

推奨一覧

1. 母体ステロイド投与

1.1) 適応

[CQ.1] どのような状況において切迫早産の母体への出生前ステロイド投与が推奨されるか？

[仮推奨 1] 1週間以内に早産が予想される妊娠 34 週までの妊婦に対して出生前ステロイド投与は奨められる。

[仮推奨 2] 妊娠 26 週未満の切迫早産であっても母体出生前ステロイド投与は奨められる。

[仮推奨 3] 24 時間以内に出産が予想される状況であったとしても、切迫早産の母体への出生前ステロイド投与は奨められる。

[仮推奨 4] 破水があっても切迫早産の母体への出生前ステロイド投与は奨められる(妊娠 32 週まで)。

[仮推奨 5] 母体の高血圧に十分に留意すれば、妊娠高血圧症候群があっても切迫早産への出生前ステロイド投与は奨められる。

1.2) 投与方法

[CQ.2] 早産が予想される場合に奨められる出生前ステロイドの種類、投与量、および投与方法は何か？

[仮推奨 6] 出生前ステロイドはベタメタゾンを使用し、12 mg を 24 時間毎に計 2 回、筋肉内注射することが奨められる。

[仮推奨 7] 出生前ステロイドの反復投与は奨められない。

2. 新生児蘇生

2.1) 保温

[CQ.3] ラジアントウォーマ下で蘇生を受ける早産児は、熱の放散を押さえるためにどんな方法がこれまでの方法と比べ至適温度を保ち、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？

[仮推奨 8] 在胎 28 週未満で出生した新生児は、出生直後にプラスチックのラップか袋で身体を包み、ラジアントウォーマ下で蘇生することが奨められる。

【仮推奨 9】 在胎 28 週未満の新生児では、分娩室の室温は最低でも 26°C にすることが奨められる。

2.2) 酸素投与、パルスオキシメータ

【CQ.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？

【CQ.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？

【仮推奨 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(SpO₂ 値)を指標とすることが奨められる。

【仮推奨 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 SpO₂ 値を指標に行うことが奨められる。また酸素投与下で SpO₂ 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。

【仮推奨 12】 徐脈を認めない状況では、目標 SpO₂ 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、酸素濃度を調整することが奨められる。

【仮推奨 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。

2.3) サーファクタント投与

【CQ.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)。

【仮推奨 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。

【仮推奨 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。

3. 呼吸管理

3.1) サーファクタント投与

【CQ.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？

【仮推奨 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。

【CQ.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、ある投与方法は、他の投与方法と比べて、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？(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)。

【仮推奨 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。

【仮推奨 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。

3.2) 酸素投与

【CQ.9】 早産児あるいは低出生体重児において、高めの SpO₂ 目標値に比べて、低めの SpO₂ 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？

【仮推奨 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)、SpO₂ 目標値を94%以下として酸素濃度を調節することが奨められる。

3.3) 慢性肺疾患予防を含めた後遺症なき生存を目的とした人工呼吸管理の選択

【CQ】 早産児あるいは低出生体重児の急性期・慢性期呼吸管理において、短期予後(CLD、頭蓋内病変、死亡率など)と長期予後(神経学的予後、死亡率)を改善させるのに最適な呼吸管理方法はどれか。

3.3.1) 間欠的人工換気(IPPV)

3.3.1.1) 従量式人工換気

【CQ.10】 間欠的陽圧人工換気を用いる場合、従量式人工換気と従圧式人工換気を比較し、どちらが短期、長期予後の改善に有効か？

【仮推奨 20】 早産児および低出生体重児の間欠的陽圧人工換気において従量式人工換気と

従圧式人工換気を比較した場合、従量式人工換気は短期予後の改善に有効であるが、長期予後の改善は明らかでない。従量式人工換気を用いる場合は、気道損傷が生じないように適切な挿管チューブのサイズを選択し、リーク量および1回換気量を評価しながら人工換気を行う事が奨められる。

3.3.1.2) 吸気同調式呼吸管理(PTV)

[CQ.11] 間欠的陽圧人工換気と吸気同調式人工換気を比較し、どちらが短期、長期予後の改善に有効か？また、吸気同調式人工換気の中で様々な換気モードを比較し、短期、長期予後の改善に有効な換気モードは何か？

[仮推奨 21] 早産児および低出生体重児に対する人工呼吸管理において間欠的陽圧人工換気と吸気同調式人工換気を比較した場合、吸気同調式人工換気の有用性は明らかでない。また、有効性が高い吸気同調式人工換気の換気モードは、現時点で分かっていない。

3.3.1.3) 吸気時間

[CQ.12] 間欠的陽圧人工換気を用いる場合、長い吸気時間と短い吸気時間を比較し、どちらが短期、長期予後の改善に有効か？

[仮推奨 22] 早産児および低出生体重児の人工呼吸管理において間欠的陽圧人工換気を用いる場合、可能な限り短い吸気時間が奨められる。短い吸気時間とは、およそ0.5秒以下が推奨される。

3.3.2) 高頻度振動換気(HFO)/高頻度ジェット換気(HFV)

[CQ.13] 生後早期から高頻度振動換気を使用することは、従来型人工換気に比較し、短期、長期予後の改善に有効か？

[仮推奨 23] 人工換気を要する早産児に対して、脳室内出血のリスクの高い生後早期以降で、慢性肺疾患重症化予防のための高容量戦略を用いた高頻度振動換気は奨められる。ただし、空気漏出症候群に注意が必要である。

3.3.3) 経鼻式持続陽圧換気(CPAP)

[CQ.14] 生後早期からの経鼻式持続陽圧換気は、挿管しての人工換気より短期、長期予後の改善に有効か？

[仮推奨 24] 生後早期に人工換気が必要な早産児に対し、挿管して間欠的陽圧換気を行うよりも、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。

ただし、呼吸窮迫症候群の合併例ないし、合併が予想される例では早期にサーファクタント投与を行い、重度の呼吸障害がなければ速やかに間欠的陽圧換気から離脱し、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。

[CQ.15] 抜管後の経鼻式持続陽圧換気(n-CPAP)は、酸素投与のみより短期、長期予後の改善に有効か？

[仮推奨 25] 抜管後は、酸素投与のみよりも、経鼻式持続陽圧換気を行うことが奨められる。

4. 未熟児動脈管開存症と脳室内出血の予防

4.1) 未熟児動脈管開存症の予防的インドメタシン投与

4.1.1) インドメタシンの予防投与と選択的投与の比較

[CQ.16] 生後早期の予防的なインドメタシンの投与は、選択的投与に比べて効果的か？

[仮推奨 26] 未熟児動脈管開存症を予防するために、より未熟性が強い児に生後早期にインドメタシンを投与することは奨められる。ただし、動脈管閉鎖術の施行能力、在胎週数・出生体重毎の症候性動脈管開存症や脳室内出血の発症率などを、各施設で評価した上で、投与適応を検討することが大切である。

4.1.2) 予防的なインドメタシンの投与方法

[CQ.17] 生後早期の予防的なインドメタシンの投与方法(投与量、投与方法、投与間隔)は何か？

[仮推奨 27] 未熟児動脈管開存症予防のために、インドメタシンで予防投与を行う場合、生後6時間以内に0.1 mg/kg/dose を、6時間の持続静注により投与することが奨められる。動脈管の閉鎖が得られない場合、24時間毎に3回までの投与を考慮する。

4.1.3) インドメタシンの予防的投与におけるモニタリング

[CQ.18] 未熟児動脈管開存症において、予防的インドメタシン投与時に観察すべき臨床症状、検査異常は何か？

[仮推奨 28] 未熟児動脈管開存症に対する予防的インドメタシン投与時には、投与回数を問わず少なくとも尿量と血清クレアチニン値はモニタリングすべきである。

4.2) 未熟児動脈管開存症の治療的インドメタシン投与

4.2.1) 未熟児動脈管開存症の治療法の選択

[CQ.19] 症候性未熟児動脈管開存症において、手術、インドメタシン投与、経過観察(インドメタシン投与以外の内科的治療)の中で最も効果的な治療法は何か？

[仮推奨 29] 症候性未熟児動脈管開存症に対する初期治療として、インドメタシン投与は経過観察(インドメタシン投与以外の内科的治療)よりも奨められる。

4.2.2) 治療的インドメタシンの投与方法

[CQ.20] 症候性未熟児動脈管開存症において、推奨されるインドメタシンの投与方法は何か？

[仮推奨 30] 症候性未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与は、0.1-0.2 mg/kg/回を12-24 時間毎に連続 3 回までの静脈内投与が奨められる。その際、急速静注は奨められない。

4.2.3) 治療的インドメタシン投与におけるモニタリング

[CQ.21] 未熟児動脈管開存症において、インドメタシンの使用中に観察すべき臨床症状、検査異常は何か？

[仮推奨 31] 症候性動脈管開存症に対するインドメタシン投与時には、投与回数を問わず少なくとも尿量、血糖値、血清ナトリウム値はモニタリングすべきである。

[仮推奨 32] 未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与時には投与回数を問わず壊死性腸炎・消化管穿孔の腹部膨満・血便・胆汁様胃液吸引・腹壁色の変化などの症状や超音波検査・X 線写真での腸管壁内ガス像・門脈内ガス像・腹腔内遊離ガス像などの所見を注意して観察すべきである。

4.3) 未熟児動脈管開存症の外科治療

4.3.1) 外科治療の基準

[CQ.22] 未熟児動脈管開存症においてより効果的な外科治療の基準(臨床症状、検査所見)は何か？

[仮推奨 33] 未熟児動脈管開存症において、循環、呼吸、栄養状態、腎機能、胸腹部 X 線および超音波検査所見などを指標とし、①経過観察、②内科的治療(水分制限、インドメタシン投与

など)の禁忌・効果・副作用、③施設毎の手術の経験・問題点を、継続的に比較し手術適応の決定を奨める。

【仮推奨 34】 未熟児動脈管開存症による心不全があり、壊死性腸炎や腎不全を合併した状況では、施設毎の手術に関わる総合的リスクを考慮した上で、迅速に手術決定することを奨める。

4.3.2) インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症の治療の選択

【CQ.23】 インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症について、経過観察・インドメタシン継続・外科治療で最も効果的な治療は何か？

【仮推奨 35】 インドメタシン抵抗性の晩期未熟児動脈管開存症および再開存例に対し、科学的根拠のある治療方法はない。よって以下の項目について検討を行い、方針を決定することを奨める。

- ・ 治療介入の必要性は肺血流量の増加、体血流量の減少、心不全の重症度を評価する。
- ・ 方針は、①経過観察、②シクロオキシゲナーゼ 阻害薬の継続、③動脈管閉鎖術のいずれかを選択する。
- ・ 肺血流量増加による呼吸障害、水分制限を必要とする心不全、体血流量減少による乏尿や腎機能異常などの症状を認めない場合は慎重な経過観察を奨める。
- ・ 肺血流量増加のため呼吸管理を必要とする場合、心不全のため水分制限を必要とする場合、体血流量減少のため乏尿ならびに腎機能異常を認める場合において、シクロオキシゲナーゼ阻害薬の使用により副作用を生じる場合は速やかに動脈管閉鎖術を決定することを奨める。

5. 栄養管理

5.1) 母乳

【CQ.24】 極低出生体重児を母乳で栄養することは、人工乳で栄養するよりも合併症の予防、予後の改善に効果的か？

【仮推奨 36】 母の選択・状況に基づき、母の母乳をできる限り与えることが奨められる。

5.2) 経腸栄養

【CQ.25】 経腸栄養(母乳もしくは人工乳)を i)生後早期から始め、ii)早期に増量することは効果的か？

【仮推奨 37】 全身状態や消化管運動の評価に基づき、生後早期からの経腸栄養を開始することは奨められる。

【仮推奨 38】 全身状態や消化管運動の評価に基づき、経腸栄養の早期確立の目的で生後早期

から経腸栄養を増量していくことは奨められる。

5.3) 積極的栄養管理(aggressive nutrition)

[CQ.26] 早期の積極的な静脈および経腸栄養法は極低出生体重児の発育、神経学的予後の改善に効果的か？

[仮推奨 39] 極低出生体重児の短期的成長・感染症予防の観点から、生後早期の積極的静脈および経腸栄養法は奨められる。特に、経腸栄養の開始・増加に障害を伴う場合には、栄養欠乏状態の遷延を予防するため、生後早期の積極的な静脈栄養が奨められる。

5.4) 消化管穿孔・壊死性腸炎のリスク

[CQ.27] 消化管穿孔・壊死性腸炎の危険因子は何か？

[仮推奨 40] 水分過剰投与は壊死性腸炎の発症率を増加させるため、注意が必要である。

[仮推奨 41] 生後 1 週間以内の早期産児へ全身ステロイド投与は、消化管穿孔の発症率を増加させるため、使用に関しては慎重な検討が奨められる。インドメタシンとの併用は特に注意が必要である。

[仮推奨 42] 動脈管開存症に対するインドメタシン投与は消化管穿孔の発症率を上げるため、使用時には腹部症状に注意して観察する。4 回以上の連続投与となる場合は特に注意が必要である。

[仮推奨 43] 下記の治療は単独では壊死性腸炎・消化管穿孔の危険因子という強い科学的根拠は認められない。各治療が必要とされた場合は、各々の疾患の病態に合わせて施行することが奨められる。

- モルヒネによる鎮静・鎮痛
- 抗菌薬予防投与
- 臍動脈カテーテルの高い先端位置

5.5) プロバイオティクス

[CQ.28] 極低出生体重児におけるプロバイオティクスの投与は、壊死性腸炎の予防や児の予後の改善に効果的か？

[仮推奨 44] 壊死性腸炎予防のために、プロバイオティクスの投与は奨められる。

6. 感染管理

6.1) 抗生剤の使用

【CQ.29】 新生児への生後早期の抗生剤投与は、短期予後(死亡率、感染症発症率など)、長期予後(1歳6ヶ月時の神経学的予後など)の改善に効果的か？より効果的な投与方法(抗生剤の選択、投与期間)は何か？

【仮推奨 45】 新生児感染症予防を目的として、一律に出生時から予防的抗生剤投与を行うことは推奨されない。

ただし、早産児で感染症や敗血症の高リスク群(母体発熱、長期の前期破水、子宮内感染の疑い、出生時児検体のグラム染色陽性、中心静脈カテーテル留置の児、呼吸障害発症の児など)の選別を行ったうえで、抗生剤の予防的投与を検討することは奨められる。

【仮推奨 46】 投与する抗生剤は、新生児期によくみられる感染症の特異的な特徴に加えて、母体情報、それぞれの施設における臨床材料からの分離菌の動向、薬剤感受性、出生時児検体のグラム染色結果などを参考に総合的に決定されるべきである。バンコマイシンを一律に投与することは推奨されない。

【仮推奨 47】 予防的抗生剤投与を行う際には、投与前に血液培養を採取し、血液培養の結果に応じて、抗生剤の変更もしくは中止の判断をして、48-72 時間までの短期間の投与とすることが望ましい。

6.2) 抗真菌薬

【CQ.30】 新生児への生後早期の抗真菌剤投与は、短期予後(死亡率、感染症発症率など)、長期予後(1歳6ヶ月時の神経学的予後など)の改善に効果的か？より効果的な投与方法(抗真菌剤の選択、投与量、投与経路)は何か？

【仮推奨 48】 深在性真菌感染予防のために、予防的抗真菌薬投与は一律には奨められない。ただし真菌感染のリスク因子(広域スペクトラムの抗菌薬の使用、長期の経静脈栄養、母体培養も含むカンジダのコロニー形成例)を持つ児には使用を考慮しても良い。

【仮推奨 49】 予防的抗真菌薬投与期間は、経腸栄養が確立し輸液を中止するまで、もしくは生後 4 週間程度とすることが奨められる。

【仮推奨 50】 予防的抗真菌薬の選択において、より奨められる抗真菌薬の根拠はない。ただし予防的抗真菌薬投与が必要な場合、使用実績の多いフルコナゾール静脈内投与を奨める。

【仮推奨 51】 深在性真菌感染予防のために、予防的フルコナゾール投与を行う場合、1 回投与量 3-6mg/kg、48 時間毎(生後 2 週間以内は 72 時間毎も可)の投与を奨める。ただし、3mg/kg と 6mg/kg の投与量に効果の違いはない。

6.3) γ グロブリンの使用

【CQ.31】 新生児への免疫グロブリン投与は、短期予後(死亡率、入院日数など)、長期予後(1歳 6 か月時の神経学的予後など)の改善に効果的か？

【仮推奨 52】 敗血症と重症感染症の発症率低下を目的として、在胎 28 週未満の早産児または極低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与を検討することは奨められる。

【仮推奨 53】 感染症が疑われる新生児に対する免疫グロブリン投与は奨められる。

略語・用語集

AaDO ₂	alveolar-arterial PO ₂ difference: 肺胞気・動脈血酸素分圧較差
ACV	assisted controlled ventilation: 補助調節換気
BNP	brain natriuretic peptide: 脳性ナトリウム利尿ペプチド
BPD	bronchopulmonary disease: 気管支肺異形成
CAM	chorioamnionitis: 絨毛膜羊膜炎
CBF	cerebral blood flow: 脳血流
CMV	conventional mandatory ventilation: 従来型人工換気
CLD	chronic lung disease: 慢性肺疾患
CLD28	日齢 28 における慢性肺疾患
CLD36	修正 36 週における慢性肺疾患
CNS	coagulase-negative staphylococci: コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
COX	cyclooxygenase: シクロオキシゲナーゼ
CPAP	continuous airway pressure: 持続陽圧換気(呼吸)
CQ	clinical question: 臨床的疑問
EUGR	extrauterine growth restriction: 子宮外発育遅延
FiO ₂	fraction of inspiratory oxygen: 吸入酸素濃度
HCT	historical controlled trial: 後方視的対照試験
HFJ	high frequency jet ventilation: 高頻度ジェット換気
HFO	high frequency oscillatory ventilation: 高頻度振動換気
HFPPV	high frequency positive pressure ventilation: 高頻度陽圧換気
HIE	hypoxic ischaemic encephalopathy: 低酸素性虚血性脳症
IgG	Immunoglobulin : 免疫グロブリン G
IPPV	intermittent positive pressure ventilation: 間欠的陽圧人工換気
IVH	intraventricular hemorrhage: 脳室内出血
MAP	mean airway pressure: 平均気道内圧
n-CPAP	nasal-continuous airway pressure: 経鼻式持続陽圧換気(呼吸)
n-IPPV	nasal-intermittent positive pressure ventilation: 経鼻式間欠的陽圧換気
NEC	necrotizing enterocolitis: 壊死性腸炎
NICU	neonatal intensive care unit: 新生児集中治療室
NNH	number need to harm: 有害必要数
NNT	number need to treat: 治療必要数
NPO	nothing per os: 禁飲食
NRN Japan	Neonatal Research Network Japan: 新生児臨床研究ネットワーク

PDA	patent Ductus Arterious: 動脈管開存症
PIE	pulmonary interstitial emphysema: 間質性肺気腫
PPVT-R	Peabody Picture Vocabulary Test-Revised
PRVC	pressure regulated volume controlled ventilation: 圧制御従量式人工換気
PS	pressure support: 圧支持
PTV	patient triggered ventilation: 吸気同調式人工換気
PVL	periventricular leukomalacia: 脳室周囲白質軟化症
RCT	Radomized controlled trial: ランダム化比較検討試験
RDS	respiratory distress syndrome: 呼吸窮迫症候群
RI	resistance index
ROP	retinopathy of prematurity: 未熟児網膜症
SIMV	synchronized intermittent mandatory ventilation: 同調式強制陽圧換気
SpO2	oxygen saturation: 酸素飽和度
WMD	weighted mean difference: 加重平均差
WISC III	Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd edition
WPPSI-R	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised

推奨目次

推奨

1. 母体出生前ステロイド投与 ……19
2. 新生児蘇生 …… 28
3. 呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療 …… 42
4. 未熟児動脈管開存症と脳室内出血の予防 ……76
5. 栄養管理 ……102
6. 新生児感染症の予防と治療 ……121

ガイドラインの作成方法 ……135

1. 全体的な流れ …… 135
2. クリニカル・クエスチョンの策定 …… 135
3. 検索 ……136
4. 文献選択・批判的吟味・科学的根拠のまとめ・医療経済的配慮 …… 136
5. デルフィー変法および意見公募による総意形成 ……137
6. ガイドラインの現場への応用 ……139
7. ガイドラインの改訂予定 ……139
8. 倫理的配慮 ……140

付属資料 1. 利益相反に関する宣言 ……141

付属資料 2. 構造化抄録 ……142

1. 母体ステロイド投与 ……142
2. 新生児蘇生 ……165
3. 呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療 ……190
4. 未熟児動脈管開存症と脳室内出血 ……256
5. 栄養管理 ……331
6. 新生児感染症の予防と治療 ……378

付属資料 3. デルフィー変法による総意形成会議のまとめ ……414

1. 第一回総意形成会議評価表の集計結果 ……414
2. 第二回総意形成会議の評価表集計結果 ……527
3. 第一回総意形成会議議事録 ……575

付属資料 4. 意見公募……587

推奨

1.母体ステロイド投与

1.1)適応

Clinical Question.1

どのような状況において切迫早産の母体ステロイド投与が奨められるか？

推奨

[推奨 1]

1 週間以内に早産が予想される妊娠 34 週までの妊婦に対してステロイド投与は奨められる。
【推奨グレード A】

[推奨 2]

妊娠 26 週未満の切迫早産であっても母体ステロイド投与は奨められる。
【推奨グレード B】

[推奨 3]

24 時間以内に出産が予想される状況であったとしても、切迫早産の母体ステロイド投与は奨められる。
【推奨グレード A】

[推奨 4]

破水があっても切迫早産の母体ステロイド投与は奨められる(妊娠 32 週まで)。
【推奨グレード A】

[推奨 5]

妊娠高血圧症候群の重症化に十分に留意すれば、妊娠高血圧症候群があっても切迫早産の妊婦へのステロイド投与は奨められる。
【推奨グレード A】

背景

早産が予測される場合、母体ステロイド投与は肺成熟を促すだけでなく、肺以外の各種臓器においても細胞分化を刺激し、成熟を促す効果があるとされており、2009 年 11 月より我が国でもベタメタゾン(リンデロン®)の保険適応が認可されたところである。2008 年の周産期母子医療センターネットワークデータベース解析にて母体ステロイド投与は 1500 g 未満で出生した児の 42.9%にしか行われておらず、2003-2008 年の解析では、母体ステロイド投与は児の予後に影響する因子のひとつであることがわかった。

科学的根拠の詳細

母体ステロイド投与とプラセボ(または無治療)との比較⁽¹⁾

Robertsらは切迫早産の母体に対しての出生前ステロイド投与に関する21編の研究を対象としてシステマティック・レビューを行った。

胎児・新生児死亡はステロイド投与群で有意に減少(リスク比 0.77、95%信頼区間[0.67-0.89])し、それは胎児死亡の減少(リスク比 0.98、95%信頼区間[0.73-1.30])よりも新生児死亡の減少(リスク比 0.69、95%信頼区間[0.58-0.81])によることが分かった。RDS(リスク比 0.66、95%信頼区間[0.59-0.73])、中等症から重症 RDS(リスク比 0.55、95%信頼区間[0.43-0.71])、IVH(リスク比 0.54、95%信頼区間[0.43-0.69])、重症 IVH(リスク比 0.28、95%信頼区間[0.16-0.50])、NEC(リスク比 0.46、95%信頼区間[0.29-0.74])も減少させることが分かった。CLDの発症には有意差を認めず(リスク比 0.86、95%信頼区間[0.61-1.22])、出生体重にも差を認めなかった。

長期予後の検討として、小児死亡(リスク比 0.68、95%信頼区間[0.36-1.27])、神経発達遅延の発症(リスク比 0.64、95%信頼区間[0.14-2.98])に差を認めなかった。小児期の神経学的後遺症(リスク比 0.49、95%信頼区間[0.24-1.00])、脳性まひの頻度は低い傾向にあった(リスク比 0.60、95%信頼区間[0.34-1.03])。

在胎 22-25 週に対する出生前ステロイド投与⁽²⁾⁻⁽⁵⁾

Robertsらのシステマティック・レビュー⁽¹⁾では、在胎 24 週以上が対象となっていて、24 週未満は対象となっていない。また、サブグループ解析にて、妊娠 26 週未満でステロイド投与を行った場合には児の予後改善に対して有意差がなかったとされている。

在胎期間が 24 週未満で出生した児に対して出生前ステロイド投与が有効であるかを検討している、RCTによる質の高い根拠は見いだせなかった。

米国での大規模なコホート研究⁽²⁾によれば、出生前ステロイド投与は在胎 22-25 週で出生した児の死亡を減らし(リスク比 0.55、95%信頼区間 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(リスク比 0.53、95%信頼区間 0.42-0.66)ことが報告されている。

Hayesらのコホート研究⁽³⁾では、出生前ステロイド投与は在胎 23 週の児の死亡を有意に減少させることが報告されている(オッズ比 0.32、95%信頼区間[0.12-0.84])。

英国での Manktelow らのコホート研究⁽⁴⁾では、在胎期間が 24-29 週と 32 週の児では出生前ステロイド投与により死亡率が統計学的に有意に減少していた。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%、 $p=0.068$)。

また、本邦の Neonatal Research Network のデータベースを解析した Mori らのコホート研究⁽⁵⁾においても、在胎 22-23 週の死亡危険度(Hazard ratio(HR) 0.72、95%信頼区間 0.53-0.97)、在胎 24-25 週の IVH の発症(オッズ比 0.64、95%信頼区間 0.51-0.79)、重症 IVH の発症(オッズ比 0.49、95%信頼区間 0.36-0.67)、死亡危険度(HR 0.65、95%信頼区間 0.50-0.86)を減らすことが示されている。

在胎 22-25 週における出生前ステロイド投与の児の長期予後に関する質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

母体ステロイド投与から分娩までの時間に関する検討⁽¹⁾

ステロイド投与後 24 時間以内に出生した場合にはステロイド投与を行わなかった場合と比較して胎児・新生児死亡(リスク比 0.60、95%信頼区間[0.39-0.94])、新生児死亡(リスク比 0.53、95%信頼区間[0.29-0.96])の減少を認めたが、RDS(リスク比 0.87、95%信頼区間[0.66-1.15])、IVH(リスク比 0.54、95%信頼区間[0.21-1.36])に関しては有意な減少を認めなかった。

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(リスク比 1.42、95%信頼区間[0.91-2.23])、新生児死亡(リスク比 1.45、95%信頼区間[0.75-2.80])、RDS(リスク比 0.82、95%信頼区間[0.53-1.28])、IVH(リスク比 2.01、95%信頼区間[0.37-10.86])において有意な減少を認めなかった。

なお、いずれの場合も児の長期予後に関する質の高い研究は見いだせなかった。

破水症例に対するステロイド投与⁽¹⁾

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認められなかった。

破水症例に対してステロイド投与を行うことで、胎児・新生児死亡(リスク比 0.62、95%信頼区間[0.46-0.82])、新生児死亡(リスク比 0.58、95%信頼区間[0.43-0.80])、RDS(リスク比 0.67、95%信頼区間[0.55-0.82])、IVH(リスク比 0.47、95%信頼区間[0.28-0.79])、CLD(リスク比 0.50、95%信頼区間[0.33-0.76])、NEC(リスク比 0.39、95%信頼区間[0.18-0.86])の有意な減少を認めた。新生児感染症(リスク比 1.26、95%信頼区間[0.86-1.85])、生後 48 時間以内の感染症(リスク比 0.96、95%信頼区間[0.44-2.12])、人工呼吸管理/CPAP の必要性(リスク比 0.90、95%信頼区間[0.47-1.73])に有意差は認めなかった。なお、児の長期予後に関する質の高い研究は見いだせなかった。

妊娠高血圧症候群の母体に対するステロイド投与⁽¹⁾

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(リスク比 0.50、

95%信頼区間[0.29-0.87])、RDS(リスク比 0.50、95%信頼区間[0.35-0.72])、IVH(リスク比 0.38、95%信頼区間[0.17-0.87])を有意に減少させた。胎児・新生児死亡(リスク比 0.83、95%信頼区間[0.57-1.20])、胎児死亡(リスク比 1.73、95%信頼区間[0.91-3.28])、出生体重(FWMD -131.72g、95%信頼区間[-319.68-56.24 g])、CAM(リスク比 2.36、95%信頼区間[0.36-15.73])、母体敗血症(リスク比 0.68、95%信頼区間[0.30-1.52])、母体妊娠高血圧症候群の有意な増悪(リスク比 1.0、95%信頼区間[0.36, 2.76])、母体死亡(リスク比 0.98、95%信頼区間[0.66, 15.50])に関しては有意差を認めなかった。

科学的根拠のまとめ

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。

在胎 24 週未満の児に対しての出生前ステロイド投与は RCT による質の高い研究は見いだせなかったが、大規模コホート研究によれば死亡率を低下させ、長期予後を改善させることが報告されている。また、本邦のコホート研究からも在胎 22-25 週であっても出生前ステロイド投与は有効であると考えられる。

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、CAM、母体敗血症に関しては有意差を認めなかった。

科学的根拠から推奨へ

出生前ステロイド投与は、在胎 34 週以下の児の死亡、RDS、IVH を減少させる上で、有効と考えられるが、分娩 7 日以上前に投与された場合ではその有用性は認められない。そのため、1 週間以内に分娩が予想される切迫早産の母体に対して出生前ステロイド投与が奨められる。

在胎期間が 22-25 週であっても児の予後改善が期待できるため、出生前ステロイド投与は奨められる。

直ちに分娩の進行が予想される症例であっても、胎児・新生児死亡、新生児死亡を減少させる

効果はあると考えられるため、出生前ステロイド投与は奨められる。

破水を認めている症例では、母児の感染症のリスクを増加させることなく、胎児・新生児死亡、新生児死亡、RDS、IVH、CLD、NEC を減少させる効果があり、出生前ステロイド投与が奨められる。

妊娠高血圧症候群合併母体では、新生児死亡、RDS、IVH を減少させるという点で効果があるため、一律に投与を制限するのではなく、母体妊娠高血圧の重症化に十分留意すれば、出生前ステロイド投与が奨められる。

なお、ベタメタゾンの母体投与は添付文書上において高次医療施設での周産期管理が可能な状況において、児の娩出時期を考慮して投与すべきである旨の注意喚起が記載されており、適正使用する必要がある。

略語集

CAM:絨毛膜羊膜炎(chorioamnionitis)

CLD:慢性肺疾患(chronic lung disease)

CPAP:経鼻的持続的陽圧換気(Continuous Positive Airway Pressure)

IVH:脳室内出血(intraventricular hemorrhage)

NEC:壊死性腸炎(necrotizing enterocolitis)

RCT:ランダム化比較検討試験(randomized controlled trial)

RDS:呼吸窮迫症候群(respiratory distress syndrome)

参考文献

1. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD004454. Review.
2. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. N Engl J Med. 2008 Apr 17;358(16):1672-81.
3. Hayes EJ, Paul DA, Stahl GE, Seibel-Seamon J, Dysart K, Leiby BE, Mackley AB, Berghella V. Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. Obstet Gynecol. 2008 Apr;111(4):921-6.
4. Manktelow BN, Lal MK, Field DJ, Sinha SK. Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes according to gestational age: a cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010 Mar;95(2):F95-8. Epub 2009 Nov 29.
5. Mori R, Kusuda S, Fujimura M. Effectiveness of antenatal steroid by gestational age. (in preparation).

1.2) 投与方法

Clinical Question.2

早産が予想される場合に奨められる出生前ステロイドの種類、投与量、および投与方法は何か？

推奨

[仮推奨 6]

出生前ステロイドはベタメタゾンを使用し、12 mg を 24 時間毎に計 2 回、筋肉内注射することが奨められる。 【推奨グレード C】

[仮推奨 7]

出生前ステロイドの反復投与は奨められない。 【推奨グレード C】

科学的根拠の詳細

ステロイドの種類⁽¹⁾

Brownfoot らは出生前ステロイドの種類、投与量、投与方法に関する 10 編を対象としてシステマティック・レビューを行った。

デキサメサゾンとベタメタゾンと比較した研究は 9 編あり、デキサメサゾンはベタメタゾンに比べて IVH の頻度を低下させることが分かった(リスク比 0.44、95%信頼区間[0.21, 0.92])。重症 IVH に差を認めなかった(リスク比 0.40、95%信頼区間[0.13, 1.24])。RDS(リスク比 1.06、95%信頼区間[0.88, 1.27])、PVL(リスク比 0.83、95%信頼区間[0.23, 3.03])、BPD(リスク比 2.50、95%信頼区間[0.10, 61.34])、周産期死亡(リスク比 1.28、95%信頼区間[0.46, 3.52])、低出生体重(リスク比 0.89、95%信頼区間[0.65, 1.24])、平均出生体重(平均差 0.01、95%信頼区間[-0.11, 0.12])、新生児敗血症(リスク比 1.30、95%信頼区間[0.78, 2.19])、NEC(リスク比 1.29、95%信頼区間[0.38, 4.40])、ROP(リスク比 0.93、95%信頼区間[0.59, 1.47])、PDA(リスク比 1.19、95%信頼区間[0.56, 2.49])、Apgar Score の 5 分値(平均差 -0.20、95%信頼区間[-0.89, 0.49])、Apgar 5 分値が 7 未満の児の割合(リスク比 0.97、95%信頼区間[0.43, 2.18])、頭囲(平均差 -0.50、95%信頼区間[-1.55, 0.55])、血管収縮剤の使用(リスク比 0.44、95%信頼区間[0.17, 1.11])には差を認めなかった。

長期予後に関しては 1 編のみで検討されており、デキサメサゾンの投与を受けた一人に神経障害があったと報告されている(リスク比 1.67、95%信頼区間[0.08, 33.75])。母体に対しての影響は検討されていなかった。

ステロイドの投与量、投与間隔、投与経路⁽¹⁾

投与量や投与間隔、投与経路に関して比較検討を行った質の高い研究は見いだせなかった。

出生前ステロイド投与後 1 週間以上経過した切迫早産の妊婦に対して、ステロイドの複数クール投与あるいは反復投与を行うべきか⁽²⁾⁻⁽⁵⁾

Crowther らはステロイド投与を 1 クール投与と複数クール投与を比較検討した 5 編を対象としてシステマティック・レビューを行った⁽²⁾。Bevilacqua らはさらに 3 編を加えた 8 編の研究を対象としてシステマティック・レビューを行っている⁽³⁾。ステロイドの複数回投与は RDS(リスク比 0.80、95%信頼区間[0.71, 0.89])、PDA(リスク比 0.74、95%信頼区間[0.57, 0.95])、サーファクタントの使用(リスク比 0.75、95%信頼区間[0.67, 0.84])、人工呼吸管理の必要性(リスク比 0.84、95%信頼区間[0.77, 0.91])を減らし、新生児死亡も減らす傾向にあった(リスク比 0.88、95%信頼区間[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%信頼区間[-124.47, -41.55])、頭囲の減少(WMD -0.35、95%信頼区間[-0.52, -0.17])と関連していた。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。

また、Crowther らの研究⁽²⁾⁽⁴⁾では、1 クール投与の後、ベタメタゾン 11.4 mg を 1 回と生食によるプラセボを妊娠 32 週になるまで毎週筋肉内注射を行った⁽⁴⁾。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。長期予後に関しては、後遺症なき生存や身体計測値には有意差を認めなかった。ステロイド反復投与群では注意力的問題が出てくる率が高かった(出生前ステロイド反復投与群の 6.0%(31/519)、プラセボ群の 3.2%(17/526)、adjusted RR 1.87、95%信頼区間 1.03, 3.42、adjusted p=0.04)。

Wapner ら⁽⁵⁾の研究における長期予後では、後遺症なき生存や身体計測値には有意差を認めなかったが、脳性まひが多い傾向があった(出生前ステロイド反復投与群の 2.9%(6/248)、プラセボ群の 0.5%(1/238)リスク比 5.7、95%信頼区間[0.70, 46.7])。

出生前ステロイド投与後 1 週間以上経過した切迫早産の妊婦に対して、分娩前にステロイドの 1 回追加投与を行うべきか⁽⁶⁾⁽⁷⁾

Peltoniemi らは出生前ステロイド投与後 1 週間以上経過した切迫早産の妊婦に対して分娩直前に(48 時間以内に分娩が予想される場合に)、分娩前にステロイド 1 回追加投与(ベタメタゾン 12mg)を行うことが有効かどうかを検討した⁽⁶⁾⁽⁷⁾。

ベタメタゾン追加投与群とプラセボ群で死亡率(リスク比 2.90、95%信頼区間[0.75, 1.12])、