

RDS(リスク比 1.16、95%信頼区間[0.75, 1.79])、重症 RDS (リスク比 1.40、95%信頼区間[0.90, 2.19])、重症 IVH(リスク比 1.58、95%信頼区間[0.44, 5.71])は有意差を認めなかったが、ベタメサゾン追加投与群の方が多傾向にあり、研究は安全面への配慮から途中で中止となっていた。2 歳時点での長期神経予後や身長・体重・頭囲は両群間で有意差を認めなかった。

科学的根拠のまとめ

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。

ステロイドの投与量、投与間隔を比較検討した質の高い研究は見いだせなかった。

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。

出生前ステロイドの反復投与が長期予後に与える影響として、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の問題が出てくる率が高く、統計学的有意差は認めなかったが、脳性まひが多い傾向があった。

出生直前のステロイド 1 回追加投与は RDS や IVH を減らさず、むしろ増加させる可能性がある。

科学的根拠から推奨へ

ベタメタゾンかデキサメサゾンか、どちらが良いかに関して、児の長期予後まで比較したエビデンスはない。また、投与量、投与方法、投与回数に関しても明らかなエビデンスはない。

多くの研究においてベタメタゾン 12mg を 24 時間毎に 2 回筋肉内注射する方法がとられており、『母体投与による胎児肺成熟を介した新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制』として保険適応となったことから、ベタメタゾン 12mg を 24 時間毎に 2 回筋肉内注射する方法が奨められる。

複数クール投与は短期予後を改善させる効果はあるが、児の成長や長期予後に与える影響などが懸念され、安全性の面で問題があると考えられる。出生直前のステロイド 1 回投与は新生児の予後を改善させる効果はない。そのため、現時点では出生前ステロイドは 24 時間毎の 2 回投与のみで終了することが奨められる。

なお、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

BPD:気管支肺異形成(bronchopulmonary dysplasia)

CLD:慢性肺疾患(chronic lung disease)

IVH:腦室內出血(intraventricular hemorrhage)
NEC:壞死性腸炎(necrotizing enterocolitis)
PDA:未熟兒動脈管開存症(patent ductus arteriosus)
PVL:腦室周圍白質軟化症(periventricular leukomalacia)
RDS:呼吸窘迫症候群(respiratory distress syndrome)
ROP: 未熟兒網膜症(retinopathy of prematurity)
WMD:加重平均差(weighted mean difference)

參考文獻

1. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD006764. Review.
2. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD003935. Review.
3. Bevilacqua E, Brunelli R, Anceschi MM. Review and meta-analysis: Benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Apr;23(4):244-60.
4. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS; ACTORDS Study Group. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007 Sep 20;357(12):1179-89.
5. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Malone F, Caritis SN, Mercer B, Harper M, Rouse DJ, Thorp JM, Ramin S, Carpenter MW, Gabbe SG; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007 Sep 20;357(12):1190-8.
6. Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, Lehtonen L, Marttila R, Halmesmäki E, Jouppila P, Hallman M; Repeat Antenatal Betamethasone Study Group. Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics.* 2007 Feb;119(2):290-8.
7. Peltoniemi OM, Kari MA, Lano A, Yliherva A, Puosi R, Lehtonen L, Tammela O, Hallman M; Repeat Antenatal Betamethasone (RepeatBM) Follow-Up Study Group. Two-year follow-up of a randomised trial with repeated antenatal betamethasone. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 Nov;94(6):F402-6.

2. 新生児蘇生

2.1) 保温

Clinical question.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？

推奨

[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。【推奨グレード B】

[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。

【推奨グレード C】

背景

新生児、特に早産児は体温調節可能温度域が狭いため環境温度の影響を受けやすく、容易に低体温に陥る。その結果無呼吸や代謝性アシドーシス等の合併症の頻度も高くなることから保温は新生児医療の古典的 3 大原則(保温・栄養・感染予防)に数えられている。

科学的根拠の詳細

McCall らのシステマティック・レビュー⁽¹⁾では、生後 10 分以内で低体温予防を受けた在胎 37 週未満、2500g 以下の児で 7 編の研究から 400 名が対象となり、出生時の低体温予防のための介入を検討した。プラスチックバッグは在胎 28 週未満の児で熱の放散を抑えるのに有効であった。(4 編 223 名 体重換算体温差 0.68 °C; 95%信頼区間[0.45, 0.91])。ただし、在胎 28-31 週では有効ではなかった。病院滞在期間、および死亡率の改善に関する根拠が不十分であった。その他(脳障害、アプガースコア、血液ガス、グルコース値、挿管の有無)の検討項目においても有意差を認めなかった。また skin-to-skin care、熱伝導マットはいずれも早産児の体温を保つことに有効であったが(skin-to-skin: 1 編, 31 例; リスク比 0.09、95%信頼区間[0.01, 0.64]、熱伝導マット: 1 編, 24 例; リスク比 0.30、95%信頼区間[0.11, 0.83])、病院滞在期間、死亡率には有意差を認めなかった。

Cramerらのシステマティック・レビュー⁽²⁾では、3編のランダム化比較試験(RCT)(カナダ2編、アメリカ1編)と5編の後方視的対照試験(historical controlled trial:HCT, フランス、スウェーデン、アメリカ)から在胎36週未満の児 :RCT 200名(介入群95名:対照群105名)、HCT807名(介入群180名:対照群627名)が抽出され、皮膚の密閉によるラッピングが有効かどうかの検討が行われた。3編のRCTによるメタ分析で、皮膚をラッピングされた新生児の入院時の体温は体重平均で0.63°C高かった(95%信頼区間[0.38, 0.87])。5編のHCTでは有意差を認めなかった(体重換算体温差0.96°C; 95%信頼区間[0.66, 1.27] 066, 1.27)。死亡率(RCT: リスク比0.72, 95%信頼区間[0.36, 1.45]、HCT: リスク比0.76, 95%信頼区間[0.51, 1.13])、その他の主要検討項目(院内死亡、病院滞在期間、脳障害)にも有意差は認められなかった。

VohraらのRCT⁽³⁾では、1999年2月から2000年3月までにカナダの1施設で、在胎28週未満の新生児55名を対象とし、ポリエチレンバックで閉鎖的に皮膚を密閉する介入群28名、対照群(従来の乾燥させる方法)27名に分け、熱損失を軽減できるか、その後バックを外した後その効果はどうなるのか比較検討が行われた。NICU入室時の平均直腸温は36.5±0.8°C対35.6±1.3°Cで有意に介入群において高かった。ただし、1時間後の直腸温では有意差を認めなかった(36.6±0.7°C vs. 36.4±0.9°C, $p = .4$)。死亡率を含め、その他の検討項目では有意差を認めなかった。

KnobleらのRCT⁽⁴⁾では、アメリカの3施設、2000年11月から2002年7月までの期間、在胎29週未満の児88名を対象とし、ラジアントウォーマ下で、生後速やかにポリウレタンバッグで包む介入群41名と、従来の通りの対照群47例に分け、比較検討を行った。さらに分娩室が26°C以上かどうかでNICU入院時の体温低下を防げるかどうか検討が行われた。NICU入室時の体温が36.4°C未満であった比率が44%対70%であり、有意に介入群で少なかった。また、平均深部体温は36.5°C対36.0°Cであり、有意に介入群が高かった。分娩室の温度がより高い(26°C)かどうかでサブグループ解析を行い、分娩室より温度が26°Cより高いWarm群、低いCool群で比較すると、介入群(Warm群10:Cool群30)、対照群(Warm群18:Cool群29)ともWarm群でNICU入院時の体温は有意に高かった。(対照群 Warm群平均36.3°C、Cool群平均35.8°C、 $p < 0.05$ 。介入群 Warm群平均37.1°C、Cool群平均36.3°C、 $p < 0.004$)。Warm群において介入群では対照群と比べ有意に高かった(対照群平均36.3°C、介入群平均37.1°C、 $p < 0.01$)。36.4°C以上だったのはポリウレタンバッグに入れた介入群のみであった。1名のみ高体温(38.1°C)が認められたが他の悪影響は認められなかった。

Kentらの後方視的コホート研究⁽⁵⁾では、オーストリアの1施設、①2000年1月から2002年7月までの期間、②2002年10月から2003年、③2004年9月から2005年12月の3期間で在胎31週以下の児156名(期間①在胎28週未満17名、在胎28-31週56名、期間②

在胎 28 週未満 15 名、在胎 28-31 週 20 名、期間③在胎 28 週未満 10 名、在胎 28-31 週 38 名)を対象とした。期間②で在胎 28 週未満の新生児で手術室環境温を 26-28°C、在胎 28-31 週で 25°C とし、期間③ではさらに出生直後にポリエチレンで首から下を密閉することで、NICU 入院時に体温が手術室環境温度の上昇とポリエチレン密閉によって改善するかを検討した。その結果、在胎 28 週未満の児において NICU 入室時の平均体温は期間① $35.3 \pm 0.98^\circ\text{C}$ 、期間② $35.9 \pm 1.0^\circ\text{C}$ 、期間③ $37.0 \pm 0.65^\circ\text{C}$ で、有意に期間③(手術室環境温を 26-28°C とし、ポリエチレンバッグを使用)において高かった($p < 0.0001$)。また、在胎 28-31 週の児においても NICU 入室時の平均体温は期間① $36.3 \pm 0.57^\circ\text{C}$ 、期間② $36.5 \pm 0.44^\circ\text{C}$ 、期間③ $36.6 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で、有意に期間③において高かった($p < 0.005$)。ただし、死亡率を含めその他の検討項目(人工呼吸管理日数、酸素投与日数、壊死性腸炎、感染、頭蓋内出血)では有意差を認めなかった。

科学的根拠のまとめ

2 編のシステマティック・レビューで、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完全に首から下を包むことにより NICU 入院時の体温を体重換算で 0.68°C ⁽¹⁾あるいは 0.63°C ⁽²⁾改善させた。また、Knobel らの RCT⁽⁴⁾から、プラスチックのラップか袋で完全に首から下を包むことに加え、室温が 26°C 以上に保つことにより体温を 36.4°C 以上に保つことができた。また Kent らの後方視的コホート研究⁽⁵⁾でも同様に、室温を 26-28°C 以上に保つこと単独と比べ、室温を 26-28°C 以上に保つことに加えプラスチックのラップか袋で完全に首から下を包むことにより有意に体温を高く保つことができた。従って分娩室の室温は少なくとも在胎 28 週未満で出生した児では 26°C 以上が必要である。ただし、これらの介入による死亡率、罹患率が減少する確証は得られなかった。

科学的根拠から推奨へ

在胎 28 週未満で出生した新生児を、出生直後にプラスチックのラップか袋で完全に首から下を包み、ラジアントウォーマの下で治療、蘇生を施行すること、および分娩室の室温を 26°C 以上に保つことにより至適温度を保つことができる。これらの介入による死亡率、罹患率が減少する確証はないものの、新生児蘇生においてコンセンサス 2010⁽⁶⁾に基づく日本版新生児蘇生法でも適切な保温が推奨されており、これらの対応が望ましい。

文献

1. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev.2008(1):CD004210
2. Cramer K, Wiebe N, Hartling L, Crumley E, Vohra S. Heat loss prevention: a

systematic review of occlusive skin wrap for premature neonates. *J Perinatol* 2005;25;763-9

3. Vohra S, Roberts R, Zhang B, Janes M, Schmidt B. Heat loss prevention (HELP) in the delivery room: a randomized controlled trial of polyethylene occlusive skin wrapping in very preterm infants. *J Pediatr* 2004;145:750-3
4. Knobel RB, Wimmer JE, Holbert D. Heat Loss Prevention for Preterm Infants in the Delivery Room. *J Perinatol* 2005;25:304-8.
5. Kent AL, William J. Increasing ambient operating theatre temperature and wrapping in polyethylene improve admission temperature in premature infants. *J Paediatr Child Health*, 2008;44;325-331.
6. 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; e1400-1413

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

[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。 【推奨グレード B】

[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。 【推奨グレード C】

[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。 【推奨グレード C】

[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。 【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、100%酸素を使用する方法を広められてきた。しかしながら近年低酸素状態の組織が高濃度酸素により細胞、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

<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⁽¹⁾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かった。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-1.50, 95%信頼区間[-2.02, -0.98])。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⁽²⁾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11807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11807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かった。

一方、早産児のみを対象とした研究で、Wangら⁽³⁾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(SpO₂)、心拍数、投与酸素濃度(FiO₂)、SpO₂95%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。

<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⁽⁴⁾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SpO₂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(PCO₂)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。15.9(13.6-21.9)ml/100g/min vs 12.3(10.7-13.8)ml/kg/min)。また左室拍出量(LVO)、平均血圧、血糖値、PCO₂値に有意差を認めなかったが、空気群で有意にFiO₂が低かった(中央値0.21(0.21-0.3)vs 0.3(0.21-0.38))。

Escrigら⁽⁵⁾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SpO₂85%に到達するようFiO₂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)、FiO₂、心拍数、SpO₂値について比較検討を行った。その結果、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(47.7%)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FiO₂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SpO₂値、生後10分、20分のSpO₂値、SpO₂85%へ到達時間(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、脳室周囲白室軟化症、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(⁶)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 SpO₂ 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、SpO₂ 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、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。このようなプロトコール下で出生直後から 30 分までの FiO₂、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、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。その結果、低濃度酸素群 37 名、高濃度酸素群 41 名が対象となった。FiO₂ 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 SpO₂ 値に有意差はなく、ともに生後 5 分で 75%、10 分で 85%の目標 SpO₂ 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、炎症性マーカーも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、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(⁷)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 例を対象に、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、61650 ポイントの SpO₂ 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、SpO₂ 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。SpO₂ 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(⁸)では SpO₂ 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(⁹)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。

<パルスオキシメータの装着部位について>

Tothら⁽¹⁰⁾は、経膈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、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 を比較した。対象は 50 例(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 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であった。生後 5 分の SpO2 値は、動脈管前で有意に高値で、生後 10 分以降の SpO2 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。SpO2 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⁽¹¹⁾は 37 週以上の新生児 110 例を対象とし、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、SpO2 値を測定し動脈管前後の SpO2 を比較した。SpO2 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 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 値が高値であった。

ここまで紹介した全ての研究で、右手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 SpO2 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。

SpO2 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康な早産児、および正期産児の右手に装着された SpO2 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に比べ、酸化ストレス、炎症、後の酸素投与、BPDの罹患率を減少させる。実際には、目標SpO₂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、FiO₂を10%ずつ増量し、SpO₂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SpO₂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ーブを右手首または右手掌に装着し、得られた動脈管前のSpO₂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SpO₂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SpO₂値は、蘇生を必要としない健常な正期産児のパルスオキシメータによるSpO₂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常な早産児、および正期産児の右手に装着されたSpO₂値の値を踏まえ、目標SpO₂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SpO₂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、追加酸素濃度を調整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 metaanalysis. *Resuscitation* 2007 Mar;72(3):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* 1995; 73: F81-F86
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. *Pediatr*; 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. *Pediatr*; 2009;124: e439-49
7. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Cole TJ, Donath SM, Davis PG, Morley CJ. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatr*; 2010;125: e1340-1349
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; e1400-1413
9. Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guideline for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation*; 2010; 81: 1389-1399
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 P. B., Ezquer A., Aguirre A., Esteban M. L., Perez C., Fernandez J S., Fustinana C. Pre-ductal and post-ductal O₂ saturation in healthy term neonates after birth. *J. Pediatr*; 2007;150: 418-421

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

[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。 【推奨グレード A】

[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。 【推奨グレード A】

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

<予防的投与 対 選択的投与>

Sollらによるシステマティック・レビュー⁽¹⁾では、8 編の RCT を採用して検討した。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⁽²⁾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。

<早期投与(生後 2 時間以内)対 後期投与(生後 2 時間以降)>

Yost らによるシステマティック・レビュー⁽³⁾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 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⁽⁴⁾。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期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、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⁽⁵⁾、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, 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
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, 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.
5. Chida S. *Surfactant Therapy for Lung Disease.* Robertson, B et al eds New York, Marcel Dekker. 1995:107-20.

3. 呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療

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、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)。

推奨

[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。【推奨グレード A】

[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。【推奨グレード A】

[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。【推奨グレード A】

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年代、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、複数回投与の有効性、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: 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) ⁽¹⁾

8 編のランダム化比較試験(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ている。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)に関しては検討していない。

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) ⁽²⁾

13 編の RCT を採用した一件のシステマティック・レビューにより検討されている。呼吸窮迫症候群(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 に関しては検討していない。未熟児動脈管開存症(PDA)(リスク比 0.98 [95%信頼区間 0.89, 1.08])や未熟児網膜症(ROP)(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タンテン®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⁽³⁾。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) ⁽⁴⁾

日本の 1 編の多施設共同 RCT において検討された。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) ⁽⁵⁾

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⁽⁶⁾。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, $P=0.04$)。

3) 予防的投与 対 選択的投与 ⁽⁷⁾

8 件の 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。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⁽⁸⁾。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 ⁽⁹⁾

3 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。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⁽¹⁰⁾。それによると、複数回投与群では RDS 重症度(Ventilatory Index (VI)と a/ADO2 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、エアリーク(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。