

第 3 章

**一般管理・薬物療法・予防**

General and medical management

**● 推 奨**

低出生体重児の慢性肺疾患の予防および予後改善のためには、より制限的な水分管理が奨められる。

**根拠の確かさ B****● 背 景**

水分管理は集中治療において最も重要なポイントの一つである。特に低出生体重児においては、慢性肺疾患 (CLD)、動脈管開存症 (PDA)、脳室内出血 (IVH)、壊死性腸炎 (NEC) などの発症率や重症度、ひいては死亡率、神経学的予後に影響を与え得る。しかしながら、一口に水分管理といっても、児の未熟さの程度や観察期間、影響する疾患など背景となる因子が多く、CLDに限っての水分管理について科学的根拠を示す研究は意外に少ない。ただし、根拠が少ないながらも、従来わが国で行われてきた、やや制限的な管理のほうがよいことは間違いないであろう。また、早期のナトリウム制限やアルブミン投与に関しては、示された研究からは、奨められる根拠がない。

**● 科学的根拠****● 科学的根拠の詳細****1. 早産児の死亡率や罹患率を減少させるための水分管理<sup>1)</sup>**

5件のランダム化比較試験 (RCT) のメタ解析により検討された。より制限的に水分管理された早産児では、PDA、NECの発生率が、標準的に水分管理された早産児よりも有意に減少し、予防効果が認められた。死亡率、CLDならびにIVHの発生率に対

表 各研究における水分管理のプロトコール

	Restricted Group	Liberal Group
Bell 1990	生下時体重と生後日数に応じた総水分量（経口＋非経口）の上限を決め、光線療法の際には10mL/kg/日を増加した。平均1日水分量は122mL/kg/日だった。	生下時体重と生後日数に応じた総水分量（経口＋非経口）の下限を決め、光線療法の際には10mL/kg/日を増加した。平均1日水分量は169mL/kg/日だった。
Kavvadia 2000	Liberal Groupより20～40mL/kg/日制限した。全体として、Liberal Groupより11%少ない水分管理を受けた。	
Lorenz 1982	3～5%、最大15%の1日当たりの体重減少を許容し、65～70mL/kg/日で開始し、生後5日までに80mL/kg/日まで増やした。実際の体重減少は12.9%であった。	1～2%、最大10%の1日当たりの体重減少を許容し、80mL/kg/日で開始し、生後5日までに140mL/kg/日まで増やした。実際の体重減少は8.8%であった。
Tammela 1992	総水分量を生後1日目50mL/kg/日、2日目60mL/kg/日、3日目70mL/kg/日、4日目80mL/kg/日、5日目90mL/kg/日、6日目100mL/kg/日、7日目120mL/kg/日、その後は150mL/kg/日とした。	総水分量を生後1日目80mL/kg/日、2日目100mL/kg/日、3日目120mL/kg/日、4～7日目150mL/kg/日、その後は200mL/kg/日とした。
von Stockhausen 1980	生後3日までの3日間、60mL/kg/日とした。	生後3日までの3日間、150mL/kg/日とした。

する有意な効果は見られなかったが、予防効果を示す傾向は見られた。

制限的水分管理群で、生後の体重減少度が有意に高かったが、脱水症の発生リスクに影響はなく、注意深く管理すれば重篤な副作用（脱水症）を起こすことなく予防効果が得られることが示唆されている。しかし制限的水分管理の詳細はそれぞれの研究で異なり、その安全性の確認のためのさらなる研究・検討が必要と思われる。

#### 【注 釈】

水分管理のプロトコールは各研究でさまざまである。表に詳細をまとめた。

## 2. 生後早期のナトリウム (Na) 制限の効果

1件のRCTにより検討された<sup>2)</sup>。超低出生体重・早産児への生後早期のNa制限（すなわち、生後5日までNa補充を行わない。対して、Na維持群は生後2日目より5日目まで3～4 mEq/kg/日のNa投与を行う）には高Na血症の発生や過剰な輸液を予防する効果が認められた。低Na血症の発生が一部で見られたが、おおむね正常Na血清濃度を維持し、尿異常、腎不全は観察されなかった。

死亡率に効果はなかったが、CLDのリスク減少効果は認められた。しかし、Na制限群では有意に輸液量も少なく、Na制限の効果なのか、結果的な輸液量制限の効果なのか、その両方の効果なのかは不明である。その他のアウトカムにおける予防効果の検討はなされていない。

呼吸管理下にある早産児に対する研究を検討した別の報告<sup>3)</sup>でも、生後早期よりNa投与を開始した早期群より、6%の体重減少が生じるまで待った待機群のほうが、呼吸管理から離脱できる時間が有意に短かった。この研究では、両群での全輸液量の有意な差はなかった。またこの研究では両群において、死亡率、PDA、NEC、IVHの発生率に差がなかった。

## 3. アルブミン輸液の効果

### 1) 循環不全状態にある早産児への治療投与<sup>4)</sup>

2件の研究が検索された。ドーパミン投与との比較により、死亡率、IVH、神経発達障害やその他のアウトカムの発生リスク（予防効果）に有意な差は認められなかった。サブグループ分析で、2～4度の脳室周囲／脳室内出血の発生リスクにわずかな有意差があり、アルブミン投与群で多かった。どちらの治療も、左心室からの心拍出量を増やしたが（有意差はない）、脳血流への効果はなかった。低血圧の補正には有意にドーパミンのほうが効果があったが、治療の対象になった患児の半分ほどが治療（介入）前に循環量補正（輸液）を受けており、どちらの治療を先にすべきかの解答は得られていない。

### 2) 低アルブミン血症にある早産児への治療投与<sup>5)</sup>

呼吸管理下の早産児に対する2件の研究が検索され、そのうち

1件のみが臨床的に意味のあるアウトカム（死亡率，呼吸管理の遅延など）との関連を報告していた。低アルブミン血症の早産児にアルブミン輸液をルチーンに行うことが死亡率やその他の疾患の罹患率を減少させるという科学的根拠は不十分であった。重篤な副作用と関連しているという根拠もない。

### 科学的根拠のまとめ

早産児への水分管理において、重篤な脱水症や循環不全を起こさないよう注意深く監視すれば、（できるだけ）水分投与を制限するほうが、一定の疾患の発生に対して予防効果があるとの根拠が示されたといえる。死亡率、CLDに対しては予防効果がある傾向が認められるものの不十分であり、さらなる研究、検討が必要である。また水分管理の詳細も安全性を確認しながら確立していく必要がある。

生後早期のNa制限に関しては、その予防効果の科学的根拠は十分といえないが、（特にCLDに対する）単独効果、輸液制限との相乗効果についてさらなる研究を進める価値はあると思われる。

アルブミン輸液の治療効果に関しては、科学的根拠は不十分である。

### 解説

低出生体重児の水分管理に関するプロトコール作成自体が複雑なため、明確に示される科学的根拠は少ないが、CLDの予防や予後改善には制限的な管理が奨められる。早期のNa制限やアルブミン投与は、研究も少なく根拠も乏しく、奨められない。

### 参考文献

- 1) Bell, EF. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2008 ;(1): CD000503.
- 2) Costarino, AT. et al. J. Pediatr. 120(1), 1992. 99-106.
- 3) Hartnoll, G. et al. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 82(1), 2000. F19-23.
- 4) Osborn, DA. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2001 ;(2): CD002056.
- 5) Jardine, LA. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2004 ;(3): CD004208.

### ● 推 奨

現時点で慢性肺疾患を予防あるいは軽症化することを目的として特別な栄養管理法をルチーンに行うことは奨められない。

根拠の確かさ **B**

### ● 背 景

肺の発達や成熟には栄養が重要な役割の一つを担っている。極低出生体重児では、出生時の栄養の備蓄が乏しく、さらに出生後より子宮内と同程度の栄養素が供給されることはまれであり、このような栄養学的な背景は、極低出生体重児の慢性肺疾患 (CLD) が進行していくリスクにつながる。したがって、出生後の栄養管理によってCLDの進行の予防や軽症化が期待される。これを受けて、単一の栄養素やエネルギー摂取量増加による効果などが試みられてきている。なお、これまでの検討は、現在、極低出生体重児の栄養管理法の主流になりつつある early aggressive nutritionが導入される以前のものである。

### ● 科学的根拠

#### ● 科学的根拠の詳細

##### 1. 長鎖不飽和脂肪酸補充療法<sup>1)</sup>

10件のランダム化比較試験 (RCT) のメタ解析により検討された。壊死性腸炎 (NEC)、敗血症、CLD、脳室内出血 (IVH) の発生率に対する有意な予防効果は認められなかった。修正月数12ヵ月時と18ヵ月時に測定された精神神経発達への効果は、測定

に使用された調査票のバージョンによって方向性の違う結果が出ており、バイアスの影響を受けている可能性がある。

バージョン別のサブグループ分析で、サンプルサイズの大きいほうでの結果では、精神発達尺度で介入群のほうが有意に高かったが、長鎖不飽和脂肪酸の精神発達に対する効果を見極めるにはさらなる研究が必要である。

## 2. 生後早期の脂肪投与開始の効果<sup>2)</sup>

5件のRCTのメタ解析により検討された。早期（生後5日内）に脂肪投与を開始することの臨床的アウトカムに対する影響は、効果（児の成長の促進、CLDおよび死亡率の減少など）・副作用（重篤な黄疸の発生など）ともに統計学的に有意には認められなかった。

## 3. CLDを合併している（合併しかかっている）児への栄養管理

### 1) エネルギー摂取量の増加効果<sup>3)</sup>

直接の効果を調査している研究は現時点ではなく、CLDを合併している早産児において、エネルギー摂取の増加が有効であるとする科学的根拠はない。

### 2) 高イノシトール・高カロリー人工栄養の効果<sup>4)</sup>

CLDと眼疾患に罹患するリスクのある早産児に対するRCTで、高カロリー、高イノシトールを含む人工栄養群（介入群）と標準人工栄養群、母乳群で比較した結果、介入群で有意に血中イノシトール濃度が高くなり、重度（stage 2以上）の未熟（児）網膜症（ROP）の発生率が低かった。また介入群で有意に体重の増加量が多く、入院期間が短かったが、NECの発生率、死亡率には有意差がなかった。

## ● 科学的根拠のまとめ

早産児への栄養管理について現時点では、予防的にも治療的にも、特定の栄養素を与えることが、ある効果（あるいは副作用）をもたらすという科学的根拠は不十分である。

長鎖不飽和脂肪酸補充の精神発達に対する効果、イノシトール補充のROPに対する予防効果については、不確実ながら効果の傾向はいくつかの研究で確認されており、より詳細なデザインによる研究によって検討していく価値はある。

## 解説

単一の栄養素によってCLDの予防や軽症化が得られるという根拠は希薄であり、このような目的での単一の栄養素の添加は奨められない。すでに述べたように、いずれのRCTも early aggressive nutrition導入以前に行われたものである。今後early aggressive nutritionがCLDの予防や軽症化どのような効果をもたらすのかについてRCTによる検討が必要である。

## 参考文献

- 1) Smithers, LG. et al. Am. J. Clin. Nutr. 87(4), 2008, 912-20.
- 2) Simmer, K. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2005 ;(2): CD005256.
- 3) Lai, NM. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2006 ; 3 : CD005093.
- 4) Friedman, CA. et al. Am. J. Perinatology. 13, 1996, 55-6.

## Prevention and management of infection

## ● 推 奨

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。

根拠の確かさ B

NICU退院後、RSウイルス感染症重症化予防として、適応を満たしている早産児や慢性肺疾患罹患児にパリビズマブを投与することは奨められる。

根拠の確かさ B

## ● 背 景

慢性肺疾患（CLD）の病態に感染症、特に肺炎が関与していることは疑いがない。炎症や呼吸器条件の悪化はCLDの増悪因子と考えられ、CLD罹患児に、肺炎などの感染症が起こらないように管理することは重要である。しかし、低出生体重児における感染症予防は、古くから種々の方法が検討されてきたが、有意に効果のあるものは見つからなかった。

感染症予防には2種類の方法が考えられる。免疫強化と抗菌薬による予防である。免疫強化としては、早産児が低ガンマグロブリン血症を示すことから、ガンマグロブリン補充が検討されてきた。抗菌薬による感染症予防は、より直接的な方法であるが、実際に効果のある方法として行うのは容易ではない。抗菌薬投与中は、確かに菌量は減少しても、中止・中断によって、菌はまた増殖を始める。さらに抗菌薬の使用により、微生物は耐性を持つようになる。NICUにおける早産児の感染症、特に肺炎は気道に定着した菌によって起こる。気道に定着する菌は、日本では黄色ブドウ球菌、特にMRSAが多かった。したがって、バンコマイシン

による予防の意義を検討することは有用である。また最近、特に *Ureaplasma urealyticum* が CLD とかかわっているのではないかと報告がいくつかある。*U. urealyticum* に対しては、 $\beta$ -ラクタム薬が無効なので、その治療にはマクロライド系などの抗菌薬が必要となる。

このように、低出生体重児における感染症の予防法の確立が難しい状況の中で、NICUを退院した早産児についてはあるが、RSウイルス感染症の重症化予防にヒト化モノクローナル抗体パリビズマブ (Palivizumab) が日本でも2002年のシーズンから臨床使用されるようになった。パリビズマブの臨床使用の導入にあたっては、多国籍多施設でのランダム化比較試験 (RCT) が行われ、その有効性が十分に期待されて使用が始まった。今後、早産児やCLD罹患児において、ターゲットとなる微生物の種類を絞ったこのような感染症予防法が取り入れられていく可能性はあると思われる。

## 科学的根拠

### 科学的根拠の詳細

#### 1. RSウイルス感染に対するパリビズマブ (シナジス®) の予防的投与の効果<sup>1)</sup>

2件のRCTにより検討された。使用適用対象であるCLDに罹患している2歳以下の小児、生後6ヵ月以下の早産児、先天性心疾患のある2歳以下の小児の、RSウイルス感染による入院を有意に減少させる効果が見られた。サブグループ分析では、生後6ヵ月以下の早産児 (未熟児) に対する予防効果が最も大きかった。

3件のレビュー文献と18の原著論文による経済効果の検討では、パリビズマブ使用にかかるコストは、入院率を減らすことにより節約できるコストより多く、すべての小児にパリビズマブを使用すれば、費用対効果が出る可能性は低い。したがって、経済的観点からはある限られたハイリスク児に適用を絞るのが現時点では妥当であるとしている。

## 2. 低出生体重児への経静脈的免疫グロブリン投与の予防的効果<sup>2)</sup>

1件のRCT (n=2,416)により検討された。出生時体重501～1,500gの低出生体重児への予防的免疫グロブリン投与による院内感染の有意な予防効果は認められなかった。呼吸窮迫症候群(RDS)、CLD、脳室内出血 (IVH)、壊死性腸炎 (NEC) の罹患率、入院期間、死亡率にも有意な効果は見られなかった。

## 3. 低体重・非経口栄養児へのバンコマイシン投与の予防的効果<sup>3)</sup>

1件のRCT (n=38)により検討された。出生時体重500～1,499gの低出生体重児への予防的バンコマイシン投与により、コアグラゼ陰性ブドウ球菌による血液感染、入院日数においては有意に予防効果が認められたが、真菌、グラム陰性桿菌による血液感染、症候性敗血症の罹患率においては両群に有意な差は見られなかった。

## 4. 呼吸管理下にある早産児へのエリスロマイシン投与の予防的・治療的効果<sup>4)</sup>

2件のRCTにより検討された。*U. urealyticum*感染のリスクがある呼吸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、CLD罹患率や死亡率に対して有意な効果を示さなかった。7～10日間のエリスロマイシン投与の副作用は報告されていない。

### ● 科学的根拠のまとめ

低出生体重児の感染症対策について現時点では、抗生物質や免疫抗体製剤の予防的・治療的効果に関する科学的根拠は不十分である。

ある研究が、バンコマイシン投与がコアグラゼ陰性ブドウ球菌による血液感染を予防するとの根拠を示しているが、臨床的意義が限定されている。抗生物質使用については、耐性菌出現の問題もあり、予防的かつルチーン的使用は厳密に検討されるべき

である。

抗RSウイルス抗体については、その適用対象であるハイリスク児に対しての効果は臨床的には示されたといえる。

## 解説

NICU入院中の低出生体重児の感染症予防薬物療法には効果のあるものがない。したがって、感染症が疑われた時点での早期治療が必要な対策といえる。そのためには、気道定着菌のモニタリングは推奨されるであろう。また、退院後の早産児、CLD罹患児においても、感染予防は重要である。退院後の感染症の主な病原体として、RSウイルスが挙げられる。RSウイルス感染症の重症化を予防するパリビズマブは臨床使用で有意な効果を認めており、適応症例にはその投与が推奨される。ただし、その費用対効果は今後も検討が必要であり、現時点では、投与対象を適応症例に限るのが妥当である。

## 参考文献

- 1) Wang, D. et al. Health Technol. Assess. 12(36), 2008, iii, ix-x, 1-86.
- 2) Fanaroff, AA. et al. N. Engl. J. Med. 330(16), 1994, 1107-13.
- 3) JohnBaier, R. et al. Pediatr. Infect. Dis. J. 17(3), 1998, 179-83.
- 4) Mabanta, CG. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2003;(4): CD003744.

## Pulmonary hypertension

## ● 推 奨

低出生体重児において、慢性肺疾患に関連した肺高血圧症は、チアノーゼ、心音（Ⅱ音）の亢進、肝腫大、浮腫、腹水などの理学的所見、血液検査、胸部X線検査、心臓超音波検査などを指標として、総合的に診断および重症度の評価を行うことが奨められる。

根拠の確かさ C

低出生体重児において、慢性肺疾患に関連した肺高血圧症の予防や治療を目的として酸素や血管拡張薬をルチーンに投与することは奨められない。

根拠の確かさ C

## ● 背 景

肺高血圧症とは、肺動脈圧の上昇を認める病態である<sup>1)</sup>。低出生体重児の慢性肺疾患（CLD）においても呼吸障害に続発して肺高血圧症を併発し、治療に苦慮する場合がある<sup>2)</sup>。肺高血圧を合併したCLD罹患児では、人工呼吸管理や酸素療法の中止が困難となる場合や、気道感染症を契機に肺高血圧が増悪して呼吸循環不全を繰り返す場合がある。

## ● 科学的根拠

CLDの際の肺高血圧症の評価法と管理に関しては、質の高い研究は見つからなかった。

### 1. 肺高血圧症の評価

CLDに罹患した低出生体重児において、重度の低酸素血症、啼泣・体動・医療処置時に増強するチアノーゼ発作、心音(Ⅱ音)の亢進、肝腫大、浮腫、腹水などの症状を認めた場合、肺高血圧症の合併を鑑別する必要がある。

しかし現状では、新生児の肺高血圧に関して、質の高い科学的根拠がある診断法や重症度の評価法はない。その上で、日本循環器学会の肺高血圧症治療ガイドライン、少数例のCLDに合併した肺高血圧症の治療報告をもとに推奨を考案した。

肺高血圧の評価法としては心臓カテーテル検査による観血的な評価法が最も正確であるが<sup>1)</sup>、侵襲の大きな検査であり、低出生体重児では施行困難である。また、肺病変の合併が背景にあることが小児期・成人期の肺高血圧症との大きな差異である<sup>3, 4)</sup>。

血液検査(動脈血ガス分析における低酸素血症、高二酸化炭素血症、低酸素血症に伴う多血症、うっ血肝に伴う肝機能異常、心負荷に伴うナトリウム利尿ペプチドの上昇、腎機能障害に伴うクレアチニン、尿酸値、尿素窒素などの上昇)、心電図検査(右室肥大所見)、胸部X線検査(右心房および右心室の拡張に伴う心拡大、肺血管床の変化)、心臓超音波検査(肺高血圧症に併発した心ポンプ異常)などで総合的に診断、重症度評価を実施することが望ましい。

心電図や胸部X線検査は簡便な検査であり、重症の肺高血圧症では有用であるが、中等症以下では異常所見を検出しづらい。また心電図や胸部X線検査は短期間の肺高血圧の変化には反応しにくく、新生児期の有用性は大きくない。

心臓超音波検査による肺高血圧の評価は、非侵襲性に繰り返し施行可能であり、新生児期において有用な検査法と考える<sup>3, 4)</sup>。Bモード断層法では右心室の形態変化を観察する。肺高血圧症では右心室・右心房の拡張、右室壁の肥厚、心室中隔の左室側への偏位が認められる。左室短軸像を描出し、収縮末期における心室中隔に併行する左室内径(L)と心室中隔に直行する内径(S)

を測定し、その比LV (S/L) を測定する<sup>4)</sup>。拡張能に乏しい早産児では右心室の拡大から左心室が圧排され、左心室の拡張障害を来す可能性がある。これは低心拍出量状態を示唆する所見であり、肺高血圧症の有用性の高い診断所見の一つと考える。

心エコー・ドブラ法を用いた肺動脈圧の推定にはいくつかの方法があるが、三尖弁逆流 (TR) がある場合には、簡易ベルヌーイ式を用いてTRの逆流速度 (V) から肺動脈圧、右心室圧を推定できるため、有用性の高い診断・評価法と考える。  $4V^2$  から右室-右室圧較差を算出し、5~10mmHgの推定右房圧を加えると推定収縮期右室圧を算出できる。肺動脈狭窄のない症例では収縮期右室圧は収縮期肺動脈圧と等しいはずであり、推定肺動脈圧を求めることができる。

右心室の大きさを評価する指標としては、四腔断面像における三尖弁輪径/僧帽弁輪径 (T/M)、左室流出路長軸における大動脈弁輪径/右室流出路長軸における肺動脈弁輪径 (P/A) がある。Mモード検査で拡張末期と収縮末期の右室前壁の厚さRVaw (d), RVaw (s) を計測・評価する方法もある。

右室流出路の血流のejection time (ET), pre-ejection time (PEP), acceleration time (AT) を測定して、右室収縮時間 (RSTI: PEP/ET), AT/ET比を求めることで肺高血圧を評価し得る<sup>1)</sup>。

これらの成人循環器領域で有用とされる、肺高血圧の心臓超音波検査における評価項目は、単独では正常例とのオーバーラップもあり、中等症・軽症の肺高血圧症の診断は難しい。質の高い科学的根拠はないが、肺高血圧を反映する複数の検査項目を組み合わせ、CLDに合併した肺高血圧症を総合的に評価する方法も報告されており<sup>3, 4)</sup>、有用性についての検証が今後期待される。

## 2. 肺高血圧症の予防法と治療法

CLDにおける肺高血圧症について、質の高い根拠がある治療法はない。慎重な治療方針の決定が求められる。

CLDに関連した肺高血圧症の予防や治療には、呼吸管理と循環管理の双方を検討する必要がある。CLDの増悪予防のために

高二酸化炭素血症や低酸素血症を許容する呼吸管理が有用とされているが、過度の高二酸化炭素血症や低酸素血症は肺高血圧症を増悪させる可能性がある。肺高血圧症を発症・増悪させない程度の高二酸化炭素血症や低酸素血症を再検討することが望ましい。

日本循環器学会の肺高血圧症ガイドラインでは、酸素療法、抗凝固療法、ジゴキシン療法、血管拡張薬療法などが肺高血圧症の治療法として推奨されているが<sup>1)</sup>、CLDに併発した肺高血圧症に効果をもたらすかに関する質の高い科学的根拠はない。

酸素療法は成人の肺高血圧症においても十分な科学的根拠はないが、専門家の意見としては、低酸素性肺血管攣縮による肺高血圧の軽減に行われている<sup>1)</sup>。低出生体重児の肺高血圧症に関しても酸素療法の有効性はあると考えられるが<sup>3, 4)</sup>、未熟（児）網膜症（ROP）や肺への酸素毒性も懸念されるので、慎重な治療適応の決定が必要である。

一酸化窒素吸入療法（iNO）は新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）において、治療効果に関する科学的根拠を有する標準的治療となりつつある<sup>5)</sup>。しかし、CLDに続発する慢性期の肺高血圧症の予防および治療に関する科学的根拠は乏しい。症例報告で効果が述べられているが<sup>6)</sup>、質の高い臨床研究による科学的根拠の確認が望まれる今後である。

近年、さまざまな静注用および内服用の血管拡張薬が開発されている<sup>7)</sup>が、CLDに続発した肺高血圧症に対する科学的根拠は乏しいことを踏まえて治療の適応を検討することが望ましい。エポプロステノールやベラプロストなどのプロスタサイクリン（PGI<sub>2</sub>）製剤は、強力な肺血管拡張作用に加えて、血小板凝集抑制、血管内皮保護、平滑筋細胞増殖抑制などの血管保護作用があり、CLDに関連した肺高血圧症への応用を期待する報告がある<sup>8)</sup>。シルデナフィルは肺血管平滑筋に発現が多いホスホジエステラーゼ5型（PDE-5）の阻害薬であり、新規の経口肺高血圧治療薬として注目されている<sup>7)</sup>。PPHNに対する臨床報告はあるが、ROPへの悪影響が懸念されている<sup>9)</sup>。投与量や投与方法の設定など未確定な現状である。肺動脈性肺高血圧症の発症にエンドセリン受容体が関与している可能性があり、エンドセリンの作用を阻害す

るエンドセリン受容体拮抗薬が肺高血圧症治療薬として期待されている<sup>10)</sup>。CLDに続発する肺高血圧症についても使用経験の報告があり<sup>11)</sup>、今後、治療の功罪についての知見の集積が期待される。

すべての静注用および経口用の血管拡張薬において、体血圧低下は注意すべき重篤な有害事象である。血管拡張治療は肺高血圧症の治療に精通した施設で熟練した医療施設で施行されることが望ましい。

ジゴキシン治療についてもCLDに併発した肺高血圧症に関する有用性の根拠は乏しい。ジゴキシン中毒などに注意しながらの慎重な使用が望まれる。

肺動脈性肺高血圧症患者の肺血管には微小血栓が存在する。病態の形成と進展に肺動脈内の微小血栓が関与している可能性が成人循環器領域では示唆され、抗凝固療法の有効性についての根拠が示されている<sup>1)</sup>。新生児期の肺高血圧症に対する抗凝固療法についての科学的根拠は乏しい現状である。

## 参考文献

- 1) 日本循環器学会学術委員会. 肺高血圧症治療ガイドライン. Japanese Circulation Journal. 65 (Suppl. V), 2001, 1077-118.
- 2) Parker, TA. et al. Semin. Neonatol. 8(1), 2003, 51-61.
- 3) 川滝元良. 日本臨床. 59, 2001, 1099-106.
- 4) 川滝元良. 周産期医学. 32(6), 2002, 799-802.
- 5) Barrington, K.J. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2006 ;(1): CD000509.
- 6) Rosati, E. et al. Eur. J. Pediatr. 166(7), 2007, 737-8.
- 7) 佐地勉. 小児科の新しい流れ. 柳澤正義編. 東京, 先端医療技術研究所, 2005, 233-6.
- 8) Zaidi, AN. et al. Pediatr. Pulmonol. 40(3), 2005, 265-9.
- 9) Baquero, H. et al. Pediatrics. 17(4), 2006, 1077-83.
- 10) Liu, C. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2009 ;(3): CD004434.
- 11) Rugolotto, S. et al. Minerva. Pediatr. 58(5), 2006, 491-4.

**● 推 奨**

慢性肺疾患の予防および治療のためにルチーンに薬剤を投与することは奨められない。

根拠の確かさ **B****● 背 景**

慢性肺疾患（CLD）に対する薬物療法については、人工呼吸器からの早期離脱や入院期間の短縮などを目指した短期的治療と、酸素依存性、気道過敏性や肺高血圧症などの長期的予後の改善を目指した治療、さらにはCLD自体を予防する目的での使用が考えられ、数多くの研究が試みられてきた。特に、ステロイド投与の効果についてはさまざまな投与時期、種類、量、期間での報告がある。しかし、副作用や神経学的予後に悪影響を及ぼす可能性についても認知されるようになっている。一方、利尿薬をはじめとするステロイド以外の薬剤については、十分な議論なく経験的に使用されていることが多い。

**● 科学的根拠****● 科学的根拠の詳細****1. ステロイド****1) 投与時期****①早期（96時間以内）<sup>1)</sup>**

18件のランダム化比較試験（RCT）により検討されたシステマティック・レビューによると、ステロイド投与群では抜管時期の短縮、CLD減少、晩期ステロイド投与回数<sup>2)</sup>の減少を認めた。

ただし、副作用として消化管出血、消化管穿孔、高血糖、高血圧や脳性麻痺といった神経合併症のリスクは増加した。

### ②中期（7～14日）<sup>2)</sup>

5件のRCTにより検討されたシステマティック・レビューでは、ステロイド投与群において死亡率の減少、CLDの減少を認めた。

### ③晩期（3週間以上）<sup>3)</sup>

1件のRCTにより検討されたシステマティック・レビューでは、ステロイド投与群において在宅酸素療法の減少を認めたものの未熟（児）網膜症（ROP）は増加した。長期予後の評価はなく、感染、壊死性腸炎に有意な差は認めなかった。

### ④15日以内：漸減中止（生後早期から12日間）<sup>4)</sup>

1件のRCT（デキサメタゾン 対 プラセボ）が行われたが、副作用が強く、途中でスタディを中止している。CLD発症に有意差は認めなかったが、酸素投与日数の減少は認めた。副作用としては消化管出血の増加、消化管穿孔の増加、収縮期血圧の上昇、脳室周囲白質軟化症の増加、体重増加不良の傾向を認めた。

## 2) 種類

### ①コルチコステロイド 対 プラセボ

27件のRCTにより検討されたシステマティック・レビュー<sup>5)</sup>では、死亡率の有意差はなかった。脳性麻痺の増加は有意であり、運動機能障害も有意であった。

### ②デキサメタゾン 対 プラセボ

生後15日以内にデキサメタゾンを投与された、10件のRCTにより検討されたメタ解析では<sup>6)</sup>、ステロイド投与群でCLDの減少、死亡率の減少を有意に認めた。

また別の1件のRCT<sup>7)</sup>では、ステロイド投与群で早期抜管、酸素投与日数の減少を認めた。死亡率には有意差がなかった。さらに別の1件のRCT<sup>8)</sup>では、脳性麻痺・発達障害のリスクが有意に上昇するとされている。

### ③ハイドロコルチゾン 対 プラセボ

[短期予後]

1件のRCT<sup>9)</sup>では、母体にステロイドが投与されていない場

合はCLDの減少を認めた。死亡率、消化管穿孔では統計学的な有意差を認めなかった。また別の1件のRCT<sup>10)</sup>では、消化管穿孔といった副作用が強いため、途中で研究中止となっていた。この検討ではCLDの発症に有意差はなかったものの、サブグループ解析で絨毛膜羊膜炎があった場合はCLDの発症に両群で有意差を認めた。消化管穿孔は、有意差ありとする研究と有意差なしとする研究とに分かれた。

[長期予後]

1件のRCT<sup>11)</sup>では長期予後に有意差を認めなかった。

### 3) 投与量（デキサメタゾン）

6件のRCTにより検討されたメタ解析<sup>12)</sup>では、高用量、低用量にて比較したものの死亡率、神経学的予後は変わらなかった。副作用も変わらなかった。

## 2. 利尿薬

### 1) ループ利尿薬<sup>13)</sup>

1件のRCTにより検討されたシステマティック・レビューでは、肺機能は改善させたが、長期予後の比較はない。ルーチンの投与を奨める根拠は認めない。

### 2) 遠位尿細管作動薬<sup>14)</sup>

6件のRCTにより検討されたシステマティック・レビューでは、投与群において挿管期間の短縮を認めたが、長期投与の評価はない。副作用はないものの、強いエビデンスとはなりにくい。

## 3. ビタミンA<sup>15)</sup>

8件のRCTにより検討されたシステマティック・レビューでは、投与群において死亡率の低下、CLDの減少、ROPの改善を認めた。長期予後の検討が必要と考えられる。副作用には有意な差を認めなかった。

## 4. ビタミンE<sup>16)</sup>

26件のRCTにより検討されたシステマティック・レビューでは、死亡率には差は認めなかった。投与群において脳室内出血

(IVH) の減少, 全盲の減少は認められたものの, 敗血症の割合は増加した。ただし, 静脈投与や高用量では逆にIVHの発症を増加させる。

## 5. セレン (selenium)<sup>17)</sup>

3件のRCTにより検討されたシステマティック・レビューでは, 投与群において敗血症の割合の減少, CLDの減少, ROPの減少を認めた。死亡率に有意差はなかった。もともとセレンが低い地域でのスタディであり, 症例の積み重ねが必要である。

## 6. スーパーオキシドジスムターゼ (superoxide dismutase)<sup>18)</sup>

1件のRCTにより検討されたシステマティック・レビューでは, 効果, 副作用ともに有意な差を認めなかった。

## 7. システイン (cystein), N-アセチルシステイン (N-acetylcysteine)<sup>19)</sup>

1件のRCTにより検討されたシステマティック・レビューでは, 効果, 副作用ともに有意な差を認めなかった。

## 8. クロモグリク酸 (Cromolyn sodium)<sup>20)</sup>

2件のRCTにより検討され, どちらの研究においても, 効果, 副作用ともに有意な差を認めなかった。

## 9. サイロキシン<sup>21)</sup>

1件のRCTでは, 効果, 副作用ともに有意な差を認めなかった。

## 10. エリスロポエチン<sup>22)</sup>

1件のRCTでは, 効果, 副作用ともに有意な差を認めなかったが, 酸素投与日数を減少させる傾向は認めた。

## 11. 気管拡張薬<sup>23)</sup>

1件のRCTにより検討されたシステマティック・レビューで

は、効果、副作用ともに有意な差を認めなかった。

## 12. 筋弛緩薬<sup>24)</sup>

6件のRCTにより検討されたシステマティック・レビューでは、発症したIVHのグレードに有意差を認めたものの、CLD発症には有意差を認めなかった。副作用にも有意な差を認めなかった。

### ● 科学的根拠のまとめ

デキサメタゾンの投与によりCLDが減少するということには十分な科学的根拠がある。しかし、その長期予後を悪化させることもわかっており、投与方法、投与量といったことに注意が向けられている。ハイドロコルチゾン、ベタメタゾンによる効果判定のために症例の蓄積を待ちたい。

利尿薬に関しては、肺機能を改善する可能性はあるもののルチーンで投与するまでの有意な科学的根拠は見出せなかった。

ビタミンAに関しては、CLD発症の減少を認めたが、長期予後の検討を待ちたい。

セレンに関しては、CLD発症の減少を認めたが、限定した地域でのRCTであり、症例の蓄積を待ちたい。

ビタミンEスーパーオキシドジスムターゼ、システイン、N-アセチルシステイン、グロモグリク酸、サイロキシン、エリスロポエチン、気管支拡張薬、筋弛緩薬に関しては、CLD発症に関して有意な科学的根拠は見出せなかった。

### ● 解説

ステロイド投与については、消化管穿孔といった重篤な副作用や脳性麻痺や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いえない。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。また、利尿薬をはじめとする他の薬物治療については使用を奨めるだけの十分な科学的根拠はない。

## 参考文献

- 1) Halliday, HL. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2003 ;(1): CD001146.
- 2) Halliday, HL. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2003 ;(1): CD001144.
- 3) Halliday, HL. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2003 ;(1): CD001145.
- 4) Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Pediatrics. 108(3), 2001, 741-8.
- 5) Doyle, L. et al. J. Paediatr. Child Health. 36(2), 2000, 101-7.
- 6) Arias-Camison, JM. et al. Pediatr. Pulmonol. 28(3), 1999, 167-74.
- 7) Doyle, LW. et al. Pediatrics. 117(1), 2006, 75-83.
- 8) Shinwell, ES. et al. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 83(3), 2000, F177-81.
- 9) Bonsante, F. et al. Neonatology. 91(4), 2007, 217-21.
- 10) Watterberg, KL. et al. Pediatrics. 114(6), 2004, 1649-57.
- 11) Watterberg, KL. et al. Pediatrics. 120(1), 2007, 40-8.
- 12) Onland, W. et al. Pediatrics. 122(1), 2008, 92-101.
- 13) Brion, LP. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2002 ;(1): CD001453.
- 14) Brion, LP. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2002 ;(1): CD001817.
- 15) Darlow, BA. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2007 ;(4): CD000501.
- 16) Brion, LP. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2003 ;(4): CD003665.
- 17) Darlow, BA. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2003 ;(4): CD003312.
- 18) Suresh, GK. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2001 ;(1): CD001968.
- 19) Soghier, LM. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2006 ;(4): CD004869.
- 20) Ng, GY. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2001 ;(2): CD003059.
- 21) Smith, LM. et al. J. Perinatol. 20(7), 2000, 427-31.
- 22) Griffiths, G. et al. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 76(3), 1997, F190-2.
- 23) Ng, GY. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2001 ;(3): CD003214.
- 24) Cools, F. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2005 ;(2): CD002773.

## ● 推 奨

低出生体重児の慢性肺疾患の治療において、現時点ではルチーンに吸入薬を投与することは奨められない。

根拠の確かさ **B**

## ● 背 景

慢性肺疾患（CLD）児の吸入療法としては、ステロイド、気管支拡張薬、利尿薬がある。吸入治療薬は、全身投与に比較して副作用が少なく、肺局所への効果が期待される。特にステロイド吸入は、子宮内感染がありCLDを発症するリスクが高い低出生体重児の気道・肺胞での炎症を抑えることでCLD発症予防が期待される。

## ● 科学的根拠

### ● 科学的根拠の詳細

#### 1. ステロイド

##### 1) 吸入 対 全身投与

5件のランダム化比較試験（RCT）により検討されたシステマティック・レビュー<sup>1)</sup>で、人工呼吸器装着中の児を対象とした3件のRCTでは、効果、副作用ともに有意な差を認めなかった。さらに、生後3日以内と15日以降でも分類し、学童期における神経学的予後を評価した別の1件のRCT<sup>2)</sup>では、両群とも吸入ステロイドと全身ステロイド投与との間に有意差はなかった。

##### 2) 吸入 対 プラセボ

人工呼吸器装着中の児における7件のRCTを検討したシステ

マティック・レビュー<sup>3)</sup>では、効果、副作用ともに有意な差を認めなかった。一方、生後1週間以上の人工呼吸器の装着、あるいは生後2週間以上酸素投与を必要とした児における7件のRCTにて検討されたシステマティック・レビュー<sup>4)</sup>では、吸入ステロイドの使用により抜管の成功率が有意に上昇し、敗血症の罹患などには差を認めなかった。

### 3) デキサメタゾン 対 ベクロメタゾン

人工呼吸器装着中の児における1件のRCT<sup>5)</sup>では、デキサメタゾンは肺機能改善ならびに早期抜管に有効であったが、少量のベクロメタゾン投与は効果がなかった。

## 2. 利尿薬

### 1) 吸入 対 全身投与

人工呼吸器装着中の児について検討した19名のクロスオーバー・スタディ<sup>6)</sup>では、1mg/kgの吸入フロセミド投与後、1回換気量とコンプライアンスが有意に改善した。

### 2) 吸入 対 プラセボ

1mg/kgの利尿薬とプラセボの吸入とを比較したクロスオーバー・スタディ<sup>7)</sup>では、効果、副作用に有意な差を認めなかった(ただし、9名と少数の研究である)。

### 3) 1mg/kg吸入 対 2mg/kg吸入

用量の差を検討した1件のRCT<sup>8)</sup>では、両群とも吸入4時間後をピークとした尿量とコンプライアンスの上昇を認めた。2mg/kgの群のほうがより効果が認められたが、それ以外の肺機能検査などでは有意な差を認めなかった。

## 3. 気管支拡張薬

### 吸入 VS プラセボ

1件のRCT<sup>9)</sup>では効果、副作用ともに有意な差を認めなかった。

## 科学的根拠のまとめ

吸入薬が全身投与薬に比べて効果的であるといったことや、副

作用の軽減が認められるという科学的根拠は不十分である。プラセボに比べて吸入ステロイド薬では抜管成功率の上昇が認められること以外、明らかに有意な科学的根拠はなかった。

## 解説

気管支拡張薬、利尿薬の吸入によるCLD発症予防または治療効果に関しては、現時点では科学的根拠は不十分ではあり、ルチーンに投与することは推奨できない。ステロイド吸入に関しては、現時点では推奨できないが、今後さらなる検討でその効果が証明される可能性は残されている。現在日本でもフルチカゾン吸入療法の多施設RCTが進行中である。

## 参考文献

- 1) Shah, SS. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2007 ;(4): CD002057.
- 2) Wilson, TT. Pediatrics. 117(6), 2006, 2196-205.
- 3) Shah, V. Cochrane Database Syst. Rev. 2007 ;(4): CD001969.
- 4) Lister, P. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2000 ;(3): CD002311.
- 5) Rozycki, HJ. et al. Pediatr. Pulmonol. 35(5), 2003, 375-83.
- 6) Prabhu, VG. et al. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 77(1), 1997, F32-5.
- 7) Kugelman, A. Pediatrics. 99(1), 1997, 71-5.
- 8) Prabh, VG. et al. J. Perinatol. 18(5), 1998, 357-60.
- 9) Denjean, A. et al. Eur. J. Pediatr. 157(11), 1998, 926-31.