

## 2.2) 酸素投与とパルスオキシメータ

### Clinical question.4

蘇生を受ける早産児には、どんな酸素投与方法がこれまでの方法と比べ、長期予後(1歳半以降の精神運動発達予後)を改善することができるか？

### Clinical question.5

蘇生を受ける早産児には、パルスオキシメータの使用は、健常正期産児の酸素化と同様の酸素化を得るのに有益で1歳半時での予後を改善することができるか？

### 推奨

#### [推奨 10]

在胎 32 週未満で出生した新生児は、ブレンダー等を用い酸素と空気の混合ガスを使用し、パルスオキシメトリ値(SpO<sub>2</sub> 値)を指標とすることが奨められる。 【推奨グレード B】

#### [推奨 11]

在胎 32 週未満で出生した新生児では吸入酸素濃度は出生直後から 30%で開始する。酸素濃度の調節は、定期的に評価を行い心拍数、および目標 SpO<sub>2</sub> 値を指標に行うことが奨められる。また酸素投与下で SpO<sub>2</sub> 値が 95%以上であれば酸素を必ず減量することが奨められる。 【推奨グレード C】

#### [推奨 12]

徐脈を認めない状況では、目標 SpO<sub>2</sub> 値は概ね 1分 60-65%、3分 70-75%、5分 80-85%、10分 85-95%を目安とし、酸素濃度を調節することが奨められる。 【推奨グレード C】

#### [推奨 13]

パルスオキシメータのプロブは右手首または右手掌に装着することが奨められる。 【推奨グレード B】

### 背景

これまで蘇生を必要とする新生児に対し、中枢神経系の低酸素状態による影響を少なくしようとし、100%酸素を使用する方法が広められてきた。しかしながら近年高濃度酸素により低酸素状態の組織の細胞、組織障害が増えるといった多数の報告、また主に正期産児において100%酸素を使用した蘇生では空気を使用した「新生児期死亡」、「蘇生の失敗率」、「低酸素性虚血性脳症」、「肺損傷」等の合併症が有意に多いとの報告があり、高酸素血症を避けるよう酸素投与については慎重な姿勢が取られつつある。一方で当然過度の低酸素血症も避けるべきであり、適切な酸素投与方法や適切な酸素飽和濃度の評価について検討が進められている。

## 科学的根拠の詳細

### 1. 新生児の空気対酸素について

Tanらのシステマティック・レビュー<sup>(1)</sup>では、5編のランダム化比較検討試験(RCT)が採用され、対象患児は1302名であった。2編の研究は成熟児のみを対象(対象児41名、151名)とし、他3編の研究では早産児が含まれ、出生体重1000g以上の児が対象とされた。そのうち、1編は早産児の割合が24%(対象児609名中146名)で、残りの2つは早産児の割合は不明であった(対象児84名、431名)。すべての研究で、死亡率、低酸素性虚血性脳症(HIE)、アプガースコア5分値、初回啼泣出現時間、3分以内の第一呼吸の出現率、生後5分の心拍数、蘇生の失敗が検討されたが、慢性肺疾患(CLD)、未熟児網膜症(ROP)などのアウトカムに関しては検討されていない。死亡率は4編の研究、1275名を対象として検討が行われ、有意に空気蘇生群で死亡率が低かった(リスク比0.71, 95%信頼区間[0.54, 0.94])。自発呼吸出現時間は1編の研究、106名を対象として検討され、有意に空気蘇生群で自発呼吸出現時間が短かった(リスク比-1.50, 95%信頼区間[-2.02, -0.98])。3分以内の第一呼吸の出現率は1編の研究、605名で検討され、空気蘇生群で有意に出現率が高かった(リスク比0.53, 95%信頼区間[0.35, 0.80])。その他の項目(HIE、5分のアプガースコア、生後5分の心拍数、蘇生の失敗)について有意差は認められなかった。

また、Rabiらのシステマティック・レビュー<sup>(2)</sup>では7編のRCTが採用され、2011名が対象となった。2編の研究は成熟児のみが対象(対象は各々41名、151名)で、他5編の研究では早産児が含まれ、出生体重1000g以上の児が対象となった。そのうち、1編の研究では早産児の割合は24%(対象児609名中146名)であったが、残りの4編の研究では早産児の割合は不明であった。生後1週間の死亡率は6編の研究、対象者1807名で検討され、有意に空気蘇生群で死亡率が低かった(リスク比0.70, 95%信頼区間[0.50, 0.98])。生後4週間の死亡率は6編の研究、対象者1807名で検討され、有意に空気蘇生群で死亡率が低かった(リスク比0.70, 95%信頼区間[0.42, 0.94])。HIEについて有意差は認められなかった。5編の研究はいずれも、CLD、ROPなどのアウトカムに関しては検討されていない。

一方、早産児のみを対象とした研究で、Wangら<sup>(3)</sup>は蘇生処置を要した在胎23-32週の新生児に対し、空気(空気蘇生群)、または100%酸素(酸素蘇生群)を使用し蘇生を開始し、次の1次評価、2次評価について比較検討を行った。1次評価は生後20分までの酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)、心拍数、投与酸素濃度(FiO<sub>2</sub>)、SpO<sub>2</sub>95%以上の頻度で、2次評価は死亡、脳室内出血(IVH)(Ⅲ-Ⅳ度)、日齢36での酸素投与、人工呼吸管理期間、経鼻的持続陽圧換気(NCPAP)期間、気胸についてである。酸素蘇生群は23名(平均在胎27.6週;範囲:24-31週;平均体重:1013g;範囲:495-2309g)、空気蘇生群は18名(平均在胎28週;範囲:25-31週;平均体重:1091g;範囲:555-1840g)が対象となり、空気蘇生群で蘇生クライテリアに従い生後3分にお

いて対象者全員が酸素投与を必要とし、うち6名は直接100%酸素の投与を必要とした。両群間で、最初の10分間の心拍数および2次評価に有意差を認めなかった。

## 2. 早産児における酸素使用濃度・目標酸素飽和度について

早産児において100%以外の酸素濃度を使用した蘇生についての研究で、Lundstrømら<sup>(4)</sup>は在胎33週未満の新生児に対し空気(空気群)または高濃度酸素(80%酸素群)に分け蘇生を開始し、1次評価としてSpO<sub>2</sub>値、アプガースコア1分値・5分値、臍帯血pH、体温、生後2時間の脳血流(CBF:脳血流キセノンクリアランスで測定)、左室拍出量(LVO)、平均血圧、血糖値、二酸化炭素分圧(PCO<sub>2</sub>)値について比較検討を行った。さらに2次評価として日齢28での酸素必要の有無、サーファクタント治療必要症例数、ROP、動脈管開存症(PDA)、壊死性腸炎(NEC)、頭蓋内出血(Ⅲ/Ⅳ)、生後4週間以内の新生児死亡について比較検討を行った。その結果、空気群34名、80%酸素群36名、合計70名が対象となり、空気群で、脳血流量が有意に多かった(5.9(13.6-21.9)ml/100g/min vs 12.3(10.7-13.8)ml/100g/min)。また生後2時間の左室拍出量(LVO)、平均血圧、血糖値、PCO<sub>2</sub>値に有意差を認めなかったが、空気群で有意にFiO<sub>2</sub>が低かった(中央値0.21(0.21-0.3)vs 0.3(0.21-0.38))。

Escrigら<sup>(5)</sup>は、積極的な蘇生が必要な在胎28週以下の新生児(超早産児)を対象に、低濃度酸素群(30%)または高濃度酸素群(90%)に分け蘇生を開始し、目標SpO<sub>2</sub>85%に到達するようFiO<sub>2</sub>を調節し、アプガースコア1分値・5分値、臍帯血pH、挿管、CPAP、間欠的陽圧換気法(IPPV)(Mask)、FiO<sub>2</sub>、心拍数、SpO<sub>2</sub>値について比較検討を行った。低濃度酸素群19名、高濃度酸素群23名が対象となった。低濃度酸素群で4名(21%)が、高濃度酸素群では5名(30.4%)が出生直後に挿管され人工呼吸管理となった。低濃度酸素群で9名が、高濃度酸素群では13名がMask-IPPV管理となった。低濃度酸素群で6名(31.5%)がCPAP、4名(21.0%)がMask-IPPV管理、9名(47.4%)が挿管されNICU入院となり、高濃度酸素蘇生群で5名(21.8%)がCPAP、6名(26.0%)がMask-IPPV管理、12名(52.2%)が挿管されNICU入院となり、これらの項目に有意差は認められなかった。状態の安定化までの時間、体温にも有意差は認めなかった。しかしFiO<sub>2</sub>は生後3分まで有意に高濃度酸素群で高値であった(生後4分以降は有意差を認めなかった)。高濃度酸素群より、低濃度酸素群では出生後10分、20分に空気で人工換気される率が有意に高かった(低濃度酸素群 vs 高濃度酸素群、10分:73.7% vs 43.5%、20分:84.2% vs 61.0%)。分単位で記録されたSpO<sub>2</sub>値、生後10分、20分のSpO<sub>2</sub>値、SpO<sub>2</sub>85%への到達時間(低濃度酸素群6.5±1.1分: vs 高濃度酸素群5.5±0.7分)には、いずれも有意差を認めなかった。新生児死亡、PDA、NEC、IVH、脳室周囲白質軟化症、CLD、ROPに有意差を認めなかったが、CLD(p<0.065)、ROP(<0.069)は高濃度酸素群で多い傾向にあった。つまり、30%の比較的低濃度酸素を用いて、超早産児に対して安全に蘇生を行え、さらにCLD・ROPは少ない傾向が示された。

Vento ら<sup>(6)</sup>は積極的な蘇生が必要な在胎 28 週以下の新生児を対象に低濃度酸素群(30%)または高濃度酸素群(90%)に分け蘇生を開始し、目標 SpO<sub>2</sub> 値を生後 5 分で 75%、生後 10 分で 85%とした。徐脈(心拍数 100bpm 未満)を認める場合、60 秒から 90 秒ごとに吸入酸素濃度を 10%ずつ増量し、SpO<sub>2</sub> が 85%に達していれば 10%ずつ減量した。心拍数を第一の指標とし 100bpm を超える場合、SpO<sub>2</sub> の値単独で判断することなく FiO<sub>2</sub> 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。このようなプロトコール下で出生直後から 30 分までの FiO<sub>2</sub>、心拍数、SpO<sub>2</sub> 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、気管支肺異形成(BPD)、ROP、PDA、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、炎症マーカーについて比較検討を行った。低濃度酸素群 37 名、高濃度酸素群 41 名が対象となった。FiO<sub>2</sub> は有意に高濃度酸素群で高値であった。心拍数は全計測期間で有意差は認められなかった。両群間で SpO<sub>2</sub> 値に有意差はなく、ともに生後 5 分で 75%、10 分で 85%の目標 SpO<sub>2</sub> 値を達成した。低濃度酸素群で、高濃度酸素群に比較し、酸素投与(6 日 vs 22 日、P<0.01)、人工換気管理日数(13 日 vs 27 日、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、サーファクタント治療必要症例数、ROP、PDA、院内感染、頭蓋内出血(Ⅲ/Ⅳ)、生後 4 週以内の新生児死亡には有意差は認められなかった。また、低濃度酸素蘇生群で酸化ストレス、炎症性マーカーは有意に低値であった。つまり、30%と比較的低濃度酸素を用いて超低出生体重児に対して安全に蘇生を行え、さらに 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、蘇生後の酸素投与、BPD の罹患率を減少させることが示された。

また、Dawson ら<sup>(7)</sup>は分娩室で酸素投与、人工換気などの医学的介入を受けなかった早産児を含む新生児 468 名を対象に、右手首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、61650 ポイントの SpO<sub>2</sub> 測定値を収集し、パーセンタイルを算出した。さらに在胎週数を 37 週以上、37 週未満、32 週未満に層別化し、SpO<sub>2</sub> 値の参照範囲を算出した。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%であった。2 分では 34%, 46%, 73%, 91%, 95%, 5 分では 59%, 73%, 89%, 97%, 98%であった。SpO<sub>2</sub> 値が 90%を超えるのに要した時間の中央値は 7.9 分(25-75 パーセンタイル: 5-10 分)。早期産児の値は正期産児の値よりも常に低値であった。

なお、Consensus2010 に基づく American Heart Association(AHA)のガイドライン<sup>(8)</sup>では SpO<sub>2</sub> の目標値は、1 分値 60-65%、2 分値 65-70%、3 分値 70-75%、4 分値 75-80%、5 分値 80-85%、10 分値 85-95%、European Resuscitation Council(ERC)のガイドライン<sup>(9)</sup>では 2 分値 60%、3 分値 70%、4 分値 80%、5 分値 85%、10 分値 90%が提示され、日本版新生児蘇生法では 1 分値 60%以下、3 分値 70%以下、5 分値 80%以下、10 分値

90%以下で酸素使用が奨められ、95%以上であれば酸素を必ず減量することが提示されている。

### 3.パルスオキシメータの装着部位について

Tothら<sup>(10)</sup>は、経膣分娩で出生し呼吸循環に問題がなくアプガースコア 1 分値 8 点以上の新生児を対象とし、右手と下肢の一方にパルスオキシメータ(Nellcor N-3000)のプローブを装着し、SpO<sub>2</sub> 値が 95%以上に到達するまで測定を継続し、動脈管前後の SpO<sub>2</sub> を比較した。対象は 50 名(35 週 1 名、37 週 3 名、38-43 週 46 名)で、出生体重 2450-4290g(中央値 3436g)であった。生後 2 分での SpO<sub>2</sub> 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であった。生後 5 分の SpO<sub>2</sub> 値は、動脈管前で有意に高値で、生後 10 分以降の SpO<sub>2</sub> 値は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。SpO<sub>2</sub> 値が 95%以上に到達したのは動脈管前で 12 分 (2-55 分) 動脈管後で 14 分 (3-55 分)であり、有意差を認めた。

Mariani ら<sup>(11)</sup>は 37 週以上の新生児 110 名を対象とし、臍帯クランプ後速やかに右手と下肢のいずれか一方にパルスオキシメータ(Masimo Radical)のプローブを装着し、SpO<sub>2</sub> 値を測定し動脈管前後の SpO<sub>2</sub> を比較した。SpO<sub>2</sub> 値が測定可能となった時間の中央値は生後 3 分 (四分位間 4-4.1 分)であった。生後 5 分での動脈管前の SpO<sub>2</sub> 値は中央値 90% (四分位間 84-94%)、動脈管後の SpO<sub>2</sub> 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 SpO<sub>2</sub> 値が高値であった。

ここまで紹介した全ての研究で、右手首もしくは右手掌にパルスオキシメータを装着され検討が行われた。

### 科学的根拠のまとめ

新生児の蘇生を行う際に、空気に比べ、100%酸素を使用し人工換気を行うことは第一啼泣までの時間が延長し、死亡率が増加するため、短期的予後を改善しない。しかし、在胎 32 週未満の早産児では、蘇生の際に空気または 100%酸素を使用するよりも、酸素ブレンダーを使用し、30%または 90%の酸素濃度を使用する方が、低酸素血症または高酸素血症に陥る可能性が非常に低い。さらに、在胎 32 週未満の早産児を対し、生後 10 分の SpO<sub>2</sub> 目標値を 85%とし、投与酸素濃度を 30%にすることは、90%に比べ、酸素投与日数、人工換気管理日数、CPAP 管理必要日数、退院時の BPD の罹患率が有意に減少した。ただし、30%に対し 90%以外の酸素濃度を比較した研究は認められなかった。

SpO<sub>2</sub> 値は動脈管前を反映する右手に装着した場合、動脈管後を反映する下肢に装着するよりも高値であった。また、蘇生を必要としない健常な早産児、および正期産児の右手に装着された SpO<sub>2</sub> 値の参照範囲も報告されている。

## 科学的根拠から推奨へ

在胎32週未満の早産児では酸素ブレンダー等を用いることにより、低酸素血症、および高酸素血症を避けることができる。さらにパルスオキシメータを指標に30%の比較的低濃度の酸素を用いて安全に蘇生を行える上、蘇生時に出生直後より30%酸素を使用することは、90%酸素を使用することと比べ、酸化ストレス、炎症、蘇生後の酸素投与、BPDの罹患率を有意に減少させる。実際には、目標SpO<sub>2</sub>値を生後5分に75%、生後10分に85%とし、60秒から90秒ごとに、徐脈(心拍数100bpm未満)を認める場合、FiO<sub>2</sub>を10%ずつ増量し、SpO<sub>2</sub>が85%に達していれば10%ずつ減量されるもので、このように心拍数および目標SpO<sub>2</sub>の評価によって酸素を調整することが望ましい。

パルスオキシメータのプロブを右手首または右手掌に装着し、得られた動脈管前のSpO<sub>2</sub>値は動脈管後の値よりも高値であることが分かっている、出生直後に蘇生を必要としない早産児でも動脈管前のSpO<sub>2</sub>値が報告されている。

正期産児、早産児にかかわらず、出生早期に目標とすべきSpO<sub>2</sub>値は、蘇生を必要としない健康な正期産児のパルスオキシメータによるSpO<sub>2</sub>値の四分位間(25パーセンタイルから75パーセンタイル)に収まるように心掛けることが重要である。具体的には、蘇生を必要としない健康な早産児、および正期産児の右手に装着されたSpO<sub>2</sub>値の値を踏まえ、目標SpO<sub>2</sub>値を生後1分で60-65%、3分で70-75%、5分で80-85%、10分で85-95%のSpO<sub>2</sub>値を目標とすれば、この値をほぼ満たすことが可能となる。高酸素血症および低酸素血症を避けるため、おおむねこの値を目安とし、投与酸素濃度を調節することが望ましい。

## 文献

1. Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, Davis PG. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (2): CD002273.
2. Rabi Y, Rabi D, Yee W. Room air resuscitation of the depressed newborn: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2007; 72: 353-63.
3. Wang CL, Anderson C, Leone TA, Rich W, Govindaswami B, Finer NN. Resuscitation of preterm neonates by using room air or 100% oxygen. *Pediatrics.* 2008, 121: 1083-9.
4. Lundstrøm KE, Pryds O, Greisen G. Oxygen at birth and prolonged cerebral vasoconstriction in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 73: F81-6.
5. Escrig R, Arruza L, Izquierdo I, Villar G, Sáenz P, Gimeno A, Moro M, Vento M. Achievement of targeted saturation values in extremely low gestational age neonates resuscitated with low or high oxygen concentrations: a prospective,

- randomized trial. *Pediatrics*. 2008; 121: 875-81.
6. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, Roberts LJ 2nd, Arduini A, Escobar JJ, Sastre J, Asensi MA. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics*. 2009; 124: e439-49.
  7. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, Davis PG, Morley CJ. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010; 125: e1340-7.
  8. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, Hazinski MF, Halamek LP, Kumar P, Little G, McGowan JE, Nightengale B, Ramirez MM, Ringer S, Simon WM, Weiner GM, Wyckoff M, Zaichkin J; American Heart Association. Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatr*; 2010; 126: e1400-13.
  9. Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guideline for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation*. 2010; 81: 1389-99.
  10. Toth B, Becker A., Seelbach-Göbel B. Oxygen saturation in healthy newborn infants immediately after birth measured by pulse oximetry. *Arch Gynecol Obstet*; 2002; 266: 105-7.
  11. Mariani G, Dik PB, Ezquer A, Aguirre A, Esteban ML, Perez C, Fernandez Jonusas S, Fustiñana C. Pre-ductal and post-ductal O<sub>2</sub> saturation in healthy term neonates after birth. *J Pediatr*. 2007; 150: 418-21.

## 2.3) サーファクタント投与

### Clinical Question.6

蘇生を受ける早期産児ではサーファクタント投与の際、どの投与方法が短期予後(新生児死亡率や慢性肺疾患発症率)や長期予後(1歳半以降の精神運動発達予後、呼吸器予後)の改善に有効か？(予防的投与 VS 選択的投与、早期投与 VS 後期投与など)。

#### 推奨

##### [推奨 14]

呼吸窮迫症候群の高リスク群である早産児(予防的投与)、あるいは、呼吸窮迫症候群を発症した児(選択的投与)に対して、サーファクタントの投与が奨められる。 【推奨グレード A】

##### [推奨 15]

サーファクタントの投与方法としては、出生後すぐに予防的投与を行うか、あるいは、できるだけ早期(30分以内)に選択的投与を行うことが奨められる。 【推奨グレード A】

投与対象は、予防的投与も含めて、各施設ごとに呼吸窮迫症候群の診断方法(患児の臨床所見、マイクロバブルテスト、X線など)や管理方法などを考慮して、検討することが推奨される。

【推奨グレード C】

#### 背景

サーファクタントは在胎 24 週頃より産生され始めるが、30 週前半までは十分量でないことが多いため、在胎週数が若ければ、肺胞の虚脱により新生児呼吸窮迫症候群 (RDS) を発症しやすい。1980 年台、日本の Fujiwara 等の開発したサーファクタントが、新生児呼吸窮迫症候群 (RDS) に劇的な効果を示して以後、世界中で、計 6000 人以上の児を対象として、30 以上に上るランダム化比較試験 (RCT) が行われ、予防的投与であっても治療的投与であっても、気胸の発症率や死亡率を有意に減少させることが示されており、RDS に対する標準的治療として確立している。サーファクタントの登場により、1990 年頃を境に急激に低出生体重児の救命率が上昇し、それ以後、ポストサーファクタント時代と呼ばれるように、新生児医療が新しい時代に入ったといわれているが、その後も更なる早産児の予後改善を目指して、サーファクタントの投与対象の選別や、投与時期の検討、予防投与か治療投与か、投与量をどうするか、などといった点が、検討されてきている。

#### 科学的根拠の詳細

##### 1. 予防的投与 対 選択的投与<sup>(1)</sup>

Sollらによるシステマティック・レビューでは、8 編の RCT を採用して検討した。予防的投与群は



気胸(リスク比 0.62, 95%信頼区間 [0.42, 0.89])と間質性肺気腫(リスク比 0.54, 95%信頼区間 [0.36, 0.82])、新生児死亡(リスク比 0.61, 95%信頼区間 [0.48, 0.77])および「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.85, 95%信頼区間 [0.76, 0.95])が有意に少なかった。CLD36 は検討していない。また、IVH(リスク比 0.92, 95%信頼区間 [0.82, 1.03])、重症IVH(グレード3以上)(リスク比 0.84, [95%信頼区間 [0.66, 1.06])に関しても、有意ではないが、予防的投与で少ない傾向があった。

このレビューは、選択的投与の群で、投与対象(軽症～重症 RDS)や投与時間にばらつきが多い点に注意が必要で、予防的投与が生後 10 分以内に投与しているのに比べて、選択的投与では、生後数時間～24 時間の投与となっており、その意味では、“早期投与 対 後期投与”の比較になっている点に注意が必要である。このレビューで扱われている研究の中で、Kattwinkelら<sup>(2)</sup>によると、平均生後 1.5 時間と比較的早期の選択的投与であるが、それでも、予防的投与と比べると、中等度の RDS の発症率(7% VS 12%)、“新生児死亡あるいは CLD28” (5% vs 9%)などが有意に多い。このことは、生後 1.5 時間程度経過した後の選択的投与では、予防的投与よりも有効性が低いことを示唆している。この一方で、日本のように、マイクロバブルテストを行って、出生後 30 分以内の早期に RDS を診断して投与するというような超早期の選択的投与は検討されていないことも踏まえておくべきである。つまり、予防的投与と、30 分以内の超早期の選択的投与とでは、どちらが優れているかについての検討はいまだなされていない。

## 2. 早期投与(生後 2 時間以内) 対 後期投与(生後 2 時間以降)<sup>(3)(4)</sup>

Yost らによるシステマティック・レビュー<sup>(3)</sup>では、4 編の RCT を採用して検討した。生後 2 時間以内の早期投与群で気胸(リスク比 0.70, 95%信頼区間 [0.59, 0.82])と間質性肺気腫(リスク比 0.62, 95%信頼区間 [0.43, 0.93])、新生児死亡(リスク比 0.87, 95%信頼区間 [0.77, 0.99])、CLD36(リスク比 0.70, 95%信頼区間 [0.55, 0.88])、「CLD36 あるいは死亡」(リスク比 0.84, 95%信頼区間 [0.75, 0.93])の有意な減少と、「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.94, 95%信頼区間 [0.88, 1.00])の減少傾向を認めた。

このほか、日本の多施設共同 RCT において、生後 30 分以内の投与(早期)と生後 4 時間の投与(後期)が検討されている<sup>(4)</sup>。この検討では、早期投与群で RDS 重症度の有意な改善と、CLD28(オッズ比 0.2 95%信頼区間 [0.06, 0.6])、CLD36(オッズ比 0.2 95%信頼区間 [0.04, 0.7])の有意な減少、および酸素投与日数の有意な短縮(26 日 vs 41 日, P=0.01)を認めた。新生児死亡率には有意差を認めていない(0/40 vs 2/44, 有意差なし)。一方、出血性肺浮腫が早期投与群で有意に多かった(7/40 vs 2/44, P=0.04)。

## 科学的根拠のまとめ

蘇生時のサーファクタント投与については、予防的投与は、数時間経過した後での選択的投与よりも有効性が高いが、予防的投与と、生後 30 分程度の超早期の選択的投与のどちらが優れて

いるかに関しては、明らかでない。また早期投与が後期投与よりも死亡率の改善や CLD36 の減少に有効である。ただし、日本の RCT で認められた出血性肺浮腫には注意が必要と考えられる。

### 科学的根拠から推奨へ

呼吸窮迫症候群の高リスク群である早産児、あるいは、呼吸窮迫症候群を発症した早産児のサーファクタントの投与は生後早期(生後 30 分以内)に投与することが重要である。生後早期に投与する場合は、予防的投与と選択的投与のどちらが優れているかに関しては明らかでない。予防的投与では、サーファクタントを必要としない一部の児を過剰治療している可能性があり、マイクロバブルテストを用いた生後早期の選択的投与であれば、予防的投与と同等あるいはより有効性が高くなる可能性はある。マイクロバブルテストは、羊水と胃液それぞれの RDS 診断の感度が 80%と 63%、特異度が 100%と 99%と特異度が高い検査であり<sup>(5)</sup>、非 RDS の紛れ込みがほとんどなく選別に優れている点で有用である。

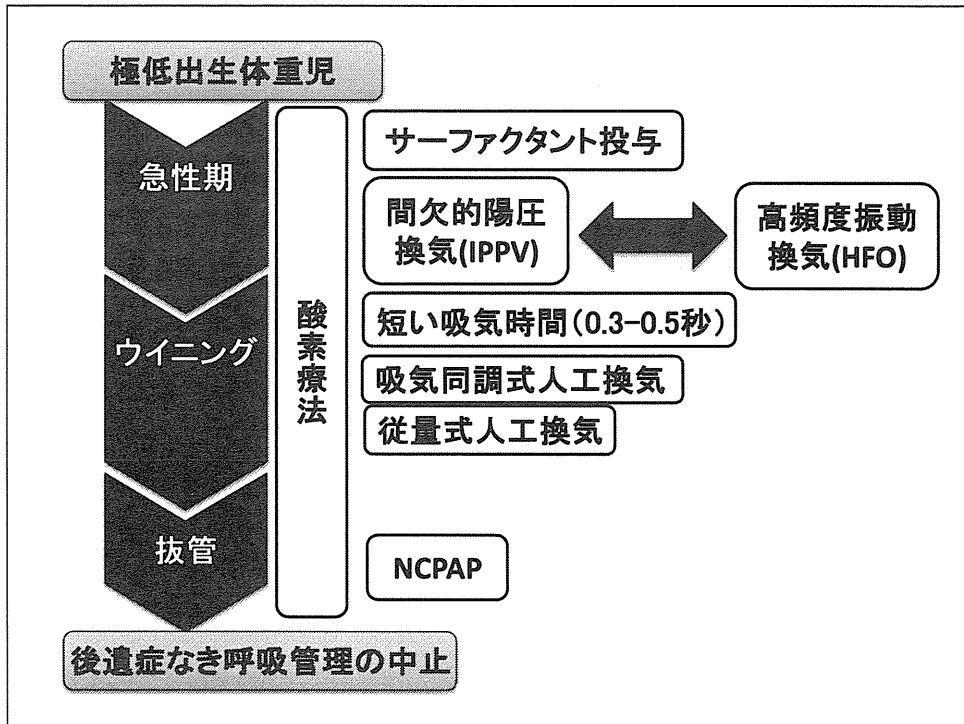
【注 釈】 生後 28 日での酸素投与を CLD28、修正 36 週での酸素投与を CLD36 とした。

### 文献

1. 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.
2. Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL, Farrell E, Friss H, Jung AL, King K, Mueller D. 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; 92: 90-8.
3. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD001456.
4. 嶋田泉司, 千田勝一, 藤原哲郎, 小西峯生, 小川雄之亮, 奥山和男, 竹内豊, 中村肇, 藤村正哲, 赤松洋, 船戸正久, 池ノ上克. 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.* 2002; 106: 1251-60.
5. Chida S. A stable microbubble test for antenatal and early neonatal diagnosis of surfactant deficiency. In: Robertson B, Taeusch HW, editors. *Surfactant therapy for lung disease.* New York; Marcel Dekker; 1995. p. 107-20.

### 3. 呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療

<早産児の呼吸管理の診療フローチャート>



### 3.1) サーファクタント投与

#### Clinical Question.7

早産児あるいは低出生体重児に対するサーファクタント投与は、投与しないことと比べて、短期予後(新生児死亡率や慢性肺疾患発症率)や長期予後(1歳半以降の精神運動発達予後、呼吸器予後)の改善に有効か？

#### Clinical Question.8

早産児あるいは低出生体重児におけるサーファクタント投与で、短期予後(新生児死亡率や慢性肺疾患発症率)や長期予後(1歳半以降の精神運動発達予後、呼吸器予後)の改善に有効な方法は何か？(投与方法としては、予防的投与と選択的投与、早期投与と後期投与、単回投与と複数回投与など)。

#### 推奨

##### [推奨 16]

呼吸窮迫症候群の高リスク群である早産児(予防的投与)、あるいは、呼吸窮迫症候群を発症した児(選択的投与)に対して、サーファクタントの投与が推奨される。 【推奨グレード A】

##### [推奨 17]

サーファクタントの投与方法としては、出生後すぐに予防的投与をおこなうか、あるいは、できるだけ早期(30分以内)に選択的投与を行うことが推奨される。 【推奨グレード A】

投与対象は、予防的投与も含めて、施設毎に呼吸窮迫症候群の診断方法(患児の臨床所見、マイクロバブルテスト、X線など)や管理方法などを考慮して、検討することが推奨される。

【推奨グレード C】

##### [推奨 18]

サーファクタント投与後、呼吸状態の改善が乏しい場合には、サーファクタントを追加投与することが推奨される。 【推奨グレード A】

追加投与対象の選択基準に関しては、明らかでなく、呼吸窮迫症候群以外の鑑別診断(感染症、循環不全、空気漏出症候群など)を考慮したうえで、施設毎、症例毎に検討することが推奨される。 【推奨グレード C】

#### 背景

サーファクタントは、肺胞の2型肺胞上皮細胞が産生するリン脂質、中性脂肪、蛋白からなる物質で、これが肺胞上皮表面に薄膜を形成することにより、肺胞表面の表面張力を減少させ、肺胞の虚脱や無気肺を防いでいる。また、それにより肺胞内への滲出液の流出も防いでいる。サーファクタントは在胎24週頃より産生され始めるが、30週前半までは産生量が不十分なことが多く、

肺胞の虚脱により新生児呼吸窮迫症候群（RDS）を発症しやすい。1980 年台、日本の Fujiwara 等の開発したサーファクタントが、RDS に劇的な効果を示して以後、世界中で、計 6000 人以上の児を対象として、30 を上回るランダム化比較試験（RCT）が行われ、予防的投与であっても治療的投与であっても、気胸の発症率や死亡率を有意に減少させることが示されており、RDS に対する標準的治療として確立している。サーファクタントの登場により、1990 年頃を境に急激に低出生体重児の救命率が上昇し、ポストサーファクタント時代と呼ばれるように新生児医療が新しい時代に入ったといわれている。その後更なる早産児の予後改善を目指して、サーファクタントの投与対象の選別、投与時期、投与量、複数回投与の検討に加え、予防投与に関する検討も行われている。

## 科学的根拠の詳細

### 1.サーファクタント 対 プラセボ

現在、日本で使用できるサーファクタントは天然サーファクタントのみであるため、ここでは、天然サーファクタントのみ検討した。

#### 1)天然サーファクタント 対 プラセボ(早産児に対する予防投与)<sup>(1)</sup>

8 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにより検討した。在胎 30 週未満の早産児に対する天然サーファクタントの予防的投与は、気胸(リスク比 0.35 [95%信頼区間 0.26, 0.49])と間質性肺気腫(リスク比 0.46 [95%信頼区間 0.35, 0.60])、新生児死亡(リスク比 0.60 [95%信頼区間 0.44, 0.83])および「生後 28 日での酸素投与(CLD28)あるいは死亡」(リスク比 0.84 [95%信頼区間 0.75, 0.93])の有意な減少を認めた。なお、修正 36 週での酸素投与(CLD36)に関しては検討されていない。

#### 2)天然サーファクタント 対 プラセボ(RDS 児に対する治療投与)<sup>(2)</sup>

13 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにより検討した。RDS を発症した早産児への天然サーファクタントの治療的投与は、プラセボ投与群と比較して、気胸(リスク比 0.42 [95%信頼区間 0.34, 0.52])、間質性肺気腫(リスク比 0.45 [95%信頼区間 0.37, 0.55])、新生児死亡(リスク比 0.68 [95%信頼区間 0.57, 0.82])、「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.83 [95%信頼区間 0.77, 0.90])に有意な減少を認めた。CLD36 に関しては検討されていない。未熟児動脈管開存症(リスク比 0.98 [95%信頼区間 0.89, 1.08])や未熟児網膜症(リスク比 0.77 [95%信頼区間 0.41, 1.44])の発症率には明らかな差を認めなかった。特に、このレビューの中で扱われている研究の中に、Fujiwara 等による日本の多施設 RCT があり、マイクロバブルテストを用いてサーファクタント欠乏を診断することで対象となる RDS 児を選定している点、サーファクタントとしてはサーファクテン®を用いている点は、日本の現状を反映しており参

考になる<sup>(3)</sup>。この結果、気胸(リスク比 0.19 [95%信頼区間 0.07, 0.52])、間質性肺気腫(リスク比 0.07 [95%信頼区間 0.01, 0.53])、「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.53 [95%信頼区間 0.30, 0.93])、脳室内出血(IVH)(リスク比 0.37 [95%信頼区間 0.21, 0.68])に有意な減少を認めている。重症 IVH に関しては、減少傾向を認めたが有意差はなかった(リスク比 0.46 [95%信頼区間 0.19, 1.16])。

## 2.投与方法

### 1)高用量投与(120mg/kg) 対 低用量投与(60mg/kg)<sup>(4)</sup>

日本の 1 編の多施設共同 RCT において検討した。これは治療投与を行ったもので、高用量群は動脈肺胞内酸素分圧比(a/APO2)が有意に高値で持続し、また、IVH(6/23 人 vs 1/23 人、 $p=0.500$ )、慢性肺疾患(Northwayらのステージ 3 以上の胸部 X 線所見を有するもの)(6/23 人 vs 0/23 人、 $p=0.011$ )、生後 30 日の酸素 30%以上投与(10/23 人 vs 3/23 人、 $p=0.024$ )、および生後 30 日での人工呼吸管理(7/23 人 vs 1/23 人、 $P=0.024$ )が有意に少なかった。

### 2)早期投与(生後 2 時間以内) 対 後期投与(生後 2 時間以降)<sup>(5)</sup>

4 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにより検討された。生後 2 時間以内の早期投与群で気胸(リスク比 0.70 [95%信頼区間 0.59, 0.82])と間質性肺気腫(リスク比 0.62 [95%信頼区間 0.43, 0.93])、新生児死亡(リスク比 0.87 [95%信頼区間 0.77, 0.99])、CLD36(リスク比 0.70 [95%信頼区間 0.55, 0.88])、「CLD36 あるいは死亡」(リスク比 0.84 [95%信頼区間 0.75, 0.93])の有意な減少と、「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.94 [95%信頼区間 0.88, 1.00])の減少傾向を認めた。

このほか、日本の 1 編の多施設共同 RCT において、生後 30 分以内の投与(早期)と生後 4 時間の投与(後期)が検討されている<sup>(6)</sup>。この検討では、早期投与群で RDS 重症度の有意な改善と、CLD28(オッズ比 0.2 [95%信頼区間 0.06, 0.6])、CLD36(オッズ比 0.2 [95%信頼区間 0.04, 0.7])の有意な減少、および酸素投与日数の有意な短縮(26 日 vs 41 日、 $p=0.01$ )を認めた。新生児死亡率には有意差を認められなかった(0/40 vs 2/44, 有意差なし)。一方、出血性肺浮腫が早期投与群で有意に多かった(7/40 vs 2/44,  $p=0.04$ )。

### 3.予防的投与 対 選択的投与<sup>(7)</sup>

8 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにより検討した。予防投与群は気胸(リスク比 0.62 [95%信頼区間 0.42, 0.89])と間質性肺気腫(リスク比 0.54 [95%信頼区間 0.36, 0.82])、新生児死亡(リスク比 0.61 [95%信頼区間 0.48, 0.77])および「CLD28 あるいは死亡」(リスク比 0.85 [95%信頼区間 0.76, 0.95])が有意に少なかった。CLD36 は検

討していない。また、IVH(リスク比 0.92 [95%信頼区間 0.82, 1.03])、重症 IVH(グレード 3 以上)(リスク比 0.84 [95%信頼区間 0.66, 1.06])に関しても、有意ではないが、予防投与で少ない傾向があった。

このレビューは、選択投与の群で、投与対象(軽症～重症 RDS)や投与時間にばらつきが多い点に注意が必要で、予防投与が生後 10 分以内に投与しているのに比べて、選択的投与では、生後数時間～24 時間の投与となっており、その意味では、“早期投与 対 後期投与”の比較になっている点に注意が必要である。このレビューで扱われている研究の中で、Kattwinkel らは、平均生後 1.5 時間と比較的早期の選択的投与であるが、それでも、予防的投与と比べると、中等度の RDS の発症率(7% VS 12%)、“新生児死亡あるいは CLD28” (5% vs 9%)などが有意に多い<sup>(8)</sup>。このことは、生後 1.5 時間程度経過した後の選択的投与では、予防的投与よりも有効性が低いことを示唆している。この一方で、日本のように、マイクロバブルテストを行って、出生後 30 分以内の早期に RDS を診断して投与するというような超早期の選択的投与は検討されていないことも踏まえておくべきである。つまり、予防的投与と、30 分以内の超早期の選択的投与とでは、どちらが優れているかについての検討はいまだなされていない。

#### 4.複数回投与 対 単回投与

3 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビュー<sup>(9)</sup>により検討した。複数回投与群では気胸(リスク比 0.70 [95%信頼区間 0.52, 0.94])と壊死性腸炎(リスク比 0.18 [95%信頼区間 0.07, 0.44])、新生児死亡率(リスク比 0.59 [95%信頼区間 0.44, 0.78])が有意に低かった。「CLD28 あるいは新生児死亡」に関しては減少傾向を示し(リスク比 0.83 [95%信頼区間 0.68, 1.01])、CLD28 単独では有意差を認めなかった(リスク比 1.13 [95%信頼区間 0.83, 1.54])。CLD36 は検討していない。

これとは別に、日本で行われた 1 編の多施設共同 RCT において、選択的投与を行ったものについて検討されている<sup>(10)</sup>。それによると、複数回投与群では RDS 重症度(Ventilatory Index (VI)と a/ADO<sub>2</sub> で評価)の有意な改善と CLD28 の有意な減少(33/79 vs 17/64, p=0.029)が認められた。複数回投与の投与基準は、研究により様々であるが、この日本の多施設 RCT では、生後 48 時間まで、Ventilatory Index (VI)  $\geq$  0.03 の症例に約 12 時間間隔で追加投与を行っている。

注釈: Ventilatory Index (VI) =  $F_{iO_2} \times MAP / PaO_2$

#### 科学的根拠のまとめ

サーファクタントの投与は、予防的投与でも治療的投与でも、非投与あるいはプラセボ投与に比べて、空気漏出症候群(気胸、間質性肺気腫)、新生児死亡、および「CLD28 あるいは死亡」の減少に有効である。呼吸器以外の合併症に関しては、IVH、PDA、ROP などの発症率には明らかな差を認めていない。

次に、投与方法の検討である。投与時期に関しては、早期投与が後期投与よりも死亡率の改善や CLD36 の減少に有効である。ただし、日本の RCT で認められた出血性肺浮腫には注意が必要と考えられる。予防的投与は、数時間経過した後での選択的投与よりも有効性が高いが、予防的投与と、生後 30 分程度の超早期の選択的投与のどちらが優れているかに関しては、明らかでない。投与回数については、複数回投与の方が、単回投与と比べて、有意に気胸や死亡率の低下を認め、「CLD28 あるいは死亡」の減少傾向も認めている。

### 科学的根拠から推奨へ

サーファクタントの投与は、予防的投与でも治療的投与でも、新生児死亡や“CLD28 あるいは新生児死亡”の減少に有効であり、推奨される。投与方法としては、生後早期(生後 30 分以内)に投与することが重要である。生後早期に投与する場合は、予防的投与と選択的投与のどちらが優れているかに関しては、明らかでない。予防的投与では、サーファクタントを必要としない一部の児を過剰治療している可能性があり、日本で広く行われているマイクロバブルテストを用いた生後早期の選択的投与であれば、予防的投与と同等あるいはより有効性が高くなる可能性はある。マイクロバブルテストは、羊水と胃液それぞれの RDS 診断の感度が 80%と 63%、特異度が 100%と 99%と特異度が高い検査であり<sup>(11)</sup>、非 RDS の紛れ込みがほとんどなく選別に優れている点で有用である。予防的投与と、生後 30 分以内の超早期の選択的投与のどちらが優れているかに関しては、明らかでないため、各施設ごとの RDS の診断方法(臨床所見、マイクロバブルテスト、X 線など)や管理方法を考慮して、予防的投与も含めて、投与対象を選択することが重要と考えられる。サーファクタント投与後も、呼吸条件の悪化が続く場合は、気胸や死亡率の改善を目的に、サーファクタントの追加投与を行うことが望ましい。追加投与の基準に関しては、明らかでないが、呼吸窮迫症候群以外の鑑別診断(感染症、循環不全、空気漏出症候群症候群など)を考慮したうえで、前述の日本の多施設 RCT では、生後 48 時間まで、Ventilatory Index (VI)  $\geq 0.03$  の症例に対して約 12 時間間隔での追加投与という方法が採用されている。また、日本で使用されているサーファクテンの添付文書では、“追加投与は、吸入酸素濃度を 0.4 以下、あるいは平均気道内圧を 7cmH<sub>2</sub>O 以下に下げられず、かつ胸部 X 線像にて網状顆粒状陰影が認められる場合とする。”となっている。

※注釈： 生後 28 日での酸素投与を CLD28、修正 36 週での酸素投与を CLD36 とした。

### 参考文献

1. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD000511.
2. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory



- distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(2):CD007836.
3. Fujiwara T, Konishi M, Chida S, Okuyama K, Ogawa Y, Takeuchi Y, et al. Surfactant replacement therapy with a single postventilatory 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. *Pediatrics.* 1990 Nov;86(5):753-64.
  4. Konishi M, Fujiwara T, Naito T, Takeuchi Y, Ogawa Y, Inukai K, et al. Surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome. A multi-centre, randomized clinical trial: Comparison of high- versus low-dose of surfactant TA. *European Journal of Pediatrics.* 1988;147(1):20-5.
  5. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001456.
  6. 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. 日本(JPN); 2002. p. 1251-60.
  7. 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.
  8. 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.
  9. Soll R, Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD000141.
  10. 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. 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回数 of 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. 日本(JPN); 2002. p. 1241-50.
  11. Chida S. Surfactant Therapy for Lung Disease. Robertson, B et al eds *New York, Marcel Dekker.* 1995:107-20.

## 3.2) 酸素投与

### Clinical Question.9

早産児あるいは低出生体重児において、高めの SpO<sub>2</sub> 目標値に比べて、低めの SpO<sub>2</sub> 目標値で酸素濃度を調節することは慢性肺疾患発症率、重症未熟児網膜症の発症率、長期予後(死亡率や1歳半以上の神経学的予後)の改善に有効か？

#### 推奨

#### [推奨 19]

慢性肺疾患、未熟児網膜症のリスクのある早産児に対し酸素投与を行う場合、出生早期から修正36週まで(もしくは酸素投与中止時まで)、SpO<sub>2</sub> 上限値を94%以下として酸素濃度を調節することが奨められる。【推奨グレード B】

#### 背景

人工換気が必要な早産児において、後遺症なき生存のためにROPやCLDの重症化予防が重要である。ROPに対しては動脈血酸素分圧を50-80mmHgの適切な値に保ち、過剰な酸素投与を避けることが勧告されている。しかし、動脈血酸素分圧をリアルタイムに測定できないためパルスオキシメータが用いられ、SpO<sub>2</sub> 値を目安に酸素療法が行われている。SpO<sub>2</sub> 値は相対値で、たとえ90%台前半であっても、酸素濃度が高いと動脈血酸素分圧が80mmHg以上になりうる。一方、SpO<sub>2</sub> 目標値が低すぎると死亡率の増加や神経学的予後の悪化が懸念される。以上の点に配慮したSpO<sub>2</sub> 目標値が求められている。

#### 科学的根拠の詳細

##### 1. 蘇生時の酸素療法

Ventoら<sup>(1)</sup>は在胎28週以下の早産児を対象としてパルスオキシメータを装着し、蘇生時に使用する酸素濃度が30%の低濃度酸素群と90%の高濃度酸素群に分け、短期予後のランダム化比較検討試験を行った。生後5分までのSpO<sub>2</sub> 目標値を75%、生後10分以降は85%として酸素ブレンダーを用い酸素濃度の調節が行われた。低濃度酸素群は段階的増量、高濃度酸素群は段階的に減量され、両群とも55%に達し、その後30%前後で調整された。その結果、低酸素濃度群でCLD36(15% vs 32%, p<0.01)、人工呼吸管理期間(13日 vs 27日, p<0.01)、酸素投与期間(6日 vs 22日, p<0.01)が有意に減少することが報告された。また、Ventoらは2008年にも同様の検討を行い、有意差を認めなかったがCLD36やROPの発症率が減少することを報告している<sup>(2)</sup>。神経発達等の長期予後についての検討は行われていない。

## 2.急性期(生後1週間以内)からの酸素療法

Askieによるシステマティック・レビューで、1951-1969年に報告された5編のRCTあるいは準RCTでメタ分析が行われた<sup>(3)</sup>。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。この研究では現在のROPの分類とは異なるRLF(retrolental fibroplasia)分類が用いられ、酸素寛容群で全血管性RLF(24% vs 62%)、重症血管性RLF(9% vs 23%)、全癒痕性RLF(6% vs 22%)、重症癒痕性RLF(4% vs 18%)のすべてに有意な増加を認めた。ただし、古い研究のためTcPO<sub>2</sub>やSpO<sub>2</sub>の連続モニターによる酸素管理は行われておらず、CLDや成長・発達などの長期予後に関する検討は行われていない。

2010年にNICHD Neonatal Research NetworkのSUPPORT Study Groupによる大規模RCTが報告された<sup>(4)</sup>。対象は在胎24週0日から27週6日までの超早産児1316人で、NICU入院時から修正36週まで、低SpO<sub>2</sub>群(85~89%)と高SpO<sub>2</sub>群(91~95%)の2群に分け比較検討が行われた。低SpO<sub>2</sub>群でCLD36単独(37.6% vs 46.7%、リスク比0.82、95%信頼区間[0.72, 0.93])、重症ROP(8.6% vs 17.9%、リスク比0.52、95%信頼区間[0.37, 0.73]、NNT 11)では有意差を認めたが、退院時死亡率(19.9% vs 16.2%、リスク比1.27、95%信頼区間[1.01, 1.60]、NNH 27)が有意に高く、CLD36や重症ROPと退院時死亡率との複合転帰では有意差を認めなかった。NNH、NNTの値から推定すると、低いSpO<sub>2</sub>目標値で管理すると、27人の超早産児のうち2.5人が重症ROPを免れるが、1人が死亡してしまう。その他、脳室内出血、動脈管閉存症、敗血症、空気漏出症候群の発症率、1歳時の死亡率には有意差を認めなかった。

## 3.慢性期(修正32週以降)の酸素療法

AskieらによるBOOST trialで、修正32週以降に酸素投与を必要とする在胎30週未満の早産児358人を対象とし、低SpO<sub>2</sub>群(91-94%)と高SpO<sub>2</sub>群(95-98%)とに分け、RCTが行われた<sup>(5)</sup>。高SpO<sub>2</sub>群と比べて、低SpO<sub>2</sub>群で有意にCLD36の減少(46% vs 64%、リスク比1.40、95%信頼区間[1.15, 1.70]、 $p<0.001$ )、酸素投与期間の短縮(18日 vs 40日、 $p<0.001$ )、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]、 $p<0.004$ )を認めた。全ROP、重症ROP、ROP手術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低SpO<sub>2</sub>群に多い傾向を認めた。修正12か月時点での身体発育や神経発達障害に関して有意差を認めなかった。

STOP-ROP研究で、少なくとも片眼が前閾値ROPと診断された早産児649人を対象とし、低SpO<sub>2</sub>群(89-94%)325人と、高SpO<sub>2</sub>群(96-99%)324人に分けて比較検討が行われた<sup>(6)(7)</sup>。研究へのエントリーが修正35.4±2.5週(修正30-48週)で、ほとんどの対象児がCLD36を有し、酸素投与が行われていた。閾値ROP(レーザー治療や冷凍凝固術の適応となるROP)への進展は高SpO<sub>2</sub>群に少ない傾向を認め(41% vs 48%、リスク比0.84、95%信頼

区間[0.70, 1.02],  $p=0.06$ )、なかでも Plus disease を認めない場合に閾値 ROP への進展が有意に少なかった(リスク比 0.70、95%信頼区間[0.54, 0.90])。一方、高 SpO<sub>2</sub> 群で“肺炎あるいは CLD 増悪事象”が多い傾向を認め、さらに修正 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、酸素投与率(47% vs 37%、リスク比 1.26、95%信頼区間[1.05, 1.51]、 $p=0.01$ )が有意に多かった。しかし、修正 3 ヶ月時の死亡率、呼吸器疾患による死亡率、体重増加、発達に有意差を認めなかった。

## 科学的根拠のまとめ

Ventoらは、早産児に対し蘇生時にパルスオキシメータを装着し、酸素ブレンダーを用いることで低酸素血症および高酸素血症を避けられることが可能で、より低い酸素濃度で管理することで CLD36が減少することを示した<sup>(1)</sup>。

1970年以前に行われた研究のメタアナリシス<sup>(3)</sup>で、急性期に酸素制限群と酸素許容群に分け比較検討を行い死亡率の有意差を認めなかったが、酸素寛容群にROP発症率の有意な増加を認めた。2010年にSUPPORT Study Groupによる大規模RCTが報告され、出生早期から修正36週まで低いSpO<sub>2</sub>目標値(85-89%)で管理することによりCLD36や重症ROPの発症率は減少したが、死亡率が高いことが問題であった<sup>(4)</sup>。

慢性期の酸素療法において、修正32週以降、低いSpO<sub>2</sub>目標値(95%未満)で管理することでCLD36や在宅酸素療法の頻度が減少し、その他の呼吸器合併症も減少する傾向を認めた<sup>(5)</sup>。しかしながら、修正36週以降で引き続き酸素療法を行う場合、CLDを増悪させないためには低いSpO<sub>2</sub>目標値での管理が有効で、逆にROPの重症化予防には高いSpO<sub>2</sub>目標値(95%以上)での管理が有効であった<sup>(6)(7)</sup>。

いずれの研究においても1歳半以降の長期予後に関する検討は行われていない。

## 科学的根拠から推奨へ

出生時にパルスオキシメータを装着し、酸素濃度を調節し過剰な酸素投与を避けることが推奨される<sup>(1)(8)</sup>。しかし、蘇生時に、急性期と同じくSpO<sub>2</sub>目標値を定めることは難しいと考えられた。

急性期の酸素療法で、2000年以降ROP重症化予防を目的とした観察研究がいくつか報告された。Tinら<sup>(9)</sup>はSpO<sub>2</sub>を70-90%、Chowら<sup>(10)</sup>、Deulofeutら<sup>(11)</sup>はSpO<sub>2</sub>を85-93%とする低SpO<sub>2</sub>管理で、重症ROPの発症率、ROPに対するレーザー治療率、CLD36が低下することを示した。低SpO<sub>2</sub>管理で死亡率の増加はなく、さらにDeulofeutらは修正18月時の神経発達が良好であることを示した<sup>(11)</sup>。低SpO<sub>2</sub>管理を評価するために行われたSUPPORT Study Groupによる大規模RCTで<sup>(4)</sup>、SpO<sub>2</sub>目標値を85-89%とすることでCLD36、重症ROPの発症率の有意な低下を認めたが、死亡率が高く、より低いSpO<sub>2</sub>目標値で管理することは憂慮すべきと思われた。米国以外にも英国、豪州、ニュージーランドで同様のプロトコールによるRCTが行われ<sup>(12)</sup>、多くの質の高い科学的根拠をもとに至適SpO<sub>2</sub>目標値が示されることを期待する。以上の点を踏まえ、