

学会などの HP	日本未熟児新生児学会 日本新生児看護学会 日本周産期新生児学会 日本患者会情報センター
周産期関連の ML	新生児医療フォーラム 周産期循環管理研究会 日本小児科医電子メールカンファレンスシステム NICU 家族の ML 日本小児医療施設協議会の看護部長の ML 新生児集中治療認定看護師の ML 助産師会の ML MFICU の ML 日本産婦人科医会 ML
郵送	新生児医療連絡会の会員

これらの詳細な記録は総意形成のまとめと意見公募のまとめとして示した(付属資料 3 および 4)。

6. ガイドラインの現場への応用

今回策定した診療ガイドラインは周産期医療の質と安全性の向上のための戦略研究に向けたガイドラインである。介入施設に関するデータベースの解析により明らかとなった弱点診療分野について専門家がこの診療ガイドラインを用いて30分程度の講義を行い、自施設の改善行動計画の立案・策定の手助けとなる。

7. ガイドラインの改訂予定

周産期医療の質と安全性の向上のための戦略研究に向けたガイドラインであるため、改訂の予定は現在のところない。しかし、大規模な研究が行われ、推奨が変わる可能性が高くなった場合においては改訂を検討する。

8.倫理的配慮

このガイドラインはすべて公開してある二次情報を使用して行ったため、個人情報保護については問題ないとみなされたが、作成方法を含めて、倫理的な側面に関しては細心の注意を払って行った。

付属資料 1. 利益相反に関する宣言

本ガイドライン作成委員全員(前述)において本ガイドラインの結果に影響しうる金銭的・非金銭的な利益はないと宣言した。

付属資料 2. 構造化抄録

1.母体ステロイド投与

Clinical Question.1

英語タイトル

Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth.

著者名

Roberts D, Dalziel S

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD004454.

日本語タイトル

切迫早産の母体に対するの胎児肺成熟目的での出生前ステロイド投与

目的

切迫早産の母体に対するのコルチコステロイドの投与が胎児や新生児の予後の対してどのような影響を及ぼすかについて検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

CENTRAL、MEDLINE、handsearch にて文献を集めた。

対象患者

切迫早産の母体

暴露要因(介入・危険因子)

出生前ステロイド投与(ベタメタゾン、デキサメサゾン、ハイドロコルチゾンの投与)とプラセボ群(あるいは無治療群)と比較した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

Primary outcome

母体の死亡、絨毛膜羊膜炎、敗血症。胎児・新生児の死亡、RDS、中等症・重症のRDS、CLD、脳室内出血、重症脳室内出血、出生体重、長期予後として小児期の死亡、神経発達予後

結果

母体 3885 例、新生児 4269 例を含む 21 編の研究に関して検討した。

1) 出生前ステロイド投与群と非投与群の比較

Primary outcome に関して

母体死亡(RR0.98, 95%CI:0.06-15.50)、絨毛膜羊膜炎(RR0.91, 95%CI:0.70-1.18)、敗血症の有無(RR1.35, 95%CI:0.93-1.95)に関して有意差は認められなかった。出生前ステロイド投与群では胎児・新生児死亡は有意に減少(RR0.77, 95%CI:0.67-0.89)し、これは胎児死亡(RR0.98, 95%CI:0.73-1.30)ではなく、新生児死亡(RR0.69, 95%CI:0.58-0.81)の減少によるものであった。出生前ステロイド投与群ではRDS(RR0.66, 95%CI:0.59-0.73)、中等症から重症のRDS(RR0.55, 95%CI:0.43-0.71)、IVH(RR0.54, 95%CI:0.43-0.69)、重症IVH(RR0.28, 95%CI:0.16-0.50)は有意に減少した。CLD(RR0.86, 95%CI:0.61-1.22)、出生体重(fixed weighted mean difference(FWMD))-17.48g, 95%CI:-62.08-27.13g)に関して有意差は見られなかった。小児期の死亡(RR0.68, 95%CI:0.36-1.27)、神経学的後遺症(RR0.64, 95%CI:0.14-2.98)に関して有意差は見られなかった。

Secondary outcome に関して

1 編の研究(Amorim 1999)で母体ステロイド投与群はコントロール群に比べて耐糖能異常をきたしやすい(RR2.71, 95%CI:1.14-6.46)と報告されているが、この研究では児が娩出されるまで1週間に1度ステロイドの反復投与がなされていた。ステロイド投与群とコントロール群の比較で、母体抗生剤投与(RR1.11, 95%CI:0.74-1.67)、抗生剤投与を必要とする母体発熱(RR0.60, 95%CI:0.15-2.49)、分娩後発熱(RR0.92, 95%CI:0.64-1.33)、母体のICU入院(RR0.74, 95%CI:0.26-2.05)、母体高血圧(RR1.00, 95%CI:0.36-2.76)に有意差は見られなかった。

出生前ステロイド投与群ではNEC(RR0.46, 95%CI:0.29-0.74)、生後48時間以内の感染(RR0.56, 95%CI:0.38-0.85)は減少し、NICU入院中の感染症の疑い(RR0.83, 95%CI:0.66-1.03)も少ない傾向にあった。また出生前ステロイド投与群では人工呼吸器管理/CPAPの必要性(RR0.69, 95%CI:0.53-0.90)、人工呼吸器管理/CPAP期間(FWMD)-3.47日, 95%CI:-5.08~-0.86日)、酸素投与期間(FWMD)-2.86日, 95%CI:-5.51~-0.21日)は有意に減少し、サーファクタント投与も減少する傾向にあった(RR0.72, 95%CI:0.51-1.03)。気胸(RR0.69, 95%CI:0.19-2.47)、Apgar score5 分值<7点(RR0.85, 95%CI:0.70-1.03)、分娩までの期間(FWMD)0.23日, 95%CI:-1.86~2.32日)、SGA(RR0.96, 95%CI:0.63-1.44)、視床下部-下垂体機能不全(cortisol FWMD)3.94, 95%CI:3.12-11.00日)に有意差は見られなかった。出生前ステロイド投与群ではNICU入院率は有意に低下していた(RR0.80, 95%CI:0.65-0.99)。

出生前ステロイド投与群では小児期の神経学的後遺症(RR0.49, 95%CI:0.24-1.00)、CPの発症率(RR0.60, 95%CI:0.34-1.03)は減少していた。小児期の体重(FWMD)0.30kg, 95%CI:-0.39-1.00kg)、身長(FWMD)1.02cm, 95%CI:-0.26-2.29cm)、頭囲(FWMD)0.27cm, 95%CI:-0.08-0.63cm)、呼吸機能(肺活量 FWMD)-1.68%,

95%CI: -5.12-1.75%)、収縮期血圧(FWMD-1.60mmHg, 95%CI-4.06-0.86mmHg)、視覚障害(RR0.55, 95%CI0.24-1.23)、聴覚障害(RR0.64, 95%CI:0.04-9.87)、行動・学習障害(RR0.86, 95%CI:0.35-2.09)、知的障害(RR0.86, 95%CI:0.44-1.69)には有意差を見られなかった。

1 編の研究(Liggins 1972b)で、出生前ステロイド投与群では 30 歳時の 75g 経口糖負荷試験 30 分後のインスリン分泌が増加(FWMD0.16log insulin units, 95%CI0.04-0.28 log insulin units)すると報告されているが、糖尿病発症率に関して有意差はみられなかった。体重、身長、頭囲、収縮期血圧、視床下部-下垂体機能、コレステロール、思春期発来年齢、学業成績、視覚障害、聴覚障害、知的障害に関して有意差は見られなかった。

2) サブグループ解析

・単胎か多胎かによる出生前ステロイド投与群とプラセボ、もしくは非治療群の比較

多胎の母体ステロイド投与群とコントロール群の比較で、CAM(RR0.48, 95%CI0.04-4.49)、胎児死亡(RR0.53, 95%CI:0.20-1.40)、新生児死亡(RR0.79, 95%CI:0.39-0.61)、RDS(RR0.85, 95%CI:0.60-1.20)、IVH(RR0.39, 95%CI:0.07-2.06)、出生体重(FWMD82.36g, 95%CI:-146.23-310.95g)に有意差は見られなかった。リスク比はいずれの解析でも近似しているが、信頼区間が広く対象が少ない。

・ 在胎期間別にみた出生前ステロイド投与群とプラセボ、もしくは非治療群の比較

胎児・新生児死亡は在胎 32 週以下の群(RR0.71, 95%CI:0.57-0.88)、在胎 34 週以下の群(RR0.73, 95%CI:0.61-0.94)、在胎 36 週以下の群(RR0.75, 95%CI:0.61-0.94)で有意に減少していたが、在胎 28 週以下(RR0.81, 95%CI:0.65-1.01)、在胎 30 週以下(RR0.86, 95%CI:0.70-1.05)、在胎 34 週以上(RR1.13, 95%CI:0.66-1.96)では有意な減少は見られなかった。在胎 36 週以上の群では胎児・新生児死亡は増加する傾向にあった(RR3.25, 95%CI:0.99-10.66)。

新生児死亡は在胎 32 週以下の群(RR0.59, 95%CI:0.43-0.80)、在胎 34 週以下の群(RR0.69, 95%CI:0.52-0.92)、在胎 36 週以下の群(RR0.68, 95%CI:0.50-0.92)で有意に減少していたが、在胎 28 週以下(RR0.79, 95%CI:0.56-1.12)、在胎 30 週以下(RR0.82, 95%CI:0.60-1.11)、在胎 34 週以上(RR1.58, 95%CI:0.71-3.50)、在胎 36 週以上(RR2.62, 95%CI0.77-8.96)で有意な減少は見られなかった。

RDSは在胎 30 週以下の群(RR0.67, 95%CI:0.52-0.87)、在胎 32 週以下の群(RR0.56, 95%CI:0.45-0.71)、在胎 34 週以下の群(RR0.58, 95%CI:0.47-0.72)、在胎 36 週以下の群(RR0.54, 95%CI:0.41-0.72)で有意に減少していたが、在胎 28 週以下(RR0.79, 95%CI:0.53-1.18)、在胎 34 週以上(RR0.66, 95%CI:0.38-1.16)、在胎 36 週以上(RR0.30, 95%CI:0.33-2.67)で有意な減少は見られなかった。

IVHは在胎 28 週以下の群(RR0.34, 95%CI:0.14-0.86)、在胎 32 週以下の群(RR0.52,

95%CI:0.28-0.99)、在胎 34 週以下の群(RR0.53, 95%CI:0.29-0.95)で有意に減少していたが、在胎 30 週以下(RR0.56, 95%CI:0.29-1.10)、在胎 36 週以下(RR0.56, 95%CI:0.31-1.02)、在胎 34 週以上(RR1.13, 95%CI:0.07-17.92)で有意な減少は見られなかった。

胎児死亡、出生体重、CAM に関して、在胎期間別にみた出生前ステロイド投与群とコントロール群の比較で有意差は見られなかった。

・ ステロイド投与から分娩までの時間別にみた出生前ステロイド投与群とコントロール群の比較

胎児・新生児死亡は、初回ステロイド投与が分娩前 24 時間以内(RR0.60, 95%CI:0.39-0.94)、分娩前 48 時間以内(RR0.59, 95%CI:0.41-0.86)の群では有意に減少していたが、分娩より 1-7 日前に投与された群(RR0.81, 95%CI:0.60-1.09)、分娩より 7 日以上前に投与された群(RR1.42, 95%CI:0.91-2.23)では有意な減少は見られなかった。

新生児死亡は、初回ステロイド投与が分娩前 24 時間以内(RR0.53, 95%CI:0.0.29-0.96)、分娩前 48 時間以内(RR0.49, 95%CI:0.30-0.81)の群では有意に減少していたが、分娩より 1-7 日前に投与された群(RR0.74, 95%CI:0.51-1.07)、分娩より 7 日以上前に投与された群(RR1.45, 95%CI:0.75-2.80)では有意な減少は見られなかった。

RDS は分娩前 48 時間以内に投与された群(RR0.63, 95%CI:0.43-0.93)、分娩より 1-7 日前に投与された群(RR0.46, 95%CI:0.35-0.60)では有意に減少していたが、分娩前 24 時間以内(RR0.87, 95%CI:0.66-1.15)、分娩より 7 日以上前に投与された群(RR:0.82, 95%CI:0.53-1.28)では有意な減少は見られなかった。

IVH は分娩前 48 時間以内に投与された群(RR0.26, 95%CI:0.09-0.75)では有意に減少していたが、分娩前 24 時間以内(RR0.54, 95%CI:0.21-1.36)、分娩より 1-7 日前に投与された群(RR0.51, 95%CI:0.23-1.13)、分娩より 7 日以上前に投与された群(RR:2.01, 95%CI:1.37-10.86)では有意な減少は見られなかった。

出生体重は分娩より 1-7 日前に投与された群(FWMD-105.92g, 95%CI:-212.52~0.68g)、分娩より 7 日以上前に投与された群(FWMD-147.01g, 95%CI:-291.97~-2.05g)で有意に減少していたが、分娩前 24 時間以内(FWMD46.52g, 95%CI-94.26~187.29g)、分娩前 48 時間以内(FWMD-5.90g, 95%CI:-131.95~120.15g)の群では有意差は見られなかった。

胎児死亡、CAM に関しては、ステロイド投与から分娩までの時間別にみた両群間の比較で有意差は見られなかった。

・ 破水の有無別にみた出生前ステロイド投与群とコントロール群の比較

ステロイド投与時に破水している、もしくは破水後 24 時間以上経過している場合において、両群間で母体死亡、CAM、母体敗血症に有意差は見られなかった。

胎児・新生児死亡は、初回ステロイド投与時に破水している場合でも、ステロイド投与群で有意

に減少(RR0.62, 95%CI:0.46-0.82)していたが、ステロイド投与時破水を認め 24 時間以上経過し分娩に至った群(RR0.77, 95%CI:0.51-1.17)、48 時間以上経過し分娩に至った群(RR0.93, 95%CI:0.57-1.51)では有意差は見られなかった。

胎児死亡に関しては初回ステロイド投与時に破水している、もしくは破水後 24 時間以上経過している、破水後 48 時間以上経過している場合、いずれにおいても、両群間で有意差は見られなかった。

RDS に関しては、初回ステロイド投与時に破水している場合(RR0.67, 95%CI:0.55-0.82)、破水後 24 時間以上経過している場合(RR0.68, 95%CI:0.51-0.90)では、有意に減少していたが、48 時間以上経過している場合には有意差は見られなかった(RR0.71, 95%CI:0.36-1.41)。

IVH に関しては、初回ステロイド投与時破水している場合でも有意に減少していたが(RR0.47, 95%CI:0.28-0.79)、破水後 24 時間以上経過している場合(RR0.55, 95%CI:0.16-1.84)、48 時間以上経過している場合(RR0.87, 95%CI:0.18-4.22)では有意差は見られなかった。

出生体重は初回ステロイド投与時破水しており 24 時間以上経過して分娩に至った群、48 時間以上経過して分娩に至った群では有意に減少していたが、初回投与時に破水を認めた群では有意な減少は見られなかった。

初回投与時に PROM を認めている母体での両群間の比較では、分娩後発熱(RR1.00, 95%CI:0.36-2.75)、抗生剤投与を要する発熱(RR0.25, 95%CI:0.03-2.06)の有無に関して有意差を認めなかった。

初回ステロイド投与時に既に破水している場合でも、投与群の方が、CLD(RR0.50, 95%CI:0.33-0.76)、NEC(RR0.39, 95%CI:0.18-0.86)、人工呼吸管理/CPAP 期間(FWMD-3.50 日, 95%CI:-5.12~-1.88 日)、は有意に減少していた。

初回ステロイド投与時に既に破水している場合でも、新生児感染症(RR1.26, 95%CI:0.86-1.85)、生後 48 時間以内の感染症(RR0.96, 95%CI:0.44-2.12)、人工呼吸管理/CPAP の必要性(RR0.90, 95%CI:0.47-1.73)に有意差は見られなかった。

- ・ PIH 症例に関する出生前ステロイド投与群とコントロール群の比較

PIH 合併母体に対する出生前ステロイド投与は、新生児死亡(RR0.50, 95%CI:0.29-0.87)

RDS(RR0.50, 95%CI:0.35-0.72)、IVH(RR0.38, 95%CI:0.17-0.87)を有意に減少させた。胎児・新生児死亡(RR0.83, 95%CI:0.57-1.20)、胎児死亡(RR1.73, 95%CI:0.91-3.28)、出生体重(FWMD-131.72g, 95%CI:-319.68~56.24g)、CAM(RR2.36, 95%CI:0.36-15.73)、母体敗血症(RR0.68, 95%CI:0.30-1.52)に関しては有意差を認めなかった。

- ・ ステロイドの種類に関する出生前ステロイド投与群とコントロール群の比較

デキサメサゾン、ベタメサゾンは両者ともに、胎児・新生児死亡、新生児死亡、RDS、IVHを有意に減少させた。ベタメサゾン(RR0.56, 95%CI:0.48-0.65)はデキサメサゾン(RR0.80, 95%CI:0.68-0.93)に比べて有意にRDSを減少させた。デキサメサゾン、ベタメサゾン投与群は各々、コントロール群に比べて胎児死亡、出生体重、CAMに関して有意差を認めなかった。しかしながらデキサメサゾンは母体敗血症を有意に増加させた(RR1.74, 95%CI:1.04-2.89)が、ベタメサゾン投与では有意差は見られなかった(RR1.00, 95%CI:0.58-1.72)。

・ 研究が行われた年代別の比較

1970年代、1980年代、1990年代でそれぞれ検討したが、いずれの期間においても出生前ステロイド投与はRDS、IVHを有意に減少させた。1970年代、1990年代に関しては胎児・新生児死亡、新生児死亡はステロイド投与群で有意に減少していたが、1980年代に関しては有意差を認めなかった。いずれの期間においても、胎児死亡、出生体重、母体敗血症、CAMに関しては有意差を認めなかった。

3) Post-Hoc 解析(ステロイドを投与された週数別の解析)

妊娠30週～32週6日までの母体に対する出生前ステロイド投与は有意にCAMを減少させた(RR0.19, 95%CI:0.04-0.86)が、妊娠26週未満(RR2.18, 95%CI:0.62-7.69)、26週～29週6日(RR1.06, 95%CI:0.55-2.16)、33週～34週6日(RR0.47, 95%CI:0.12-1.80)、35週～36週6日(RR0.18, 95%CI:0.01-3.36)、36週以上(no event in 40 women)では有意差は認めなかった。

妊娠26週～29週6日までの母体に対する出生前ステロイド投与は有意に新生児死亡を減少させたが(RR0.67, 95%CI:0.45-0.99)、妊娠26週未満(RR1.87, 95%CI:0.61-5.72)、妊娠30週～32週6日(RR0.51, 95%CI:0.23-1.11)、妊娠33週～34週6日(RR1.11, 95%CI:0.49-2.48)、妊娠35週～36週6日(RR0.62, 95%CI:0.06-6.76)、妊娠36週以上(RR9.21, 95%CI:0.51-167.82)では有意差は認めなかった。

妊娠26週～29週6日まで(RR0.49, 95%CI:0.34-0.72)、および妊娠30週から32週6日(RR0.56, 95%CI:0.36-0.87)、妊娠33週～34週6日(RR0.53, 95%CI:0.31-0.91)の母体に対する出生前ステロイド投与は有意にRDSを減少させたが、妊娠26週未満(RR2.86, 95%CI:0.37-21.87)、妊娠35週～36週6日(RR0.61, 95%CI:0.11-3.26)では有意差を認めなかった。

妊娠26週～29週6日までの母体に対する出生前ステロイド投与は有意にIVHを減少させた(RR0.45, 95%CI:0.21-0.95)が、妊娠26週未満(RR1.20, 95%CI:0.24-6.06)、妊娠30週～32週6日(RR0.23, 95%CI:0.03-2.20)、妊娠33週～34週6日(RR1.11, 95%CI:0.23-5.40)、妊娠35週～36週6日、妊娠36週以上では有意差を認めなかった。

妊娠30週～32週6日までの母体に対する出生前ステロイド投与は有意に出生体重を低下させた(FWMD-190.64g, 95%CI:-359.98~-21.30g)が、妊娠26週未満、妊娠26週～29

週 6 日、妊娠 33 週～34 週 6 日、妊娠 35 週～36 週 6 日、妊娠 36 週以上では有意差を認めなかった。

胎児・新生児死亡、胎児死亡のみに関しては、出生前ステロイド投与が行われた妊娠期間別に見て、両群間で有意差を認めなかった。

・ 1 週間毎の反復投与を行った場合と 1 クール投与のみの場合の比較

反復投与群と単回投与群で CAM、母体敗血症、胎児・新生児死亡、胎児死亡、新生児死亡、RDS、IVH に関して有意差を認めなかった。

結論

出生前ステロイド投与は在胎 34 週以下の児において、胎児・新生児死亡、新生児死亡、RDS、IVH を有意に減少させる。

ステロイド投与後 7 日以上経って出生した群では胎児・新生児死亡、新生児死亡、RDS、IVH の有意な減少を認めなかった。

出生前ステロイド投与後 24 時間以内に分娩に至った症例においても、胎児・新生児死亡、新生児死亡を有意に減少させる。

破水している症例に対しての出生前ステロイド投与は母体死亡、CAM、母体敗血症を増加させることはなく、また分娩後発熱、抗生剤投与を要する発熱の有無に関しても有意差を認めない。ステロイド投与により、胎児・新生児死亡、新生児死亡、RDS、IVH、CLD、NEC は有意に減少していた。新生児感染症、生後 48 時間以内の感染症、人工呼吸管理/CPAP の必要性に有意差は認めなかった。

妊娠高血圧症候群合併母体に対する出生前ステロイド投与は、新生児死亡、RDS、IVH を有意に減少させ、胎児・新生児死亡、胎児死亡、出生体重、絨毛膜羊膜炎、母体敗血症に関しては有意差を認めなかった。

コメント

出生前ステロイドの有効性を示したレビューである。サブグループ解析などで様々な面から解析されている。

署名

玉置祥子、甲斐明彦

英語タイトル

National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age.

著者名

Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD

雑誌名, 巻:頁

N Engl J Med. 2008 Apr 17;358(16):1672-81.

日本語タイトル

超未熟児に対するの集中治療

目的

超早産児に集中治療をするかどうかを決定するのはしばしば在胎週数のみに基づいて行われるが、それ以外の要素が未熟児の予後にどのような影響を与えているかを調査した

研究デザイン

後ろ向きコホート研究

セッティング

多施設共同研究、アメリカ

対象患者

Neonatal Research Network の 19 施設。期間は 1998 年 1 月から 2003 年 12 月 31 日。在胎 22 週から 25 週で出生した児で、先天奇形、出生体重 400 g 以下、1000 g 以上、または 97 パーセンタイル以上の児は除外した。

暴露要因(介入・危険因子)

分娩様式、単胎か多胎か、性別、出生前ステロイド投与の有無、人種(白人か、黒人か、ラテン系か、それ以外か)、出生体重を記録し、長期予後との関連を後方視的に解析した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

修正 18 か月から 22 か月の間に神経学的予後を評価した。

結果

多変量解析の結果、死亡、死亡か重度の後遺症、神経学的予後不良をアウトカムとして見たときに、出生体重が大きいこと、女児であること、出生前ステロイド投与が行われていること、単胎であることが在胎期間が 1 週間延長することと同等の効果があることが分かった。

出生前ステロイドに関しては死亡を減らし(RR 0.55、95% CI 0.45-0.66)、死亡または重度後遺症を減らし(RR 0.54、95% CI 0.44-0.66)、死亡または後遺症を減らす(RR 0.53、95% CI 0.42-0.66)ことが分かった。

結論

出生前ステロイドを投与することは 22 週から 25 週の児であっても長期予後を改善させる効果があることが分かった。その効果は妊娠期間を約 1 週間延長させることとほぼ同等の効果であることが分かった。

コメント

RCT ではなく、コホート研究であるために解釈に注意が必要だが、規模の大きい多施設研究であり、現時点での best available evidence と考えられる。

署名

甲斐 明彦

英語タイトル

Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation.

著者名

Hayes EJ, Paul DA, Stahl GE, Seibel-Seamon J, Dysart K, Leiby BE, Mackley AB, Berghella V.

雑誌名, 巻:頁

Obstet Gynecol. 2008 Apr;111(4):921-6.

日本語タイトル

23週で修正した児に対しての出生前ステロイドの効果

目的

在胎23週で出生した児に対して出生前ステロイドが投与されていれば児の死亡率は減少するかどうかを検討した

研究デザイン

後ろ向きコホート研究

セッティング

1998年から2007年。米国の3つの3次医療機関

対象患者

3つの3次医療機関で出生した在胎期間23週の児を後方視的に検討した。先天奇形、中絶、両親による蘇生拒否の例を除外した181例。

暴露要因(介入・危険因子)

出生前ステロイド投与されているか(Complete か Partial か)、投与されていないかを検討した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

Primary outcome: 死亡

Secondary outcome: 脳室内出血、壊死性腸炎

結果

181症例のうち、66例が分娩室で死亡し、115例がNICU入院となった。そのうち20例が生存退院した。多変量解析の結果、出生前ステロイドの投与は死亡を減少させ(オッズ比 0.32、95%信頼区間[0.12-0.84])、壊死性腸炎(ステロイド投与群 15.4%、対照群 28.6%、 $p=.59$)や重症脳室内出血(ステロイド投与群 23.1%、対照群 57.1%、 $p=.17$)には統計学的有意差がないことが分かった。

結論

出生前ステロイド投与は在胎期間23週で出生した児の死亡率を低下させる。特に2回ステロイド投与された母体から出生した児では死亡のリスクが82%減少したことが分かった。

コメント

コホート研究である。

対照が23週の子であることを考慮しても、死亡率は高い。

署名

甲斐 明彦

英語タイトル

Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes according to gestational age: a cohort study.

タイトル著者名

Manktelow BN, Lal MK, Field DJ, Sinha SK.

雑誌名, 巻:頁

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010 Mar;95(2):F95-8. Epub 2009 Nov 29.

日本語タイトル

週数ごとの出生前ステロイド投与と新生児のアウトカム: コホート研究

目的

出生前ステロイド投与が新生児のアウトカムに与える影響は在胎期間によってどのような違いがあるのかを検討した

研究デザイン

コホート研究

セッティング

1993年から2007年。多施設(16施設)共同研究、イギリスのトレント地方

対象患者

在胎23週から32週で出生した児。

暴露要因(介入・危険因子)

出生前母体ステロイド投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

Primary outcome: NICUからの生存退院

Secondary outcome: NICU入院期間、人工換気日数、慢性肺疾患の有無

結果

在胎期間が24週から29週と32週の子では死亡率が統計学的に有意に改善していた。在胎

23 週の児では死亡率の減少を認めたが、統計学的有意差はなかった(ステロイド群 79.4%、非投与群 89.3%、 $p=.068$)。

出生前ステロイドと NICU 入院期間、人工換気日数、慢性肺疾患の有無には統計学的な関連を認めなかった。

結論

出生前ステロイドにより在胎 24 週から 29 週、32 週の児では死亡率の減少を認めた。在胎 23 週の児においても統計学的有意差はないものの、死亡率の減少を認めた。

コメント

出生前ステロイドは超早産児の死亡率を改善させる効果が期待される。コホート研究である

署名

甲斐 明彦

英語タイトル

Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22-23 weeks of gestation.

著者名

Mori R, Kusuda S, Fujimura M.

雑誌名, 巻:頁

(in preparation).

日本語タイトル

出生前ステロイド投与は在胎 22-23 週の超早産児の生存率を改善する

目的

出生前ステロイド投与が在胎 24 週未満の超早産児の予後を改善するか否かを検討する

研究デザイン

後ろ向きコホート研究

セッティング

2003 年から 2007 年、日本の総合周産期母子医療センター、多施設共同研究

対象患者

NRN のデータベースに登録されている極低出生体重児

暴露要因(介入・危険因子)

出生前ステロイド投与を行っているか否か (ステロイドの種類、投与の時期、投与回数はい問わない)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

新生児死亡、退院時死亡、RDS、サーファクタント投与の有無、CLD、PDA、NEC、IVH、重症

IVH、酸素投与期間

結果

解析の対象となった児は11607例、うち出生前ステロイド投与は4840例、非投与は6767例であった。

出生前ステロイド投与群は非投与群に比べて有意に、母体年齢が高く、単胎、母体糖尿病、母体高血圧、院外出生の児は少なかった。男児、前期破水、帝王切開症例は出生前ステロイド投与群の方が有意に多かった。アプガースコア1分7点未満、5分7点未満の児は出生前ステロイド投与群の方が有意に少なかった。出生体重はステロイド投与群の方が有意に小さかった。

新生児死亡、退院時死亡、RDS、サーファクタント投与の有無、CLD、PDA、NEC、IVH、重症IVHの罹患率、酸素投与期間に関して、在胎週数別(22-23週、24-25週、26-27週、28-29週、30-31週、32-33週)に、出生前ステロイド投与群と非投与群を比較した。

RDSは出生前ステロイド投与群の方が有意に少なく(オッズ比(OR)0.91、95%信頼区間[0.83-0.99])、在胎期間別にみると、在胎24-25週(OR0.77、95%信頼区間[0.60-0.98])、在胎28-29週(OR0.81、95%信頼区間[0.68-0.96])の児で有意に少なかった。

サーファクタントの使用は、在胎28-29週の児で有意に少なかった(OR0.84、95%信頼区間[0.71-0.99])。

IVHは出生前ステロイド投与群の方が有意に少なく(OR0.75、95%信頼区間[0.66-0.84])、在胎期間別にみると、在胎24-25週(OR0.64、95%信頼区間[0.51-0.79])、26-27週(OR0.71、95%信頼区間[0.56-0.89])、28-29週(OR0.66、95%信頼区間[0.49-0.89])の児で有意に少なかった。

重症IVHは出生前ステロイド投与群の方が有意に少なく(OR0.57、95%信頼区間[0.47-0.69])、在胎期間別にみると、在胎24-25週(OR0.49、95%信頼区間[0.36-0.67])、在胎26-27週(OR0.57、95%信頼区間[0.39-0.83])、在胎28-29週(OR0.52、95%信頼区間[0.29-0.92])の児で有意に少なかった。

酸素投与期間は出生前ステロイド投与群の方が有意に短く、在胎期間別にみると、在胎24-25週の児で有意に少なかった。

CLD、NEC、PDAは両群で有意差を認めなかった。

ロジスティック回帰分析にて新生児死亡は、両群に有意差を認めなかった。

退院時死亡についてCox回帰分析を行ったところ、出生前ステロイド投与群の方が有意に死亡危険度は低かった(adjusted hazard ratio(HR)0.69、95%信頼区間[0.59-0.81])。在胎期間別に検討すると、在胎22-23週(HR0.72、95%信頼区間[0.53-0.97])、24-25週(HR0.65、95%信頼区間[0.50-0.86])、26-27週(HR0.64、95%信頼区間[0.45-0.91])の児で死亡危険度は有意に低かった。

結論

出生前ステロイド投与は、在胎22-23週の超早産児の退院時死亡を減少させ、予後を改善する可能性がある。

コメント

コホート研究であるが、日本からのデータである。症例数が多い。

署名

玉置祥子、甲斐明彦

Clinical Question.2

英語タイトル

Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth.

著者名

Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD006764.

日本語タイトル

切迫早産に対するの胎児肺成熟を目的とした出生前ステロイドの種類と投与方法の検討

目的

出生前ステロイドの有用性は認められているが、どのステロイドを使用すべきか、投与量や投与間隔、投与タイミング、投与方法などに関するコンセンサスは得られていない。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

CENTRAL、MEDLINE、handsearch にて文献を集めた。

対象患者

単胎、多胎を妊娠している早産が予想される妊婦

暴露要因(介入・危険因子)

デキサメサゾン、ベタメタゾン、ハイドロコルチゾンなど、使用する出生前ステロイドの種類を比較した。

ステロイドの投与方法(量、投与回数、投与するタイミング、投与経路)を比較した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

妊婦: 死亡率、絨毛膜羊膜炎、敗血症

新生児: 死亡率(胎児死亡・新生児死亡)、RDSの頻度、RDSの重症度、CLD、BPD、IVH、重症IVH、PVL、出生体重、低出生体重

児の長期予後:死亡、神経学的後遺症(盲、聾、中等度・重度の脳性まひ、発達障害、知的障害)

結果

1. デキサメサゾンとベタメタゾンの比較

母体に対しての影響を直接比較した質の高い研究はなかった。

新生児に対して、デキサメサゾンはIVHの発症率を低下させた(RR 0.44、95%CI 0.21-0.92)が、重症IVHには有意差を認めなかった(RR 0.40、95% CI 0.13-1.24)。RDS(RR 1.06、95% CI 0.88-1.27)、PVL (RR 0.83、95% CI 0.23-3.03)、BPD (RR 2.50、95% CI 0.10-61.34)、周産期死亡(RR 1.28、95% CI 0.46-3.52)、低出生体重児(RR 0.89、95% CI 0.65-1.24)、平均体重(mean difference (MD) 0.01 kg、95% CI -0.11-0.12)などその他のPrimary outcomeに統計学的有意差は認めなかった。

長期予後として、18か月の予後を検討した1編の小規模な研究があったが、デキサメサゾンを投与された児の1人に神経学的後遺症を認めた(RR 1.67、95% CI 0.08-33.75)。

2. 出生前ステロイドの投与経路の比較

デキサメサゾン経口投与と筋肉内投与を比較した一つの研究があった。

経口のデキサメサゾン投与は筋肉内投与に比べて新生児敗血症の発症が増加した(RR 8.48、95%CI 1.11-64.93)。その他のアウトカムでは統計学的有意差を認めなかった。

3. 酢酸・リン酸ベタメタゾンとリン酸ベタメタゾンとの比較

69人を対象にした小さな研究では酢酸・リン酸ベタメタゾンとリン酸ベタメタゾンとの比較で有意差を認めなかった。

結論

デキサメサゾンはベタメタゾンと比較してIVHの頻度を低下させるが、重症IVHには差を認めない。RDS、PVL、BPD、周産期死亡などに関しても差は認めない。

長期予後に関する報告は少なく、質の高い研究は見いだせなかった。

コメント

アウトカムとして検討されている項目が短期予後であり、ステロイドの長期予後に対しての影響が検討されていない。

署名

甲斐明彦

英語タイトル

Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease.

著者名

Crowther CA, Harding JE.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD003935.

日本語タイトル

切迫早産の妊婦に対しての出生前ステロイドの反復投与

目的

出生前ステロイド反復投与の有効性と安全性を検討する

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

CENTRAL、MEDLINE、handsearch にて文献を集めた。

対象患者

単胎、多胎を妊娠している早産が予想され、すでに出生前ステロイド投与をされて 7 日以上経過した妊婦。

暴露要因(介入・危険因子)

出生前ステロイドを反復投与された群と、プラセボ、または無治療の群とを比較した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

新生児の RDS、重篤な肺疾患、出生体重、SGA の割合、胎児死亡、新生児死亡、乳児死亡、CLD、IVH、重症 IVH、PVL、重篤な疾患の合併、神経学的後遺症

妊婦の絨毛膜羊膜炎、敗血症

結果

ステロイドの複数回投与は RDS(リスク比 0.82、95%信頼区間[0.72, 0.93])、重症肺疾患(リスク比 0.60、95%信頼区間[0.48, 0.75])の発症頻度を低下させることが分かった(リスク比 0.82、95%信頼区間[0.72, 0.93])。胎児・新生児死亡(リスク比 0.80、95%信頼区間[0.52, 1.23])、CLD(リスク比 0.95、95%信頼区間[0.75, 1.21])、IVH(リスク比 0.96、95%信頼区間[0.71, 1.29])、重症 IVH(リスク比 1.11、95%信頼区間[0.24, 5.24])、PVL(リスク比 0.50、95%信頼区間[0.19, 1.33])の発症には有意差を認めなかった。

母体への影響としては絨毛膜羊膜炎(リスク比 1.23、95%信頼区間[0.95, 1.59])、敗血症(リスク比 0.76、95%信頼区間[0.42, 1.36])の発症に有意差を認めなかった。

結論

複数クール投与を行うことで、1 クールで終了する場合と比較して RDS や重症肺疾患の頻度は低下させるが、胎児・新生児死亡、CLD、IVH、重症 IVH、PVL の発症には有意差を認めなかった。母体に対しての影響に有意差は認めなかった。

コメント

ステロイドの複数回投与に関してのシステマティック・レビューであるが、長期予後に関する影響が検討されている質の高い RCT はなかった。

署名

甲斐明彦

英語タイトル

Review and meta-analysis: Benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids.

著者名

Bevilacqua E, Brunelli R, Anceschi MM.

雑誌名, 巻:頁

J Matern Fetal Neonatal Med. 2010 Apr;23(4):244-60.

日本語タイトル

出生前ステロイドの複数回投与の利益とリスク: 総説とメタアナリシス

目的

妊娠 34 週未満の妊婦に対して出生前ステロイドを投与することは 24 時間から 7 日までは有益であることが示されている。ステロイド投与から 7 日以上経過した妊婦に対してのステロイド複数回投与をすべきかどうかははまだ不明である。

ステロイド複数回投与のリスクとベネフィットを検討した。

研究デザイン

メタ分析

セッティング

PubMed と The Cochrane Central Register of Controlled Trials の 2 つのデータベースから、RCT を検索した。

対象患者

初回のステロイド投与から 7 日以上経過している切迫早産の妊婦。

暴露要因(介入・危険因子)

複数回のステロイド、またはプラセボの投与。出産前の単回のブースター投与は複数回投与とみなさなかった。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

周産期予後、新生児・乳児の予後。母体の予後。

結果

ステロイドの複数回投与は RDS(RR 0.80、95% CI 0.71-0.89)、PDA(RR 0.74、95% CI

0.57-0.95)、サーファクタントの使用(RR 0.75、95% CI 0.67-0.84)、人工呼吸管理の必要性 (RR 0.84、95% CI 0.77-0.91)を減らし、新生児死亡も減らす傾向にあった(RR 0.88、95% CI 0.77-1.01)。

しかしこの治療は有意な出生体重の減少(WMD -83.01、95% CI -124.47--41.55)、頭囲の減少(WMD -0.35、95% CI -0.52--0.17)と関連しており、出生後ステロイドをより多く使用する傾向(RR 1.39、95% CI 0.99-1.93)があり、絨毛膜羊膜炎も多い傾向があった(RR 1.20、95% CI 0.94-1.51)。

重症 RDS、BPD、IVH、敗血症、NEC、ROP、周産期死亡、在胎期間などは出生前ステロイドの複数回投与と単回投与では差を認めなかった。

結論

複数回のステロイド投与の長期の安全性に関する情報は不十分である。

コメント

評価方法もしっかりしている最新のメタ分析である。

署名

甲斐 明彦

英語タイトル

Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids.

著者名

Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS; ACTORDS Study Group.

雑誌名, 巻:頁

N Engl J Med. 2007 Sep 20;357(12):1179-89.

日本語タイトル

出生前ステロイド反復投与後の2歳時の予後

目的

出生前ステロイドを反復投与することで児の長期予後に対してどのような影響があったかを調べた

研究デザイン

二重盲検ランダム化試験

セッティング

ACTORDS 研究 (Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids) として行われた、オーストラリアとニュージーランドの多施設共同研究

対象患者