.14mg/kg/dose 3 日間 + 0.06mg/kg/dose 3 日間 /プラセボ		DEX 投与群で日齢 28 における死亡 or 酸素需要を低下させた。
Parikih / 2013	Single center RCT in USA	BW <1001g 日齢 10-21 で人工換気を 要し Respiratory inDEX score が 2 以上の児	64 31/ 33	HDC 3mg/kg/day 4 日間 + 2mg/kg/day 2 日間+ 1mg/kg/dose 1 日 /プラセボ	死亡 RR 0.80, 95%CI 0.39, 1.63 死亡 or BPD RR 1.06, 95%CI 0.89-1.28 BPD RR 1.06, 95%CI 0.73-1.56 NEC RR 0.80, 95%CI 0.41-1.55 消化管穿孔 RR 0.47, 95%CI 0.15-1.49 CP RR 3.19, 95%CI 0.35-29.1	死亡/BPD に有意な効果は見られなかつた。 CP への有意な影響も認めず。
Vento / 2004	Single center RCT in Italy	GA<33w BW<1251g 日齢 10 で酸素を要する児	20 10 / 10	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.25mg/kg/day 3 日間 + 0.125mg/kg/day 1 日	死亡 RR 1.00, 95%CI 0.07-13.87 CP	死亡/CLD に有意な効果は見られなかつた。 CP などの長期的な影響についても 有意なものは認めず。

				/ 無治療	RR 0.67, 95%CI 0.14-3.17	
Vincer / 1998	Single center RCT in Canada	BW <1500g 日齢 28 で MV を要する児	20 10 / 10	DEX 0.5mg/kg/day 3 日間 + 0.3mg/kg/day 3 日間 + / プラセボ	死亡 RR 1.64, 95%CI 0.18-15.26 死亡 or CLD RR 0.92, 95%CI 0.71-1.19 CLD RR 0.82, 95%CI 0.53-1.26 CP RR 1.64, 95%CI 0.38-6.98	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった。CP を含む神経学的異常に有意な影響認めず。
Walther / 2003	Single center RCT in USA	GA 24-32w BW >599g 日齢 7-14 で酸素 30%以上の MV を要する児	36 19 /17	DEX 0.2mg/kg/day 4 日間 + 0.15mg/kg/day 4 日間 + 0.1mg/kg/day 4 日間 + 0.05mg/kg/day 2 日間 / プラセボ	死亡 RR 1.12, 95%CI 0.18-7.09 死亡 or CLD RR 0.67, 95%CI 0.31-1.45 CLD RR 0.56, 95%CI 0.20-1.53 CP RR 0.37, 95%CI 0.04-3.25	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった。入院中の合併症についても有意な影響は認めず。CP などの長期的な影響についても有意な影響は認めず。
Yates / 2019	Single center RCT In England	GA <30w 日齢 10-24 で酸素 30%以上 PEEP4 以上の MV を要する児	22 12 /10	DEX 0.05mg/kg/day 10 日間 + 0.05mg/kg/day を 2 日毎に 3 回 / プラセボ	死亡 RR 1.67, 95%CI 0.18-15.80 死亡 or BPD RR 1.00, 95%CI 0.84-1.18 BPD RR 0.93, 95%CI 0.67-1.28 sIVH RR 2.75, 95%CI 0.12-60.7 NEC RR 0.28, 95%CI 0.01-6.25	死亡/CLD に有意な効果は見られなかった。CP などの長期的な影響についても有意な影響は認めず。

Watterberg / 2022	Multicenter RCT in USA	GA<30w 日齢 14-28 で MV を要した or その時点で 7 日間以上 MV を要 した児	800 400 / 400	HDC 4mg/kg/day 2 日間 + 2mg/kg/day 3 日間 + 1mg/kg/day 3 日間 + 0.5mg/kg/day 2 日間 / プラセボ	死亡 RR 0.88, 95%CI 0.57-1.36 死亡 or BPD RR 0.96, 95%CI 0.91-1.02 BPD RR 0.98, 95%CI 0.92-1.06 CP RR 1.24, 95%CI 0.80-1.91	死亡/BPD に有意な効果は見られな かった。 CP などの長期的な影響についても有意 な影響は認めず。
----------------------	------------------------------	--	------------------	--	--	---

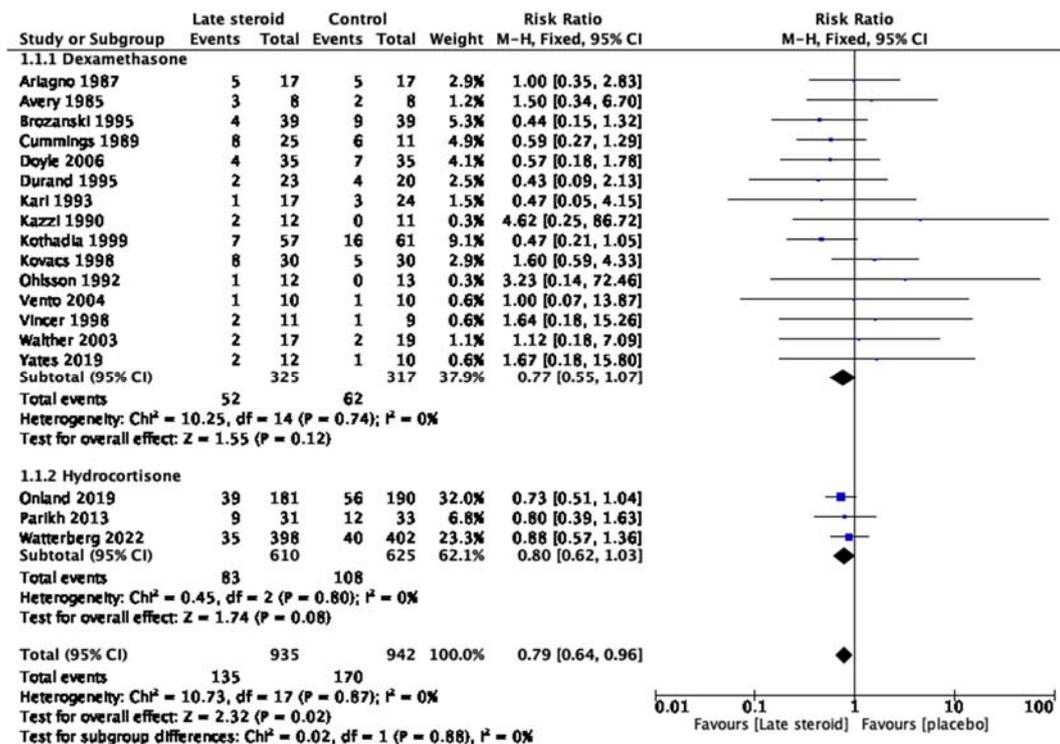
RCT: Randomized controlled trial, GA: Gestational age, BW: Birth weight, MV: Mechanical ventilation, DEX: Dexamethasone, CLD: chronic lung disease, RR: Relative risk, CI: Confidence interval, RDS: Respiratory distress syndrome, HDC: Hydrocortisone, CP: Cerebral palsy, sIVH: severe intraventricular hemorrhage, NEC: Necrotizing enterocolitis.

結果のまとめ

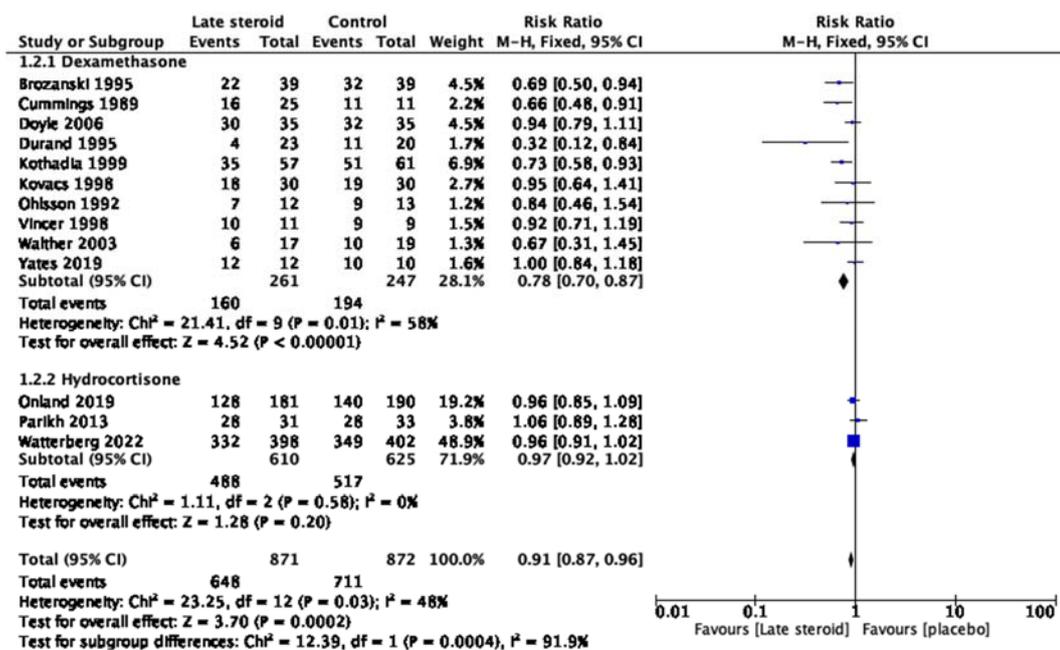
フォレストプロット: 全身ステロイド投与 vs. プラセボ

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

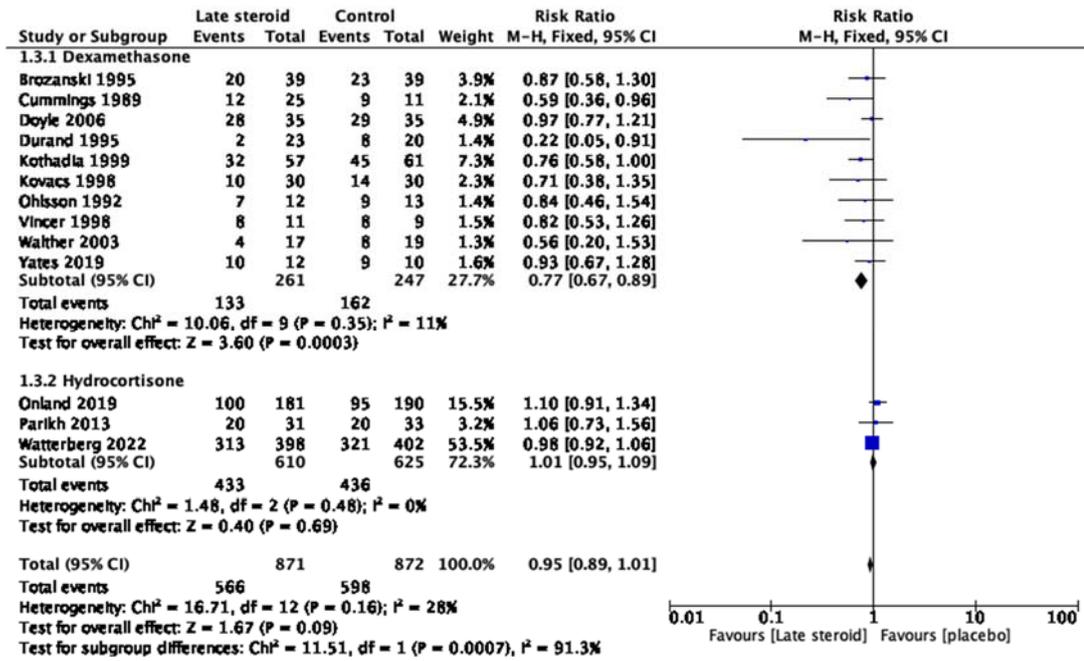
死亡



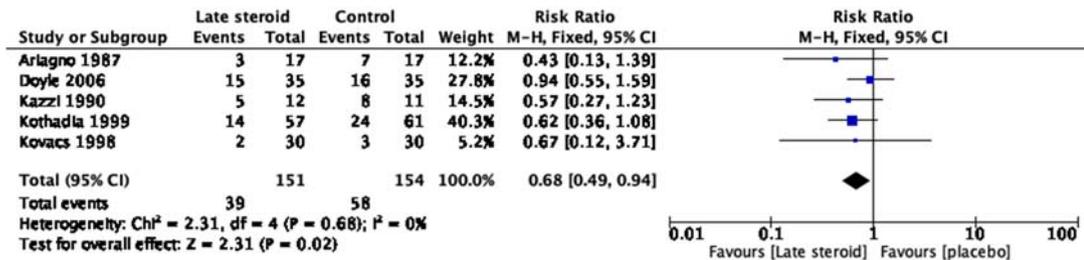
死亡 or CLD



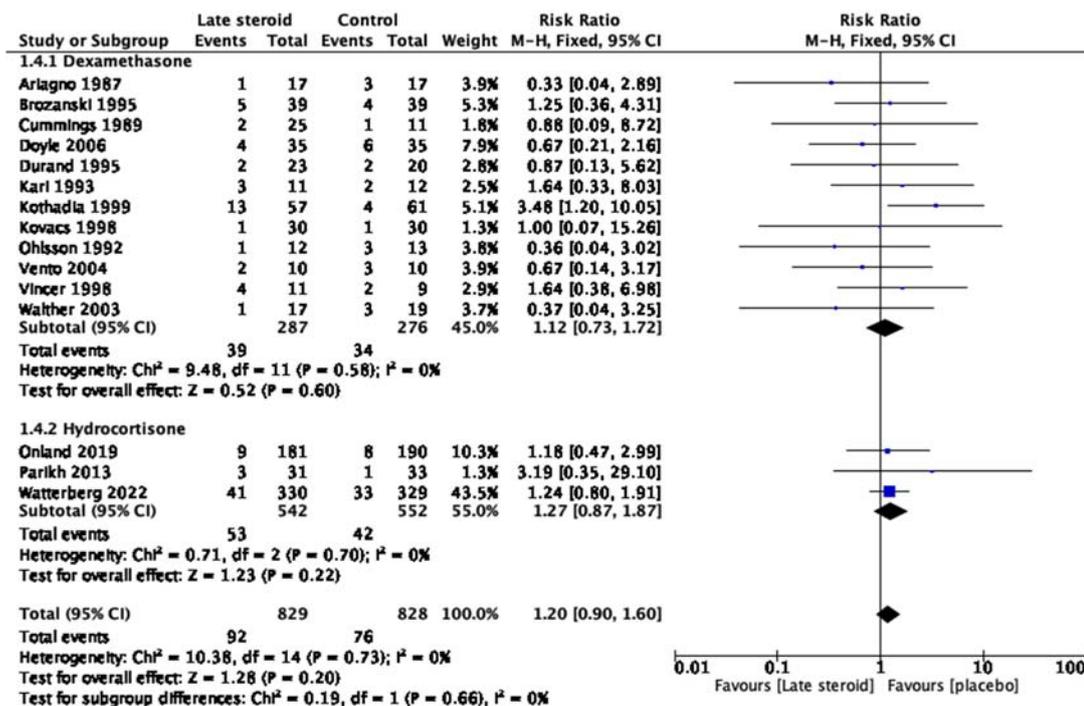
CLD



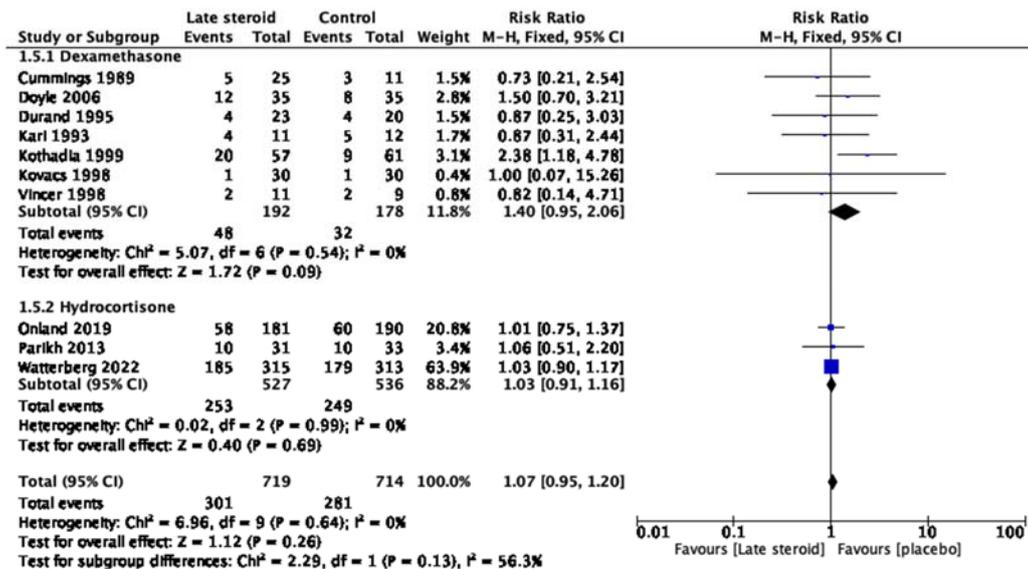
在宅酸素療法



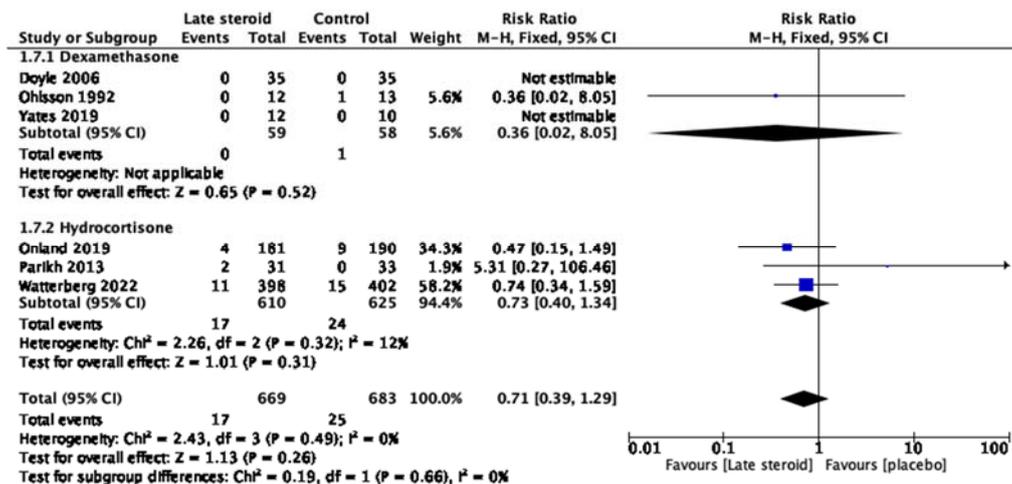
CP



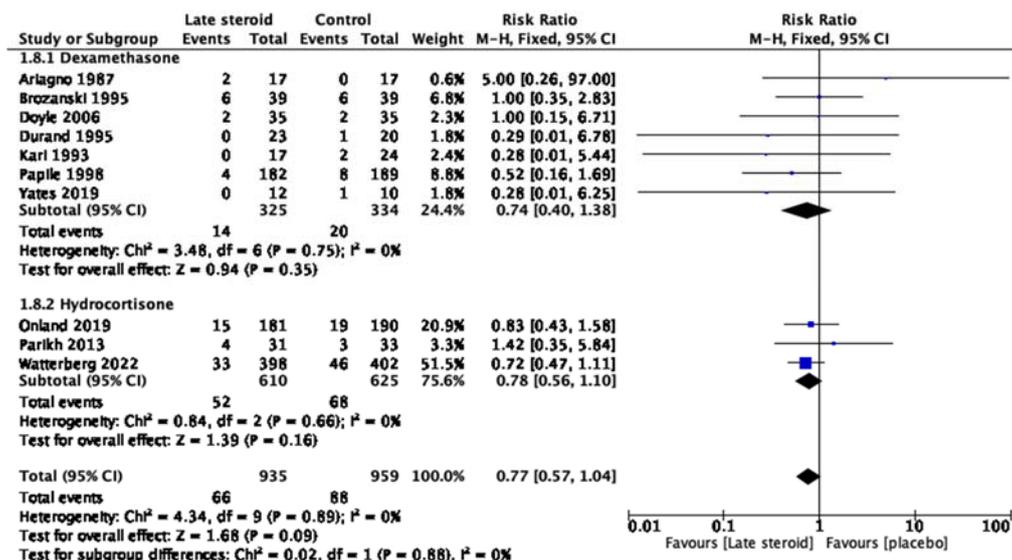
神經發達異常



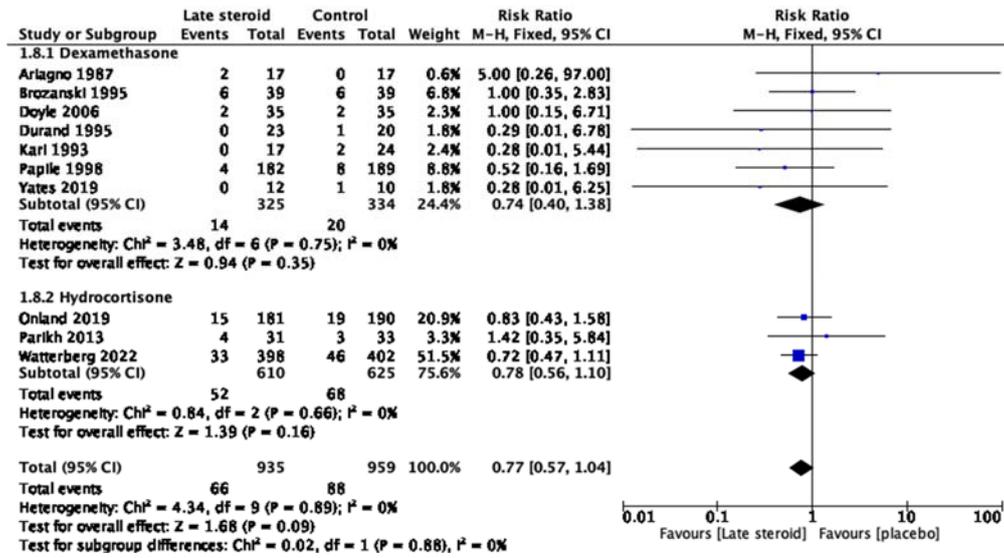
消化管穿孔



壞死性腸炎



重症消化管合併症



Grade EP table

全身ステロイド投与とプラセボの比較

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡												
18	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	深刻でない	なし	135/935 (14.4%)	170/942 (18.0%)	RR 0.79 (0.64 to 0.96)	RD -0.04 (-0.07 to -0.01)	⊕⊕⊕○ 中	重大
死亡 – Dexamethasone												
15	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	深刻 ^a	なし	52/325 (16.0%)	62/317 (19.6%)	RR 0.77 (0.55 to 1.07)	RR -0.05 (-0.10 to 0.01)	⊕⊕○○ 低	重大
死亡 – Hydrocortisone												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	深刻 ^a	なし	83/610 (13.6%)	108/625 (17.3%)	RR 0.80 (0.62 to 1.03)	RD -0.04 (-0.07 to 0.00)	⊕⊕○○ 低	重大
死亡 or CLD												
13	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	出版バイアス が強く示唆 ^c	648/871 (74.4%)	711/872 (81.5%)	RR 0.91 (0.87 to 0.96)	RD -0.07 (-0.11 to -0.03)	⊕⊕○○ 低	重大
死亡 or CLD - Dexamethasone												
10	RCT	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	出版バイアス が強く示唆 ^c	160/261 (61.3%)	194/247 (78.5%)	RR 0.78 (0.70 to 0.87)	RD -0.18 (-0.25 to -0.11)	⊕○○○ 非常に低	重大

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡 or CLD - Hydrocortisone

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	488/610 (80.0%)	517/625 (82.7%)	RR 0.97 (0.92 to 1.02)	RD -0.03 (-0.07 to 0.01)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	-----	-------	-------	-------	-------	----	--------------------	--------------------	---------------------------	------------------------------	-----------	----

CLD

13	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	出版バイアスが強く示唆 ^c	566/871 (65.0%)	598/872 (68.6%)	RR 0.95 (0.89 to 1.01)	RD -0.04 (-0.08 to 0.01)	⊕⊕⊕○ 中	重大
----	-----	-------	-------	-------	-------	--------------------------	--------------------	--------------------	---------------------------	-----------------------------	-----------	----

CLD - Dexamethasone

10	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	深刻でない	出版バイアスが強く示唆 ^c	133/261 (51.0%)	162/247 (65.6%)	RR 0.77 (0.67 to 0.89)	RD -0.15 (-0.23 to -0.07)	⊕⊕○○ 低	重大
----	-----	-------	-------	-----------------	-------	--------------------------	--------------------	--------------------	---------------------------	------------------------------	-----------	----

CLD - Hydrocortisone

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	433/610 (71.0%)	436/625 (69.8%)	RR 1.01 (0.95 to 1.09)	RD 0.01 (-0.08 to 0.01)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	-----	-------	-------	-------	-------	----	--------------------	--------------------	---------------------------	----------------------------	-----------	----

脳性麻痺

15	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	92/829 (11.1%)	76/828 (9.2%)	RR 1.2 (0.9 to 1.6)	RD 0.02 (-0.01 to 0.05)	⊕⊕⊕○ 中	重大
----	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	-------------------	------------------	------------------------	----------------------------	-----------	----

脳性麻痺 - Dexamethasone

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
12	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	39/287 (13.6%)	34/276 (12.3%)	RR 1.12 (0.73 to 1.72)	RD 0.01 (-0.04 to 0.07)	⊕⊕○○ 低	重大
脳性麻痺 - Hydrocortisone												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	53/542 (9.8%)	42/552 (7.6%)	RR 1.27 (0.87 to 1.87)	RD 0.02 (-0.01 to 0.05)	⊕⊕⊕○ 中	重大
神経発達異常												
10	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	301/719 (41.9%)	281/714 (39.4%)	RR 1.07 (0.95 to 1.20)	RD 0.03 (-0.02 to 0.08)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
神経発達異常- Dexamethasone												
7	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	48/192 (25.0%)	32/178 (18.0%)	RR 1.40 (0.95 to 2.06)	RD 0.07 (-0.01 to 0.16)	⊕⊕⊕○ 中	重大
神経発達異常- Hydrocortisone												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	253/527 (48.0%)	249/536 (46.5%)	RR 1.03 (0.91 to 1.16)	RD 0.01 (-0.05 to 0.07)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
重症消化管合併症												
4	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	27/259 (10.4%)	34/268 (12.7%)	RR 0.83 (0.52 to 1.33)	RD -0.02 (-0.08 to 0.03)	⊕⊕○○ 低	重大

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

重症消化管合併症- Dexamethasone

2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	2/47 (4.3%)	3/45 (6.7%)	RR 0.68 (0.14 to 3.22)	RD -0.02 (-0.13 to 0.08)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-------	-------	-------	--------------------	----	----------------	----------------	---------------------------	-----------------------------	-----------	----

重症消化管合併症- Hydrocortisone

2	RCT	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	25/212 (11.8%)	31/223 (13.9%)	RR 0.85 (0.52 to 1.39)	RD -0.02 (-0.08 to 0.04)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	-------	-----------------	-------	--------------------	----	-------------------	-------------------	---------------------------	-----------------------------	--------------	----

消化管穿孔

6	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	17/669 (2.5%)	25/683 (3.7%)	RR 0.71 (0.39 to 1.29)	RD -0.01 (-0.03 to 0.01)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-------	-------	-------	--------------------	----	------------------	------------------	---------------------------	-----------------------------	-----------	----

消化管穿孔- Dexamethasone

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	0/59 (0.0%)	1/58 (1.7%)	RR 0.36 (0.02 to 8.05)	RD -0.02 (-0.08 to 0.05)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-------	-------	-------	--------------------	----	----------------	----------------	---------------------------	-----------------------------	-----------	----

消化管穿孔- Hydrocortisone

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	17/610 (2.8%)	24/625 (3.8%)	RR 0.73 (0.40 to 1.34)	RD -0.01 (-0.03 to 0.01)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-------	-------	-------	--------------------	----	------------------	------------------	---------------------------	-----------------------------	-----------	----

壊死性腸炎

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
10	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	66/935 (7.1%)	88/959 (9.2%)	RR 0.77 (0.57 to 1.04)	RD -0.02 (-0.05 to 0.00)	⊕⊕⊕○ 中	重大
壊死性腸炎- Dexamethasone												
7	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	14/325 (4.3%)	20/334 (6.0%)	RR 0.74 (0.40 to 1.38)	RD -0.02 (-0.05 to 0.02)	⊕⊕○○ 低	重大
壊死性腸炎- Hydrocortisone												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	52/610 (8.5%)	68/625 (10.9%)	RR 0.78 (0.56 to 1.10)	RD -0.02 (-0.06 to 0.01)	⊕⊕⊕○ 中	重大
在宅酸素療法												
5	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	深刻でない	なし	39/151 (25.8%)	58/154 (37.7%)	RR 0.68 (0.49 to 0.94)	RD -0.12 (-0.22 to -0.02)	⊕⊕⊕○ 中	重大

RCT: randomized controlled trial; CI: confidence interval; RR: risk ratio; RD: risk difference.

説明

- a. 95%信頼区間が広く、有益・有害どちらの可能性も示唆するため。
- b. 95%信頼区間が広く、有益・無益いずれの可能性もあるため。
- c. 95%信頼区間が広く、有害・無益いずれの可能性もあるため。
- d. I2 40%以上

今回の推奨の再掲

日齢 7 以降の在胎 32 週未満の早産児または極低出生体重児に対して、吸入酸素濃度や人工呼吸器設定が高い時などにハイドロコルチゾンやデキサメタゾンの投与を提案する。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

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

推奨へと至った考え方

■ 推奨へと至った考え方の重要な点

- ・ 全身ステロイドにより、死亡、死亡 or CLD、CLD、在宅酸素療法を減少させた。
- ・ 全身ステロイド投与による脳性麻痺、神経学的発達異常への効果、影響は認めなかったが、精確性が低く投与によって増加する懸念が残る。
- ・ 有益性に関して HDC と DEX でサブグループ間の差を認めた。
DEX でのみ、死亡 or CLD、CLD が減少した。以下に詳述する DEX の投与量の変遷や、HDC の短期的な呼吸への効果を考慮して、薬剤の選択及び投与量に関する推奨は作成していない。
- ・ $FiO_2 > 0.29$ を対象とした研究のみの解析で、有害なアウトカムを増やすことなく、有益性がより強く得られる可能性が示された。呼吸器設定が高い時や軽減できない時の方が、より高い有効性が得られる可能性がある。

以下に上記の詳細を記載する。

■ 既存の SR と今回実施したメタ解析の違い

既存の SR は CLD のリスクのある早産児を対象としているが、国内で CLD に対して HDC、DEX を使用する対象の多くは在胎 32 週未満もしくは極低出生体重児になると考えられる。そのため、今回は update の上、対象となる研究の絞り込みを行っている。しかし、重大なアウトカムにおける効果、影響に関して既存の SR と明らかな違いは認めなかった。

■ 全体の解析

全身ステロイド投与により死亡、死亡 or CLD、CLD、在宅酸素療法を減少させた。

死亡についてはエビデンスの確実性も中等度であり、有益性は高いと考える。

全身ステロイド投与により脳性麻痺、神経学的発達異常に明らかな効果、影響を認めなかった。

ただし、精確性が低いことから今後の研究の集積によって結果が変化する可能性がある。

これらの有益性と有害性のバランスを考慮すると、有益性が上回ると考える。

死亡: N=18, 135/935 vs. 170/942, RR 0.79, [95%CI 0.64-0.96]; high-certainty evidence
死亡 or CLD:

N=13, 648/871 vs. 711/872, RR 0.91, [95%CI 0.87-0.96]; low-certainty evidence

CLD: N=13, 566/871 vs. 598/872, RR 0.95, [95%CI 0.89-1.01]; moderate-certainty evidence

在宅酸素療法: N=5, 39/151 vs. 58/154, RR 0.68, [95%CI 0.49-0.94]; high-certainty evidence

脳性麻痺: N=15, 92/829 vs. 76/828, RR 1.20, [95%CI 0.9-1.6]; moderate-certainty evidence

神経発達異常: N=10, 301/719 vs. 281/714, RR 1.07, [95%CI 0.95-1.20]; high-certainty evidence

**在胎 32 週未満の早産児・極低出生体重児に対する全身ステロイド投与は有益性が大きく、
投与を推奨するが、有害である可能性も考慮し、全例ではなく必要な症例を選択する必要がある。**

■ HDC と DEX の選択と用量に関して

DEX /HDC でサブグループ解析を実施した。

有益性に関しては、死亡に対するサブグループ間で効果の違いは認めなかったが、死亡 or CLD、CLD については DEX のみで減少させた。有害性に関しては、DEX 投与によって神経学的発達異常を増加させる懸念が残る。

死亡 or CLD

DEX: N=10, 160/261 vs. 194/247, RR 0.78, [95%CI 0.70-0.87]; low-certainty evidence

HDC: N=3, 488/610 vs. 517/625, RR 0.97, [95%CI 0.92-1.02]; high-certainty evidence

CLD

DEX: N=10, 133/261 vs. 162/247, RR 0.77, [95%CI 0.67-0.89]; moderate-certainty evidence

HDC: N=3, 433/610 vs. 436/625, RR 1.01, [95%CI 0.95-1.09]; high-certainty evidence

神経学的発達異常

DEX: N=7, 48/192 vs. 32/178, RR 1.40, [95%CI 0.95-2.06]; moderate-certainty evidence

HDC: N=3, 253/527 vs. 249/536, RR 1.03, [95%CI 0.91-1.16]; high-certainty evidence

DEX に関しては累積投与量についてのサブグループ解析も検討した(高・中・低・極低用量:4mg/kg 以上・2-4mg/kg・1-2mg/kg・1mg/kg 未満)。高・中用量の文献が大部分を占め、低・極低用量に関する論文数が極めて少なく(それぞれ 0 編 / 3 編) 投与量の推奨は作成しなかった。

さらに上述の DEX の有益性及び有害性の結果は、主に高・中用量の DEX 投与によるものであり、おそらく現在の日本国内の主な DEX 使用方法と異なることに注意が必要である。特に有益性については今回のメ

夕解析で得られたような結果が得られない可能性（非直接性）を考慮して DEX を選択する推奨は行わなかった。

DEX 投与量の変遷に着目すると、高・中用量の多くの文献は 1980-90 年代に報告されており、2000 年代に入ってから高用量の DEX に関する報告はない。これには神経学的予後を中心とした DEX の有害性への懸念が高まった歴史的背景が関係しており、最新の RCT である 2019 年の Yates らの報告も累積投与量は極低用量のプロトコールとなっている。

極低用量のプロトコールである 2006 年 Doyle ら、2019 年 Yates らの報告ではいずれも死亡、死亡 or CLD、CLD を減らす効果は認めていないことから、低・極低用量の DEX の効果は今後の重要な研究課題と考えられる。

国内でよく用いられる HDC に関しては、有害性の重大アウトカムに影響は認めなかった。有益性については各 RCT で抜管失敗の軽減・呼吸器設定の軽減・人工換気日数の減少などの短期的な効果は示されているが、重大アウトカムにおいても効果を認めなかったため、HDC を選択する推奨は行わなかった。今後上述の低・極低用量の DEX との比較も重要な研究課題と考える。

■レスキュー投与に関して（* FiO₂ >0.29 を対象とした薬剤投与、対象は全て DEX 使用。）

吸入酸素濃度や呼吸器条件によって効果の差異がある可能性を考慮し、サブグループ解析を計画したが、FiO₂ 0.29 以下を対象とした文献がなかったためサブグループ解析は実施できなかった。そのため、条件に該当した文献のみを抽出し解析を実施した。

全体の解析と比較して、死亡 / 死亡 or CLD / CLD の有益性を示唆するアウトカムについては、RD 値からより高い有効性を示す可能性が示された。脳性麻痺・神経学的発達異常などの有害性に寄与するアウトカムに違いは見られなかった。

この結果から、呼吸器設定が高い時や軽減できない時などにステロイドを投与する方が、より高い有効性が得られる可能性がある。

* 国内の臨床現場では救命や人工呼吸器設定の軽減を目的とした早産児の肺病変に対する

HDC、DEX の全身投与のことを「レスキュー投与」という表現で慣習的に用いることが多い。

しかし明確な定義が存在するわけではなく、FiO₂ >0.29 という基準はあくまで本 SR における定義である。

死亡: N=9, 32/232 vs. 45/219, RR 0.62, [95%CI 0.41-0.94], RD -0.08, [95%CI -0.15 to -0.01]

死亡 or CLD:

N=6, 80/146 vs. 102/134, RR 0.71, [95%CI 0.60-0.84], RD -0.23, [95% CI -0.33 to -0.13]
CLD: N=6, 67/146 vs. 88/134, RR 0.69, [95%CI 0.57-0.85], RD -0.20, [95% CI -0.31 to -0.10]

■在胎 28 週未満に限定した感度解析

国内で HDC、DEX の投与を必要とする週数は在胎 28 週未満の早産児が多いと考えられるため、在胎週数によるサブグループ解析を検討した (在胎 28 週未満 vs 在胎 28-32 週)。しかし、在胎週数 28-32 週未満に該当する論文がなかったため、在胎 28 週未満 or 出生体重 1250g 未満を対象とした感度解析を試みた。しかし対象となった論文は 2 編のみであり、解析には適さないと判断した。

この結果から今回の SR で対象となった多くの RCT が通常国内でより多く用いられる可能性がある在胎週数より、遅い胎週数が含まれていることを認識しておく必要がある。

以上を踏まえて以下の推奨とした。

推奨文

日齢 7 以降の在胎 32 週未満の早産児または極低出生体重児に対して、吸入酸素濃度や人工呼吸器設定が高い時などにハイドロコルチゾンやデキサメタゾンの投与を提案する。(弱い推奨, 低いエビデンスの確実性)

Knowledge gap

- ・脳性麻痺 / 神経学的発達異常などの有害性について。
- ・より長期的な神経学的予後や呼吸機能検査をアウトカムとした研究。
- ・HDC、DEX 全身投与の適切な投与量について。
- ・HDC、DEX の全身投与がより必要になると考えられる在胎週数や出生体重を対象とした RCT。

参考文献リスト:

- Ariagno 1987: Ariagno RL, Sweeney TJ, Baldwin RB, Inguillo D, Martin D. Dexamethasone effects on lung function and risks in 3 week old ventilatory dependent preterm infants. *American Reviews of Respiratory Disease* 1987;135:A125.
- Brozanski 1995: Brozanski BS, Jones JG, Gilmore CH, Balsan MJ, Vazquez RL, Israel BA, et al. Effect of pulse dexamethasone therapy on the incidence and severity of chronic lung disease in the very low birthweight infant. *Journal of Pediatrics* 1995;126(5 Pt 1):769-76.
- CDTG 1991: Collaborative Dexamethasone Trial Group. Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. *Pediatrics* 1991;88(3):421-7.
- Cummings 1989: Cummings JJ, D'Eugenio DB, Gross SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine* 1989;320(23):1505-10.
- Doyle 2006: Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB, DART Study Investigators. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter international randomized controlled trial. *Pediatrics* 2006;117(1):75-83
- Durand 1995: Durand M, Sardesi S, McEvoy C. Effect of early dexamethasone therapy on pulmonary mechanics and chronic lung disease in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 1995;95(4):584-90
- Harkavy 1989: Harkavy KL, Scanlow JW, Chowdhry PK, Grylack LJ. Dexamethasone therapy for chronic lung disease in ventilator- and oxygen-dependent infants. A controlled trial. *Journal of Pediatrics* 1989;115(6):979-83.
- Kari 1993: Kari MA, Heinonen KO, Ikonen RS, Koivisto M, Raivio KO. Dexamethasone treatment in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Archives of Disease of Childhood* 1993;68(5 Spec No):566-9.
- Kazzi 1990: Kazzi NJ, Brans YW, Poland RL. Dexamethasone effects on the hospital course of infants with bronchopulmonary dysplasia who are dependent on artificial ventilation. *Pediatrics* 1990;86(5):722-7.

- Kothadia 2004: Kothadia JM, O'Shea TM, Roberts D, Auringer ST, Weaver RG, Dillard RG. Randomized placebo-controlled trial of a 42-day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator dependency in very low birthweight infants. *Pediatrics* 1999;104(1 Pt 1):22-7, Erratum in: *Pediatrics* 2004;114(6):1746.
- Kovacs 1998: Kovacs L, Davis GM, Faucher D, Papageorgiou A. Efficacy of sequential early systemic and inhaled corticosteroid therapy in the prevention of chronic lung disease of prematurity. *Acta Paediatrica* 1998;87(7):792-8.
- Noble-Jamieson 1989: Noble-Jamieson CM, Regev R, Silverman M. Dexamethasone in neonatal chronic lung disease: pulmonary effects and intracranial complications. *European Journal of Pediatrics* 1989;148(4):365-7.
- Ohlsson 1992: Ohlsson A, Calvert SA, Hosking M, Shennan AT. Randomized controlled trial of dexamethasone treatment in very-low- birth-weight infants with ventilator-dependent chronic lung disease. *Acta Paediatrica* 1992;81(10):751-6
- Onland 2019: Onland W, Cools F, Kroon A, Rademaker K, Merkus MP, Dijk PH, et al, Stop-BPD Study Group. Effect of hydrocortisone therapy initiated 7 to 14 days after birth on mortality or bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants receiving mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321(4):354-63
- Papile 1998: Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ, Wright LL, Donovan EF, Bauer CR, et al. A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator-dependent premature infants. *New England Journal of Medicine* 1998;338(16):1112-8.
- Parikh 2013: Parikh NA, Kennedy KA, Lasky RE, McDavid GE, Tyson JE. Pilot randomized trial of hydrocortisone in ventilator-dependent extremely preterm infants: effects on regional brain volumes. *Journal of Pediatrics* 2013;162(4):685-90
- Romagnoli 2002: Romagnoli C, Zecca E, Luciano R, Torrioli G, Tortorolo G. A three year follow-up of preterm infants after moderately early treatment with dexamethasone. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2002;87(1):F55-8.
- Scott 1997: Scott SM, Backstrom C, Bessman S. Effect of five days of dexamethasone therapy on ventilator dependence and adrenocorticotrophic hormone-stimulated cortisol concentrations. *Journal of Perinatology* 1997;17(1):24-8
- Vento 2004: Vento G, Matassa PG, Zecca E, Tortorolo L, Martelli M, De Carolis MP, et al. Effect of dexamethasone on tracheobronchial aspirate fluid cytology and pulmonary mechanics in preterm infants. *Pharmacology* 2004;71(3):113-9

- Walther 2003: Walther FJ, Findlay RD, Durand M. Adrenal suppression and extubation rate after moderately early low-dose dexamethasone therapy in very preterm infants. *Early Human Development* 2003;74(1):37-45.
- Yates 2019: Yates H, Chiochia V, Linsell L, Orsi N, Juszczak E, Johnson K, et al. Very low-dose dexamethasone to facilitate extubation of preterm babies at risk of bronchopulmonary dysplasia: the MINIDEX feasibility RCT. *NIHR Journals Library. Efficacy and Mechanism Evaluation* 2019;6.
- Watterberg 2022: Watterberg KL, Walsh MC, Li L, Chawla S, D'Angio CT, Goldberg RN, et al. Hydrocortisone to Improve survival without bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 2022 Mar 24;386(12):1121-1131.
- Halbmeijer 2021: Halbmeijer NM, Onland W, Cools F, Swarte R, Heide-Jalving M, Merkus MP, et al. Effects of systemic hydrocortisone initiated 7 to 14 days after birth in ventilated preterm infants on mortality and neurodevelopment at 2 year's corrected age: Follow-up of a randomized clinical trial. *JAMA.*2021 27;326(4):355-357.

CQ505-1 EvUp CoSTR: 鎮静（オピオイド）

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

Contents

Evidence Update CoSTR.....	1
CoSTR title (タイトル):.....	3
CoSTR authors (著者):	3
Version & date (版・最終更新日):	3
CoSTR citation (引用方法):.....	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
PICOT	3
既存の推奨（あれば） :	5
今回の推奨（案）	5
Evidence update CoSTR summary	5
既存の SR に関して	8
既存の SR の Citation	8
既存の SR のまとめ	8
既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ.....	8
既存の SR の PICOT	9
既存の SR の結果	9
今回の Update 追加論文に関して	18
Update のための文献検索式	18
検索データベース	18
検索期間・検索日	19
対象論文条件	19

文献スクリーニングの詳細	19
対象研究のまとめ	19
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	19
今回の推奨（案）再掲.....	19
エビデンスから推奨へ.....	19
Knowledge gap	23
参考文献リスト:	23

CoSTR title (タイトル):

人工呼吸管理が必要な早産児に対する生後早期のオピオイド投与の有効性

CoSTR authors (著者):

生田泰久*、小澤未緒、佐藤尚、柴田優花、西村裕

*Corresponding author (責任著者)

Version & date (版・最終更新日):

1.2 版、2023 年 6 月 30 日更新

CoSTR citation (引用方法):

Ikuta Y, Ozawa M, Sato H, Shibata Y, Nishimura Y. Opioid analgesics for ventilated very preterm newborns within 72hours after birth. Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. JEBNeo CoSTR CQ505. 30/June/2023

Conflict of interest (COI: 利益相反):

COI なし

Clinical Question (CQ)

人工呼吸管理が必要な早産児において、生後早期にオピオイドの投与を行うことは、行わないことと比較して、脳室内出血・慢性肺疾患などの合併症の発症頻度を減少させるか？

PICOT**Population:**

生後 72 時間以内に挿管・人工呼吸管理が必要な、在胎 32 週未満もしくは出生体重 1500g 未満の早産児

以下は除外する：非侵襲的陽圧管理、処置や治療（手術含む）に伴う一時的な挿管・人工呼吸管理、基礎疾患を有する児（先天異常、先天性心疾患、手術を要する外科疾患）

Intervention:

オピオイド

投与方法によらない（持続静注・間欠静注、経口、坐剤、但し筋注・皮下注・点鼻は除く）

Comparators:

オピオイドを投与しない、もしくはプラセボ投与

Outcomes:

NICU からの死亡退院、重症脳室内出血(IVH)、脳室周囲白質軟化症(PVL)、神経発達障害(NDI)、壊死性腸炎(NEC)、慢性肺疾患(CLD)、未熟児網膜症(ROP)、未熟児動脈管開存症(PDA)、鎮静・鎮痛スコア、徐脈・低血圧のエピソード、気胸、挿管人工換気期間（重要度順）

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

全ての無作為化ランダム化比較試験を対象とする。非無作為化試験、クロスオーバー試験、分割時系列解析、コホート研究、ケースコントロール研究、前後比較研究、症例集積報告、症例報告、会議録や抄録のみの研究、動物実験のみの研究は除外する。

英語の抄録がある限り、言語の制約はなしとする。

検索データベースは、MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL(The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)、医中誌とする。関連論文の参考文献のハンドサーチも行う。

Trial registrations of the ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, and Australian New Zealand clinical trials registry および現在進行中のトライアルも検索する。

Definitions, other notes for PICOT:

オピオイド：フェンタニル、モルヒネ

慢性肺疾患：JEBNeo の定義に従う。同一文献中に複数の定義がある場合には、JEBNeo で決定した優先順位に従う。

気胸：レントゲンで確認された気胸

人工換気期間：挿管・人工換気を要した日数

重症脳室内出血：Papille 分類で III もしくは IV 度

壊死性腸炎：Bell 分類で 2a 期以上

未熟児動脈管開存症：治療を要する未熟児動脈管開存症

神経発達障害：脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害

未熟児網膜症：治療を要する未熟児網膜症

Planned Subgroups :

①在胎週数：在胎 26 週未満, 在胎 26 週以上

- ②薬剤の投与期間：生後 7 日以内と生後 7 日以降
- ③薬剤：フェンタニル、モルヒネ、その他

既存の推奨（あれば）：

「新生児慢性肺疾患の診療指針改定第 2 版(1)」より引用。

鎮静薬：推奨に関する記述なし。

鎮痛薬：人工換気療法中の児の痛みの緩和に、麻薬系鎮痛薬を使用することは考慮される（第 2 章

③人工換気両方における一般的注意事項；根拠の確かさ：A）。

今回の推奨（案）

人工呼吸管理を要する在胎 32 週未満の早産児に対して、慢性肺疾患・脳室内出血などの合併症の予防目的で、生後 72 時間以内にオピオイド（フェンタニル、モルヒネ）を一律には投与しないことを提案する。

在胎 28 週未満の超早産児や重症児へのオピオイドの効果に関して検討した研究は少なく、それらの患者に合併症予防や鎮痛・鎮静目的にオピオイドを使用している施設も一定数ある国内の現状を鑑み、患者の状態に応じて投与を検討してもよい。使用する場合は、循環動態への影響に注意する。

（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

Evidence update CoSTR summary

[既存の SR および追加論文]

本 CQ の PICO に完全に合致する既存の Systematic Review (SR) はなかったが、サブグループ解析の PICO が部分的に合致する SR(2)が 1 編あった。PICO に合致する Update 追加論文はなく、上記の SR を採用した。採用した SR では、本 CQ の PICO で採用したアウトカムに対する Risk of bias (RoB) による評価は行われておらず、Subgroup 解析が実施された 4 つの研究 (Anand1999 (3), Anand2004 (4), Ancora2013 (5), Qui2019 (6), 症例数計 1149) に対して今回新たに RoB 及び GRADE による評価を実施した。痛みのアウトカムについては、在胎 32 週未満を対象としているが SR のサブグループ解析が実施されていない 1 つの研究 (Guinsburg1998 (7), 症例数 22) に対して同様に評価を行った。また、痛みを Primary endpoint とした在胎 32 週未満を対象とした 2 つの研究 (Ancora2013 (5), 症例数 131, Qiu2019 (6), 症例数 60) が、SR の痛みのアウトカムの評価に用いられていなかった。痛みのアウトカムについては様々な尺度があり、PIPP スケールで薬剤投与後 24 時間時点の評価を行った 4 つの研究のうちデータが取得可能

であった 3 つの研究 (Anand1999 (3), Anand2004 (4), Qiu2019 (6)) について新たにメタ分析にて結果を統合した。

[エビデンスから推奨へ]

既存の SR の結果から、人工呼吸を要する在胎 32 週未満の早産児に対する、出生後早期 (生後 72 時間以内) のオピオイドの使用により、[生後 28 日以内の死亡、Papile 分類Ⅲ度以上の重症脳室内出血 (IVH)、超音波検査ないし MRI 検査で診断された脳室周囲白質軟化症 (PVL)、18-24 カ月の中程度から重度の神経発達予後不良、Bell 分類Ⅱ度以上もしくは手術を要した壊死性腸炎 (NEC)、修正 36 週の慢性肺疾患 (CLD)、挿管人工換気期間]、が減少もしくは増加するという質の高い報告は現時点ではなかった。

在胎 28 週未満の超早産児に限定して各アウトカムを評価した研究は、Anand2004(4)の一遍のみで、検討されたアウトカムは、[生後 28 日以内の死亡、PapileⅢ度以上の重症 IVH、超音波検査ないし MRI 検査で診断された PVL]のみであった (結果については上記と同様)。また、重症新生児仮死などの重症児 (Anand1999(3)、Anand2004(4)) や SGA (Small for gestational age) の児 (Anand2004(4)) は研究の対象外とされており、そのような対象への投与についての効果は不詳である。

一編の研究 (Anand2004(4),Hall2005(8)) において、**[医療的介入を要する徐脈・低血圧]**が有意に増加したと報告された。しかし、研究が行われた米国 (および欧州の一部) における超早産児の生後早期の循環管理は国内の状況とは異なる (国内では海外に比べて、生後早期の超音波検査による評価、ステロイド・カテコラミンなどの予防的薬剤投与などが行われる事が多い)。よって、上記の結果がそのまま国内の環境に外挿が可能かは不詳である。また、在胎 28 週未満の超早産児に限定して比較した結果は記述されていない。

[痛み]については様々な尺度及び測定の時期の研究があり、SR で採用されている研究を用いて、薬剤投与後 24 時間の痛みの評価を統合した結果、PIPP(CoE Low, 3 編の研究: Anand1999 (3), Anand2004 (4), Qui2019 (6))・COMFORTneo(CoE Moderate, 1 編の研究: Anand1999 (3))が有意に痛みのスコアが低下したという結果であった。しかし、効果量は Mean Difference が $-0.35[-0.48,-0.23]$ 、 $-2.8[-5.01,-0.59]$ と大きくない。また、在胎 28 週未満の超早産児に限定して比較した結果は記述されていない。

上記の結果より、益と害のバランスを考慮し、『慢性肺疾患・脳室内出血などの合併症の予防目的で、生後 72 時間以内にオピオイド (フェンタニル、モルヒネ) を一律には投与しないことを提案する。』とした。一方で、上述のように在胎 28 週未満の超早産児などを対象とした研究は少なく、そのような患者に対するオピオイドの合併症の予防効果は不詳である。国内の施設ではそのような対象に慣習的にオピオイドを使用している施設も一定あり、因果関係は不明だが国内の重症脳

室内出血の発症率は諸外国に比べて低い(9)。そのような国内のオピオイドの使用の現状を鑑み、『在胎 28 週未満の超早産児や重症児へのオピオイドの効果に関して検討した研究は少なく、それらの患者に合併症予防や鎮痛・鎮静目的にオピオイドを使用している施設も一定数ある国内の現状を鑑み、患者の状態に応じて投与を検討してもよい。』とした。ただし、オピオイドを使用する場合には、循環動態への影響などの薬剤の副作用や薬剤の投与量などに留意する必要がある。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Bellù R, Romantsik O, Nava C, de Waal KA, Zanini R, Bruschetti M.
Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 3. Art. No.: CD013732.
DOI: 10.1002/14651858.CD013732.pub2. (2)

既存の SR のまとめ

在胎 37 週未満の人工呼吸管理中の新生児に対するオピオイドの投与は、痛みの緩和や 18-22 カ月の神経発達予後への効果は不確実である。また、人工換気期間や死亡を減少させる効果もほとんどないだろう。

既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ

項目	項目名	判断
項目 1	RQ と eligibility criteria に PICO 要素?	Yes
項目 2	方法が SR 実施前に決定していたか?	Yes
項目 3	eligibility criteria について記述?	Yes
項目 4	網羅的な文献検索?	Partial Yes
項目 5	複数人での研究選択?	Yes
項目 6	複数人でのデータ抽出?	Yes
項目 7	除外研究リストの提示と妥当性の理由?	Yes
項目 8	組み入れた研究の詳細な記述?	Partial Yes
項目 9	RoB 評価の手法?	Yes
項目 10	組み入れた研究に対する資金源?	Yes
項目 11	適切なメタアナリシスの手法?	Yes
項目 12	RoB 評価結果のメタ分析の結果への影響評価?	Yes
項目 13	結果解釈や考察の際にバイアスリスクを考慮?	Yes
項目 14	異質性の評価?	Yes
項目 15	量的な統合の際、出版バイアスについて検討?	Yes
項目 16	利益相反の報告?	Yes

赤字は重大領域

既存の SR の PICOT

Population:

挿管・人工呼吸管理中の正期産および早産児

Interventions:

すべてのオピオイド

Comparators:

その他の鎮静・鎮痛薬、その他のオピオイド

Primary outcomes:

標準化されたスケールで評価された痛み, 人工換気期間, 新生児死亡もしくは退院前死亡, 18-24 カ月および 3-5 歳の中等度から重度神経発達障害 (脳性麻痺、検査で-2SD をこえる発達遅滞・知的障害、両目の 6/60 以下の視力障害、補助を要する聴覚障害)

Secondary outcomes :

修正 36-40 週の身体発育, 経腸栄養確立までの時間, 入院期間, CLD(生後 28 日での診断もしくは修正 36 週での診断), すべての IVH, 重症 IVH, 超音波検査もしくは MRI 検査による PVL, すべての ROP, 重症 ROP, NEC(Bell 分類 2 度以上もしくは外科治療を要する), 特発性腸穿孔 (FIP), 治療を要する低血圧, レントゲンによる気胸

Time :

制限なし

Study design :

randomized controlled trials(RCTs)、cluster-RCTs、quasi-RCTs

Subgroup analysis :

Moderate preterm(32-36 週), Very preterm(32 週未満)

選択的人工換気か否か

薬剤容量, 投与方法

文献検索期間 :

to 2020/9

文献検索日 :

2017/8/31

既存の SR の結果

[対象文献のまとめ]

- 本 CQ の PICO に完全に合致する既存の Systematic Review (SR) はなかったが、サブグループ解析の PICO が部分的に合致する SR(2)が 1 編あった。PICO に合致する Update 追加論文はなく、上記の SR を採用した。
- 採用した SR では、本 CQ の PICO で採用したアウトカムに対する Risk of bias (RoB) による評価は行われておらず、サブグループ解析が実施された 4 つの研究 (Anand1999 (3), Anand2004 (4), Ancora2013 (5), Qui2019 (6), 症例数 1149) に対して今回新たに RoB 及び GRADE による評価を実施した。痛みのアウトカムについては、在胎 32 週未満を対象としているが SR のサブグループ解析が実施されていない 1 つの研究 (Guinsburg1998 (7), 症例数 22) に対して同様に評価を行った。また、痛みを Primary endpoint とした在胎 32 週未満を対象とした 2 つの研究 (Ancora2013 (5), 症例数 131, Qiu2019 (6), 症例数 60) が、SR の痛みのアウトカムの評価に用いられていなかった。痛みのアウトカムについては様々な尺度があり、PIPP スケールで薬剤投与後 24 時間時点の評価を行った 4 つの研究のうちデータが取得可能であった 3 つの研究 (Anand1999 (3), Anand2004 (4), Qiu2019 (6)) について新たにメタ分析にて結果を統合した。
- 研究の詳細は以下の通り (今回検討しなかったアウトカムの結果については省略)。

研究 ID Author Published Year	研究デザイン 対象者数 セッティング	介入 コントロール 患者数	アウトカム毎の結果 (Absolute Event Rates, P value; OR or RR; & 95% CI)	まとめと注釈 (特に研究の limitation)
Anand 1999(3)	多施設二重盲検 RCT 米国など N=67、24-32 週 (中央値：介入群 29.2 週、対象群 28.1 週) 除外基準：先天奇形、重症新生児仮死など	モルヒネ (n=24) ミダゾラム (n=22) プラセボ (n=21)	新生児死亡: opioids 0/24 vs. control 2/21, RR 0.18[0.01, 3.47] sIVH: opioids 0/24 vs. control 3/21, RR 0.13[0.01, 2.30] PVL: opioids 1/24 vs. control 1/21, RR 0.88[0.06, 13.14] NDI(moderate to severe):なし NEC: なし CLD36: なし 徐脈・低血圧: なし 人工換気期間: MD -4.70[-11.97, 1.67] 痛みのスケール(PIPP,投与開始後 24 時間): opioids 7.9(SD 2.3) vs. control 12.7(SD 3.8), MD -4.80[-6.67, -2.93] 痛みのスケール(COMFORTneo,投与開始後 24 時間): opioids 14.7(SD	帝王切開率: 不詳 出生前ステロイド: 不詳 鎮静薬開始前の循環管理: 不詳

			3.2) vs. control 17.5(SD 4.2), MD -2.80[-5.01, -0.59] (*) PIPP: preterm infant pain profile (0-20 点)	
Anand 2004(4) (10) (8) (11) (12)	多施設二重盲検 RCT 米国、ヨーロッパ N=898、23-32 週 (23-26 週:介入群/対象 群 39.2/39.9%, 27-29 週:42.3/42.3%, 30-32 週:18.5/18.9%) 除外基準: 先天奇形、 IUGR、重症新生児仮 死、母体オピオイド中毒 など	モルヒネ (n=449) プラセボ (n=449)	新生児死亡: opioids 58/449 vs. control 47/449, RR 1.23[0.86, 1.77] sIVH: opioids 55/449 vs. control 46/449, RR 1.20[0.83, 1.73] PVL: opioids 27/449 vs. control 34/449, RR 0.79[0.49, 1.29] NDI:なし NEC: opioids 9/449 vs. control 8/449, RR 1.13[0.44, 2.89] CLD36: opioids 87/391 vs. control 88/402, RR 1.02[0.78, 1.32] 徐脈・低血圧: opioids 117/449 vs. control 72/449, RR 1.63[1.25, 2.11] 人工換気期間: MD 3.10[0.45, 5.75] 痛みのスケール(PIPP,投与開始後 24 時間): opioids 8(SD 2.69) vs. control 8.77(SD 3.18), MD - 4.80[-1.16, -0.38] (*) 投与開始前・開始後 72 時間・中 止後の時点でも評価 (論文中にデー タの記載なし)	帝王切開率: 63.6/62.3% 出生前ステロイド 81.1/81.1% 鎮静薬開始前の循環管理: 不詳
Ancora 2013(5) (13)	多施設二重盲検 RCT イタリアなど N=131、22-32 週 (中央値 26.0 週) 除外基準: 先天奇形、重 症 IVH (Ⅲ度以上)、 cystic PVL、生後 1 週間 以内の手術、早期抜管	フェンタニル (n=64) プラセボ (n=67)	新生児死亡:なし sIVH: opioids 8/64 vs. control 9/67, RR 0.93[0.38, 2.26] PVL: opioids 2/64 vs. control 5/67, RR 0.42[0.08, 2.08] NDI: opioids 4/39 vs. control 2/39[0.39, 10.29] NEC: opioids 8/64 vs. control 8/67, RR 1.05[0.42, 2.62] CLD36: opioids 31/64 vs. control 28/67, RR 1.16[0.79, 1.69] 徐脈・低血圧: なし	帝王切開率: 73.4/73.1% 出生前ステロイド: 90.6/91% 鎮静薬開始前の循環管理: 不詳

			人工換気期間：なし 痛みのスケール (PIPP) 痛みのスケール (EDIN) (* 日齢 1 から 7 まで連日評価 (中央値と範囲のみ記載), 結果は省略 (* EDIN: Echelle Douleur Inconfort Nouveau-Ne Neonatal Pain and Discomfort Scale	
Guinsburg1998 (7)	単施設二重盲検 RCT 米国 N=22 32 週以下, 臍帯ライン留置例 除外基準: 母体オピオイド使用, 筋弛緩薬使用, III-IV度 IVH, 中枢神経奇形, 粗大な神経学的異常, 研究開始前の鎮静薬投与	フェンタニル (n=11) (3µg/kg 単回投与) プラセボ (n=11)	痛みのスケール(PCS, 投与 30 分後): opioids 12.55(SD 2.98) vs. control 14.27(SD 3.74), MD - 0.49[-1.34, 0.36] 痛みのスケール(NFCS, 投与 30 分後): opioids 2.55(SD 1.64) vs. control 2.36(SD 1.56), MD 0.19[-1.15, -1.53] (* PCS: modified postoperative comfort scale, NFCS: neonatal facial coding system	
Qiu2019 (6)	単施設二重盲検 RCT 中国 N=60 32 週未満 除外基準: 重篤な脳障害, 重度の奇形, 研究開始前の鎮静薬投与	フェンタニル (n=30) プラセボ (n=30)	人工換気期間: opioids 4.42(SD 1.32) vs. control 4.38(SD 1.27), MD 0.04[-0.47, 0.80] 痛みのスケール(PIPP, 投与開始直後): opioids 17.52(SD 1.63) vs. control 17.71(SD 1.27), MD - 0.13[-0.63, 0.38] 痛みのスケール(PIPP, 投与開始後 24 時間): opioids 13.05(SD 1.44) vs. control 17.55(SD 1.52), MD - 3.00[-3.75, -2.25]	

(代表的な研究の薬剤投与量)

フェンタニル (Ancora2013, Qiu2019)

- ◇ ローディング投与量: 1µg/kg、30 分以上かけて投与
- ◇ 維持投与量: 1µg/kg/hour

モルヒネ (Anand1999, Anand2004)

- ◇ ローディング投与量: 100µg/kg、1 時間以上かけて投与
- ◇ 維持投与量: 10µg/kg/hour(在胎 24-26 週), 20µg/kg/hour(在胎 27-29 週), 30µg/kg/hour(在胎 30-33 週)

[対象研究のリスクバイアス評価]

上記の5つの研究について、既存のSRにて記述されていない各アウトカムについての Risk of bias 評価をあらたに実施した。

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Anand2004	Any opioids	Placebo	BPD moderate to severe	+	+	+	+	+	+
Ancora2013	Any opioids	Placebo	BPD moderate to severe	+	+	+	+	+	+
Anand1999	Any opioids	Placebo	Severe IVH	+	+	+	+	+	+
Anand2004	Any opioids	Placebo	Severe IVH	+	+	+	+	+	+
Ancora2013	Any opioids	Placebo	Severe IVH	+	+	+	+	+	+
Anand1999	Any opioids	Placebo	PVL	+	+	+	!	+	!
Anand2004	Any opioids	Placebo	PVL	+	+	+	+	+	+
Ancora2013	Any opioids	Placebo	PVL	+	+	+	+	+	+
Anand2004	Any opioids	Placebo	NEC	+	+	+	+	+	+
Ancora2013	Any opioids	Placebo	NEC	+	+	+	+	+	+
Anand2004	Any opioids	Placebo	Hypotension	+	+	+	!	+	!
Qiu2019	Any opioids	Placebo	Pain(PIPP)	+	+	+	+	+	+

 Low risk

 Some concerns

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended interventions

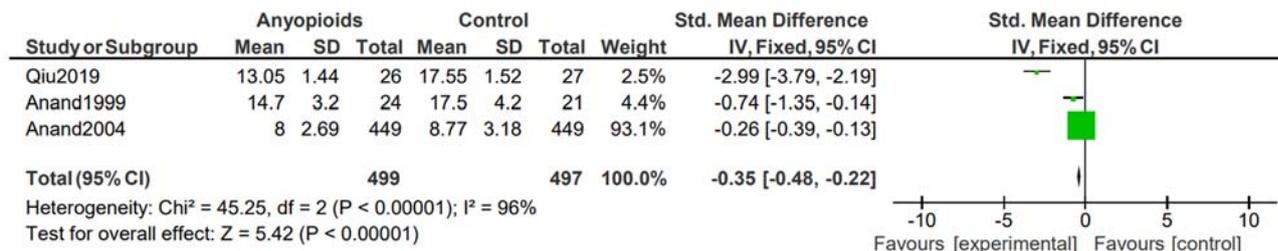
D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

[メタ解析の結果]

1.1 Pain(PIPP, 投与開始後24時間)



[結果のまとめ(アウトカム別)]

GRADE によるアウトカム評価 (Summary of findings table)

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス のリスク	非一貫 性	非直接 性	不精確	その他 の検討	オピオイド	プラセボ or 無治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

生後 28 日以内の死亡

2	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻 ^a	深刻で ない	非常に 深刻 ^b	なし	58/473 (12.3%)	49/470 (10.4%)	RR 1.18 (0.82 to 1.68)	19 more per 1,000 (から 19 fewer to 71 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-------------	-----------	-----------------	-----------	------------------------	----	-------------------	-------------------	-------------------------------------	--	--------------	----

重症脳室内出血 (Severe IVH)

3	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 ^b	なし	63/537 (11.7%)	58/537 (10.8%)	RR 1.09 (0.78 to 1.52)	10 more per 1,000 (から 24 fewer to 56 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-------------	-----------	-----------	-----------	------------------------	----	-------------------	-------------------	-------------------------------------	--	-----------	----

脳室周囲白質軟化症(PVL)

3	ランダム 化試験	深刻	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 ^b	なし	30/537 (5.6%)	40/537 (7.4%)	RR 0.75 (0.47 to 1.19)	19 fewer per 1,000 (から 39 fewer to 14 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-------------	----	-----------	-----------	------------------------	----	------------------	------------------	-------------------------------------	---	--------------	----

神経発達障害(NDI : Neurodevelopmental outcome (生後 18-24 カ月))

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	オピオイド	プラセボ or 無治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	4/39 (10.3%)	2/39 (5.1%)	RR 2.00 (0.39 to 10.29)	51 more per 1,000 (から 31 fewer to 476 more)	⊕⊕○○ 低	重大

壊死性腸炎(NEC)

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	17/513 (3.3%)	16/516 (3.1%)	RR 1.09 (0.56 to 2.10)	3 more per 1,000 (から 14 fewer to 34 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	---------------	---------------	----------------------------------	---	-----------	----

慢性肺疾患(CLD)

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	118/455 (25.9%)	116/469 (24.7%)	RR 1.05 (0.83 to 1.31)	12 more per 1,000 (から 42 fewer to 77 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	-----------	----

徐脈・低血圧のエピソード

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	117/449 (26.1%)	72/449 (16.0%)	RR 1.63 (1.25 to 2.11)	101 more per 1,000 (から 40 more to 178 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要
---	---------	-------	-------	-------	-------	----	-----------------	----------------	----------------------------------	---	-----------	----

人工換気期間

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	オピオイド	プラセボ or 無治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	なし	503	500	-	MD 0.17 day より高 (0.47 より低 to 0.8 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重要

痛みスコア(PIPP, 投与後 24 時間の評価) (スケール : 0 to 21)

3	ランダム化試験	深刻でない	非常に深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	なし	499	500	-	MD 0.35 fewer (0.48 fewer to 0.23 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要
---	---------	-------	--------------------	-------	-------	----	-----	-----	---	--	-----------	----

痛みスコア(NFCS, 投与後 12 時間以内の評価) (スケール : 0 to 8)

1	ランダム化試験	非常に深刻	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	11	11	-	MD 0.19 more (1.15 fewer to 1.53 more)	⊕○○○ 非常に低	重要
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	----	----	---	--	--------------	----

痛みスコア(COMFORTneo, 投与後 24 時間の評価) (スケール : 8 to 40)

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	24	21	-	MD 2.8 fewer (5.01 fewer to 0.59 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重要
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	----	----	---	---	-----------	----

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

a. I square 38%

b. 信頼区間が広い

c. I square 72%

d. I square 96%

e. 信頼区間が 0 をまたぐ

[サブグループ解析]

本 CQ の PICOT で設定したサブグループ解析は以下の通り

- (1) 在胎週数：在胎 28 週未満, 在胎 28 週以上
- (2) 薬剤の投与期間：生後 7 日以内と生後 7 日以降
- (3) 薬剤：フェンタニル、モルヒネ、その他

(1) 在胎週数

今回検討した研究の中で週数別にアウトカムが検討されていたのは、Anand2004 (4)のみであった。生後 28 日以内の死亡、Papile 分類Ⅲ度以上の重症 IVH、超音波検査もしくは MRI で診断された PVL、はモルヒネとプラセボ群で差はなかった。

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス のリスク	非一貫 性	非直接 性	不精確	その他 の検討	オピオイド	プラセボ or 無治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

重症脳室内出血 (Severe IVH) : 在胎 23-26 週

1	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 a	なし	31/152 (20.4%)	33/164 (20.1%)	RR 1.01 (0.65 to 1.57)	2 more per 1,000 (から 70 fewer to 115 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-------------	-----------	-----------	-----------	-------------	----	-------------------	-------------------	-------------------------------------	--	-----------	----

脳室周囲白質軟化症 (PVL) : 在胎 23-26 週

1	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 a	なし	8/125 (6.4%)	13/126 (10.3%)	RR 0.62 (0.27 to 1.44)	39 fewer per 1,000 (から 75 fewer to 45 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-------------	-----------	-----------	-----------	-------------	----	-----------------	-------------------	-------------------------------------	---	-----------	----

生後 28 日以内の死亡: 在胎 23-26 週

1	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 a	なし	48/176 (27.3%)	41/174 (23.6%)	RR 1.16 (0.81 to 1.66)	38 more per 1,000 (から 45 fewer to 156 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-------------	-----------	-----------	-----------	-------------	----	-------------------	-------------------	-------------------------------------	---	-----------	----

重症脳室内出血/脳室周囲白質軟化症/生後 28 日以内の死亡のいずれか: 23-26 週

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス のリスク	非一貫 性	非直接 性	不精確	その他 の検討	オピオイド	プラセボ or 無治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
1	ランダム 化試験	深刻でな い	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 ^a	なし	68/170 (40.0%)	69/164 (42.1%)	RR 0.95 (0.74 to 1.23)	21 fewer per 1,000 (から 109 fewer to 97 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

a. 信頼区間が広い

(2)薬剤の投与期間

今回検討した研究の中で、生後 7 日以降の鎮静薬の効果を検討した研究はなかった。

(3)薬剤

今回検討した研究の中で、異なるオピオイド同士の比較を行った研究はなかった。

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

SR(2)で採用された検索式を使用した。

#1 (((infant, newborn[MeSH] OR newborn*[TIAB] OR "new born"[TIAB] OR "new borns"[TIAB] OR "newly born"[TIAB] OR baby*[TIAB] OR babies*[TIAB] OR premature[TIAB] OR prematurity[TIAB] OR preterm[TIAB] OR "pre term"[TIAB] OR "low birth weight"[TIAB] OR "low birthweight"[TIAB] OR VLBW[TIAB] OR LBW[TIAB] OR infan*[TIAB] OR neonat*[TIAB])))

#2 (((((morphine OR diamorphine OR fentanyl OR alfentanil OR sufentanil OR pethidine OR meperidine OR codeine OR methadone))) OR ("Narcotics"[Majr] OR "Analgesia"[Majr] OR sedation[Title/Abstract] OR opioid*[Title/Abstract] OR remifentanyl)) OR (((((((("Morphine"[Mesh]) OR "Heroin"[Mesh]) OR "Fentanyl"[Mesh]) OR "Alfentanil"[Mesh]) OR "Sufentanil"[Mesh]) OR "Meperidine"[Mesh]) OR "Codeine"[Mesh]) OR "Methadone"[Mesh] OR "Remifentanyl"[Mesh])))

#3 (("respiration, artificial"[Mesh]) OR respiration OR mechanical ventilation OR ventilat* OR intubat* OR intubation)

#4 (((((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]))) NOT (animals[MH] NOT humans[MH])))

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

検索データベース

PubMed を介し、Medline の検索を行った。

検索期間・検索日

2020年9月30日から2022年10月31日

対象論文条件

上記 PICOT 参照。

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数：68 編

1次スクリーニング結果：0 編

対象研究のまとめ

該当文献なし。

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

該当しない。

今回の推奨（案）再掲

人工呼吸管理を要する在胎 32 週未満の早産児に対して、慢性肺疾患・脳室内出血などの合併症の予防目的で、生後 72 時間以内にオピオイド（フェンタニル、モルヒネ）を一律には投与しないことを提案する。

在胎 28 週未満の超早産児や重症児へのオピオイドの効果に関して検討した研究は少なく、それらの患者に合併症予防や鎮痛・鎮静目的にオピオイドを使用している施設も一定数ある国内の現状を鑑み、患者の状態に応じて投与を検討してもよい。使用する場合は、循環動態への影響に注意する。

（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

エビデンスから推奨へ

[EtD table (Evidence to decision)]

問題	判断						
	いいえ	おそらく いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンス の確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし

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

問題／価値観

鎮静による期待される益や害は IVH や CLD など、本ガイドラインの主な対象である超早産児の診療において重大なアウトカムであり、かつ頻度も高い。よって、鎮静薬の投与と関連する結果は重大でありかつ、NICU での診療という視点においては喫緊の課題である。政策決定との関連は乏しい。アウトカムに対する価値判断の重大な相違やばらつきについては想定されない。

望ましい効果／望ましくない効果

上記の通り、想定される効果（anticipated effect）は共に大きいと考えられる。

エビデンスの確実性

ほぼ全ての重大なアウトカムについて Certainty of evidence (CoE) は Low から Very Low である。

効果のバランス

[生後 28 日以内の死亡、Papile 分類Ⅲ度以上の重症脳室内出血(IVH)、超音波検査ないし MRI 検査で診断された脳室周囲白質軟化症(PVL)、18-24 カ月の神経発達予後不良、Bell 分類Ⅱ度以上もしくは手術を要した壊死性腸炎(NEC)、修正 36 週の慢性肺疾患(CLD)、挿管人工換気期間]については減少もしくは増加の双方について CoE は低く、益があるとも害があるとも結論付け難い。痛みに関しては、効果量は大きくないが、改善する可能性がある。一方で、薬剤の使用により医療的介入を要する徐脈・低血圧については有意に増える可能性があり、害が益を上回る可能性がある。ただし、国内の状況を鑑み、研究結果の外的妥当性については検討する必要がある。

必要資源量

直接費用として介入による追加の費用は、薬剤コスト並びに薬剤投与による係人的コストのみである。モルヒネやフェンタニルの薬価は、1 バイアルあたりモルヒネ 1500 円、フェンタニル 450 円である。

必要資源量に関するエビデンスの確実性

今回の検討では、費用対効果分析は行っていない。

費用対効果

今回の検討では、費用対効果分析は行っていない。

公平性

介入に伴い、健康格差が生じる特定の集団はない。ただし、国内の NICU の場合には、施設の環境要因により薬剤の使用が制限される場合もありうる（非常勤医師だと麻薬を処方できない、病棟に常備の麻薬が無いので使用が制限されるなど）。

容認性

今回の介入は患者の自律性を損なうものではなく、またその他の倫理原則（無危害、公正、善行）に抵触するものでもない。

実行可能性

国内で比較的広くすでに行われている医療的介入であり、導入に関する障壁は少ない。

[総括]

- 既存の SR の結果から、人工呼吸を要する在胎 32 週未満の早産児に対する、出生後早期（生後 72 時間以内）のオピオイドの使用により、[生後 28 日以内の死亡、Papile 分類Ⅲ度以上の重症脳室内出血 (IVH)、超音波検査ないし MRI 検査で診断された脳室周囲白質軟化症(PVL)、18-24 カ月の中等度か

ら重度の神経発達予後不良、Bell 分類Ⅱ度以上もしくは手術を要した壊死性腸炎(NEC)、修正 36 週の慢性肺疾患(CLD)、挿管人工換気期間]、が減少もしくは増加するという質の高い報告は現時点ではなかった。

- 在胎 28 週未満の超早産児に限定して各アウトカムを評価した研究は、Anand2004(4)の一遍のみで、検討されたアウトカムは、[生後 28 日以内の死亡、PapileⅢ度以上の重症 IVH、超音波検査ないし MRI 検査で診断された PVL]のみであった（結果については上記と同様）。また、重症新生児仮死などの重症児（Anand1999(3)、Anand2004(4)）や SGA（Small for gestational age）の児（Anand2004(4)）は研究の対象外とされており、そのような対象への投与についての効果は不詳である。
- 一編の研究（Anand2004(4),Hall2005(8)）において、**[医療的介入を要する徐脈・低血圧]**が有意に増加したと報告された。しかし、研究が行われた米国（および欧州の一部）における超早産児の生後早期の循環管理は国内の状況とは異なる（国内では海外に比べて、生後早期の超音波検査による評価、ステロイド・カテコラミンなどの予防的薬剤投与などが行われる事が多い）。よって、上記の結果がそのまま国内の環境に外挿が可能かは不詳である。また、在胎 28 週未満の超早産児に限定して比較した結果は記述されていない。
- **[痛み]**については様々な尺度及び測定の時期の研究があり、SR で採用されている研究を用いて、薬剤投与後 24 時間の痛みの評価を統合した結果、PIPP(CoE Low, 3 編の研究: Anand1999 (3), Anand2004 (4), Qui2019 (6))・COMFORTneo(CoE Moderate, 1 編の研究: Anand1999 (3))が有意に痛みのスコアが低下したという結果であった。しかし、効果量は Mean Difference が-0.35[-0.48,-0.23],-2.8[-5.01,-0.59]と大きくない。また、在胎 28 週未満の超早産児に限定して比較した結果は記述されていない。
- 上記の結果より、益と害のバランスを考慮し、『慢性肺疾患・脳室内出血などの合併症の予防目的で、生後 72 時間以内にオピオイド（フェンタニル、モルヒネ）を一律には投与しないことを提案する。』とした。一方で、上述のように在胎 28 週未満の超早産児などを対象とした研究は少なく、そのような患者に対するオピオイドの合併症の予防効果は不詳である。国内の施設ではそのような対象に慣習的にオピオイドを使用している施設も一定あり、因果関係は不明だが国内の重症脳室内出血の発症率は諸外国に比べて低い(9)。そのような国内のオピオイドの使用の現状を鑑み、『在胎 28 週未満の超早産児や重症児へのオピオイドの効果に関して検討した研究は少なく、それらの患者に合併症予防や鎮痛・鎮静目的にオピオイドを使用している施設も一定数ある国内の現状を鑑み、患者の状態に応じて投与を検討してもよい。』とした。ただし、オピオイドを使用する場合には、循環動態への影響などの薬剤の副作用や薬剤の投与量などに留意する必要がある。

Knowledge gap

下記を対象とした研究は限定されており今後の研究課題である。

- 在胎 28 週未満の超早産児
- 重症新生児仮死などの重症児
- Small for gestational age (SGA)
- 長期の生命予後・神経学的予後、動脈管開存症、未熟児網膜症、などのアウトカム
- 薬剤の(1)投与時期（特に生後 72 時間以降）(2)投与量(3)投与方法(4)薬剤同士の比較をした研究
- 薬剤を使用する場合の適切な鎮静レベルを検討した研究

参考文献リスト:

1. 藤村正哲. 改訂 2 版 新生児慢性肺疾患の診療指針 2010 [Available from: <https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0156/G0000577/0001>].
2. Bellu R, Romantsik O, Nava C, de Waal KA, Zanini R, Bruschetti M. Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD013732.
3. K. J. S. Anand NM, Hugo Lagercrantz, Thomas E. Young, Rohitkumar Vasa, Bruce A. Barton. Analgesia and Sedation in Preterm Neonates Who Require Ventilatory Support. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999(153):331-8.
4. Anand KJ, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1673-82.
5. Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Mastrocola M, et al. Efficacy and safety of continuous infusion of fentanyl for pain control in preterm newborns on mechanical ventilation. *J Pediatr*. 2013;163(3):645-51 e1.
6. Qiu J, Zhao L, Yang Y, Zhang JH, Feng Y, Cheng R. Effects of fentanyl for pain control and neuroprotection in very preterm newborns on mechanical ventilation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(22):3734-40.
7. Ruth Guinsburg BIK, K. J. S. Anand, Maria Fernanda Branco de Almeida, Clovis de Araujo Peres, Milton Harumi Miyoshi. Physiological, hormonal, and behavioral responses to a single fentanyl dose in intubated and ventilated preterm neonates. *The Journal of Pediatrics*. 1998;132(6):954-9.
8. Hall RW, Kronsberg SS, Barton BA, Kaiser JR, Anand KJ, Group NTI. Morphine, hypotension, and adverse outcomes among preterm neonates: who's to blame? Secondary results from the NEOPAIN trial. *Pediatrics*. 2005;115(5):1351-9.
9. Shah PS, Lui K, Sjors G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *J Pediatr*. 2016;177:144-52 e6.
10. Bhandari V, Bergqvist LL, Kronsberg SS, Barton BA, Anand KJ, Group NTI. Morphine administration and short-term pulmonary outcomes among ventilated preterm infants. *Pediatrics*. 2005;116(2):352-9.
11. Menon G, Boyle EM, Bergqvist LL, McIntosh N, Barton BA, Anand KJ. Morphine analgesia and gastrointestinal morbidity in preterm infants: secondary results from the NEOPAIN trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(5):F362-7.
12. Ferguson SA, Ward WL, Paule MG, Hall RW, Anand KJ. A pilot study of preemptive morphine analgesia in preterm neonates: effects on head circumference, social behavior, and response latencies in early childhood. *Neurotoxicol Teratol*. 2012;34(1):47-55.
13. Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Pierantoni L, et al. Follow-up at the corrected age of 24 months of preterm newborns receiving continuous infusion of fentanyl for pain control during mechanical ventilation. *Pain*. 2017;158(5):840-5.

CQ 506-1 Evidence Update CoSTR: 早期一酸化窒素吸入療法

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 506-1 Evidence Update CoSTR: 早期一酸化窒素吸入療法	1
CoSTR title (タイトル):	3
CoSTR authors (著者):	3
Version & date (版・最終更新日):	3
CoSTR citation (引用方法):	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical Question (CQ)	3
PICOST	3
既存の推奨:	4
今回の推奨	4
Evidence update CoSTR summary	4
既存の SR に関して	5
既存の SR の Citation	5
既存の SR のまとめ	5
既存の SR の AMSTAR 評価結果のまとめ	6
既存の SR の PICOT	6
既存の SR の結果	7
今回の Update 追加論文に関して	7
Update のための文献検索式	7
検索データベース	8
検索期間・検索日	8
対象論文条件	8

文献スクリーニングの詳細	8
対象研究のまとめ	9
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	11
Barrington 2017 に含まれる研究のうち今回統合の対象とした研究のまとめ	12
追加論文のリスクバイアス評価	20
追加結果のまとめ	21
Forest plot of comparison: 神経発達障害	21
追加文献を加えた Grade EP table	22
今回の推奨の再掲	23
エビデンスから推奨へ	23
Summary of judgements	23
推奨へと至った考え方	24
Knowledge gap	24
参考文献リスト:	24
Supplement (補足資料)	28
Evidence to decision table	28

CoSTR title (タイトル):

早産児の呼吸不全に対する早期一酸化窒素吸入(iNO)療法について

CoSTR authors (著者):

北岡寛己*, 小林亮太

*Corresponding author (責任著者)

Version & date (版・最終更新日):

1.0 版, 2023 年 7 月 20 日更新

CoSTR citation (引用方法):

日本語：北岡寛己*, 小林亮太. 早産児の呼吸不全に対する早期一酸化窒素吸入(iNO)療法について. 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ201. 2023 年 4 月.

英語：Hiroki Kitaoka, Ryota Kobayashi, Yutaka Yamamoto, Jun Shiraishi, Makiko Fuyuki, Ken Imai, Mami Takeoka, Keita Oribe, Hiroki Otsuka. Inhaled Nitric Oxide for Prevention of Chronic Lung Disease in Preterm Infants with Respiratory Distress. Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. JEBNeo CoSTR CQ506. April 2023.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (CQ)

早産児(在胎週数 35 週未満で出生)に対して生後 28 日以内に iNO 療法を行うことは、iNO なしの管理を行うことと比べて、BPD などの早産児予後を改善するか？

PICOST**Population:**

在胎 35 週未満で出生した呼吸不全を呈する生後 28 日以内の早産児

Intervention:

iNO 療法を行う

Comparators:

iNO 療法を行わない

Outcomes:

死亡, BPD, IVH, 神経発達障害, 壊死性腸炎, 動脈管開存症, 肺出血, 在宅酸素, 未熟児網膜症, メトヘモグロビン血症

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

ランダム化比較試験, 言語規制なし

Definitions, other notes for PICOT:

慢性肺疾患 (BPD; JEBNeo の定義に従う)

重症脳出血 (sIVH; Grades III or IV of Papille's classification)

神経発達障害 (NDI; 脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害)

壊死性腸炎 (NEC; Bell's criteria ≥ 2)

動脈管開存症 (PDA; 薬剤投与、カテーテル、手術治療を要したもの)

未熟児網膜症 (ROP; stage 3 以上またはレーザー光凝固や抗 VEGF 硝子体内注射を要したもの)

既存の推奨:

科学的根拠に基づいた新生児慢性肺疾患の診療指針(改訂 2 版)¹では、「34 週未満の早産児の人工呼吸中の慢性肺疾患の予防策としての NO 吸入療法のルーチン使用は奨められない」。

今回の推奨

呼吸障害を伴う早産児に対して、一酸化窒素吸入療法を生後 28 日以内に一律には行わないことを提案する。本推奨は早産児の新生児遷延性肺高血圧症に対する一酸化窒素吸入療法に関して検討対象としていない。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)

Evidence update CoSTR summary

既存の SR は 2017 年の Cochrane review であり²、早産児の呼吸障害に対する iNO 療法について検討していたが、iNO 療法の有効性は示されなかった。今回新たに文献検索を行い、長期予後について 2 編の新たな RCT を同定し、1 編を採用した³。長期予後について新たな RCT を既存の SR に加えてメタ解析を行ったが、iNO 療法の有効性は示せなかった。しかし、既存の SR では有意差はないものの iNO 療法が死亡もしくは BPD の複合アウトカムを減少させる方向に働いていた。ただ、iNO 療法の費用面や iNO 療法を

使用できる施設が限られることから早産児の呼吸障害に対する一律の iNO 療法の推奨は現実的ではなく、早産児の呼吸障害に対する慢性肺疾患予防を目的とした一律の iNO 療法は推奨しないこととした。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors. : Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T

Title. : Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants

Journal name. : Cochrane Database Syst Rev.

Year : 2017

Volume(Issue)/Pages. : 1:CD000509

既存の SR のまとめ

背景：低酸素性呼吸不全を呈する正期産児における一酸化窒素吸入の有効性は示されているが、早産児では呼吸不全の病態生理や iNO 療法の危険性が正期産児と異なる可能性があり早産児における iNO 療法の効果の検討が必要である。

目的：低酸素性呼吸障害を呈した早産児に対する iNO 療法の効果(死亡, 慢性肺疾患[CLD], 脳室内出血 [IVH], その他の重症な脳障害, 長期神経学的発達予後)を評価する。

方法：サーファクタント投与後に呼吸障害を呈した 35 週未満の早産児を対象とし、通常の呼吸障害の治療に加え iNO 療法を使用した患者と iNO 療法を使用しなかった患者における iNO 療法の効果を比較した文献を対象とした。研究デザインは、ランダム化比較試験、擬似実験デザインを対象とし、メタ解析を行った。検索データベースは MEDLINE, EMBASE, CINAHL, CENTRAL の他、現在進行中の臨床試験レジストリ、アメリカ小児科学会の抄録を検索した。検索は 2016 年 1 月 15 日に行った。本 SR の手法は Cochrane Neonatal Review Group の手法を用い、エビデンスの確実性評価には GRADE 評価を用いた。抽出された研究の対象が異なるため、(1)生後 3 日以内に酸素化不良のため投与された研究、(2)BPD 予防のためルーチンで予防投与をされた研究、(3)BPD 発症の危険性が高く、生後 3 日以降に投与された研究の 3 つに事後に分け、それぞれについてメタ解析を行った。

結果：フォローアップ研究を含め、17 のランダム化比較試験が対象となった。酸素化不良のため早期の治療を要した 10 の試験のメタ解析では、死亡と BPD の複合アウトカムに有意な減少はなかった (RR 0.94 [95% CI 0.87–1.01])。BPD 予防のための iNO 療法のルーチン使用に関する 4 つの試験のメタ解析では死亡/BPD の複合アウトカムの有意な減少はなかった (RR 0.94 [95% CI 0.87–1.02])。BPD 発症リスクの高い早産児に対する生後 3 日以降の iNO 療法を検討した 3 研究のメタ解析では BPD の有意な減少はな

かった(RR 0.92 [95% CI 0.85–1.01]). 生後 3 日以内に iNO 療法を使用した患児では重症 IVH は 20% 増加したが、有意差はなかった。全ての重症度の IVH や重症 IVH に対する iNO 療法の明確な効果は見出せなかった。神経発達障害の発症に有意な効果はなかった。

結論：本 SR では呼吸障害を呈した早産児への生後早期の iNO 療法の有効性は示されなかった。呼吸障害のある早産児へのルーチンの iNO 療法の重症脳障害、BPD なき生存への有効性は示されなかった。BPD 予防のための生後 3 日以降の iNO 療法は有効である可能性もあるが、本 SR では有意差は無く、効果量も小さいため、さらなる研究が必要である。

既存の SR の AMSTAR 評価結果のまとめ

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

AMSTAR 2 では 16 項目中 16 項目が「Yes」、重要項目 7 項目では「No」の結果はなかった。

既存の SR の PICOT

Population:

サーファクタントによる十分な治療を行った後も呼吸不全を呈する在胎 35 週未満の早産児。

Intervention:

呼吸不全に対してその他の治療に加えて iNO 療法を行う

Comparators:

呼吸不全に対してその他の治療のみを行う

Outcomes:**主要アウトカム**

- ・ 在院死亡
- ・ BPD(修正 36 週での酸素使用)
- ・ 死亡あるいは BPD(修正 36 週での酸素使用)
- ・ IVH(全ての Grade, Grade3 あるいは 4)

副次アウトカム

- ・ 脳室周囲白質軟化(PVL)
- ・ 神経発達障害
- ・ ROP(全ての stage, stage 3 以上)

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

ランダム化比較試験または擬似ランダム化比較試験, 言語規制なし

文献検索期間・検索日

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

検索日 : 2016 年 1 月 15 日

既存の SR の結果

今回の EvUp sheet では、本 SR の結果に Update 検索分を加えて解析を行い、まとめて結果を提示する。

今回の Update 追加論文に関して**Update のための文献検索式**

("nitric oxide"[all] OR "nitric"[all]) AND ((infant, newborn[MeSH] OR "newborn"[all] OR "neonate"[all] OR "neonatal"[all] OR "premature"[all] OR "low birth weight"[all] OR "VLBW"[all] OR "LBW"[all] or "infan*" [all] or "neonat*" [all]) AND (randomized controlled trial [pt] OR

controlled clinical trial [pt] OR Clinical Trial[ptyp] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))AND 2016/01/16:3000/12/31[Date - Publication]

検索データベース

PubMed - MEDLINE

検索期間・検索日

2016年1月16日 - 2022年9月13日

対象論文条件

上記 PICOT 参照

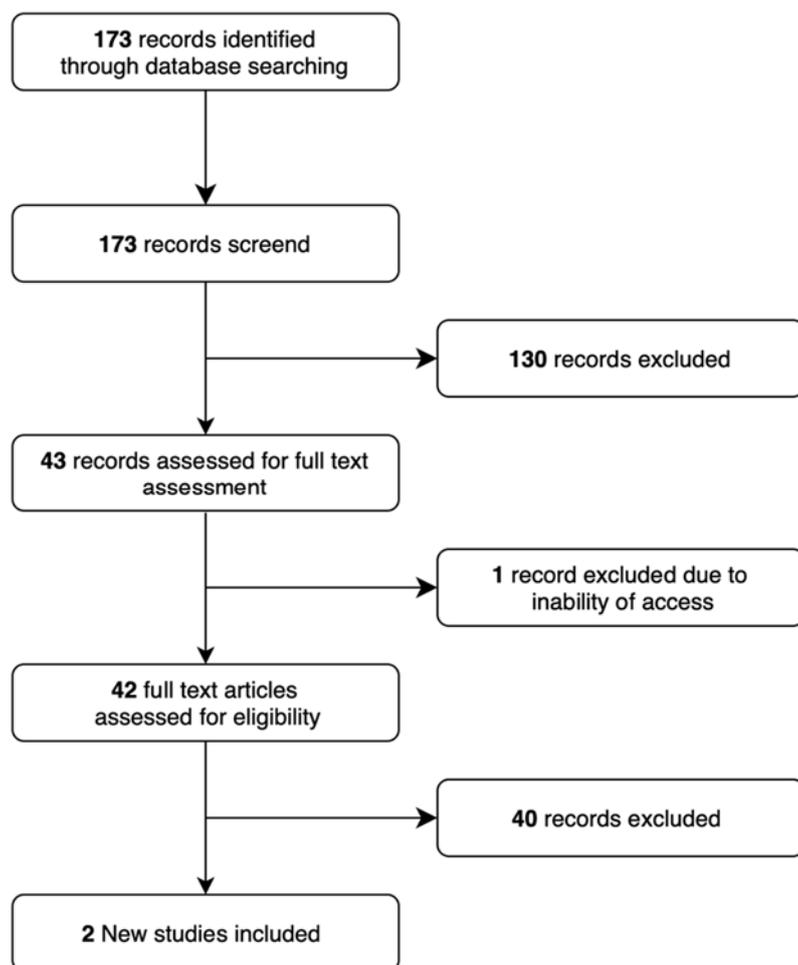
文献スクリーニングの詳細

検索ヒット数 : 173 論文

1次スクリーニング結果 : 130 論文除外

2次スクリーニング : 43 論文 full text レビュー

最終結果 : 1つの新たな研究(SRに含まれた研究の論文報告), 1つの追跡研究



- ・ 1 文献⁴ は文献取り寄せができず除外した。
- ・ 1 つの SR⁵ に Cochrane 2017 には採用されていなかった 2 つの RCT が含まれていた(①Wang YF. Multi Center Clinical Study of Inhaled Nitric Oxide in the Treatment of Infants with Hypoxic Respiratory Failure. [Doctor Thesis] Fudan University, Shanghai, China; 2009. ②Zhuang DY, Hu LL, Wang LZ. Clinical study of inhaled nitric oxide in the treatment of preterm infants with hypoxic respiratory failure. Zhong Guo Xin Sheng Er Ke Za Zhi 2011;26:19-22.)。しかし、いずれも PubMed に掲載されておらず入手困難であるため除外した。
- ・ PICO が一致する RCT⁶ が 1 件存在したが、新生児蘇生時の iNO 療法を検討しており本 CQ が対象とする介入と大きく異なるため除外した。

対象研究のまとめ

今回の Update で見つかった研究のまとめ

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/ 対照 (人)	対象者	介入群の設定	対照群の設定
Hasan S, et al. JAMA Pediatr. 2017 ⁷	33 centers in US and Canada	229/ 222	GA<30wk, BW<1250g 日齢 5-14 に人工呼吸器あるいは陽圧換気中	Intervention: iNO 療法 (NO の初期量 20 ppm, 72-96h で 10 ppm に減量, 10-11 日後に 5ppm に減量, 24 日目まで 5ppm を継続)	Placebo (Nitrogen)
アウトカム毎の結果			結果のまとめと注釈		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 18-24 ヶ月での死亡 or 神経発達障害 56/180 (31.1%) vs. 53/180 (29.4%) ・ 神経発達障害 30/180 (16.7%) vs. 34/180 (18.9%) ・ BSID-III <70 13/164 (7.9%) vs. 12/167 (7.2%) ・ Moderate to severe cerebral palsy 7/180 (3.9%) vs. 11/190 (6.1%) ・ 痙攣 2/173 (1.2%) vs. 9/173 (5.2%) ・ 視力障害 23/180 (12.8%) vs. 25/180 (13.9%) ・ 聴力障害 8/173 (4.6%) vs. 10/173 (5.8%) 			<ul style="list-style-type: none"> ・ iNO 療法は安全だが, 修正 36 週での BPD なき生存や修正 18-24 ヶ月での呼吸予後や神経発達予後を改善させない. ・ サンプルサイズは主要アウトカムに対して算出したものであり, サブグループに関しては検出力が不十分である可能性がある. ・ 施設間での他の治療法の違いが影響を及ぼした可能性がある. ・ 既存の Cochrane review に含まれていた Yoder 2013 に長期予後を加えた報告 		

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/ 対照 (人)	対象者	介入群の設定	対照群の設定
Greenough et al. J Perinat Med. 2021 ³	RCT N=305 欧州 9 カ 国	152/ 153	24wk<GA<28 wk6d, BW>500g	Intervention: iNO 療法	Control: プラセボ

アウトカム毎の結果	結果のまとめと注釈
<ul style="list-style-type: none"> ・ 2歳以降の死亡例：無し ・ 2-7歳の入院 44/152(28.9%) vs. 53/153(34.6%) p=0.29 ・ 呼吸困難での入院 10/152 (6.6%) vs. 16/153 (10.5%) p=0.22 ・ 手術目的の入院 33/152 (21.7%) vs. 32/153 (20.9%) p=0.87 ・ その他の理由での入院 14/152 (9.2%) vs. 16/153 (10.5%) p=0.72 ・ 7歳での Strengths and Difficulties Questionnaire の結果 8.3 (5.04 SD) vs. 8.5 (5.76 SD) p=0.72 	<ul style="list-style-type: none"> ・ EUNO trial⁸ のフォローアップ研究 ・ 呼吸障害を呈した早産児への BPD 予防のための iNO 吸入療法は長期予後の有益性や有害性はない。

BSID-III, The Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition; BW, birth weight; GA, gestational age

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

Hasan 2017⁷ は既存の Cochrane review のうち(3)BPD 発症の危険性が高く、生後 3 日以降に投与された研究に分類されると考えた。Hasan 2017⁷ に含まれるデータのうち、短期アウトカムについては Yoder 2013 として既存の Cochrane review に含まれていた。Greenough 2021³ のアウトカムは今回のガイドライン update のアウトカムを含まなかった。そのため、Hasan 2017⁷ のアウトカムのうち、Cochrane review に含まれておらず、かつ今回のガイドライン update のアウトカムである神経発達障害については、既存の Cochrane review に追加してメタ解析を行なった。(1)生後 3 日以内に酸素化不良のため投与された研究、(2)BPD 予防のためルーチンで予防投与をされた研究については既存の Cochrane review をそのまま採用した。(3)BPD 発症の危険性が高く、生後 3 日以降に投与された研究のうち、神経発達障害以外のアウトカムについても既存の Cochrane review をそのまま採用した。

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

*アウトカムについては抜粋した

(1) 生後 3 日以内に酸素化不良のため投与された研究

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
Dani 2006 ⁹	単施設	20/20	<GA30w で 日齢 0-7 に重 症 RDS を呈 した児	iNO 10 ppm を 4 時間、その後 6 ppm で抜管 まで	iNO 療法な し	死亡もしくは CLD: 10/20 (50%) vs. 18/20 (90%), p=0.016	sIVH(Grade 3-4): 2/20 (10%) vs. 2/20 (10%), p= 1.000 PVL: 0/20 vs. 1/20 (5%), p= 0.500 PDA: 16/20 (80%) vs. 18/20 (90%), p= 0.421 NEC: 1/20 (5%) vs. 0/20 , p= 0.500 ROP: 3/20 (15%) vs. 3/20 (15%), p= 1.000	重症 RDS を呈した 早産児における iNO 療法は CLD もしく は死亡を有意に減少 させた
Hascoet 2005 ¹⁰	2 ケ国 10 の周産期 センター	415/445	GA<32w で 低酸素血症を きたし、挿管 を要する呼吸 障害の児	iNO 5ppm で開 始し、徐々に減 量	iNO なし	合併症なき 28 日生存: 255/415(61.4%) vs. 272/445 (61.1%), p=0.943	生後 28 日までの sIVH, PVL については有意差なし	iNO 療法は早産児に 対して安全でありそ うだが、合併症なき 28 日生存生存を改 善させなかった
INNOVO 2005 ¹¹	5 ケ国 34 施設	55/53	GA<34w で 生後 28 日未 満の挿管を要	iNO 5ppm (最大 40 ppm まで増量)	iNO なし	1 歳での死亡もしくは 重篤な障害: 37/55 vs. 36/53, p= 0.94	メトヘモグロビン >2%: 8/55 vs. 0/53	早産児に対する iNO 療法に有益な効果は 見出せなかった

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
			する呼吸障害 の児			1歳での死亡: 30/55 vs. 34/53		
Kinsella 1999 ¹²	1ヶ国の 周産期セ ンター 12施設	48/32	GA<34wで 日齢7以下、 サーファクタ ント投与後の 重症低酸素血 症がある児	iNO 5 ppm	iNO なし	生存: 25/48 (52%) vs. 15/32 (47%), p=0.65 CLD36: 15/25 (60%) vs. 12/15 (80%), p=0.30 死亡もしくはCLD36 37/48 (77%) vs. 29/32 (91%), p=0.14	在宅酸素: 13/25 (54%) vs. 12/15 (80%), p=0.10 sIVH: 16/43 (37%) vs. 10/26 (40%), p=0.92	重症呼吸障害を呈す る早産児への低用量 のiNO療法は酸素 化を改善させたが、 生存は改善させなか った
Mercier 1999 ¹³	2ヶ国 33施設の NICU	45/40	<GA 33w 生後7日以内 の oxygenation indexが基準 を下回る呼吸 障害を呈した 児	iNO 10 ppm	iNO なし	ベースラインからiNO 療法開始2時間後の Oxygenation indexの 差: -3.6 (10-6) vs. - 5.4 (8-9), p=0.11		早産児に対する生後 早期の低用量iNO 療法は酸素化の改善 について有意な効果 はなかった
Srisuparp 2002 ¹⁴	単施設	16/18	生後72時間 以内の oxygenation indexが基準 を超えた	iNO 5 ppm, 最大7日間	プラセボ	Oxygen Indexの変化 は有意差なし(p=0.46)	IVH (Grade III): 1/16 (6.3%) vs. 3/18 (16.7%), p= 0.60 IVH (Grade IV): 3/16 (18.8%) vs. 2/18 (11.1%), p=0.65	早産児の軽症から中 等症の呼吸障害に対 するiNO療法は急 性期の酸素化を改善 する

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
			500-2000g の児				症候性 PDA: 1/16 (6.3%) vs. 1/18 (5.6%), p=1.0 NEC: 両群なし	
Su 2007 ¹⁵	単施設	32/33	≤GA 31 w, BW ≤1500 g で人工呼吸管 理を要する児	iNO 5 ppm (最大 20 ppm)	プラセボ	Oxygenation index は 0.5, 3, 12, 24 時間で 有意に改善	死亡: 6/32 (18.8%) vs. 10/33 (30.3%) CLD: 10/32 (31.3%) vs. 11/33 (33.3%) IVH (Grade 3): 2/32 (6.3%) vs. 4/33 (12.1%) IVH (Grade 4): 2/32 (6.3%) vs. 4/33 (12.1%) PDA: 9/32 (28.1%) vs. 8/33 (24.2%) ROP (Grade 3): 3/32 (9.4%) vs. 3/33 (9.1%) 肺出血: 3/32 (9.4%) vs. 2/33 (6.1%) NEC: 2/32 (6.3%) vs. 2/33 (6.1%) *上記はいずれも有意差なし	重症 RDS、呼吸障 害を伴う早産児に対 する iNO 療法は短 期的な副作用はなく 酸素化を改善する
Van Meurs 2005 ¹⁶	多施設研 究	210/210	<GA 34 w, BW 401- 1500 g で出 生し、RDS、 気胸、敗血	iNO 5 ppm、 最大 10 ppm	プラセボ	死亡もしくは CLD: 167/210 (80%) vs. 170/208 (82%), p=0.52	sIVH もしくは PVL: 69/179 (39%) vs. 50/155(32%), p=0.11 ROP: 29/98 (80%) vs. 36/112 (82%), p=0.42	1500g 未満の重症 早産児に対する iNO 療法は死亡もしくは CLD を減少させな かった

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の結果	セカンダリー アウトカム	結果
			症、新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)などの重篤な状態と診断された児			死亡: 109/210 (52%) vs. 93/210 (44%), p=0.11 CLD: 65/109 (60%) vs. 86/127 (68%), p=0.26		
Van Meurs 2007 ¹⁷	単施設	14/15	<GA 34w, BW >1500g で出生し、RDS などの診断で人工呼吸管理を行っている児	iNO 5 ppm 最大 10 ppm、最大 14 日まで	プラセボ	死亡もしくは CLD: 7/14 (50%) vs. 9/15 (60%), p=0.87 死亡: 5/14 (36%) vs. 4/15 (27%), p=0.70 CLD: 3/10 (30%) vs. 5/11 (45%), p= 0.66	sIVH もしくは PVL: 0/14 vs. 2/15 (22%), p=0.47 ROP: 0/5 vs. 2/5 (40%), p=0.44 NDI 1/9 (11%) vs. 2/8 (25%), p=1.00	<GW 34 w, BW >1500 g の重症呼吸障害のある早産児に対する iNO 療法は死亡もしくは CLD を有意に減少させない
Wei 2014 ¹⁸	SR には含まれているが、中国語の文献であり、本稿では述べない							

(2) BPD 予防のためルーチンで予防投与をされた研究

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の結果	セカンダリー アウトカム	結果
EUNO 2009 ⁸	9ヶ国 36 施設	401/399	GA 24–28w で BW 500g 以上の 24 時間以内にサーファクタント	iNO 5 ppm を最低 7 日間から最大 21 日間	プラセボ	CLD なき生存: 258/395 (65%) vs. 262/400 (66%), p=0.73	脳障害なき修正 36 週の生存: 181/261 (69%) vs. 188/249 (76%), p=0.23	軽症から中等症の呼吸障害を呈する早期産児に対する 24 時間以内の iNO 療法

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の結果	セカンダリー アウトカム	結果
			投与を行なった、もしくは SpO ₂ >85% の維持に陽圧換気が必要な児			修正 36 週での生存: 343/399 (86%) vs. 359/401 (90%), p=0.21 CLD36: 81/339 (24%) vs. 96/358 (27%), p=0.29	全ての有害事象: 380/395 (96%) vs. 365/397 (92%), p=0.02	は CLD なき生存を 改善しなかった
Kinsella 2006 ¹⁹	1 ケ国 16 施設	398/395	<GA34w, BW 500– 1250 g 生後 48 時間 以内に挿管、 人工呼吸管理 を行った児	iNO 5 ppm を 抜管までもしく は 21 日間	プラセボ	死亡: 78/394 (19.8%) vs. 98/392 (25.0%), p=0.08 CLD: 212/326 (65.0%) vs. 210/309 (68.0%), p= 0.43 死亡もしくは CLD: 282/394 (71.6%) vs. 295/392 (75.3%), p=0.24	sIVH もしくは PVL: 61/372 (16.4%) vs. 80/366 (21.9%), p=0.06 sIVH: 49/398 (12.3%) vs. 63/394 (16.0%), p=0.14 PVL: 19/365 (5.2%) vs. 32/356 (9.0%), p=0.048 PDA(手術治療): 86/398 (21.6%) vs. 86/395 (21.8%), p=0.96 NEC: 53/379 (14.0%) vs. 46/369 (12.5%), p=0.54	呼吸障害を呈する早 産児に対して低用量 の iNO 療法は CLD を減少させなかった
Kinsella 2014 ²⁰	1 ケ国 5 施設	59/65	<GA 34w, BW 500– 1250 g 生後 72 時間 以内に酸素投	iNO 10 ppm を 最低 2 週間	プラセボ	死亡: 1/59 (1.7%) vs. 2/65 (3.1%), p=1.00 CLD: 24/59 (41%) vs. 25/65 (39%), p=0.86	NEC: 5/59 (9%) vs. 10/65 (16%), p=0.23 PDA(手術治療): 3/59 (2%) vs. 8/65 (12%), p=0.41 sIVH: 2/59 (3.4%) vs. 4/65 (6.2%), p=0.68	BW 500 g–1250g の早産児への生後 72 時間以内の非挿 管での iNO は安全 だが、死亡もしく は CLD のアウトカ

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
			与もしくは CPAP を 行っている児			死亡もしくは CLD: 25/59 (42%) vs. 26/65 (40%), p=0.86		Δは減少させなかつた
Schreiber 2003 ²¹	単施設	105/102	<GA 34 w, BW <2000 g 挿管、サーフ アクトント投 与を要した生 後 72 時間以 内の児	iNO 10 ppm で 開始し、5 ppm に減量	酸素(プラセ ボ)	死亡もしくは CLD: 51/105 (48.6%) vs. 65/102 (63.7%), p=0.03 死亡: 16/105 (15.2%) vs. 23/102 (22.5%), p= 0.18	sIVH と PVL: 13/105 (12.4%) vs. 24/102 (23.5%), p=0.04 肺出血: 4/105 (3.8%) vs. 7/102 (6.9%), p=0.37 症候性 PDA: 20/105 (19.0%) vs. 26/102 (25.5%), p=0.27 NEC: 13/105 (12.4%) vs. 6/102 (5.9%), p=0.11 ROP: 6/105 (5.7%) vs. 10/102 (9.8%), p=0.27	呼吸障害を呈する早 産児への iNO 療法 は死亡と CLD を減 少させる

(3)BPD 発症の危険性が高く、生後 3 日以降に投与された研究

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
Ballard 2006 ²²	1 ケ国 21 施設の NICU	294/288	<GA32w,BW 500–1250g で生後 7-21 日に人工呼吸	iNO 20 ppm 48–96 時間 その後 10, 5, 2 ppm に減量	プラセボ	CLD なき生存: 129/294 (43.9%) vs. 106/288 (36.8%) p=0.04		人工呼吸管理が行わ れた早産児への日齢 7–21 の iNO 療法は

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
			管理が行われた児					有意に CLD なき生存を減少させた
Subhedar 1997 ²³	単施設	20/22	<GA 32w で呼吸障害に対して出生時から挿管、サーファクタント投与、人工呼吸管理を行い、modified CLD prediction score で CLD 発症リスクが高いと判断された生後 96 時間以内の児	iNO 10 ppm	iNO なし	死亡: 10/20 (50%) vs. 7/22 (32%) CLD: 10/20 (50%) vs. 14/22 (64%) 死亡もしくは CLD: 20/20 (100%) vs. 21/22 (95%) *いずれも有意差なし	肺出血: 2/20 (10%) vs. 2/20 (10%) 症候性 PDA: 4/20 (20%) vs. 3/20 (15%) NEC: 1/20 (5%) vs. 2/20 (10%) ROP: 2/20 (10%) vs. 0/20 (0%) *いずれも有意差なし	生後 96 時間以内での iNO 療法は死亡もしくは CLD を減少させない
Yoder 2013 *同一研究の Hasan 2017 ⁷ より Yoder 2013 で報告	2ヶ国 33 施設の NICU	229/222	<GA 30 w, BW <1250 g の生後 5-14 日の新生児のうち、人工呼吸管理、	16T 55uur で開始、<72; 時間で 65uur、6526 日で :% uur に減量し 79 日間継続	プラセボ	CLD なき生存: 80/229 (34.9%) vs. 70/222 (31.5%) 修正 36 週までの生存: 210/229 (91.7%) vs. 207/222 (93.2%)		高リスクの早産児に対する iNO 療法は CLD なき生存を改善しない

研究 ID	セッティング	対象人数 介入/対照 (人)	対象者	介入	対照	アウトカム毎の 結果	セカンダリー アウトカム	結果
されたデータを抽出			CPAP 管理を要する児			CLD36: 130/210 (61.9%) vs. 137/207 (66.2%) *いずれも有意差なし		

BW, Birth body weight; CPAP, Continuous positive airway pressure; GA, Gestational Age; sIVH, severe intraventricular hemorrhage (grade 3–4); NDI, Neurodevelopmental impairment; NEC, Necrotizing enterocolitis; PDA, Patent ductus arteriosus; PVL, Periventricular leukomalacia; ROP, Retinopathy of prematurity (grade 3–4)

追加論文のリスクバイアス評価

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

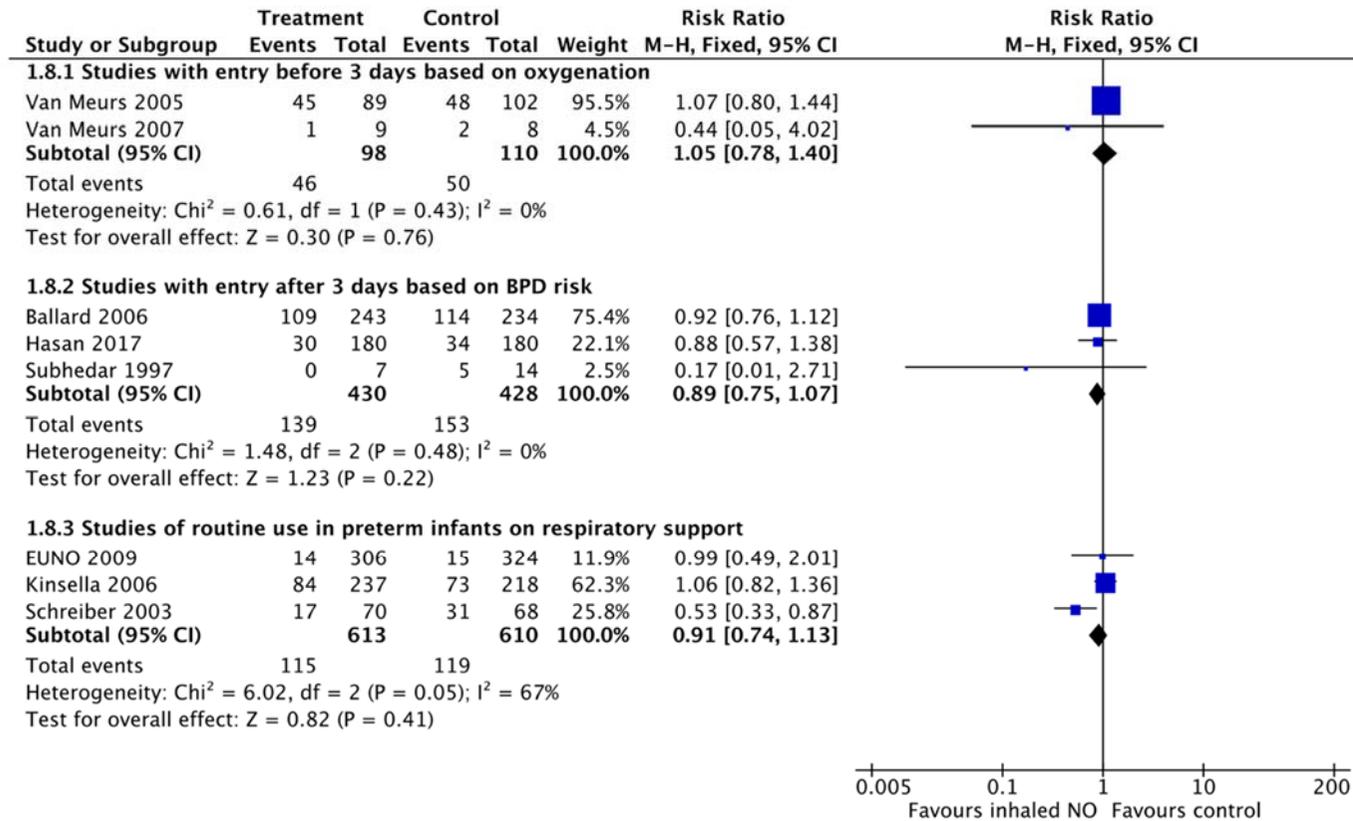
Hasan 2017	+	+	+	+	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

追加結果のまとめ

Forest plot of comparison: 神経発達障害

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

※追加論文は 1.8.2 Studies with entry after 3 days based on BPD risk に含まれる



Hasan 2017 を追加して行った神経発達障害のメタ解析の結果は既存の Cochrane review と同様、有意差は無かった。

追加文献を加えた Grade EP table

確実性の評価(Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不正確	その他の検討	iNO	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

神経発達障害 - BPD 発症の危険性が高く、生後3日以降に投与された研究

3	ランダム化試験	深刻で無い	深刻で無い	深刻で無い	深刻で無い	なし	139/430 (32.3%)	153/428 (35.7%)	RR 0.89 (0.75 to 1.07)	39 fewer per 1,000 (from 89 fewer to 25 more)	⊕⊕⊕⊕ 高い	重要
---	---------	-------	-------	-------	-------	----	--------------------	--------------------	----------------------------------	---	------------	----

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

今回の推奨の再掲

呼吸障害を伴う早産児に対して、一酸化窒素吸入療法を生後 28 日以内に一律には行わないことを提案する。本推奨は早産児の新生児遷延性肺高血圧症に対する一酸化窒素吸入療法に関して検討対象としていない。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

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

推奨へと至った考え方

・生後早期の呼吸障害を呈する早産児への iNO 療法による救済治療や CLD 予防のための生後早期のルーチン投与に関して、既存の Cochrane review では今回の update で設定したアウトカムにおいて有意に iNO 療法が有効であったものは無かった。また、新たに行った文献検索ではこの 2 つの投与法を用いた新たな RCT は存在しなかった。一方、CLD 予防のための生後 3 日以降の iNO 療法について、今回長期予後について新たに 1 つの RCT を加えてメタ解析を行ったが、既存の Cochrane review 同様に iNO 療法の有効性は示せなかった。上記の結果から、今回 RQ として設定した、在胎 35 週未満の呼吸障害を呈した早産児に対する iNO 療法の有効性の根拠は不十分であると考えた。しかし、Cochrane review のいずれの投与法も死亡もしくは BPD の複合アウトカムを減少させる方向に働いており、適切な投与対象、投与量、投与期間などのさらなる検討が必要である。

・iNO 療法の費用面、また、iNO 療法が使用できる施設が限られることから早産児の呼吸障害に対する一律の iNO 療法の推奨は現実的ではない。また、米国のガイドラインでも早産児の呼吸障害に対する一律の iNO 療法は推奨されていない²⁴。以上より、本 CQ では早産児の呼吸障害に対する一律の iNO 療法は推奨しないこととした。

・本邦においては、特に肺高血圧を伴う早産児例を対象に iNO 療法を行っている施設は多い²⁵。そして、早産児において、iNO 療法は大きな有害性なく使用できる可能性が報告されている^{7,25,26}。既存の Cochrane review、本 CQ におけるメタ解析は肺高血圧の有無を問わず、早産児に対する iNO 療法の効果を比較したものである。そのため、肺高血圧症を伴う症例に限定して iNO 療法を行った場合の効果は検討できていない。また、肺高血圧症を伴う早産児における iNO 療法については RCT も行われておらず議論がある²⁷。これらを踏まえて、呼吸障害を呈する早産児のうち、特に肺高血圧症を伴う症例について、iNO 療法の副作用に十分留意しながら iNO 療法を行うことを本ガイドラインで否定しない。

Knowledge gap

- ・呼吸障害のある早産児例における iNO 療法の適切な投与量、投与タイミング、投与期間は明らかでない。
- ・本邦では呼吸障害に新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)を伴う早産児例に対して iNO 療法が行われているが、このような例における iNO 療法の効果や安全性に関する研究は限られている。呼吸障害に PPHN を伴う早産児に対する iNO 療法について今後の検討が望まれる。

参考文献リスト:

1. 藤村正哲. 改訂2版 新生児慢性肺疾患の診療指針 2010. [Available from: <https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0156/G0000577/0001.>]
2. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1): CD000509.

3. Greenough A, Decobert F, Field D, et al. Inhaled nitric oxide (iNO) for preventing prematurity-related bronchopulmonary dysplasia (BPD): 7-year follow-up of the European Union Nitric Oxide (EUNO) trial. *J Perinat Med*. 2021;49(1):104-110.
4. Stewart DL, Vogel PA, Jarrett B, Potenziano J. Effect of inhaled nitric oxide on oxygen therapy, mechanical ventilation, and hypoxic respiratory failure. *Minerva Pediatr*. 2018;70(1):51-58.
5. Yang Y, Feng Y, Zhou X-G, Pan J-J, Zhou X-Y. Inhaled nitric oxide in preterm infants: An updated meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2016;21(1):41.
6. Sekar K, Szyld E, McCoy M, et al. Inhaled nitric oxide as an adjunct to neonatal resuscitation in premature infants: a pilot, double blind, randomized controlled trial. *Pediatr Res*. 2020;87(3):523-528.
7. Hasan SU, Potenziano J, Konduri GG, et al. Effect of inhaled nitric oxide on survival without bronchopulmonary dysplasia in preterm infants - A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2017;171(11):1081-1089.
8. Mercier JC, Hummler H, Durrmeyer X, et al. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9738):346-354.
9. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Filippi L, Cecchi A, Rubaltelli FF. Inhaled nitric oxide in very preterm infants with severe respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr*. 2006;95(9):1116-1123.
10. Hascoet JM, Fresson J, Claris O, et al. The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants. *J Pediatr*. 2005;146(3):318-323.
11. Field D, Elbourne D, Truesdale A, et al. Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide versus ventilatory support without inhaled nitric oxide for preterm infants with severe respiratory failure: The INNOVO multicentre randomised controlled trial (ISRCTN 17821339). *Pediatrics*. 2005;115(4):926-936.
12. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354(9184):1061-1065.
13. The Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. The Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group. *Lancet*. 1999;354(9184):1066-1071.

14. Srisuparp P, Heitschmidt M, Schreiber MD. Inhaled nitric oxide therapy in premature infants with mild to moderate respiratory distress syndrome. *J Med Assoc Thai.* 2002;85 Suppl 2:S469-478.
15. Su PH, Chen JY. Inhaled nitric oxide in the management of preterm infants with severe respiratory failure. *J Perinatol.* 2008;28(2):112-116.
16. Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med.* 2005;353(1):13-22.
17. Van Meurs KP, Hintz SR, Ehrenkranz RA, et al. Inhaled nitric oxide in infants >1500 g and <34 weeks gestation with severe respiratory failure. *J Perinatol.* 2007;27(6):347-352.
18. Wei QF, Pan XN, Li Y, et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in premature infants with hypoxic respiratory failure. *Chinese J Contemp Pediatr.* 2014;16(8):805-809.
doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2014.08.007
19. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med.* 2006;355(4):354-364.
20. Kinsella JP, Cutter GR, Steinhorn RH, et al. Noninvasive inhaled nitric oxide does not prevent bronchopulmonary dysplasia in premature newborns. *J Pediatr.* 2014;165(6):1104-1108.e1.
21. Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2099-2107.
22. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2006;355(4):343-353.
23. Subhedar NV., Ryan SW, Shaw NJ. Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxide and early dexamethasone in high risk preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77(3):F185-190.
24. Cole FS, Alleyne C, Barks JDE, et al. NIH consensus development conference statement: Inhaled nitric-oxide therapy for premature infants. *Pediatrics.* 2011;127(2):363-369.
25. Shiraishi J, Kusuda S, Cho K, et al. Standardization of nitric oxide inhalation in extremely preterm infants in Japan. *Pediatr Int.* 2019;61(2):152-157.
26. Subhedar NV., Jawad S, Oughham K, Gale C, Battersby C. Increase in the use of inhaled nitric oxide in neonatal intensive care units in England: a retrospective population study. *BMJ Paediatr Open.* 2021;5(1):e000897.
27. Lakshminrusimha S, Kinsella JP, Krishnan US, et al. Just Say No to iNO in Preterms-Really? *J Pediatr.* 2020;218:243-252.

Supplement (補足資料)

Evidence to decision table

問題		
この問題は優先事項ですか？		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>生後早期の早産児呼吸障害への iNO 療法は早産児の急性期管理における重要な課題である。特に重症な呼吸障害を呈しやすい超早産児では iNO 療法により、早産児呼吸障害の短期的、長期的な予後を改善させる可能性があり、iNO 療法の有効性については重要な臨床的疑問である。</p>	
望ましい効果		
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>採用した SR、追加した文献を含めたメタアナリシスの結果からは生後早期の早産児呼吸障害に対するの iNO 療法の効果は示されなかった。しかし、既存の SR のいずれの投与方法も死亡もしくは BPD の複合アウトカムを減少させる方向に働いていた。</p>	
望ましくない効果		
予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>今回の SR、メタアナリシスからは望ましくない効果については明確には示されなかった。しかし、副作用に関して検討した研究は不十分であり、確固たるエビデンスはない。</p>	
エビデンスの確実性		
効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> ● 非常に低 ○ 低 ○ 中 ○ 高 ○ 採用研究なし 	<p>既存の SR、今回の 1 文献を追加したメタアナリシスからは NO 療法の有効性は示せなかった。そのため、今回 RQ として設定した、在胎 35 週未満の呼吸障害を呈した早産児に対する iNO 療法の有効性の根拠は不十分であると考えた。</p>	
---	---	--

価値観

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ 重要な不確実性またはばらつきあり ○ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし 	<p>死亡や慢性肺疾患、長期予後の改善の効果に関して有意な効果は示されていないが、死亡もしくは BPD の複合アウトカムを減少させる方向に働いていた。現時点で望ましくない効果/リスクの上昇は示されていない。しかし、望ましくない効果/リスクに関するエビデンスは乏しく、望ましい効果も明確に示されていないことから価値観についての不確実性はおそらくなしにとどまる。</p>	

効果のバランス

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ 比較対照が優位 ○ 比較対照がおそらく優位 ● 介入も比較対象もいずれも優位でない ○ おそらく介入が優位 ○ 介入が優位 ○ さまざま ○ 分からない 	<p>死亡や慢性肺疾患、長期予後の改善の効果は有意ではなく、望ましくない効果/リスクについてもエビデンスが乏しい。いずれも明確に示されていないことから効果のバランスは介入/比較対象いずれも優位とは言えない。</p>	

必要資源量

資源要件（コスト）はどの程度大きいですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ 大きなコスト ● 中等度のコスト ○ 無視できるほどのコストや節減 ○ 中等度の節減 ○ 大きな節減 ○ さまざま ○ 分からない 	<p>必要資源量の大きさに関するエビデンスはない。しかし、iNO 療法を行うには各施設に機器が必要であり、iNO 療法自体のコストも高い。そのため、中等度のコストと考えた</p>	

必要資源量に関するエビデンスの確実性

必要資源量（コスト）に関するエビデンスの確実性はなんですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● 採用研究なし	費用、医療経済的なエビデンスはない	

費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照を支持しますか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● 採用研究なし	費用対効果に言及した論文はない。	

公平性

医療上の不公平さへの影響は何ですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 減る <input type="radio"/> おそらく減る <input type="radio"/> おそらく影響無し <input type="radio"/> おそらく増える <input type="radio"/> 増える <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	医療上の公平性に関するエビデンスはない。しかし、本邦の医療アクセスや国民皆保険を考慮すると不公平さへの影響は他国に比して少ない。しかし、施設の機器の有無により治療が可能かが異なり、公平性は様々と考えた。	

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	iNO療法が容認できるかどうかに関する研究はない。しかし、本邦では早産児に対してiNO療法を利用している施設はあり、おそらく容認されうるものとする。	

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<p><input type="radio"/> いいえ</p> <p><input type="radio"/> おそらく、いいえ</p> <p><input type="radio"/> おそらく、はい</p> <p><input type="radio"/> はい</p> <p><input checked="" type="radio"/> さまざま</p> <p><input type="radio"/> 分からない</p>	<p>iNO 療法の実現可能性について言及した研究はない。iNO 療法の費用は高額であり、iNO 療法の機器が無い場合は行えない。そのため、本邦の医療体制では不可能ではないが、すべての施設で実行可能性があるとは言えない</p>	
---	---	--

CQ 508 EvUp CoSTR: マクロライド系抗菌薬

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

Contents

CQ 508 EvUp CoSTR: マクロライド系抗菌薬	1
CoSTR title:	3
CoSTR authors:	3
Version & date:	3
CoSTR citation:	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical Question (CQ)	3
PICOST	3
既存の推奨:	4
今回の推奨	4
Evidence update CoSTR summary	4
既存の SR①に関して	5
既存の SR①の Citation	5
既存の SR①のまとめ	5
既存の SR①の AMSTAR 評価結果のまとめ	5
既存の SR①の PICOT	6
既存の SR②に関して	7
既存の SR②の Citation	7
既存の SR②のまとめ	7
既存の SR②の AMSTAR 評価結果のまとめ	8
既存の SR②の PICOT	9

今回の Update 追加論文に関して.....	9
Update のための文献検索式.....	9
検索データベース.....	9
検索期間・検索日.....	9
対象論文条件.....	10
文献スクリーニングの詳細.....	11
対象研究のまとめ.....	11
副作用に関するまとめ.....	20
今回の推奨の再掲.....	21
エビデンスから推奨へ.....	21
参考 1 : アジスロマイシン投与方法に関して.....	22
参考 2 : クラリスロマイシン、エリスロマイシン、アジスロマイシンの薬の構造・副作用について.....	23
参考 3 : ウレアプラズマの概要・検査について.....	23
Knowledge gap.....	23
参考文献リスト:.....	23
Supplement (補足資料)	25
Evidence to decision table.....	25

CoSTR title:

マクロライド系抗菌薬による慢性肺疾患の予防について

CoSTR authors:

福井加奈*, 有山雄太, 江頭智子, 屋良朝太郎, 吉田大輔

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

2023年3月18日更新

CoSTR citation:

日本語：福井加奈*, 有山雄太, 江頭智子, 屋良朝太郎, 吉田大輔. マクロライド系抗菌薬による慢性肺疾患の予防について. 早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン. JEBNeo CoSTR CQ508. 2023年4月.

英語：Kana Fukui, Yuta Ariyama, Tomoko Egashira, Asataro Yara, Daisuke Yoshida. Prevention of Chronic Lung Disease with macrolides. Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. JEBNeo CoSTR CQ201. April 2023.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし

Clinical Question (CQ)

慢性肺疾患のリスクのある早産児に対して、マクロライド系抗菌薬を使用することは使用しない場合と比較して、慢性肺疾患や死亡を減らせるか。

PICOST**Population:**

生後2週間以内の在胎37週未満で出生した早産児

Intervention:

- ① アジスロマイシンを使用(生後2週間以内に治療開始)
- ② エリスロマイシン、クラリスロマイシンを使用(生後2週間以内に治療開始)

Comparators:

プラセボまたは無投薬

Outcomes:

慢性肺疾患(CLD)、死亡、人工呼吸管理期間、壊死性腸炎(NEC)、未熟児網膜症(ROP)、重症脳室内出血(sIVH)、脳室周囲白質軟化症(PVL)

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

ランダム化比較試験 言語規制なし

Definitions, other notes for PICOT:

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

死亡 : 退院前の死亡

壊死性腸炎(NEC) : Bell's criteria ≥ 2

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

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

Planned subgroups:

ウレアプラズマ陽性の有無

既存の推奨:

新生児慢性肺疾患の診療指針(改訂 2 版)には低出生体重児の感染症予防として、一律に低出生体重児に免疫グロブリンや抗菌薬を投与することは奨められないと記載があった。ウレアプラズマ感染のリスクがある呼吸器管理下の早産児への予防的・治療的エリスロマイシン投与は慢性肺疾患の罹患率や死亡率に対して有意な効果を示さなかった。

今回の推奨

慢性肺疾患のリスクのある早産児に対して、生後 2 週間以内にマクロライド系抗菌薬を一律には投与しないことを提案する。ただし、ウレアプラズマ陽性である早産児には、生後 2 週間以内のアジスロマイシン投与を検討しても良い。投与する場合は、肥厚性幽門狭窄症の発症に注意する。(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

Evidence update CoSTR summary

既存の SR においてアジスロマイシン投与により、早産児全体の BPD や死亡は減少しなかったが、ウレアプラズマ陽性の早産児の BPD または死亡は減少した($N=3$, $n=148$, RR 0.83 [95% CI 0.70, 0.99], RD -0.128 [95%CI -0.225, -0.008], $NNT=7.8$)。エリスロマイシン投与により早産児の BPD や死亡は減少せず、クラリスロマイシン投与はウレアプラズマ陽性の早産児の BPD または死亡を減少させた。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。今回、マクロライド系抗菌薬と BPD に関する新たな update 論文の追加はなかったが、生後 2 年の長期予後に関する RCT を追加し、呼吸器予後・神経予後についてはアジスロマイシンを投与した群とプラセボ群の間で差はなかった。

アジスロマイシンは質の低いエビデンスだが、ウレアプラズマ陽性の場合、薬剤投与が有意に BPD または死亡を減少させた。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)が、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。

既存の SR①に関して

既存の SR①の Citation

Authors : Razak A, Alshehri N.

Title : Azithromycin for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis

Journal name : Pediatric Pulmonology.

Year : 2021

Volume (Issue): Pages.: 56:957–966.

既存の SR①のまとめ

背景：アジスロマイシンは抗ウレプラズマ作用と抗炎症作用があり、早産児の肺損傷を軽減する可能性がある。

目的：ウレプラズマ感染が不明または証明されている早産児を対象に、予防的または治療的アジスロマイシン投与のBPD予防における有効性と安全性を検証する。

方法：2020年9月13日までPubmed、Web of Science、Cochrane Libraryを検索した。2名の著者が独立して適格性とバイアスリスクを評価し、データを抽出した。ランダム効果モデルのメタ解析を行い、プールされた相対リスク(RR)または平均差 (MD) を95%信頼区間(CI)で算出した。結果のまとめにはCochrane GRADEの手法を用いた。

結果：早産児に対するアジスロマイシンの投与は BPD (N=5, n=483, RR 0.92 [95%CI 0.71, 1.19])、死亡 (N=5, n=564, RR 0.75 [95%CI 0.52-1.10])、BPDまたは死亡 (N=5, n=564, RR 0.90 [95%CI 0.74, 1.10]) を減少させなかった。しかし、ウレプラズマ陽性児ではアジスロマイシン投与により、BPDまたは死亡 (N=3, n=148, RR 0.83 [95% CI 0.70, 0.99]) が有意に低下し、BPD (N=3, n=148, RR 0.83 [95%CI 0.66, 1.03]) が低下する傾向があった。副次アウトカムでは、酸素投与日数が減少したこと (N=4, n=529, MD -6.06 [95% CI -7.40, -4.72]) を除いて、差はなかった。短期間投与 (7日間未満) と長期間投与 (7日間以上) のサブグループ解析では、すべてのアウトカムで有意差はなかった。

結論：アジスロマイシン投与により、ウレプラズマ陽性の早産児のBPDまたは死亡は減少するが、すべての早産児において同様ではないことを質の低いエビデンスが示唆している。

既存の SR①の AMSTAR 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	Yes
---	----------	-----

Evidence Update COSTR –JEBNeo – v 1.0 – 1 July 2023

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

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

12) バイアスリスクごとのメタアナリシスを行っていないかった。

15) 出版バイアスは RCT が 10 以上の場合に行う予定であり、RCT は 5 だったため出版バイアスの評価は行わなかった。

低バイアスリスクの研究も少なかったため、バイアスリスクを考慮した解析は行えなかったと考えられる。

既存の SR①の PICOT

Population : 在胎 37 週未満の早産児

Intervention : アジスロマイシンを予防的または治療的に経口または経静脈投与（用量または期間を問わない）

Comparators : プラセボまたは無投薬

Outcomes :

主要アウトカム

- 1.BPD: 修正 36 週に評価を行い酸素投与または陽圧換気を行なっている中等症から重症のみを含む
- 2.退院前の死亡
- 3.BPD または死亡（修正 36 週に評価）

副次アウトカム

- 1.人工呼吸管理期間
- 2.酸素投与期間

- 3.NEC (stage 2 以上)
- 4.ROP (stage 3 以上または治療を要する)
- 5.IVH (grades 3 または 4)
6. PVL

Type of studies (study designs) : RCT、quasi-RCT

文献検索期間・検索日: PubMed, Cochrane Library, Web of Science 2020 年 9 月 13 日まで検索
 検索キーワード : ((azithromycin OR (macrolide)) AND ((preterm) OR (premature) OR (neonate) OR (newborn) OR (infant)) AND ((bronchopulmonary dysplasia) OR (chronic lung disease) OR (death) OR (ventilation) OR (oxygen) OR (retinopathy or prematurity) OR (necrotising enterocolitis) OR (intraventricular hemorrhage) OR (periventricular leucomalacia)) AND ((trial) OR (random))

既存の SR②に関して

既存の SR②の Citation

Authors : Nair V, Loganathan P, Soraisham AS.

Title : Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis

Journal name: Neonatology

Year:2014

Volume (Issue): Pages.:106:337-347.

既存の SR②のまとめ

背景と目的 : ウレアプラズマ感染は早産児の BPD と関係する。マクロライド系抗菌薬はウレアプラズマ感染に対して BPD の予防のために使用されている。早産児の BPD 予防のためのマクロライド投与の効果の評価する事が目的である。

方法 : MEDLINE、EMBASE、Cochrane Central Register of Controlled Trials で主な小児学会の抄録と、書誌について探索した。早産児に対して BPD の治療のためにマクロライドを使用した効果の評価したランダム比較試験を組み入れた。事前に定義されたアウトカムの統合に random/fixed-effect model を用いた。

結論 : 6 つの研究で、469 症例の早産児が解析に適合した。早産児に対する予防的なマクロライドは BPD (N=4, n=373, RR 0.88 [95% CI 0.75, 1.03])、死亡 (N=4, n=438, RR 0.80 [95% CI 0.52, 1.25]) を、減少させなかった。予防的アジスロマイシン投与により、BPD は減少し (N=3, n=310, RR 0.83 [95% CI 0.71, 0.97])、BPD/死亡の複合アウトカムは有意に減少した (N=3, n=363, RR 0.86 [95% CI 0.77, 0.97]) 。

結論：このメタ解析はアジスロマイシンの予防投与により BPD と BPD または死亡の複合アウトカムが統計学的有意に減少した。しかし、薬物動態や潜在的な有害事象は限定的な知見しか得られず、新生児へのアジスロマイシンのルーチン投与を開始する前にさらなる研究が必要である。

既存の SR②の AMSTAR 評価結果のまとめ

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

AMSTAR 2 では 15 項目中 6 項目が「No」、重要項目 7 項目 2 項目では「No」の結果であった。

7) full text レビューで除外した論文の詳細はなかったが、inclusion criteria に当てはまらなかったと記載があった。

12) バイアスリスクごとのメタアナリシスを行っていなかった。

13) バイアスリスクの影響に関する考察はなかった。

14) 異質性の影響についての考察はなかった。

低バイアスリスクの研究も少なかったため、バイアスリスクを考慮した解析は行えなかったと考えられる。高バイアスリスクの影響もあるため、本研究結果として質は高くないと考えてガイドラインの推奨を検討する。また異質性の影響について考察がなかったが、クラリスロマイシン投与に関する研究結果において投与群で

BPDの発生率がかなり低いものがあったため(BPD 1/3(2.9%) vs. 12/33(36.4%))、異質性を認めたと予想される。

既存のSR②のPICOT

Population : 早産児

Intervention : マクロライドの投与

Comparators : プラセボまたは無投薬

Outcomes : BPD、死亡、BPD/死亡の複合アウトカム

Type of studies (study designs) : RCT、quasi-RCT

文献検索期間・検索日 : MEDLINE 1946年-2013年12月、EMBASE 1974年-2013年12月、

Cochrane Central Register of Controlled Trials 2013年12月、International Pharmaceutical

Abstracts 1970年-2013年12月・不明

検索キーワード : Infant, Premature/[preterm infant terms], exp Macrolides/[macrolide terms]
(erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and troleandomycin),

BPD/bronchopulmonary dysplasia, CLD/chronic lung disease

今回の Update 追加論文に関して

Nair V, 2014 はアジスロマイシン、エリスロマイシン、クラリスロマイシンを対象としたシステマティックレビューで、Razak A, 2021 はアジスロマイシンを対象としたシステマティックレビューであった。今回はマクロライド系薬を対象としており、2014年論文の検索期間が2013年までだったため2014年以降のマクロライド系抗菌薬使用の研究を追加対象とした。

Updateのための文献検索式

```
((infant*) OR (newborn*) OR (neonat*) OR (Infant, newborn [MeSH]) OR (preterm) OR (premature) OR (baby) OR (low birth weight ) OR (vlbw*) OR (elbw*) OR (lbw) OR (lbwi*)) NOT (animals [mesh] NOT humans [mesh]) AND ((azithromycin) OR (erythromycin) OR (clarithromycin) OR (macrolide) OR (roxithromycin) OR (troleandomycin) OR (macrolides [mesh])) AND ((randomized [Title/Abstract]) OR (Randomized Controlled Trial [Publication Type])) AND ((bronchopulmonary dysplasia) OR (BPD) OR (chronic lung disease) OR (CLD) OR (death) OR (ventilation) OR (oxygen) OR (retinopathy) OR (necrotising enterocolitis) OR (intraventricular hemorrhage) OR (periventricular leucomalacia))AND(("2014/1"[Date - Publication] : "2022/8"[Date - Publication]))
```

検索データベース

Pubmed

検索期間・検索日

2014年1月1日- 2022年8月28日

Evidence Update COSTR –JEBNeo – v 1.0 – 1 July 2023

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数：68 論文

1 次スクリーニング結果：9 論文(重複 1 論文、title・abstract スクリーニング 58 論文除外)

2 次スクリーニング結果：3 論文

除外した 6 論文

論文	除外理由
Nair V, 2014 (1)	早産児の BPD 予防におけるマクロライド使用についてのシステムティックレビューだったため
Razak A, 2021 (2)	早産児の BPD 予防におけるアジスロマイシン使用についてのシステムティックレビューだったため
Muehlbacher T, 2021 (3)	BPD 全般の管理方法に関する narrative review のため
Lau TMM, 2022 (4)	研究計画書のみだったため
Stick SM, 2022 (5)	嚢胞性線維症に対するアジスロマイシン投与であり対象が異なったため
Oldenburg CE, 2022 (6)	対象が 2500g 以上であり、アウトカムも乳児死亡であったため

対象研究のまとめ

2014 年以降の Update で見つかった研究のうち 2 論文 (Nunes, 2020、Viscardi, 2020) は Razak A, 2021 のシステムティックレビューに含まれていた。1 論文 (Viscardi, 2022) は生後 2 年の長期予後（死亡・重度な呼吸障害・神経発達）に関する研究で、患者集団は Viscardi, 2020 と同じであった。

Nair V, 2014 のシステムティックレビューでは 6 論文(アジスロマイシン 3 論文、エリスロマイシン 2 論文、クラリスロマイシン 1 論文)、Razak A, 2021 のシステムティックレビューではアジスロマイシンの 5 論文が解析に使用されていた。Nair V, 2014 のアジスロマイシン 3 論文は Razak A, 2021 でも使用されており、また 2020 年以降は新規の RCT がなかったことから、現時点でアジスロマイシンに関する RCT はすべて Razak A, 2021 のシステムティックレビューで網羅されていた。アジスロマイシンについては Razak A, 2021 の結果を以下に示す。エリスロマイシン、クラリスロマイシンに関するメタ解析、また生後 2 年の長期予後に関する RCT の結果を追加する。

【対象研究のまとめ】

研究 ID	セッティング	対象人数	対象者	介入	投与期間・投与量・方法	コントロール	アウトカムごとの結果	Secondary アウトカム	結果
Jónsson,1998	Single center in Sweden	28	在胎 30 週未満, 挿管, ウレアプラズマ陽性	エリスロマイシン(培養結果確認後 平均生後 7 日),n=14	10 日間(40mg/kg/day), 静脈内投与または経口投与	無投薬, n=14	BPD 9/14(64%) vs. 10/14(71%)	介入後のウレアプラズマ陽性患者 2/14(14%) vs. 8/14(57%)	エリスロマイシンによる治療は、ウレアプラズマのコロニー形成を減少させたが酸素使用の期間は有意に変わらなかった。
Lyon,1998	Single center in Edinburgh	75	在胎 30 週未満, 挿管	エリスロマイシン(出生時から投与),n=34	7 日間(45mg/kg/day), 静脈内投与	無投薬, n=41	BPD 13/34(38%) vs. 11/41(27%), P value=0.46		BPD の発生率は有意に変わらなかった。
Ballard,2007	Single center in USA	35	1000g 未満, 挿管, ウレアプラズマ陰性患者	アジスロマイシン(生後 3 日以内から投与),n=19	6 週間(1 週間 10mg/kg/day→ 5 週間 5mg/kg/day), 静脈内投与または経口投与	プラセボ, n=16	BPD 9/19(64.3%) vs. 10/16(83.3%), P value=0.26 死亡 5/19(26.3%) vs. 4/16(25%), P value=0.90	IVH 5/19(26%) vs. 5/16(33%), P value=0.65 PVL 1/19(5%) vs. 3/16(19%), P value=0.20 NEC 0/19(0%) vs. 1/16(6%), P value=0.20 生存者における人工呼吸器使用期間 13(1-47) vs. 35(1-112), P value=0.02	BPD の発生率は有意に変わらなかった。
Ballard,2011	Single center in USA	220	1250g 未満, 挿管	アジスロマイシン(生後 3 日以内から投与),n=111	6 週間(1 週間 10mg/kg/day→ 5 週間 5mg/kg/day), 静脈内投与または経口投与	プラセボ, n=109	BPD 69/91(76%) vs. 71/85(84%), P value=0.20, [aOR 0.46, 95% CI 0.18-1.21] 死亡 20/111(18%) vs. 24/109(22%), P value=0.45 BPD または死亡 89/111(80%) vs. 95/109(87%), aOR 0.46 [95% CI 0.18, 1.20]	IVH 24/111(21%) vs. 15/109(13%), P value=0.31 PVL 14/111(12%) vs. 8/109(7%), P value=0.35 NEC 10/111(9%) vs. 11/109(10%), P value=0.78 人工呼吸器使用期間 28±26 vs. 26±26, P value=0.54 酸素使用期間 65±40 vs. 64±38, P value=0.86	ウレアプラズマ陽性 のとき BPD 発生は有意に低下した。
Ozdemir,2011	Single center in Turkey	68	750-1250g, ウレアプラズマ陽性(48 時間以内に結果がわかる)	クラリスロマイシン(生後 3 日以内から投与),n=35	10 日間(20mg/kg/day), 静脈内投与	プラセボ, n=33	BPD 1/35(2.9%) vs. 12/33(36.4%), P value<0.001		ウレアプラズマ陽性 のとき BPD 発生は有意に低下した。

Evidence Update COSTR –JEBNeo – v 1.0 – 1 July 2023

Gharehbaghi,2012	Single center in Iran	108	1500g 未満	アジスロマイシン,n=56	1 週間 10mg/kg/day→5 週間 5mg/kg/day,経口投与	プラセボ, n=52	BPD 14/56(25%) vs. 21/52(43%), P value=0.04	IVH 0/56(0%) vs. 1/52(1.9%), P value=0.24 酸素使用期間 17.7±2.8 vs. 23.95±4.2, P value=0.01	BPD の発生を減らし,酸素使用期間は有意に短くなった。
Viscardi,2020	Single center in USA	121	在胎 24-28 週 の出生後 4 日 以内の児 (24- 26,26-28 週で 層別化)	アジスロマイシン(生後 4 日以内に投与),n=60	3 日間(20mg/kg/day),静 脈内投与	プラセボ, n=61	moderate to severe BPD 31/57(54%) vs. 23/56(39%), P value=0.20 死亡 5/60(8%) vs. 6/61(10%), P value=0.78 BPD または死亡 34/60(57%) vs. 28/61(46%)	IVH 7/53(%) vs. 2/54(%) PVL 4/60(%) vs. 5/61(%) NEC 4/60(%) vs. 5/61(%) ROP 11/56(%) vs. 4/56(%) 人工呼吸器使用期間 15.3±21.2 vs. 16.3±32.6	BPD の発生率や入院期間,呼吸器使用期間は変わらなかった。 ウレアブラスマ陽性の場合には コロニー形成が減った。
Nunes,2020	Single center in Brazil	80	早産児, 生後 72 時間以内, 挿管	アジスロマイシン(生後 3 日以内から投与),n=40	5 日間(10mg/kg/day),静 脈内投与	プラセボ, n=40	BPD 9/32(28%) vs. 9/29(31%) 死亡 8/40(20%) vs. 15/40(38%) BPD または死亡 17/40(43%) vs. 23/40(58%)	人工呼吸器使用期間 11.7±15.9 vs. 19.9±25.9 酸素使用期間	早産児の死亡が減少した。
Viscardi,2022	Single center in USA	121	在胎 24-28 週 の出生後 4 日 以内の児 (24- 26,26-28 週で 層別化)	アジスロマイシン,n=60	3 日間(20mg/kg/day),静 脈内投与	プラセボ, n=61	死亡または重度の呼吸障害 20.9(35%) vs. 18.6(30%) , P value=0.67 重度の呼吸障害 14.9/54(28%) vs. 12.6/55(23%) , P value=0.63 死亡または中等度～重度の発達遅 滞 25/53(47%) vs. 17/52(33%) , P value=0.11		AZM 投与の有無で肺や神経発達 予後に大きな差は出ていなかっ た。

Jónsson,1998 (7) Lyon,1998 (8) Ballard,2007 (9) Ballard,2011 (10) Ozdemir,2011 (11) Gharehbaghi,2012 Viscardi,2020 (12)
Nunes,2020 (13) Viscardi,2022 (14)

【アジスロマイシンについて】

早産児に対するアジスロマイシン投与は、プラセボまたは無投薬と比較して BPD や死亡を減少させる効果を認めなかった。ウレアプラズマ陽性の児に関しては、アジスロマイシンの投与は BPD または死亡を減少させた(N=3, n=148, RR 0.83 [95% CI 0.70, 0.99], RD -0.128 [95%CI -0.225, -0.008], NNT=7.8, 中等度のエビデンスの確実性)。

アジスロマイシン投与に関する Grade ETable Razak A,2021

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	アジスロマイシン	プラセボまたは無投薬	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)	

BPD (all neonates)

5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	121/250 (48.4%)	122/234 (52.1%)	RR 0.92 (0.71 to 1.19)	42 fewer per 1,000 (from 151 fewer to 99 more)	⊕⊕○○ 低
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	--------------------	--------------------	----------------------------------	--	-----------

Death (all neonates)

5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	38/286 (13.3%)	49/278 (17.6%)	RR 0.75 (0.52 to 1.10)	44 fewer per 1,000 (from 85 fewer to 18 more)	⊕⊕○○ 低
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-------------------	-------------------	----------------------------------	---	-----------

BPD or death (all neonates)

5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	157/286 (54.9%)	169/278 (60.8%)	RR 0.90 (0.74 to 1.10)	61 fewer per 1,000 (from 158 fewer to 61 more)	⊕⊕○○ 低
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	--------------------	--------------------	----------------------------------	--	-----------

NEC

Evidence Update COSTR –JEBNeo – v 1.0 – 1 July 2023

3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	14/190 (7.4%)	17/186 (9.1%)	RR 0.83 (0.42 to 1.61)	16 fewer per 1,000 (from 53 fewer to 56 more)	⊕⊕○○ 低
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	------------------	------------------	----------------------------------	---	-----------

ROP

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	11/56 (19.6%)	4/56 (7.1%)	RR 2.75 (0.93 to 8.12)	125 more per 1,000 (from 5 fewer to 509 more)	⊕⊕○○ 低
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	------------------	----------------	----------------------------------	---	-----------

IVH

4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	36/239 (15.1%)	23/231 (10.0%)	RR 1.42 (0.81 to 2.48)	42 more per 1,000 (from 19 fewer to 147 more)	⊕⊕○○ 低
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-------------------	-------------------	----------------------------------	---	-----------

PVL

3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	19/190 (10.0%)	16/186 (8.6%)	RR 1.05 (0.44 to 2.49)	4 more per 1,000 (from 48 fewer to 128 more)	⊕⊕○○ 低
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-------------------	------------------	----------------------------------	--	-----------

a. バイアスリスクが高いため b. 95%信頼区間が benefit または harm を含むため

サブグループ解析(ウレアプラスマ陽性) Razak A, 2021

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	アジスロマイシン	プラセボまたは無投薬	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)	

BPD

Evidence Update COSTR –JEBNeo – v 1.0 – 1 July 2023

3	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	33/55 (60.0%)	49/71 (69.0%)	RR 0.83 (0.66 to 1.03)	117 fewer per 1,000 (from 235 fewer to 21 more)	⊕⊕○○ 低
---	-------------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	------------------	------------------	----------------------------------	--	-----------

death

3	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に 深刻 ^c	なし	10/64 (15.6%)	15/84 (17.9%)	RR 0.93 (0.45 to 1.90)	12 fewer per 1,000 (from 98 fewer to 161 more)	⊕○○○ 非常に低
---	-------------	-----------------	-------	-------	------------------------	----	------------------	------------------	----------------------------------	---	--------------

BPD/death

3	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻で ない	なし	42/64 (65.6%)	63/84 (75.0%)	RR 0.83 (0.70 to 0.99)	128 fewer per 1,000 (form 225 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕○ 中
---	-------------	-----------------	-------	-------	-----------	----	------------------	------------------	----------------------------------	--	-----------

a. バイアスリスクが高いため b. 95%信頼区間が benefit と 1 の両方を含むため c. 95%信頼区間が benefit も harm も含むため

アジスロマイシン投与における長期予後について Viscardi, 2022

背景：早産児の出生後 1 週間のアジスロマイシン治療が 2 年間の転帰に及ぼす潜在的影響を評価する為に二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験を行った。

方法：NICU 退院時、修正月齢で 6, 12, 22~26 か月時での呼吸器疾患について質問票を用いて評価した。包括的な神経発達評価は、修正 22~26 カ月に行われた。主要および副次複合アウトカムは、それぞれ生後 22~26 カ月の時点で死亡または重度の呼吸器疾患、死亡または中・重度の神経発達障害とした。

結果：無作為化された 120 名（アジスロマイシン n=60、プラセボ n=61）の在胎 24~28 週の早産児が intention-to-treat 解析に含まれた。アジスロマイシン群とプラセボ群で、死亡または重篤な呼吸器疾患（35 vs 30%, p = 0.67）、死亡または中・重度の神経発達障害（47 vs 33%, p = 0.11）であり、両群で有意差はなかった。全参加者のうち、気管吸引物がウレアプラズマ陽性の児は、ウレアプラズマ陰性の児（34%）または非挿管児（21%）

に比べ、修正月齢 22～26 カ月で死亡または重篤な呼吸器疾患の頻度が高かった (58%) ($p=0.028$)。結論：生後 1 週間にアジスロマイシンを投与した早産児の肺および神経発達の長期予後にプラセボと差があるという強い証拠は観察されなかった。

【クラリスロマイシン、エリスロマイシンについて】

早産児に対するエリスロマイシンの投与は、プラセボまたは無投薬と比較して BPD や死亡を減少させる効果を認めなかった。ウレアプラズマ陽性の児に関しては、クラリスロマイシンの投与は BPD または死亡を減少させたが対象となる研究は 1 つの RCT であり、バイアスリスクが高く、エビデンスの質は低かった。

エリスロマイシン投与に関する Grade E Ptable Nair V, 2014

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	エリスロマイシン	プラセボまたは無投薬	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)	

BPD

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	13/30 (43.3%)	11/30 (36.7%)	RR 1.18 (0.63 to 2.20)	66 more per 1,000 (from 136 fewer to 440 more)	⊕○○○ 非常に低
---	---------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	------------------	------------------	----------------------------------	--	--------------

death

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	4/34 (11.8%)	8/41 (19.5%)	RR 0.60 (0.20 to 1.83)	78 fewer per 1,000 (from 156 fewer to 162 more)	⊕○○○ 非常に低
---	---------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	--------------

BPD/death

Evidence Update COSTR –JEBNeo – v 1.0 – 1 July 2023

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	17/34 (50.0%)	19/41 (46.3%)	RR 1.08 (0.67 to 1.73)	37 more per 1,000 (from 153 fewer to 338 more)	⊕○○○ 非常に低
---	---------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	------------------	------------------	----------------------------------	--	--------------

a. バイアスリスクが高いため b. 95%信頼区間が benefit も harm も含むため

サブグループ解析(ウレアプラスマ陽性) Nair V, 2014

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	エリスロマイシン・クラリスロマイシン	プラセボまたは無投薬	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)	

BPD

2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	10/49 (20.4%)	22/47 (46.8%)	RR 0.30 (0.01 to 7.64)	140 fewer per 1,000 (from 5 fewer to 1000 fewer)	⊕○○○ 非常に低
---	---------	-----------------	-----------------	-------	--------------------	----	------------------	------------------	----------------------------------	--	--------------

death

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	2/37 (5.4%)	4/37 (10.8%)	RR 0.50 (0.10 to 2.56)	54 fewer per 1,000 (from 97 fewer to 169 more)	⊕○○○ 非常に低
---	---------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	----------------	-----------------	----------------------------------	--	--------------

BPD/death

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	3/37 (8.1%)	16/37 (43.2%)	RR 0.19 (0.06 to 0.59)	350 fewer per 1,000 (from 406 fewer to 177 fewer)	⊕⊕⊕○ 中
---	---------	-----------------	-------	-------	-------	----	----------------	------------------	----------------------------------	---	-----------

Evidence Update COSTR –JEBNeo – v 1.0 – 1 July 2023

a. バイアスリスクが高いため b. I² 統計量が大きいため c. 95%信頼区間が benefit も harm も含むため

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

副作用に関するまとめ

マクロライド系抗菌薬は肥厚性幽門狭窄症や QT 延長症候群などの副作用が知られている。2001 年から 2012 年に出生した 1074236 名の児を対象に行った後方視的コホート研究では、生後 90 日以内にエリスロマイシンまたはアジスロマイシンの経口薬を使用することで、肥厚性幽門狭窄症の発症率を上昇させることがわかった(15)。特に生後 14 日以内のアジスロマイシンの投与は肥厚性幽門狭窄症の発症率を特に上昇させた(RR 9.0 [95%CI 2.87, 28.3])。生後 15-42 日のアジスロマイシン投与(RR 3.01 [95%CI 1.25, 7.25])、生後 14 日以内のエリスロマイシンの投与(RR 13.9 [95%CI 7.16, 27.1])、生後 15-42 日のエリスロマイシンの投与(RR 4.11 [95%CI 1.70, 9.92])も肥厚性幽門狭窄症の発症と関連があった。エリスロマイシンと肥厚性幽門狭窄症に関するシステマティックレビューでは 9 つの研究、3008453 人が対象となり、生後 14 日以内のエリスロマイシンの投与が肥厚性幽門狭窄症のリスクを上昇させたことが明らかになった(aOR 12.89 [95%CI 7.67, 21.7])(16)。アジスロマイシンの投与に伴う有害事象についてのシステマティックレビューでは、QT 延長症候群との関連は明らかにならなかった(RD -0.02 [95%CI -0.06, 0.02]) (17)。以上の結果からはアジスロマイシン、エリスロマイシンともに肥厚性幽門狭窄症のリスクがあり、生後 2 週間以内の投薬では特に発症リスクがあることがわかった。ただしいずれの研究も早産児が対象ではなく、投与方法も異なるため本ガイドラインで対象とする早産児に対する投与ではどの程度のリスクがあるかは明らかにはならなかった。

今回の推奨の再掲

慢性肺疾患のリスクのある早産児に対して、生後 2 週間以内にマクロライド系抗菌薬を一律には投与しないことを提案する。ただし、ウレアプラズマ陽性である早産児には、生後 2 週間以内のアジスロマイシン投与を検討しても良い。投与する場合は、肥厚性幽門狭窄症の発症に注意する。(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)。

エビデンスから推奨へ

- 早産児に対するマクロライド系抗菌薬の投与は CLD や死亡を減少させなかった。
- 質の低いエビデンスだが、早産児の中でもウレアプラズマ陽性の場合、アジスロマイシンの投与により CLD または死亡は減少した(N=3, n=148, RR 0.83 [95% CI 0.70, 0.99], RD -0.128 [95%CI -0.225, -0.008], NNT=7.8)。
- 生後 2 週間以内のアジスロマイシン投与により肥厚性幽門狭窄症のリスクが上昇することが報告されているが(N=1, n=1,074,236, RR 9.00 [95% CI 2.87, 28.3], RD 0.018 [95%CI 0.004, 0.060], NNT=55.6)、早産児へ投与した場合の発症率は不明であり、今回 update した内容において早産児にアジスロマイシンを投与した中で肥厚性幽門狭窄症の報告はなかった。
- 効果と副作用のバランスを考えた上での使用が検討される。また費用対効果のエビデンスは不明だが、アジスロマイシンは比較的安価であり、どの施設でも公平に治療を受けることが出来ると考えられる。
- 現在在胎 30 週未満出生の 796 名を対象としたアジスロマイシンの投与の RCT が行われている (azithromycin therapy for chronic lung disease of prematurity (AZTEC) trial)。過去最大の RCT であり研究結果が待たれるところである(18)。

	JUDGEMENT						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない

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

参考 1 : アジスロマイシン投与方法に関して

・ Ballard, 2007

対象：1000g 未満で出生し生後 72 時間以内に機械換気を行なった児

投与方法：静注 10mg/kg/day 7 日間 + 5mg/kg/day 5 週間（合計 6 週間投与）

・ Ballard, 2011

対象：1250g 未満で出生し生後 72 時間以内に機械換気を行なった児

投与方法：静注 10mg/kg/day 7 日間 + 5mg/kg/day 5 週間（合計 6 週間投与）

・ Gharehbaghi, 2012

対象：1500g 未満の児

投与方法：静注 10mg/kg/day（日齢 7-14） + 5mg/kg/day（日齢 15-21）（合計 15 日間投与）

・ Viscardi, 2020

対象：29 週未満で出生し生後 72 時間以内に 1 時間以上陽圧換気を受けた児

投与方法：静注 20mg/kg/day 3 日間

・ Nunes, 2020

対象：1500g 未満で出生し生後 72 時間以内に 12 時間以上機械換気を行なった児

投与方法：静注 10mg/kg/day 5 日間

・ Lowe, 2020 AZTEC protocol

対象：30 週未満で出生し生後 72 時間以内に 2 時間以上呼吸サポートを行なった児

投与方法：静注 20mg/kg/day 3 日間 + 10mg/kg/day 7 日間（合計 10 日間投与）

参考2：クラリスロマイシン、エリスロマイシン、アジスロマイシンの薬の構造・副作用について

- マクロライド系抗菌薬の中でエリスロマイシンとクラリスロマイシンは 14 員環、アジスロマイシンは 15 員環である。エリスロマイシンとクラリスロマイシンは CYP3A で代謝されるため、CYP3A に関与する薬剤（ステロイドやフェノバルビタール、フェンタニル等）と相互作用をきたす可能性がある。アジスロマイシンは薬剤代謝において CYP3A は関与しておらず、相互作用が少ないのが特徴である。
- エリスロマイシンとアジスロマイシンはモチリン受容体アゴニストであり、胃の migrating motor complex（胃の伝播性の収縮運動）を刺激することが明らかになっている。そのため、エリスロマイシン・アジスロマイシンが消化管平滑筋に作用し、幽門筋の痙攣とそれに続く作業誘発性肥大によって、肥厚性幽門狭窄症を引き起こす。内服薬と静注薬で薬物動態は同じであり、作用の違いについては明確ではない。

参考3：ウレアプラズマの概要・検査について

- *Ureaplasma* 属は妊娠可能な女性の 40-80%から分離される。妊婦の子宮頸部における *Ureaplasma* の検出率は 50%程度である(19)。*Ureaplasma* は絨毛膜羊膜炎の原因となり得るが、ウレアプラズマのコロニー形成率は妊婦全体で高いため、細菌性膣炎を引き起こす他の微生物の可能性も示唆される
- *Ureaplasma* 属の検査方法には培養と PCR がある。*Ureaplasma* 属は環境条件に脆弱であるため、培養検査時の検体収集方法や処理方法が重要である。培養検査にはブロス培養を使用し、2~5 日で結果が得られる。PCR 検査は培養検査よりも感度が高いが、一般的な検査室では利用出来ない。

Knowledge gap

ウレアプラズマ陽性のリスク因子・早産児における肥厚性幽門狭窄症の発症率

参考文献リスト:

1. 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.
2. Razak A, Alshehri N. Azithromycin for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(5):957-66.
3. Muehlbacher T, Bassler D, Bryant MB. Evidence for the Management of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. *Children (Basel)*. 2021;8(4).

4. Lau TMM, Lowe J, Pickles T, Hood K, Kotecha S, Gillespie D. AZTEC-azithromycin therapy for prevention of chronic lung disease of prematurity: a statistical analysis plan for clinical outcomes. *Trials*. 2022;23(1):704.
5. Stick SM, Foti A, Ware RS, Tiddens H, Clements BS, Armstrong DS, et al. The effect of azithromycin on structural lung disease in infants with cystic fibrosis (COMBAT CF): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(8):776-84.
6. Oldenburg CE, Sié A, Bountogo M, Zakane A, Compaoré G, Ouedraogo T, et al. Neonatal azithromycin administration for prevention of infant mortality. *NEJM Evid*. 2022;1(4):EVIDoa2100054.
7. Jónsson B, Rylander M, Faxelius G. *Ureaplasma urealyticum*, erythromycin and respiratory morbidity in high-risk preterm neonates. *Acta Paediatr*. 1998;87(10):1079-84.
8. Lyon AJ, McColm J, Middlemist L, Fergusson S, McIntosh N, Ross PW. Randomised trial of erythromycin on the development of chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78(1):F10-4.
9. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *Respir Res*. 2007;8(1):41.
10. Ballard HO, Shook LA, Bernard P, Anstead MI, Kuhn R, Whitehead V, et al. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(2):111-8.
11. Ozdemir R, Erdeve O, Dizdar EA, Oguz SS, Uras N, Saygan S, et al. Clarithromycin in preventing bronchopulmonary dysplasia in *Ureaplasma urealyticum*-positive preterm infants. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1496-501.
12. Viscardi RM, Terrin ML, Magder LS, Davis NL, Dulkerian SJ, Waites KB, et al. Randomised trial of azithromycin to eradicate *Ureaplasma* in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(6):615-22.
13. Nunes CR, Procianoy RS, Corso AL, Silveira RC. Use of Azithromycin for the Prevention of Lung Injury in Mechanically Ventilated Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Neonatology*. 2020;117(4):522-8.

14. Viscardi RM, Terrin ML, Magder LS, Davis NL, Dulkerian SJ, Waites KB, et al. Randomized trial of azithromycin to eradicate *Ureaplasma* respiratory colonization in preterm infants: 2-year outcomes. *Pediatr Res*. 2022;91(1):178-87.
15. Eberly MD, Eide MB, Thompson JL, Nylund CM. Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis. *Pediatrics*. 2015;135(3):483-8.
16. Murchison L, De Coppi P, Eaton S. Post-natal erythromycin exposure and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(12):1147-52.
17. Zeng L, Xu P, Choonara I, Bo Z, Pan X, Li W, et al. Safety of azithromycin in pediatrics: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(12):1709-21.
18. Lowe J, Gillespie D, Hubbard M, Zhang L, Kirby N, Pickles T, et al. Study protocol: azithromycin therapy for chronic lung disease of prematurity (AZTEC) - a randomised, placebo-controlled trial of azithromycin for the prevention of chronic lung disease of prematurity in preterm infants. *BMJ Open*. 2020;10(10):e041528.
19. Waites KB, Schelonka RL, Xiao L, Grigsby PL, Novy MJ. Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis*. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(4):190-9.

Supplement (補足資料)

Evidence to decision table

問題	
この問題は優先事項ですか？	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	CLD や死亡は重大な合併症であり、早産児にとって重要な問題である。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE

<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	早産児に対するマクロライド系抗菌薬の投与は CLD や死亡を減少させなかったが、早産児の中でもウレアプラズマ陽性の場合、アジスロマイシンの投与により CLD または死亡は減少した。
--	--

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	アジスロマイシン投与により肥厚性幽門狭窄症のリスクが上昇することが報告されているが、発症率は低い。

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	エビデンスの確実性は低い。

価値観

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	CLD や死亡というアウトカムに対する価値観のばらつきはおそらくないと考えられる。

効果のバランス

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 比較対照が優位 <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優位 <input checked="" type="radio"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="radio"/> おそらく介入が優位 <input type="radio"/> 介入が優位 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>アジスロマイシンの投与による CLD または死亡の減少(益)と肥厚性幽門狭窄症のリスクの上昇(害)のバランスをどの程度か見積もるのは難しい。CLD または死亡の方がより重症な合併症であり、アジスロマイシンの投与により益が害を上回る可能性もあるが、エビデンスの確実性は低く結論をつけにくい。</p>
---	---

必要資源量

資源要件（コスト）はどの程度大きいですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 大きなコスト <input type="radio"/> 中等度のコスト <input type="radio"/> 無視できるほどのコストや節減 <input checked="" type="radio"/> 中等度の節減 <input type="radio"/> 大きな節減 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>アジスロマイシンは比較的安価である。</p>

必要資源量に関するエビデンスの確実性

必要資源量（コスト）に関するエビデンスの確実性はなんですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし 	

費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照を支持しますか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし 	

公平性

医療上の不公平さへの影響は何ですか？

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 減る <input type="radio"/> おそらく減る <input checked="" type="radio"/> おそらく影響無し <input type="radio"/> おそらく増える <input type="radio"/> 増える <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>アジスロマイシンは薬剤の使用制限はなく、どの施設も公平に使用できると考えられる。</p>

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

JUDGEMENT

- いいえ
- おそらく、いいえ
- おそらく、はい
- はい
- さまざま
- 分からない

RESEARCH EVIDENCE

効果と副作用の兼ね合いを考えれば受け入れ可能である。

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

JUDGEMENT

- いいえ
- おそらく、いいえ
- おそらく、はい
- はい
- さまざま
- 分からない

RESEARCH EVIDENCE

副作用に留意しながら使用すれば、使用可能な薬剤である。

CQ 701 Full SR CoSTR: 高二酸化炭素血症目標戦略

(SR: sysetematic review; CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 701 Full SR CoSTR: 高二酸化炭素血症目標戦略	1
CoSTR title (タイトル):	3
CoSTR authors (著者):	3
Version & date (版・最終更新日):	3
CoSTR citation (引用方法):	3
Full SR citation (Full SR の引用):	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical Question (CQ)	3
PICOT	4
既存の推奨:	4
今回の推奨	4
CoSTR summary	5
Methodological note (方法)	6
Consensus of Science (科学的根拠のまとめ)	7
Grade EP table	10
今回の推奨 再掲	13
エビデンスから推奨へ	13
推奨へと至った考え方	14
Knowledge gap	14
参考文献リスト:	14

CoSTR title (タイトル):

人工呼吸管理下の早産児に対する高二酸化炭素血症を目標とした呼吸管理の安全性と有効性について

CoSTR authors (著者):

小澤悠里*、三宅芙由、諫山哲哉

(*Corresponding author)

Version & date (版・最終更新日):

2023年1月17日更新

CoSTR citation (引用方法):

日本語：小澤悠里*、三宅芙由、諫山哲哉，人工呼吸管理下の早産児に対する高二酸化炭素血症を目標とした呼吸管理の安全性と有効性について。早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ701。2023年4月。

英語：Yuri Ozawa, Fuyu Miyake, Tetsuya Isayama. Efficacy and safety of permissive hypercapnia in preterm infants. Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease of Preterm Infants. JEBNeo CoSTR CQ701. April 2023.

Full SR citation (Full SR の引用):

Ozawa Y, Miyake F, Isayama T. Efficacy and safety of permissive hypercapnia in preterm infants: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2022 Nov;57(11):2603-2613. doi:10.1002/ppul.26108. Epub 2022 Aug 24. PMID: 35945674.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

特別なし

Clinical Question (CQ)

生後 24 時間以内に人工呼吸器を使用する早産児(在胎週数 37 週未満で出生)において、高い血中二酸化炭素分圧($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$)を目標とした人工呼吸管理 (Permissive hypercapnia) を行うことは、通常の血中二酸化炭素分圧(approximately 35-45mmHg)を目標とした人工呼吸管理を行うことと比べて、慢性肺疾患(CLD) などの早産児予後を改善するか？

PICOT

Population:

未熟児(在胎週数 37 週以前)生後 24 時間以内に人工呼吸器を使用したもの

Intervention:

高二酸化炭素血症($\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$)を目標とした人工呼吸管理

Comparators:

通常の二酸化炭素 (approximately 35-45 mmHg) を目標とした人工呼吸管理

Outcomes:

NICU からの死亡退院、慢性肺疾患(CLD)、壊死性腸炎(NEC)、神経発達障害(NDI) 、重症脳室内出血 (sIVH) 、脳室周囲白質軟化症 (PVL)、未熟児網膜症 (ROP)

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

ランダム化比較試験,コホート研究、症例対象研究、言語規制なし (英語の抄録があるもの)

Definitions, other notes for PICOT:

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

死亡(death; 退院前の死亡)

壊死性腸炎 (NEC; Bell's criteria $\geq 2a$)

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

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

脳室周囲白質軟化症 (PVL)

既存の推奨:

人工呼吸器を使用する場合、高二酸化炭素許容法は奨められない (根拠の確かさ C)

人工呼吸管理中の新生児に対する高二酸化炭素血症許容法により、短期と長期予後が改善するという積極的な根拠はなかった (新生児慢性肺疾患の診療指針 改訂 2 版 2010 年)。

今回の推奨

人工呼吸管理中の早産児において、高二酸化炭素血症を目標とした呼吸管理を行わないことを提案する。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。

CoSTR summary

背景：動物実験や観察研究では、過換気と低炭酸ガス血症が肺障害や神経発達障害を増加させることが示唆されている。現在、成人の救命救急医療では、permissive hypercapnia(gentle ventilation)が広く使用されている。人工呼吸管理中の早産児における積極的な正常二酸化炭素濃度の追及は慢性肺疾患を助長する可能性がある。しかし、早産児における PCO₂ の安全、理想的な範囲はまだ確立されていない。

目的；高二酸化炭素血症を目標とした人工呼吸管理中の早産児の短期、長期予後を探索し、高二酸化炭素血症許容療法の有効性と安全性を検証する。

方法：MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, and CINAHL, trial registration について探索した。

人工呼吸管理中の新生児で高二酸化炭素血症と通常の二酸化炭素血症を目標とした管理法を比較しているすべての RCT と non-RCT を対象とした。

結論：既報のシステマテックレビューは 2001 年にコクランレビューより Woodgate ら(1)が、また 2016 年に Ma ら(2)が springer plus より発表されていた。我々のシステマティックレビューではこれらの update に加えて、non-RCT 研究も含めて行った。検索式より 3275 論文が対象となり、重複論文を除くと 2336 論文が 1 次スクリーニングの対象となった。106 論文 full text レビューの対象となり、2 次スクリーニングの結果、6 論文が対象となった。

6 論文中コホート研究 (Hogan et al 2009) (3)は 1 研究が対象となった。371 人の新生児が対象となり、アウトカムは死亡と神経予後に関わるものだけだった。残り 5 つの論文のうち Thome らが発表したものは、2015 年は短期予後(4)、2016 年は長期予後(5)を発表したものであり、1 つの RCT 研究だった。そのため RCT 研究については 4 研究となった。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。

4 つの RCT(693 人)と 1 つのコホート研究(371 人)が解析対象となった。メタ解析は 5 つのアウトカム (死亡率、CLD, IVH, NEC, PVL) について評価できた。高二酸化炭素血症許容療法は新生児の CLD や死亡率をは優位に減少するエビデンスは得られなかった。死亡 (N=4, 65/345 vs 52/348, RR 1.26, [95%CI 0.91-1.75]) BPD at 36wk (N=4, 94/342 vs 101/345, RR 0.94, [95%CI 0.74-1.18])。有害事象に関しても有意な増加は認められなかった。IVH (N=4, 63/345 vs 64/348, RR 0.99, [95%CI 0.73-2.13])、NEC (N=4, 32/345 vs 19/348, RR 1.69, [95%CI 0.98-2.91])。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])

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。

NEC に関しては統計学的には有意差はみとめなかったが、リスクが上がることを否定できない結果となった。また、デキサメサゾン投与群で NEC が増加し研究中断となった Carlo ら(6)の研究を除いた解析では有意差を認められた。NEC without Carlo (N=3, 30/236 vs 15/237, RR 2.00, [95%CI 1.11-3.61]) 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。

Methodological note (方法)

検索データベース

MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, and CINAHL(検索式は full SR 参照)

検索期間・検索日

2022 年 1 月 23 日

Consensus of Science (科学的根拠のまとめ)

文献スクリーニングの詳細

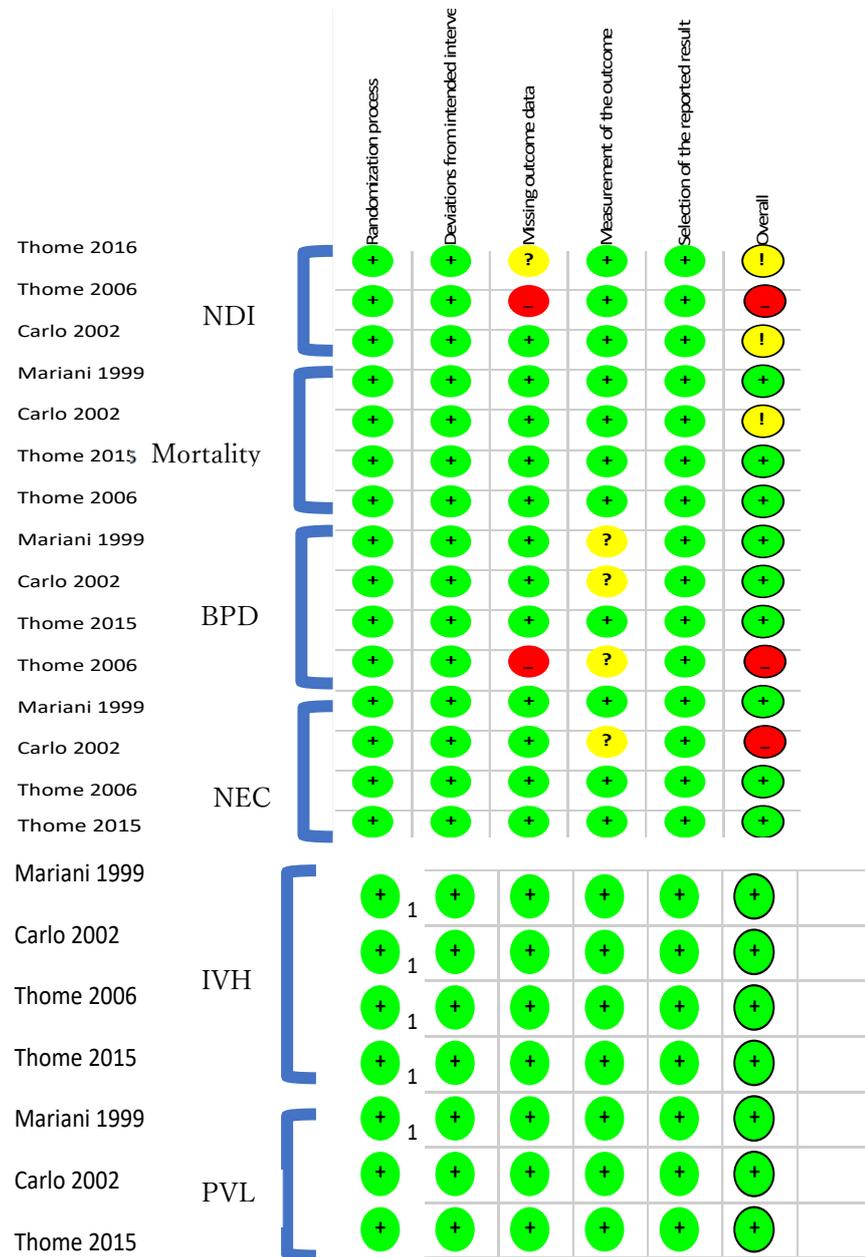
検索式ヒット数 : 3275 論文

1次スクリーニング結果 : 2336 論文

2次スクリーニング結果 : 106 論文 full text レビュー

最終結果 : 6 論文

リスクバイアス評価



対象研究のまとめ

研究 ID	セッティング	対象人数 (施設数)	出生週数	対象期間	ターゲット CO2	呼吸器	BPD の定義	アウトカム	note
Mariani 1999	RCT (U.S.A) 1996	49 (1)	HC=26±1 NC=26±2	96hr	HC = 45-55 mmHg, pH>7.2 NC=35-45 mmHg pH>7.25	pressure-limited ventilation(All infants), HFOV(discretion of physician)	日齢 28 の酸素 需要とレントゲンの 異常所見	Death BPD IVH NEC PVL	ランダム化後 96 時間以内人工呼吸管理中の HC グループの何人かの CO2 は低かった。
Carlo 2002	RCT (U.S.A) 1998	220 (13)	HC=25±2 NC=25±2	10days/ 抜管ま で	HC >52 mmHg, NC<42 mmHg	pressure-limited ventilation	修正 36 週で 少なくとも 12 時間以上 の酸素需要	Death BPD IVH NEC PVL NDI	dexamethasone 投与群が有意に NEC が多か ったため研究が中断された
Thome 2006	RCT (U.S.A) 2000	65 (1)	HC=24.7 NC=24.7	7days	HC = 55-65 mmHg, NC= 35-45 mmHg	InfantStar 500, (Not use HFOV), PEEP (3-6)	修正 36 週で の人工呼吸 管理、 CPAP、酸素 需要	Death BPD IVH NDI	MDI<70 もしくは死亡率は HC グループが有 意に増加した。

<p>Thome 2015/2016</p>	<p>RCT (Germany) 2008- 2012</p>	<p>359 (16)</p>	<p>HC=25.6±2 NC=25.7±2</p>	<p>14days</p>	<p>HC = 55-65 mmHg,(0-72hr) 60-70mmHg(73- 144hr) 65-75mmHg(7- 14days) NC=40- 50mmHg,(0- 72hr) 50- 55mmHg(73- 144hr) 50-60mmHg(7- 14days)</p>	<p>Synchronised ventilation or forms of volume control HFO はレスキューで の使用のみ</p>	<p>修正 36 週で の人工呼吸 管理、 CPAP、酸素 需要 (oxygen reduction test を行っ ている)</p>	<p>Death BPD IVH NEC PVL NDI</p>	<p>出生体重 500-749g のサブグループ解析では permissive hypercapnia のグループが有意に NEC を増加させた</p>
<p>Hogan 2009</p>	<p>Cohort (U.S.A) 2003- 2004</p>	<p>371 (16)</p>	<p>HC=27.3±2.3 NC=27.3±2.3</p>	<p>24hours</p>	<p>HC = 45-55 mmHg, NC=35-45 mmHg</p>	<p>情報なし CPAP も含まれる</p>		<p>Death IVH NDI</p>	<p>アプガースコアと IVH に相関関係あり。HC グループのアプガー1 分値は有意に高かった が IVH のリスクの有意差なし</p>

Grade EP table

Certainty assessment							No. 患者		効果		Certainty	重要性
No. 研究	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Permissive Hypercapnea	Normo capnea	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Death

4	ランダム化試験	深刻でない	深刻	深刻でない	深刻 ^a	なし	65/345 (18.8%)	52/348 (14.9%)	RR 1.26 (0.91 to 1.75)	39 more per 1,000 (から 13 fewer to 112 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
---	---------	-------	----	-------	-----------------	----	----------------	----------------	----------------------------------	---	-----------	----------

BPD(at 36PMA)

4	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻	深刻でない	深刻 ^c	なし	98/341 (28.7%)	96/346 (27.7%)	RR 1.04 (0.82 to 1.31)	11 more per 1,000 (から 50 fewer to 86 more)	⊕○○○ 非常に低	IMPORTANT
---	---------	-----------------	----	-------	-----------------	----	----------------	----------------	----------------------------------	--	--------------	-----------

Severe IVH

4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	63/345 (18.3%)	64/348 (18.4%)	RR 0.99 (0.73 to 1.36)	2 fewer per 1,000 (から 50 fewer to 66 more)	⊕⊕○○ 低	IMPORTANT
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	----------------	----------------	----------------------------------	--	-----------	-----------

NDI(follow-up)

Certainty assessment							No. 患者		効果		Certainty	重要性
No. 研究	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Permissive Hypercapnea	Normo capnea	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	118/227 (52.0%)	123/238 (51.7%)	RR 1.01 (0.85 to 1.20)	5 more per 1,000 (から 78 fewer to 103 more)	⊕⊕○○ 低	IMPORTANT
NEC												
4	ランダム化試験	深刻 ^e	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	32/345 (9.3%)	19/348 (5.5%)	RR 1.69 (0.98 to 2.91)	38 more per 1,000 (から 1 fewer to 104 more)	⊕⊕○○ 低	IMPORTANT
PVL												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	29/312 (9.3%)	24/316 (7.6%)	RR 1.22 (0.73 to 2.06)	17 more per 1,000 (から 21 fewer to 81 more)	⊕⊕⊕○ 中	IMPORTANT
Death/BPD												
3	ランダム化試験	深刻	深刻	深刻でない	深刻	なし	155/321 (48.3%)	148/323 (45.8%)	RR 1.05 (0.90 to 1.23)	23 more per 1,000 (から 46 fewer to 105 more)	⊕○○○ 非常に低	

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. Sample size is not enough to big
- b. 4 some concerns. It may be influenced of BPD(outcome) because of outcome assessors known the investigation.
- c. Confidence Interval is too wide
- d. Missing outcome is too big
- e. one study was terminated because of dexamethasone group was high rate NEC

今回の推奨 再掲

人工呼吸管理中の早産児において、高二酸化炭素血症を目標とした呼吸管理を行わないことを提案する。

(弱い推奨, 非常に低い CoE)

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

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

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

推奨へと至った考え方

高二酸化炭素血症をターゲットとした呼吸器戦略は死亡、慢性肺疾患のリスクを低下させる効果について、5%の有意水準での有意差は示されなかった。同時に有害事象（IVH,PVL,NDI, NEC）に関して有意な増加は認められなかった。しかしながら、壊死性腸炎（NEC）に関しては、デキサメサゾン投与群に有意に NEC が多く、研究が途中中断した Carlo2009 の研究を除いた解析では NEC が有意に増加するという結果になり、リスクが上がることを否定できない結果となった。

全てのアウトカムにおいて、Target CO₂ に関しては5つの研究でバラつきがあったこと、サンプルサイズが OIS に満たなかったこと、95%信頼区間が広いことより GRADE 評価では全てのアウトカムでエビデンスの確実性は low-very low となった。

今回は、高二酸化炭素血症をターゲットとした呼吸器戦略を行った研究を対象にしており、重症肺障害児におけるやむを得ない高二酸化炭素血症を許容できるかのエビデンスは乏しい。

以上より上記推奨案を挙げる。

Knowledge gap

- 4研究とも比較的古いものであった。現在は非侵襲的同調式陽圧呼吸器の発展などもあり、非挿管での管理が増えてきている。そのため人工呼吸管理中の児の重症度が上がっている可能性もある。現在における人工呼吸管理中の児での安全性を示す必要がある。
- Target CO₂ が 45-55mmHg の研究は実際の CO₂ 値が normocapnia と変わらないものもあった。現在 PCO₂ 60mmHg 以上を target とした permissive hypercapnia の進行中の RCT がある。(HYFIVE; NCT02799875) 今後も 55mmHg 以上の設定をした良いデザインの研究が必要である。
- Target CO₂ の安全でかつ、有効な閾値や期間はわかっていない。安全な CO₂ レベルと可能な期間を示す必要がある。

参考文献リスト:

1. Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2001(2):CD002061.
2. Ma J, Ye H. Effects of permissive hypercapnia on pulmonary and neurodevelopmental sequelae in extremely low birth weight infants: a meta-analysis. Springerplus. 2016;5(1):764.

3. Hagen EW, Sadek-Badawi M, Carlton DP, Palta M. Permissive hypercapnia and risk for brain injury and developmental impairment. *Pediatrics*. 2008;122(3):e583-9.
4. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, et al. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(7):534-43.
5. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birthweight infants randomised to different PCO₂ targets: the PHELBI follow-up study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(5):F376-F82.
6. Carlo WA, Stark AR, Wright LL, Tyson JE, Papile LA, Shankaran S, et al. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr*. 2002;141(3):370-4.