

60bpm 以下の徐脈が 30 秒以上持続した場合は 100%酸素に変更した。90%以上の酸素を使用した場合は 90 秒ごとに 10%ずつ減量した。努力呼吸のあった場合、経鼻的持続的陽圧換気 (CPAP) を使用し、呼吸努力の増加があった場合は挿管管理とした。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

出生直後から 30 分までの吸入酸素濃度、心拍数、SpO₂ 値、酸素必要日数、人工呼吸管理日数、CPAP 治療必要日数、サーファクタント治療必要症例数、慢性肺疾患 (BPD)、未熟児網膜症、動脈管開存症、院内感染、頭蓋内出血 (Ⅲ/Ⅳ)、生後 4 週以内の新生児死亡、各酸化ストレスマーカー(血中酸化グルタチオン (GSSG)/ 減少したグルタチオンの比、尿中チロシン、8-酸化デヒドロオキシグアノシン、イソプロスタンレベル、イソフランの排泄)、血漿中 IL8、TNF α

結果

低濃度酸素蘇生群 37 名、高濃度酸素蘇生群 41 名で検討した。

投与酸素濃度は 5 分までに低酸素濃度蘇生群の FiO₂ は段階的に 55%まで増量し、また高酸素濃度蘇生群では段階的に 55%まで減量した。生後 4 分まで FiO₂ 濃度は有意に高濃度酸素蘇生群で高値だった。心拍数は全計測期間で有意差は認められなかった。SpO₂ 値は両群で有意差なくとも 5 分で 75%、10 分で 85%の目標酸素飽和度を達成した。

臨床所見については低濃度酸素蘇生群では、高濃度酸素蘇生群と比較し、酸素投与 (6 日 vs 22 日 P<0.01)、人工換気管理日数 (13 vs 27 days P<0.01)、CPAP 管理必要日数 (4 日 vs 12 日 p<0.05) が有意に短かった。退院時の BPD の罹患率も低濃度酸素群で有意に低かった (15.4% vs 31.7% P<0.05)。その他の項目 (サーファクタント治療必要症例数、未熟児網膜症、動脈管開存症、院内感染、頭蓋内出血 (Ⅲ/Ⅳ)、4 週以内の新生児死亡) では有意差は認められなかった。日齢 1 と 3 の GSSG/減少したグルタチオンの比 $\times 100$ は有意に高濃度酸素蘇生群で高値であった。(日齢 1 高酸素濃度蘇生群 13.36 \pm 5.25 低酸素濃度蘇生群 8.46 \pm 3.87 P<0.01 日齢 3 高酸素濃度蘇生群 8.87 \pm 4.40 低酸素濃度蘇生群 6.97 \pm 3.11 P<0.05)。酸化ストレスの尿中マーカーは低酸素濃度蘇生群に比べ高酸素濃度蘇生群で有意に高かった。また日齢 3 の GSSG、日齢 7 の尿中イソフラン、O チロシン、そして、8 ヒドロキシ 2 デオキシグアノシンは BPD の罹患と関連性が認められた。血漿中 IL8 は生後 21 日まで高濃度酸素蘇生群で有意に高く、また TNF α も生後 7 日目まで有意に高値だった。

結論

90%と高濃度酸素と比較しても 30%という比較的低濃度酸素を用いても超低出生体重児に対し安全に蘇生をおこなえうることがわかった。そして、30%酸素を使用した未熟児の蘇生は 90%酸素を使用した蘇生と比較し、酸化ストレス、炎症、のちの酸素投与、BPD の罹患率を減少させた。

コメント

適切なランダム化試験。30%低酸素濃度蘇生群の最高使用 FiO₂ は生後 5 分で 0.55 \pm 0.20 だった。高濃度酸素蘇生群で有意に BPD の発症率が有意に高かった。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/18)

英語タイトル

Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth

著者名

Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, C, Cole TJ, Donath SM, Davis PG, Morley CJ.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatr; 2010;125: e1340-1349

日本語タイトル

出生後の新生児の酸素飽和度(SpO₂)の参照範囲の定義

目的

分娩室で医学的介入を受けなかった新生児の生後 10 分以内の SpO₂ 値の参照範囲の決定

研究デザイン

前向き観察研究

セッティング

2 施設: オーストラリア 1 施設, スペイン 1 施設

対象患者

分娩室で酸素投与、人工換気などの医学的介入を受けなかった新生児

暴露要因(介入因子)

なし(観察研究)。分娩室で酸素投与、人工換気などの医学的介入を受けなかった新生児の右手、もしくは右手掌にパルスオキシメータ(Masimo Radical)のプローブを装着し測定した SpO₂ 値を収集し、パーセンタイルを計算した。

結果

468 名、61650 ポイントの SpO₂ 測定値で検討した。平均在胎週数 38±4 週、出生体重 2970±918 g。生後 1 分の 3, 10, 50, 90, 97 パーセンタイル値は 29%, 39%, 66%, 87%, 92%, だった。2 分では 34%, 46%, 73%, 91%, 95%, 5 分では 59%, 73%, 89%, 97%, 98% だった。SpO₂ 値が 90% を超えるのに必要だった時間の中央値は 7.9 分 (25-75 パーセンタイル: 5-10 分)。早期産児の値は正常産児の値よりも常に低値だった。

TABLE 2 Comparison of SpO₂ Values at 1 to 10 Minutes After Birth for Preterm and Term Births

Time After Birth	SpO ₂ Median (IQR), %			P
	Preterm Infants	Term Infants	All Infants	
1 min	62 (47-72)	68 (60-77)	66 (55-75)	<.001
2 min	68 (58-78)	76 (65-84)	73 (63-82)	<.001
3 min	76 (67-83)	81 (71-90)	78 (69-88)	<.001
4 min	81 (72-88)	88 (78-94)	85 (76-93)	<.001
5 min	86 (80-92)	92 (83-96)	89 (82-95)	<.001
6 min	90 (81-95)	94 (86-97)	92 (85-96)	<.001
7 min	92 (85-95)	95 (90-97)	94 (88-97)	<.001
8 min	92 (87-96)	96 (92-98)	95 (90-98)	<.001
9 min	93 (87-96)	97 (94-98)	95 (92-98)	<.001
10 min	94 (91-97)	97 (94-98)	96 (92-98)	<.001

Preterm infants were born at <37 weeks and term infants at ≥37 weeks.

結論

これらのデータは生後 10 分の正期産児、および早期産児の生後 10 分までの酸素飽和度の参照範囲を表す。

コメント

早期産児の SpO₂ 値は正期産児の値よりも常に低値である。これらの値はパルスオキシメトリ使用時の目標 SpO₂ 値として参照できる。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/22)

英語タイトル

Oxygen saturation in healthy newborn infants immediately after birth measured by pulse oximetry.

著者名

Toth, B., A. Becker, et al.

雑誌名, 巻: 頁

Archives of Gynecology & Obstetrics; 2002; 266: 105-7

日本語タイトル

パルスオキシメータで測定した健常新生児の出生後の酸素飽和度(SpO₂)

目的

経膈分娩で出生した健常新生児において動脈管前後の SpO₂ 値を調査

研究デザイン

前向きコホート研究

セッティング

ドイツの 1 施設

対象患者

経膈分娩で出生し呼吸循環に問題がなく1分アプガースコア8点以上の新生児

暴露要因(介入因子)

なし(観察研究)。対象児に右手と下肢の一方にパルスオキシメータ(Nellcor N-3000)のプロローブを装着し、SpO2値が95%以上に到達するまで測定を継続し、動脈管前後のSpO2値を比較した。

結果

50人(35週1名、37週3名、38-43週46名)が対象となった、出生体重2450-4290g(中央値3436g)だった。生後2分でのSpO2値は動脈管前で73%(44-95%)動脈管後で67%と有意に動脈管前で高値だった。生後5分でも有意に動脈管前で高値だったが、生後10分以降動脈管前で高い傾向にあったが有意差は認められなかった。SpO2値が95%以上に到達するは動脈管前で12分(2-55分)動脈管後で14分(3-55分)と有意に動脈管前で早かった。

結論

健常新生児において生後5分の間、動脈管前のSpO2値は有意に高値だった。

コメント

古い機器を使用した研究。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/22)

英語タイトル

Pre-ductal and post-ductal O2 saturation in healthy term neonates after birth.

著者名

Mariani G, Dik P. B., Ezquer A., Aguirre A., Esteban M. L., Perez C., Fernandez J S., Fustinana C.

雑誌名, 巻:頁

J.Pediatr; 2007;150: 418-421

日本語タイトル

健常正期産児の出生後の動脈管前後の酸素飽和度(SpO2)

目的

健常正期産児において出生直後に動脈管前後のSpO2値を調査

研究デザイン

前向きコホート研究

セッティング

イタリア 1施設

対象患者

在胎 37 週以上の新生児。(在胎 37 週未満、仮死のリスクのある児、緊急帝王切開で出生した児、多胎、先天奇形、酸素・人工換気等の蘇生を要した児は除外)

暴露要因(介入因子)

なし(観察研究)。在胎 37 週以上の健常新生児に臍帯クランプ後速やかに右手と下肢の一方にパルスオキシメータ(Masimo Radical)のプローブを装着し、SpO₂ 値を測定し動脈管前後の酸素飽和度を比較した。

結果

110 人が対象となった、平均在胎週数 39 週(SD 1.1), 平均出生体重 3340g(SD 359)だった。SpO₂ 値が測定可能となった時間の中央値は 3 分(四分位間 4-4.1 分)だった。5 分での動脈管前の SpO₂ 値は中央値 90%(四分位間 84-94%), 動脈管後の SpO₂ 値の中央値は 82%(四分位間 76-89%)で生後 15 分の間、有意に動脈管前の SpO₂ 値は高知だった。

結論

健常新生児において生後 15 分の間、動脈管前後の SpO₂ 値の差は有意だった。

コメント

早期産児は除かれた研究。ただし有意に動脈管前の SpO₂ 値は高値だった。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/22)

Clinical Question.6

書誌情報

Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2001(2):CD000510.

タイトル

早産児への予防的サーファクタント投与 対 選択的サーファクタント投与

目的

呼吸窮迫症候群(RDS)を発症した早産児に対する予防的サーファクタント投与と選択的サーファクタント投与の影響の比較

研究デザイン

システマティック・レビュー(RCTのみ対象)

セッティング

対象患者

早産児 (RDS の有無に依らず)

暴露要因(介入・危険因子)

予防的投与: 第一呼吸の前か、あるいは、分娩室で挿管直後あるいは安定化してからサーファクタント投与する方法。

選択的投与: RDS を発症してからサーファクタント投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

気胸、PIE、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、BPD、網膜症、新生児死亡、退院前死亡、BPD、新生児死亡、BPD or 死亡。

結果

8 編の RCT を採用。

	RR	95%CI	有意差
気胸	0.62	0.42, 0.89	**
PIE	0.54	0.36, 0.82	**
NEC	1.01	0.73, 1.40	
PDA	0.96	0.85, 1.09	
IVH	0.92	0.82, 1.03	*
重症 IVH	0.84	0.66, 1.06	*
CLD28	0.96	0.82, 1.12	**
新生児死亡	0.61	0.48, 0.77	**
退院前死亡	0.75	0.59, 0.96	**
CLD28 or 死亡	0.85	0.76, 0.95	**
ROP	1.09	0.72, 1.66	
ROP stage2-4	0.97	0.45, 2.10	
以下 30 週未満児のみ対象の 2 次解析			
新生児死亡	0.62	0.49, 0.78	**
CLD28 or 死亡	0.87	0.77, 0.97	**

注釈

* : 統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** : 統計学的に有意差がある。

結論

在胎 29-32 週未満の児に対するサーファクタントの予防的投与は、選択的投与と比較して、気胸、PIE、日齢 28 での CLD、死亡、CLD28 or 死亡を減らす。また、IVH、重症 IVH についても有意ではないが、減少傾向を認めている。その一方で、PDA、NEC、ROP の発症率では有意差を認めない。

コメント

対象は、30 週未満が 5 研究で、それ以外、在胎 29、31、32 週未満が 1 編ずつ。

予防的投与は生直後から生後 10 分以内に投与する研究が多い。

選択的投与は、必要酸素濃度、平均気道内圧などから RDS 発症を判断して投与する研究が多

い。選択的投与の基準にばらつきが多い点に注意が必要で、選択的投与は予防投与に比べてサーファクタント投与時期が遅いことも考慮に入れる必要があり、この意味では、“予防投与 対 選択的投与”というよりは、“早期投与 対 後期投与”の意味合いの研究と考えることもできる。特に、現在の日本の現状のような、出生後すぐに胃液のマイクロバブルテストを行って、早期にRDS 高リスク群に投与するという選択的投与の検討はなされていないため、この結果をそのまま日本の現状に適応してよいかどうかは更なる検討を要する。

著者のコメントに、出生前ステロイド投与、NCPAP の使用などで、今回示されたサーファクタント 予防投与の有意性は少なくなる可能性もあると論じている。

署名

諫山哲哉

書誌情報

Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL, Farrell E, Friss H, et al. Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1993 Jul;92(1):90-8.

タイトル

在胎 29 -32 週の早産児への仔牛由来サーファクタントの予防投与は、早期の呼吸窮迫症候群 (RDS)治療的投与よりも有効である。

目的

サーファクタントの予防的投与と早期の RDS 児への治療的投与との有効性の比較。

研究デザイン

多施設 RCT

セッティング

対象患者

在胎 29-32 週の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

予防的投与群:生後 5 分以内の予防的サーファクタント(calf lung surfactant extract)投与

選択的投与群:軽度の RDS(X 線所見、FiO₂ >0.3)を発症した後にサーファクタント投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカム:中等度以上の RDS 発症

2 次アウトカム:早産児の合併症

結果

予防的投与群は、選択的投与群と比べて、中等度の RDS 発症率が低く(7% VS 12%)、サーフ

アクトの追加投与の必要性も少なく(5% vs 9%)、生後4日目での人工呼吸器依存あるいは酸素投与の割合が少なく、“CLD28 あるいは新生児死亡”の率が少なかった(5% vs 9%)。予防投与群で、生後1分のアプガースコアが有意に低かったが、生後5分ではその差はなく、仮死関連事象の発生率も変わらなかった。

選択的投与群の経過としては、その60%が挿管され、43%がサーファクタント投与を受け、平均投与時間は生後1.5時間であった。

結論

予防的投与は、選択的投与と比べ、中等度以上のRDS発症率、CLD28 あるいは新生児死亡“が有意に少なかった。

コメント

選択的投与群の43%のみサーファクタントが投与されていないこと、投与時間が約1.5時間であることが、この研究の特徴である。著者らは、これを早期の選択的投与と呼んでいるが、日本でマイクロバブルテストなどを用いて30分以内に投与している施設も多く、それと比べると、生後1.5時間でも遅めの投与と考えられる。

署名

諫山哲哉

書誌情報

Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD001456.

タイトル

RDSの治療のための早期サーファクタント投与 対 後期サーファクタント投与。

目的

生後2時間以内にRDSのために挿管された新生児への早期サーファクタント投与と後期サーファクタント投与との比較。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象研究はRCTのみ)

セッティング

対象患者

生後2時間以内に挿管され人工呼吸器管理されているRDS発症の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

早期サーファクタント投与:生後2時間以内の投与

後期サーファクタント投与:RDSが明らかになってからのサーファクタント投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス

気胸、PIE、肺出血、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、ROP、CLD28、CLD36、新生児死亡、退院前死亡、サーファクタント投与回数

結果

4 編の研究を採用(3 編が合成サーファクタント使用、1 編は天然サーファクタント使用)。

	RR	95%CI	有意差
気胸	0.70	0.59, 0.82	**
PIE	0.62	0.43, 0.93	**
肺出血	0.99	0.73, 1.34	
PDA	1.03	0.92, 1.15	
NEC	1.08	0.77, 1.51	
ROP \geq stage3	1.06	0.58, 1.91	
全 IVH	1.01	0.30, 3.32	
重症 IVH	0.97	0.83, 1.14	
CLD28	0.97	0.88, 1.06	
CLD36	0.70	0.55, 0.88	**
新生児死亡	0.87	0.77, 0.99	**
退院前死亡	0.90	0.79, 1.01	*
CLD28 or 死亡	0.94	0.88, 1.00	*
CLD36 or 死亡	0.84	0.75, 0.93	**

結論

早期投与群の方が、有意に気胸、PIE、CLD36、CLD36 or 死亡を減らす。CLD28 or 死亡も減る傾向にはある。

どの児がRDSのリスクが高いかという問題は残るが、サーファクタントは早期に投与したほうがよい。

コメント

早期投与群は生後2時間以内投与が2編、30分以内、1時間以内が1編ずつ。後期投与群は生後2時間以降、2-6時間、6時間、18時間と研究により異なる。

原論文では、合成サーファクタントと天然サーファクタントに分けても解析している。(ただし、そこからは、あまり、有用な情報は得られていないので、本構造化抄録からは割愛している)。

署名

諫山哲哉

書誌情報

嶋田泉司, 小川雄之亮, 奥山和男, 竹内豊, 中村肇, 藤村正哲, et al. 呼吸窮迫症候群に対する人工肺サーファクタントの投与時期の検討 全国多施設共同比較臨床試験. 日本小児科学

会雑誌 F0896A. ; 2002. p. 1251-60.

タイトル

呼吸窮迫症候群に対する人工肺サーファクタントの投与時期の検討 全国多施設共同比較臨床試験.

目的

RDS 発症高リスク児に対するサーファクタントの早期投与と後期投与の比較

研究デザイン

多施設共同 RCT

セッティング

日本の多施設(8 施設)

対象患者

以下を満たす児。

- 1) 出生体重 700g 以上 1300g 未満
- 2) サーファクタント欠乏(初回の胃液のマイクロバブルテスト 10 個未満)
- 3) 生後 30 分以内に人工呼吸器を必要とする
- 4) 生後 30 分以内に頭部超音波ができるところ。
- 5) 保護者から文書による同意

暴露要因(介入・危険因子)

早期投与群は、生後 30 分以内にサーファクタント投与。

後期投与群は、生後 4 時間にサーファクタント投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

RDS 重症化(Ventilatory Index(VI)と動脈肺胞内酸素分圧比(a/ADO₂))、CLD28、酸素投与日数、気胸、PIE、IVH、重症 IVH、PVL、PDA、PDA 結紮術、死亡、人工呼吸器管理日数

結果

1990 年 1 月～1993 年 5 月までの 84 例(予防投与 40 例、後期投与 44 例)。

RDS の重症化評価

VI と a/ADO₂ は、早期投与群では、最初の測定時間(生後 1 時間)から良値で、生後 6 時間以降は非 RDS 症例同等の値であった。後期投与群では進行性に悪化し、サーファクタント投与後は有意に改善をしたが、VI は生後 24 時間まで有意に高値を示した。

CLD とその他の合併症発症

早期投与群が後期投与群と比べて、CLD28(オッズ比 0.2[0.06, 0.6])、CLD36(オッズ比 0.2[0.04, 0.7])ともに有意な減少を認めた。酸素投与日数も有意に短かった(26d vs 41d, p=0.01)。

その一方で、出血性肺浮腫は早期投与群で有意に多かった(7/40 vs 2/44, p=0.04)。

その他、気胸、PIE、IVH、重症 IVH、PVL、PDA、PDA 結紮術、死亡、人工呼吸器管理日数などには、有意差を見いだせなかった。

結論

生後 30 分以内にサーファクタントを投与する早期投与の方が、4 時間後に投与する後期投与群と比較して、RDS の重症度の改善が速やかで、CLD28 の発症率も低く、酸素投与期間も短かった。一方、出血性肺浮腫が多くなることには注意が必要である。

コメント

この研究の特徴は、対象を胃液のマイクロバブルテストで、サーファクタント欠乏している児(つまり RDS リスク群)に限定している点である。

署名

諫山哲哉

3. 呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療

Clinical Question.7

Clinical Question.8

英語タイトル

Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants.

著者名

Soll RF.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD000511.

日本語タイトル

早産児への天然サーファクタントの予防投与

目的

呼吸窮迫症候群(RDS)の危険がある早産児に対する予防的な天然サーファクタント気管内投与の有効性の検討

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

対象患者

30 週未満の早産児(サーファクタント欠乏の有無は問わない)

暴露要因(介入・危険因子)

予防的な天然サーファクタント(ヒト由来あるいは動物由来)投与
対 プラセボ(生食あるいは空気)投与(サーファクタント投与なし)。

予防投与とは、出生後挿管してすぐの投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

気胸、間質性肺気腫、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、BPD、ROP、重症 ROP(stage 2-4)、新生児死亡率、退院までの死亡、BPD あるいは死亡

結果

8 編の RCT を採用した。対象患者 988 人。

	RR	95%CI	有意差
気胸	0.35	0.26, 0.49	* *
PIE	0.46	0.35, 0.60	* *

PDA	1.08	0.94, 1.24	
全 IVH	0.98	0.84, 1.15	
重症 IVH	1.22	0.90, 1.66	
CLD28	0.93	0.80, 1.07	*
新生児死亡	0.60	0.44, 0.83	**
退院前死亡	0.70	0.47, 1.06	*
CLD28 or 死亡	0.84	0.75, 0.93	**
ROP	1.37	0.63, 2.98	
重症 ROP (Stage 2-4)	0.58	0.27, 1.24	

結論

早産児(30 週未満)への天然サーファクタントの予防投与は、気胸、PIE、新生児死亡、CLD28 or 死亡を減少させる。また、CLD28 単独も減少傾向がある。一方で、PDA、ROP の発症率には有意差ない。

コメント

採用論文は、1985-1991 年の論文。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome.

著者名

Sege N, Soll R.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2009(2):CD007836.

日本語タイトル

呼吸窮迫症候群(RDS)児への天然サーファクタント治療投与

目的

RDS を発症した早産児に対する天然サーファクタント投与の有効性の検討

研究デザイン

システマティックレビュー(対象研究は RCT)

セッティング

対象患者

臨床的に、あるいは胸部 X 線所見により RDS と診断された人工呼吸器管理の必要な 37 週未満

の早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

天然サーファクタント(ヒト由来あるいは動物由来)投与

対 プラセボ(生食あるいは空気)投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

気胸、PIE、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、CLD28、ROP、重症 ROP(stage 2-4)、新生児死亡率、退院までの死亡、CLD28 あるいは死亡

結果

13 件の RCT により検討。

	研究	対象患者	RR	95%CI	有意差
気胸	12	1549	0.42	0.34, 0.52	**
PIE	8	1247	0.45	0.37, 0.55	**
肺出血	2	898	1.29	0.77, 2.15	
PDA	13	1605	0.98	0.89, 1.08	
NEC	8	1346	1.13	0.70, 1.82	
全 IVH	10	1473	0.97	0.87, 1.07	
重症 IVH	10	1501	0.93	0.79, 1.10	
新生児死亡	10	1469	0.68	0.57, 0.82	**
退院前死亡	7	421	0.63	0.44, 0.90	**
CLD28	12	1568	0.95	0.84, 1.08	*
CLD28 or 死亡	12	1596	0.83	0.77, 0.90	**
ROP	4	216	0.77	0.41, 1.44	
重症 ROP (Stage 2-4)	2	89	1.34	0.23, 7.67	
視力障害	2	119	0.38	0.02, 8.59	
CP	1	73	0.88	0.34, 2.27	
重度の神経障害 (CP,盲,聾,MR)	1	73	3.30	0.41, 26.78	

結論

RDS を発症した、早産児への天然サーファクタントの投与は、プラセボ投与群と比較して、気胸、PIE、新生児死亡、退院前死亡、CLD28 or 死亡を有意に減少させる。一方で、肺出血、PDA、NEC、IVH、ROP の発症率には有意差ない。CP、重度神経障害についても有意差を認めていない。

コメント

なし。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Surfactant replacement therapy with a single post ventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: final analysis of a multicenter, double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. The Surfactant-TA Study Group.

著者名

Fujiwara T, Konishi M, Chida S, Okuyama K, Ogawa Y, Takeuchi Y, et al.

雑誌名, 巻:頁

Pediatrics. 1990 Nov;86(5):753-64.

日本語タイトル

RDS を発症した早産児への牛由来サーファクタントの単回投与:多施設ランダム化比較試験(サーファクタント TA 研究グループ)

目的

RDS を発症した早産児へのサーファクタントの単回投与の有効性の検討。

研究デザイン

二重盲検化ランダム化比較試験(封筒法)。

体重で、層別化(750-1250g と 1250-1749g の 2 群)。

セッティング

多施設、日本

対象患者

出生体重 750g-1749g の AGA 児で、下記条件を満たすもの。

- 1) 臨床的あるいは胸部 X 線における RDS の所見
- 2) サーファクタント欠乏(胃液の Stable Microbubble Test で判定)
- 3) 人工呼吸器管理で、初期蘇生後も、MAP>7cmH₂O、FiO₂ 0.4 のもの。
- 4) 出生後 6 時間以内に入院し、出生後 8 時間以内に動脈ラインが確保されているもの。
- 5) 最初の頭部エコーで 2 度以上の脳室内出血がない。
- 6) 最初の胸部 X 線で 2 度以上の PIE あるいは気胸がない。

暴露要因(介入・危険因子)

STA 群:サーファクタント TA を気管内投与(120mg/1V あたり生食 4ml で溶解し、4ml/kg 投与)。

対照群:4ml/kg の空気を気管内投与

(補足:STA 投与方法は、5 方向投与で、仰臥位正面、上体下げて右即臥位、左即臥位、上体居城して、右即臥位、左即臥位の順に投与し、それぞれ、100%酸素で 30 秒ずつ用手換気し、その時の PIP は投与前の設定より 4cmH₂O あげて、回数は 60 回/分、吸気:呼気は 1:1。投与後は、投与前の呼吸器設定にする)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡、CLD28、“死亡 or CLD28”、PIE、気胸、肺出血、PDA、IVH、重症 IVH、NEC、ROP、敗血症。

結果

102 人の参加で、対照群の 2 人が脱落(1 人は先天性敗血症、1 人は生後 11 時間でプロトコルを破った)し、残り計 100 人で検討。

	STA 54 人	Air 46 人	RR	95%CI	有意差
死亡	8	10	0.68	0.29, 1.58	
CLD28	5	11	0.39	0.15, 1.03	*
死亡 or CLD28	13	21	0.53	0.30, 0.93	**
PIE	1	12	0.07	0.01, 0.53	**
気胸	4	18	0.19	0.07, 0.52	**
肺出血	3	3	0.85	0.18, 4.02	
PDA	25	17	1.25	0.78, 2.01	
IVH	11	25	0.37	0.21, 0.68	**
重症 IVH	6	11	0.46	0.19, 1.16	*
NEC	0	1	0.28	0.01, 6.83	
ROP	7	10	0.60	0.25, 1.44	
敗血症	2	1	1.70	0.16, 18.19	

結論

RDSを発症した早産児へのサーファクタントTA単回投与は、死亡あるいはCLD28、PIE、気胸、IVHを有意に減少させる。また、CLD28単独も減少傾向を認めている。

コメント

日本の多施設 RCT で、マイクロバブルテストによりサーファクタント欠乏を診断して、対象となる RDS 児を選定しており、日本の現状に最も近い形となっている。また、使用しているサーファクタントも日本のサーファクタント TA を使用している。原論文では、%差を評価に用いていたため、こ

の構造化抄録では、諫山がリスク比(RR)と95%信頼区間を算出している。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome. A multi-centre, randomized clinical trial: Comparison of high- versus low-dose of surfactant TA.

著者名

Konishi M, Fujiwara T, Naito T, Takeuchi Y, Ogawa Y, Inukai K, et al.

雑誌名, 巻:頁

European Journal of Pediatrics. 1988;147(1):20-5.

日本語タイトル

新生児のRDSに対するサーファクタント治療～高用量 対 低用量～

目的

2つの違うサーファクタント投与量の投与効果の比較

研究デザイン

RCT(封筒法)

セッティング

日本の多施設

対象患者

1000g以上1500g未満の人工呼吸器管理を要するAGA児で、生後6時間以内にFiO₂ 40%以上、MAP 7cmH₂O以上(a/ADO₂<0.25)となった児。

暴露要因(介入・危険因子)

Surfactant TAを、低用量群:60mg/kg、高用量群:120mg/kgを5回に分けて投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡、BPD、IVH、“BPD or IVH”、気胸、症候性PDA、“生後30日の酸素使用”、生後30日での人工換気。

結果

1984年6月～1985年2月の46人を対象(両群23人ずつ)。a/ADO₂は、3～120時間で有意に高用量群が高値。その他、サーファクタント投与後6時間の胸部Xp所見も高用量群が有意に改善。合併症の罹患率に関しては、以下。

	低用量群	高用量群	P値
		23人	

	23 人		
死亡	0	1	0.500
BPD	6	0	0.011
IVH	6	1	0.048
BPD or IVH	11	1	0.001
気胸 or PIE	1	1	0.756
症候性 PDA	9	10	0.500
生後 30 日の酸素使用	10	3	0.024
生後 30 日での人工換気	7	1	0.024

注釈: この研究では、Northway 等の BPD stage3 の胸部 Xp 所見を呈するものを BPD と診断している。

結論

RDS 治療、BPD、IVH 予防のために、サーファクタントは 60mg/kg/回よりは 120mg/kg/回投与したほうが有効である。

コメント

症候性 PDA が問題になる場合は mefenamic acid (Pontal syrup) を使用している。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome.

著者名

Yost CC, Soll RF.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD001456.

日本語タイトル

RDS の治療のための早期サーファクタント投与 対 後期サーファクタント投与。

目的

生後 2 時間以内に RDS のために挿管された新生児への早期サーファクタント投与と後期サーファクタント投与との比較。

研究デザイン

システマティックレビュー (対象研究は RCT のみ)

セッティング

対象患者

生後 2 時間以内に挿管され人工呼吸器管理されている RDS 発症の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

早期サーファクタント投与:生後 2 時間以内の投与

後期サーファクタント投与:RDS が明らかになってからのサーファクタント投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス

気胸、PIE、肺出血、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、ROP、CLD28、CLD36、新生児死亡、退院前死亡、サーファクタント投与回数

結果

4 編の研究を採用(3 編が合成サーファクタント使用、1 編は天然サーファクタント使用)。

	RR	95%CI	有意差
気胸	0.70	0.59, 0.82	**
PIE	0.62	0.43, 0.93	**
肺出血	0.99	0.73, 1.34	
PDA	1.03	0.92, 1.15	
NEC	1.08	0.77, 1.51	
ROP \geq stage3	1.06	0.58, 1.91	
全 IVH	1.01	0.30, 3.32	
重症 IVH	0.97	0.83, 1.14	
CLD28	0.97	0.88, 1.06	
CLD36	0.70	0.55, 0.88	**
新生児死亡	0.87	0.77, 0.99	**
退院前死亡	0.90	0.79, 1.01	*
CLD28 or 死亡	0.94	0.88, 1.00	*
CLD36 or 死亡	0.84	0.75, 0.93	**

結論

早期投与群の方が、有意に気胸、PIE、CLD36、CLD36 or 死亡を減らす。CLD28 or 死亡も減る傾向にはある。

どの児が RDS のリスクが高いかという問題は残るが、サーファクタントは早期に投与したほうがよい。

コメント

早期投与群は生後 2 時間以内投与が 2 研究、30 分以内、1 時間以内が 1 研究ずつ。後期投与群は生後 2 時間以降、2-6 時間、6 時間、18 時間と研究により異なる。

原論文では、合成サーファクタントと天然サーファクタントに分けても解析している。(ただし、そこからは、あまり、有用な情報は得られていないので、本構造化抄録からは割愛している)。

署名

諫山哲哉

日本語タイトル

呼吸窮迫症候群に対する人工肺サーファクタントの投与時期の検討 全国多施設共同比較臨床試験.

著者名

嶋田泉司, 小川雄之亮, 奥山和男, 竹内豊, 中村肇, 藤村正哲, et al.

雑誌名, 巻:頁

日本小児科学会雑誌 F0896A. ; 2002. p. 1251-60.

目的

RDS 発症高リスク児に対するサーファクタントの早期投与と後期投与の比較

研究デザイン

多施設共同 RCT

セッティング

日本の多施設(8 施設)

対象患者

以下を満たす児。

- 1) 700g 以上 1300g 未満
- 2) サーファクタント欠乏(初回の胃液のマイクロバブルテスト 10 個未満)
- 3) 生後 30 分以内に人工呼吸器を必要とする
- 4) 生後 30 分以内に頭部超音波ができるところ。
- 5) 保護者から文書による同意

暴露要因(介入・危険因子)

早期投与群は、生後 30 分以内にサーファクタント投与。

後期投与群は、生後 4 時間にサーファクタント投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

RDS 重症化(Ventilatory Index(VI)と動脈肺胞内酸素分圧比(a/ADO₂))、CLD28、酸素投与日数、気胸、PIE、IVH、重症 IVH、PVL、PDA、PDA 結紮術、死亡、人工呼吸器管理日数

結果

1990 年 1 月～1993年5月までの84 例(予防投与 40 例、後期投与 44 例)。

RDS の重症化評価

VIとa/ADO₂は、早期投与群では、最初の測定時間(生後1時間)から良値で、生後6時間以降は非RDS症例同等の値であった。後期投与群では進行性に悪化し、サーファクタント投与後は有意に改善をしたが、VIは生後24時間まで有意に高値を示した。

CLD とその他の合併症発症