

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

英語タイトル

Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants.

著者名

Soll RF, Morley CJ.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2001(2):CD000510.

日本語タイトル

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

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 のあるなしにかかわらず)

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 つの 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

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 に関し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、29、31、32 週未満が 1 研究ずつ。

予防的投与は生直後～生後 10 分以内に投与する研究が多い。

選択低投与は、必要 FiO2, MAP 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用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

英語タイトル

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.

著者名

Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL, Farrell E, Friss H, et al.

雑誌名, 巻:頁

Pediatrics. 1993 Jul;92(1):90-8.

日本語タイトル

在胎 29 週-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 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)

主要アウトカム: 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

アクタン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

英語タイトル

Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome.

著者名

Soll R, Ozek E.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):CD000141.

日本語タイトル

RDS 予防あるいは治療のためのサーファクタント複数回投与 対 単回投与。

目的

RDS を発症した、あるいはその危険がある早産児に対してサーファクタントの複数回投与と単回投与とで、死亡や合併症への影響を比較する。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象研究はRCTで、3研究を採用)

セッティング

対象患者

RDS を発症した、あるいはその危険がある早産児

暴露要因(介入・危険因子)

サーファクタント複数回投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

気胸、PDA、NEC、IVH(全 IVH、重症 IVH)、BPD、ROP、死亡率

肺出血、PVL、神経発達予後、呼吸器疾患による再入院、気道過敏性疾患

結果

条件にあう 3 研究を採用(2研究は動物由来サーファクタント使用で対象患者 418 人、1研究は合成サーファクタント使用で対象患者 826 人)。

サーファクタントの複数回投与の基準としては、動物由来サーファクタント使用の 2 研究では、初期投与後 12-24 時間後の人工換気+酸素投与(Speer 1992)や、...の場合(Dunn1990)に追加投与。合成サーファクタントを使用した研究(Corbet 1995)では、12 時間後、24 時間後に無条件にサーファクタント追加投与(計 3 回投与)を行っている。

気胸 リスク比 0.70[95%信頼区間 0.52, 0.94] * *

動物由来サーファクタント リスク比 0.51[95%信頼区間 0.52, 0.94] * *

合成サーファクタント リスク比 0.82[95%信頼区間 0.57, 1.17] *

肺出血 リスク比 1.17[95%信頼区間 0.68, 2.01]

PDA リスク比 1.05[95%信頼区間 0.95, 1.16]

NEC リスク比 0.18[95%信頼区間 0.07, 0.44] * *

動物由来サーファクタント リスク比 0.10[95%信頼区間 0.01, 1.72] *

合成サーファクタント リスク比 0.20[95%信頼区間 0.08, 0.51] * *

敗血症 リスク比 0.85[95%信頼区間 0.70, 1.04] *

動物由来サーファクタント リスク比 0.66[95%信頼区間 0.41, 1.08] *

合成サーファクタント リスク比 0.90[95%信頼区間 0.73, 1.13]

全 IVH リスク比 0.98[95%信頼区間 0.77, 1.25] (動物由来サーファクタントのみ)

重症 IVH リスク比 0.96[95%信頼区間 0.72, 1.29]

BPD リスク比 1.13[95%信頼区間 0.83, 1.54]

死亡率 リスク比 0.59[95%信頼区間 0.44, 0.78] * *

動物由来サーファクタント リスク比 0.63[95%信頼区間 0.39, 1.02] *

合成サーファクタント リスク比 0.56[95%信頼区間 0.39, 0.81] * *

BPD or 死亡 リスク比 0.83[95%信頼区間 0.68, 1.01] *

動物由来サーファクタント リスク比 0.80[95%信頼区間 0.57, 1.11] *

合成サーファクタント リスク比 0.84[95%信頼区間 0.66, 1.08] *

この他、長期的神経学的予後や長期的呼吸予後(36 週での CLD、呼吸器疾患での再入院率など)に関しては評価していない。また、複数回のサーファクタント投与による合併症の報告はない。

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

サーファクタントの複数回投与は単回投与と比較して、気胸と NEC の発症率、死亡率を減少させる。特に、NEC の発症率の減少は合成サーファクタントに顕著である。また、サーファクタントの複数回投与は、敗血症や“BPD or 死亡”も減少させる傾向がある。BPD の発症率のみでは、差はない。

コメント

なし。

署名

諫山哲哉

日本語タイトル

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

著者名

千田勝一, 藤原哲郎, 嶋田泉司, 小西峯生, 小川雄之亮, 奥山和男, et al.

雑誌名, 巻:頁

日本小児科学会雑誌 | F0896A. 日本(JPN); 2002. p. 1241-50.

目的

サーファクタントの複数回投与方法が 1 回投与方法と比べて RDS の重症度改善、慢性肺疾患の罹患率の減少につながるかどうかを評価

研究デザイン

RCT(封筒法、4 例毎のブロックランダム化)

セッティング

日本の多施設(42 施設)

対象患者

下記の条件を満たす児

- 1) 出生体重 700g 以上 1300g 未満
- 2) 中等度以上の RDS($FiO_2 \geq 40\%$ 、 $MAP \geq 7cmH_2O$)で人工呼吸器管理を要する児
- 3) サーファクタント欠乏(出生直後の胃液のマイクロバブルテストで $10 \text{ 個}/mm^2$ 未満)
- 4) 生後 6 時間以内にサーファクタント投与可能な症例
- 5) 保護者からの文書の同意があるもの

除外基準

母体発熱、72時間以上経過した前期破水、胃液中白血球数 ≥ 10 個(検鏡400倍)あるいはグラム染色で細菌陽性、Apgar5 分値 < 4 点、多発奇形、大奇形、サーファクタント投与前の気胸、気縦隔、PIE、IVH(Ⅱ度以上)

暴露要因(介入・危険因子)

単回投与群:サーファクテンを700~1000gの児には1V(100mg/3ml)、1000~1300gの児には1.5V投与。

複数回投与群:6~12時間、12~24時間、24~36時間、36~48時間に $VI \geq 0.03$ の時に体重に関係なく1V投与。

注釈

VI : Ventilatory Index = $FiO_2 \times MAP / PaO_2$

主なアウトカム評価(エンドポイント)

RDSの重症化評価(VI と a/ADO_2)、CLD28、気胸、PIE、IVH、重症IVH、PVL、PDA、PDA結紮術、死亡、人工呼吸器管理日数、酸素投与期間

結果

1990年1月~1992年12月までの159例(単回投与88例、複数回投与71例)。ただし、投与ミス(両群4例ずつ)を除外し、151例で検討(これを含めてITTしても結果変わらず)。

RDSの重症化評価

VI と a/ADO_2 は、生後12時間以降より単回投与に比較し複数回投与で有意に改善し、その平均値は非RDS群と同等の値(それぞれ、0.03前後、0.50前後)で推移した。胸部Xp所見も生後24時間で有意に改善。

CLDとその他の合併症発症

CLD28発症率は、複数回投与群が単回投与群と比べて有意に低かった(33/79 vs 17/64, $p=0.029$)。その他、気胸、PIE、IVH、重症IVH、PVL、PDA、PDA、PDA結紮術、死亡、総管日数、酸素投与期間などには、有意差を認めなかった。

結論

サーファクタントの複数回投与は単回投与と比較して、RDSの重症度を下げ、CLD28の発症率を下げる。

コメント

サーファクテンは、健康な牛の肺の抽出物から親水性蛋白を除去した後に成分と活性が均一になるように調整されたもの。

Cochraneにも複数回投与と単回投与の比較したシステマティックレビューがあるが、それは英語の研究のみ扱っているため、この研究は採用されていない。

署名

諫山哲哉

Clinical Question.9

英語タイトル

Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease.

著者名

Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, Roberts LJ 2nd, Arduini A, Escobar JJ, Sastre J, Asensi MA.

雑誌名, 巻:頁

Pediatr; 2009;124: e439-49

日本語タイトル

早期産児における低濃度酸素を使用した蘇生は酸化ストレス、炎症、および慢性肺疾患の減少させる

目的

在胎 24 週から 28 週で出生し 30%か 90%酸素濃度を吸引し蘇生された児への有害事象、酸化ストレスや炎症を減少させることができるかを検討

研究デザイン

ランダム化比較検討試験 (封筒法)

セッティング

スペインの 2 施設 2005 年 9 月—2008 年 3 月まで

対象患者

在胎 28 週以下の積極的な蘇生が必要な新生児 (HR80 以下、活気不良、筋緊張低下、持続した、効果的な呼吸の欠如)。染色体異常、先天奇形、週数不詳の児は除外。

暴露要因(介入因子)

低濃度酸素(30%) 対 高濃度酸素(90%)で蘇生を開始し、目標酸素飽和度値は 5 分で 75%、10 分で 85%とした。60 秒から 90 秒ごとに、もし(100bpm 未満の)徐脈があった場合吸入酸素濃度を 10%ずつ上げる。また、SpO₂ が 85%に達していれば 10%ずつ上げられた。心拍数を第一の指標とし、HR が 100 を超えていた場合、SpO₂ の値単独で判断することなく FiO₂ 調整はせずに待機した。30 秒毎に 10%を超える酸素の減量は避けることとした。60 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 CPAP を使用し、呼吸努力の増加があった場合挿管管理とした。

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)、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、TNFα

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吸入酸素濃度は段階的に 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 vs 22 days 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 vs 12 p<0.05)が有意に短かった。退院時の気管支肺異形成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×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±5.25 低酸素濃度蘇生群 8.46±3.87 P<0.01 日齢 3 高酸素濃度蘇生群 8.87±4.40 低酸素濃度蘇生群 6.97±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慢性肺疾患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 TNFα 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、慢性肺疾患(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±0.20 だった。高濃度酸素蘇生群で有意に慢性肺疾患の発症率が有意に高かった。

署名・作成日

杉浦 崇浩 (2010/10/18)

書誌情報

Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):CD001077.

タイトル

酸素制限群と酸素寛容群による早産児の予後

目的

酸素投与戦略の違い(酸素制限群 対 酸素寛容群)が、早産児の死亡率、罹患率(ROP、CLD)、成長・発達予後に与える影響を評価すること。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象研究は、RCT あるいは準 RCT)

セッティング

6編の研究を採用。5編の研究は、1951年～1969年に行われた研究で、早期新生児期(生後1週間以内)にエントリー。1編の研究のみ、1996-2000年に行われた研究で、後期新生児期(生後3週間以上)にエントリー。

対象患者

早産児あるいは低出生体重児

暴露要因(介入・危険因子)

酸素制限群(restricted) 対 酸素寛容群(liberal)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1) 早期新生児期

死亡率、Vascular RLF、Cicatrical RLF、死亡と Vascular RLF の複合転帰、死亡あるいは Cicatrical RLF の複合転帰

* RLF(retrolental fibroplasia)分類は、現在の ROP の分類とは幾分異なっていて、血管性 RLF は Grade1、2、癥痕性 RLF は RLF Grade3 で ROP の Stage3 ないし 4 にあたり、ROP stage5 は全盲にあたる。

2) 後期新生児期は Askie 2003 の研究一つだけが該当、後期新生児期に関しては Askie2003 構造化抄録を参照のこと

結果

早期新生児期では、酸素制限群と酸素寛容群との比較で、死亡率(26% vs 21%、リスク比 1.23、95%信頼区間(0.80、1.90)、 $P=0.35$)に有意差を認めなかった。しかし、酸素寛容群で全血管性 RLF(24% vs 62%、 $P<0.00001$)、重症血管性 RLF(9% vs 23%、 $P=0.018$)、全 Cicatrical RLF(6% vs 22%、 $P=0.001$)、重症 Cicatrical RLF(4% vs 18%、 $P<0.001$) の発症率の有意な増加が報告された。血管性 RLF と死亡の複合転帰には有意差を認めた(45% vs 74%、 $P<0.00001$) が、癥痕性 RLF との複合転帰には有意差を認めなかった。

結論

早期新生児期の酸素投与方法に関して、1951年～1969年に行われた5編の研究が対象となり、メタアナリシスが行われた。酸素寛容群にROP発症率の有意な増加を認めたと、死亡率に有意差を認めなかった。しかしながら、慢性肺疾患や長期予後に関する検討は行われていない。生後3週間以降の後期新生児期を対象とする研究は2003年に報告されたAskieらの研究のみであった(詳細はAskie2003を参照のこと)。

コメント

早期新生児期の酸素投与方法に関しては、1970年以前に行われた古い研究のメタアナリシスしかないが、両群間に死亡率の有意差を認めない。一方、酸素寛容群にROP発症率の有意な増加を認めている。ただし、慢性肺疾患に関する検討はなく、その点に関しては質の高い科学的根拠はない。

署名

諫山哲哉 千葉洋夫

書誌情報

SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. N Engl J Med. 2010 May 27;362(21):1959-69. Epub 2010 May 16.

タイトル

超早産児の SpO₂ 目標値

目的

低い SpO₂ 目標値で酸素療法を行うことが慢性肺疾患の発症、1歳6ヶ月時の後遺症なき生存の改善につながるかどうかを検討

研究デザイン

ランダム化多施設共同研究(置換ブロック法。施設、在胎週数(26週未満と26週以上)に層別化。封筒法で出生前に振り分け。多胎は同じグループに振り分け)

セッティング

NICHD Neonatal Research Network に属する施設

対象患者

胎24週0日から27週6日までの超早産児 1316人

暴露要因(介入・危険因子)

生後2時間以内から修正36週まで、もしくは Room air になるまで

低 SpO₂ 群(SpO₂ 85-89%) 対 高 SpO₂ 群(SpO₂ 91-95%)

両群で SpO₂ 値の実測値を3%ずらすことで、パルスオキシメーターの表示が88-92%になるよ

うにして、盲検化された。ただし、実測値が 84%未満、96%以上の時は、パルスオキシメーターの表示が徐々に実測値に戻るよう設定されている。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

CLD36(修正 36 週時の酸素依存度)、退院時死亡率、CLD36 と退院時死亡率の複合転帰
重症 ROP、重症 ROP と死亡率の複合転帰

結果

低SpO₂群で、CLD36単独では有意差に減少した(37.6% vs 46.7%、RR 0.82、95%CI 0.72-0.93、P=0.002)が、退院時死亡率が有意に高く(19.9% vs 16.2%、RR1.27、95%CI 1.01-1.60、P=0.04、NNH 27)、CLD36と退院時死亡率の複合転帰では有意差を認めなかった(48.5% vs 54.2%、RR 0.91、95%CI 0.83-1.01、P値は不明だが有意差なし)。低SpO₂群では重症ROPは有意に少ない(8.6% vs 17.9%、RR 0.52、95%CI 0.37-0.73、P<0.001、NNT 11)が、重症ROPと死亡率では有意な減少はなし(28.3% vs 32.1%、RR 0.90、95%CI 0.76-1.06、P=0.21)。

死亡原因としてRDS、感染症、NEC、BPD、中枢神経損傷、未熟性の検討が行われ、いずれも有意差はなく、原因は特定されなかった。その他、PDA、IVH、NEC、敗血症、エアリークに有意差を認めなかった。

1歳時の死亡率は低SpO₂群で高い傾向を認めたが、有意差は認めなかった(P=0.07)

1歳半での神経学低予後についての評価はなく、他の長期予後についての検討はなし。

結論

より低い SpO₂ 目標値(85-89%)により酸素療法を行うことで、重症 ROP、CLD36 の頻度は有意に減少したが、退院時死亡率が有意に高かった。“重症 ROP と死亡率”や“CLD36 と死亡率”などの複合転帰は、いずれも有意差を認めなかった。

RR: リスク比

95%CI: 95%信頼区間

NNH: Number Needed to Harm

NNT: Number Needed to Treat

コメント

SpO₂ 上限値を 90%未満とする、より低い SpO₂ 目標値で管理することは、CLD や重症 ROP が減少させるが、死亡率が上昇する危険性があり、SpO₂ 上限値を 90%未満にすることを推奨することができない。NNH、NNT の値から推定すると、2 人の患児の重症 ROP を予防する球に、1 人の患児が死亡してしまうということになる。

本研究は、2 by 2 factorial design の研究で、本 RCT と並行して、同じ対象者に対して、生後早期からの CPAP 管理を行った群とサーファクタント投与しての CMV 群とを比較する RCT を行っている。

署名

千葉洋夫

英語タイトル

Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants.

著者名

Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, et al.

雑誌名, 巻:頁

N Engl J Med. 2003 Sep 4;349(10):959-67.

日本語タイトル

超未熟児の酸素飽和度(SpO₂)目標値と発達予後

別名:BOOST trial:The randomized, multicenter Benefits of Oxygen Saturation Targeting trial

目的

標準的な SpO₂ 管理目標値より高い SpO₂ 管理目標値にすることが、超早産児の長期的成長発達予後に与える影響を調べる。二次的な目的として、高い SpO₂ 管理目標値が患児や両親に与えるその他の身体的心理的影響を調べる。

研究デザイン

二重盲検ランダム化試験

セッティング

オーストラリアの 8 施設

対象患者

在胎 30 週未満の児で、修正 32 週時点でも酸素依存性の児。358 人。

暴露要因(介入・危険因子)

修正 32 週以降の SpO₂ 管理目標値として、標準 SpO₂ 群(SpO₂ 91-94%) 対 高 SpO₂ 群(SpO₂ 95-98%)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

CLD36

全 ROP、重症 ROP、ROP 手術(ablative retinal surgery)

修正 38 週、修正 12 か月時点での体重、身長、頭囲など

修正 12 か月での主要発達障害(全盲、脳性麻痺、精神発達遅延(Griffiths Mental Developmental Scales の GQ で測定))

結果

両群間で、修正38週、修正12か月時点での体重、身長、頭囲などに有意差なし。修正12か月で

の主要発達障害(全盲、脳性麻痺、精神発達遅延(Griffiths Mental Developmental ScalesのGQで測定))に関して両群間に有意な差を認めなかった。高SpO2群と比べて、標準SpO2群はCLD36の減少(46% vs 64%、リスク比1.40、95%信頼区間(1.15,1.70)、 $P<0.001$)、在宅酸素療法の減少(30% vs 54%、リスク比1.78、95%信頼区間(1.20, 2.64)、 $P<0.004$)、酸素投与期間の短縮(18日 vs 40日、 $P<0.001$)を認めた。ただし、両群間で人工呼吸管理期間には差を認めなかった(14日 vs 14日)。尚、対象を在胎28週未満の児(256人)に限って分析しても同様の傾向であった。

全未熟児網膜症(ROP)、重症ROP、ROP手術(ablative retinal surgery)で両群間に有意差を認めなかったが、ROP手術に関しては若干標準SpO2群に多い傾向を認めた(20% vs 11%、リスク比0.54、95%信頼区間(0.27, 1.10)、 $P=0.09$)。ROP手術を受けた児はすべて在胎28週未満の児で、対象をそれらの児に限定すると、さらに標準SpO2でのROP手術の多い傾向が強くなる(リスク比0.52、95%信頼区間(0.26, 1.03))。

結論

修正32週以降のSpO2管理目標値として、標準SpO2群は、高SpO2群と比べて、CLD36の減少、在宅酸素療法の減少、酸素投与期間の短縮を認めたが、修正12か月時点での成長・発達指標に関しては有意差を認めなかった。また、有意ではないが、標準SpO2群にROP手術の増加傾向を認めた。

コメント

- ・本研究の介入は、修正32週以降になってからの介入であることに注意が必要である。つまり、出生直後から修正32週未満までの急性期～亜急性期のSpO2目標値に関する検討はなく、その時期のSpO2目標値に関する結論は出ない。
- ・SpO2モニターとして、真の値に+2%の値を出すモニターと、-2%の値を出すモニターの2種類のモニターを用いて、治療者にはSpO2を93～96%に保つように指示することで、介入の盲検化も行っている。

署名・作成日

諫山哲哉 千葉洋夫

書誌情報

Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. Pediatrics. 2000 Feb;105(2):295-310.

タイトル

閾値ROPへの酸素補充による治療

別名: STOP-ROP 研究 (Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold

Retinopathy Of Prematurity)

目的

前閾値 ROP への酸素補充療法が ROP 進展を予防し ROP 手術を減らせるかどうかを調べること。
2 次的な目的の一つとして、慢性肺疾患関連の呼吸器合併症の評価も行っている。

研究デザイン

二重盲検ランダム化試験(封筒法)

セッティング

多施設 RCT

対象患者

なくとも片眼が前閾値 ROP である早産児で room air 下で SpO₂ 94%以下の児。649 人。

暴露要因(介入・危険因子)

低 SpO₂ 管理(SpO₂ 89-94%)325 人 vs 高 SpO₂ 管理(SpO₂ 96-99%)324 人

主なアウトカム評価(エンドポイント)

- 1)眼合併症 ROP の進行
- 2)呼吸器合併症 CLD の増悪、肺炎、修正 3 ヶ月時の入院率、利尿剤投与、酸素投与
- 3)修正 3 ヶ月までの死亡率、呼吸器疾患による死亡率、修正 3 ヶ月時の発達、発育

結果

1)眼科的アウトカムに関して。

閾値ROP (laser or cryotherapyの適応となるROP)への進展は、高SpO₂管理群で少ない傾向を認めた(41% vs 48%、リスク比0.84、95%信頼区間(0.70、1.02)、NNT 14.5、P=0.06)。全盲あるいは重度の視力障害に関し両群間に有意差を認めなかった(4.3% vs 4%、リスク比1.08、95%信頼区間(0.52、2.26))。エントリー時の眼所見の重症度でのサブグループ解析、前閾値ROP所見を認めるZoneでのサブグループ解析も行っているが、すべてのサブグループで、同様の傾向(高SpO₂群で閾値ROPへの進展が少ない傾向)を認めるのみで、統計学的な有意差は認めなかった。ただし、Post hoc analysisではあるが、Plus Diseaseの有無で分けたサブグループ解析を行うと、Plus Diseaseのない前閾値ROPを対象とすると、高SpO₂管理群で有意に閾値ROPへの進展が少なかった(リスク比0.70、95%信頼区間(0.54、0.90))。Plus Diseaseのある前閾値ROPを対象とすると、閾値ROPへの進展に関して両群間で有意差はなかった(リスク比1.09、95%信頼区間(0.85、1.40))。

2)呼吸関連アウトカムに関して。

研究へのエントリーは平均修正35.4±2.5週(修正30-48週)であり、ほとんどの対象児は **CLD36を有するため、CLD36についての検討はなされていない**。その代り、肺炎/CLD増悪事象の評価がなされ有意差はないが、高SpO₂群で多い傾向を認めた(12% vs 7.7%、リスク比1.52、95%信頼区間(0.94、2.47)、P=0.09)。その他、修正3か月時点での入院率(12% vs 6.5%、リスク比1.86、95%信頼区間(1.12、3.10)、P=0.02)、利尿剤投与率(リスク比

1.47、95%信頼区間(1.16, 1.87))、酸素投与率(47% vs 37%、リスク比1.26、95%信頼区間(1.05, 1.51)、P=0.01)が、高SpO₂群で有意に多かった。

3)その他の臨床的アウトカムに関して。

修正3か月までの死亡(リスク比1.30、95%信頼区間(0.48, 3.53))、呼吸器疾患による死亡(リスク比1.68、95%信頼区間(0.40, 7.10))に有意差を認めなかった。修正3か月時点での体重増加(MD -80g、95%信頼区間(-237.77, 77.77))や発達(Revised Parental Denver Questionnaire)にも有意差を認めなかった。

結論

前閾値ROPの早産児の呼吸器管理において、SpO₂を高めに保つ管理は、閾値ROPへの進展を減少させる可能性があり、なかでもPlus Diseaseのない前閾値ROPを対象とした場合にその可能性が高い。

ただし、高SpO₂管理で肺炎/CLD増悪事象の増加傾向する可能性があり、修正3か月時点での入院率、利尿剤投与率、酸素投与率が増加する。

コメント

修正36週以降で、低SpO₂管理は呼吸器合併症の減少に有利であり、高SpO₂管理は眼科合併症の減少に有利であった。修正3ヶ月までの死亡率、発達、発育については有意差を認めなかった。

次のCochrane Rev.も参考にまとめた(Lloyd J, Askie L, Smith J, Tarnow-Mordi W. Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity. Cochrane Database Syst Rev. 2003(2):CD003482.)

署名

諫山哲哉 千葉洋夫

Clinical Question.10

書誌情報

McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. Cochrane Database Syst Rev. 2005(3):CD003666.

タイトル

新生児における従量式換気 対 従圧式換気

目的

新生児の呼吸器管理において、従圧式換気に比べて従量式換気が死亡やCLDを減らすかど

うかを検討する。さらに、従量式換気が空気漏出、成長、換気期間、頭部エコー所見などに与える影響も検討する。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象は RCT と準 RCT のみ)

セッティング

1997 年に報告されたポーランドとイギリスのランダム化比較試験(RCT)(2 編)、2004 年に報告されたアメリカとイタリアの RCT(2 編)、以上 4 編の RCT

対象患者

修正 28 日未満の児で、挿管され間欠的陽圧換気を受けている児。在胎週数や鎮静薬の有無などは問わない。

暴露要因(介入・危険因子)

従量式(VT)対 時間サイクル式従圧式(TCPL 式)人工呼吸器管理(採用した 4 編の研究のうち、3 編では、生後 24 時間以内、1 編では生後 72 時間以内にランダム化されている)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカム

死亡(退院前、2 歳まで)、CLD28(生後 28 日での酸素依存性)、CLD36(修正 36 週 0 日での酸素依存性)、CLD28 or 死亡、CLD36 or 死亡

二次アウトカム

PDA、空気漏出症候群(気胸や PIE)、成長、頭蓋内病変(IVH、PVL)、2 歳時の神経予後(CP、精神発達遅滞、視力、聴力)、換気モード変更、鎮静薬・筋弛緩薬の投与、人工換気期間(IPPV+CPAP)、IPPV 期間、CPAP 期間、酸素投与期間、血液ガス所見、FiO₂

結果

従圧式人工換気と比較し従量式人工換気の方が、CLD36 に有意差を認めないが減少傾向であり(リスク比 0.34[95%信頼区間 0.11, 1.05],リスク差-0.14[95%信頼区間-0.27, -0.00],NNT 7)、気胸の発生率は有意に減少し(リスク比 0.23[95%信頼区間 0.07, 0.76],リスク差-0.11[95%信頼区間-0.20, -0.03],NNT 9[95%信頼区間 5, 33])、IPPV 期間も短かった(加重平均差-2.93[95%信頼区間-4.28, -1.57])。IVH に関しては、1 編の RCT ではあるが有意に減少し(リスク比 0.44[95%信頼区間 0.20, 0.98],リスク差-0.28[95%信頼区間-0.52, -0.04],NNT 4[95%信頼区間 2, 25])、重症 IVH に限定しても有意に減少した(リスク比 0.32[95%信頼区間 0.11, 0.90],リスク差-0.16[95%信頼区間-0.29, -0.03],NNT 6[95%信頼区間 4, 34])。死亡、換気モードの変更、筋弛緩薬の使用、未熟児動脈管開存症の発症、間質性肺気腫、PVL に関しては、有意差を認めなかった。

従量式換気モードの方式(量調節式(volume control)と換気量保証式(volume guarantee)、それぞれ 2 研究ずつ)によるサブグループ解析によると、IPPV 期間に関しては、換気量保証式で有意な減少を示し(加重平均差-3.5[95%信頼区間-5.13, -1.87])、量調節式では有意差は認めなかった。重症 IVH に関しては量調節式の方で有意な減少を示し(リスク比 0.30[95%信

頼区間 0.09, 0.97]), 換気量保証式では有意差を認めなかった。

死亡と CLD28 や CLD36 を組み合わせ、成長、神経発達予後に関して扱った研究はなかった。人工呼吸器の違い、細かい換気戦略の違いにも関わらず、研究間の異質性は高くなかった ($I^2 < 40\%$)。

結論

従圧式人工換気と比べて、従量式人工換気は、有意に間欠的陽圧換気期間を短縮し、有意ではないが CLD36 の減少傾向を認めた。その他の合併症では、気胸、重症 IVH は従量式人工換気で有意な減少を認め、明らかな有害事象の増加は認めなかった。

コメント

研究および対象者が少ない。対象者に成熟児も含まれており、早産児および低出生体重児に関して議論をする場合、結果の解釈に考慮が必要。

署名

増本健一

書誌情報

Mechanical ventilation of very low birth weight infants: is volume or pressure a better target variable? Singh J, Sinha SK, Clarke P, Byrne S, Donn SM. J Pediatr. 2006 Sep; 149(3): 308-13

タイトル

極低出生体重児における人工呼吸管理: 従量式と従圧式のどちらがより良い目標変数か?

目的

呼吸窮迫症候群 (RDS) を併発した極低出生体重児の呼吸器管理において、従量式換気と従圧式換気の効果および安全性について検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験 (RCT)

セッティング

イギリス 2 施設の多施設共同研究

対象患者

人工呼吸管理を要した RDS を発症した早産児 (出生体重 600-1500g, 在胎週数 24-31 週)

暴露要因 (介入・危険因子)

従量式人工呼吸管理 (Volume-controlled ventilation; VC) と時間サイクル式従圧式人工呼吸管理 (time-cycled pressure-limited ventilation; TCPL)

主なアウトカム評価 (エンドポイント)

一次アウトカム

人工呼吸管理を開始後 $AaDO_2 < 13kPa$ (100mmHg) または平均気道内圧 $< 8cmH_2O$ に至り、少なくとも 12 時間持続するまでの時間

二次アウトカム

死亡率、挿管期間、CLD36、CLD36 を除く生存率、気胸、IVH、PVL、重症 IVH または PVL、治療を要した PDA、壊死性腸炎

結果

従圧式人工換気と比べて従量式人工換気の方が $AaDO_2 < 100mmHg$ または $MAP < 8cmH_2O$ に到達までの時間が短い傾向を認め (Cox 比例ハザードモデルを用いたハザード比 1.3 [95%信頼区間 0.9, 1.9], $P=0.15$)、BW 600-1000g に限定すると有意に時間が短縮した (ハザード比 1.83 [95%信頼区間 1.04, 3.20], $P=0.03$)。

挿管期間 (ハザード比 1.05 [95%信頼区間 0.67, 1.63], $P=0.60$)、死亡率 (オッズ比 0.27 [95%信頼区間 0.06, 1.07], $P=0.10$)、CLD36 (オッズ比 0.9 [95%信頼区間 0.5, 1.5], $P=0.6$)、CLD36 を除く生存率 (オッズ比 1.3 [95%信頼区間 0.9, 1.9], $P=0.1$)、気胸 (オッズ比 0.9 [95%信頼区間 0.5, 1.5], $P=0.6$)、IVH (オッズ比 1.2 [95%信頼区間 0.8, 1.8], $P=0.5$)、PVL (オッズ比 0.4 [95%信頼区間 0.1, 1.6], $P=0.2$)、重症 IVH または PVL (オッズ比 0.6 [95%信頼区間 0.3, 1.5], $P=0.3$)、治療を要した PDA (オッズ比 0.7 [95%信頼区間 0.3, 1.8], $P=0.4$)、壊死性腸炎 (オッズ比 0.7 [95%信頼区間 0.3, 1.8], $P=0.4$) などの合併症に 2 群間で有意差を認めなかった。

結論

従圧式人工換気と比べて従量式人工換気は、間欠的陽圧換気を開始してから $AaDO_2 < 100mmHg$ または $MAP < 8cmH_2O$ に到達までの時間が短い傾向を示し、BW $< 1000g$ に限定すると有意な時間の短縮を認めた。その他、挿管期間、死亡率、CLD36、CLD36 を除く生存率、気胸、IVH、PVL、重症 IVH または PVL、治療を要した PDA、壊死性腸炎などの合併症はいずれも 2 群間で有意差を認めなかった。

コメント

2 施設における RCT であり短期予後についての研究。対象者が 109 人と少なく結果の解釈には注意が必要。

署名

増本健一

書誌情報

Singh J, Sinha SK, Alsop E, Gupta S, Mishra A, Donn SM. Long term follow-up of very low birthweight infants from a neonatal volume versus pressure mechanical ventilation trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009 Sep;94(5):F360-2.

タイトル

極低出生体重児における従量式人工呼吸管理と従圧式人工呼吸管理での長期的フォローアップの検討。

目的

呼吸窮迫症候群(RDS)を併発した極低出生体重児において、従量式換気法で管理した群と従圧式換気で管理した群との 2 群間で、長期的な生存率、呼吸器疾患罹患率、神経発達予後を比較する事。

研究デザイン

ランダム化比較試験(RCT)

セッティング

イギリス 2 施設の多施設共同研究

対象患者

人工呼吸管理を要した RDS を発症した生後 6 時間以内の早産児(出生体重 600-1500g, 在胎週数 24-31 週)

暴露要因(介入・危険因子)

従量式人工呼吸管理 (Volume-controlled ventilation; VC) と従圧式人工呼吸管理 (pressure-limited ventilation; PLV)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

短期予後(死亡率、挿管期間、CLD36、CLD36 を除く生存率、気胸、IVH、PVL、重症 IVH または PVL、治療を要した PDA、壊死性腸炎)に関しては、Singh 2006 (J Pediatr. 2006;149(3):308-13)にある。

本研究では、長期フォローアップ(平均生後 22 カ月)における、死亡率、呼吸関連アウトカム(呼吸器症状(咳嗽あるいは喘鳴)、吸入療法の有無、入院加療の有無、呼吸器合併症による入院加療の有無)、神経発達障害(脳性麻痺、全盲、高度難聴)、“神経発達障害あるいは死亡”を検討した。

結果

ランダム割り付けされた 109 人の内、生存退院が 94 人(86%)で、退院後死亡 3 人を除いた、91 人がフォローアップの対象患者で、そのうち、きっちりとしたフォローアップデータが取れたのが 85 人(93%)。フォローアップの時期としては、VCV 群(平均 18 か月 [4 分位で 16-24 カ月])と PLV 群(平均 24 カ月 [4 分位で 18-26 カ月])とで若干の差がある。

フォローアップまでの死亡(7/57(12%) vs 11/52(21%), オッズ比 0.5 [95%信頼区間 0.1, 1.4])に有意差は認めなかった。

呼吸器関連アウトカムに関しては、吸入療法施行(6/45(13%) vs 13/40(32%), オッズ比 0.32 [95%信頼区間 0.1, 0.9])は有意に VCV 群に多く、呼吸器症状(咳嗽あるいは喘鳴)(13/45(29%) vs 19/40(%), オッズ比 0.4 [95%信頼区間 0.1, 1.1])は有意差はないが、VCV 群に多い傾向を認めた。入院加療の有無(13/45(29%) vs 19/40(47%), オッズ比