

に減少(RR0.62, 95%CI:0.46-0.82)していたが、ステロイド投与時破水を認め 24 時間以上経過し分娩に至った群(RR0.77, 95%CI:0.51-1.17)、48 時間以上経過し分娩に至った群(RR0.93, 95%CI:0.57-1.51)では有意差は見られなかった。

胎児死亡に関しては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、破水後 48 時間以上経過している場合、いずれにおいても、両群間で有意差は見られなかった。

RDS に関しては、初回ステロイド投与時に破水している場合(RR0.67, 95%CI:0.55-0.82)、破水後 24 時間以上経過している場合(RR0.68, 95%CI:0.51-0.90)では、有意に減少していたが、48 時間以上経過している場合には有意差は見られなかった(RR0.71, 95%CI:0.36-1.41)。

IVH に関しては、初回ステロイド投与時破水している場合でも有意に減少していたが(RR0.47, 95%CI:0.28-0.79)、破水後 24 時間以上経過している場合(RR0.55, 95%CI:0.16-1.84)、48 時間以上経過している場合(RR0.87, 95%CI:0.18-4.22)では有意差は見られなかった。

出生体重は初回ステロイド投与時破水しており 24 時間以上経過して分娩に至った群、48 時間以上経過して分娩に至った群では有意に減少していたが、初回投与時に破水を認めた群では有意な減少は見られなかった。

初回投与時に PROM を認めている母体での両群間の比較では、分娩後発熱(RR1.00, 95%CI:0.36-2.75)、抗生剤投与を要する発熱(RR0.25, 95%CI:0.03-2.06)の有無に関して有意差を認めなかった。

初回ステロイド投与時に既に破水している場合でも、投与群の方が、CLD(RR0.50, 95%CI:0.33-0.76)、NEC(RR0.39, 95%CI:0.18-0.86)、人工呼吸管理/CPAP 期間(FWMD-3.50 日, 95%CI:-5.12~-1.88 日)、は有意に減少していた。

初回ステロイド投与時に既に破水している場合でも、新生児感染症(RR1.26, 95%CI:0.86-1.85)、生後 48 時間以内の感染症(RR0.96, 95%CI:0.44-2.12)、人工呼吸管理/CPAP の必要性(RR0.90, 95%CI:0.47-1.73)に有意差は見られなかった。

- ・ PIH 症例に関する出生前ステロイド投与群とコントロール群の比較

PIH 合併母体に対する出生前ステロイド投与は、新生児死亡(RR0.50, 95%CI:0.29-0.87)

RDS(RR0.50, 95%CI:0.35-0.72)、IVH(RR0.38, 95%CI:0.17-0.87)を有意に減少させた。胎児・新生児死亡(RR0.83, 95%CI:0.57-1.20)、胎児死亡(RR1.73, 95%CI:0.91-3.28)、出生体重(FWMD-131.72g, 95%CI:-319.68~56.24g)、CAM(RR2.36, 95%CI:0.36-15.73)、母体敗血症(RR0.68, 95%CI:0.30-1.52)に関しては有意差を認めなかった。

- ・ ステロイドの種類に関する出生前ステロイド投与群とコントロール群の比較

デキサメサゾン、ベタメサゾンは両者ともに、胎児・新生児死亡、新生児死亡、RDS、IVHを有意に減少させた。ベタメサゾン(RR0.56, 95%CI:0.48-0.65)はデキサメサゾン(RR0.80, 95%CI:0.68-0.93)に比べて有意にRDSを減少させた。デキサメサゾン、ベタメサゾン投与群は各々、コントロール群に比べて胎児死亡、出生体重、CAMに関して有意差を認めなかった。しかしながらデキサメサゾンは母体敗血症を有意に増加させた(RR1.74, 95%CI:1.04-2.89)が、ベタメサゾン投与では有意差は見られなかった(RR1.00, 95%CI:0.58-1.72)。

・ 研究が行われた年代別の比較

1970年代、1980年代、1990年代でそれぞれ検討したが、いずれの期間においても出生前ステロイド投与はRDS、IVHを有意に減少させた。1970年代、1990年代に関しては胎児・新生児死亡、新生児死亡はステロイド投与群で有意に減少していたが、1980年代に関しては有意差を認めなかった。いずれの期間においても、胎児死亡、出生体重、母体敗血症、CAMに関しては有意差を認めなかった。

3) Post-Hoc 解析(ステロイドを投与された週数別の解析)

妊娠30週～32週6日までの母体に対する出生前ステロイド投与は有意にCAMを減少させた(RR0.19, 95%CI:0.04-0.86)が、妊娠26週未満(RR2.18, 95%CI:0.62-7.69)、26週～29週6日(RR1.06, 95%CI:0.55-2.16)、33週～34週6日(RR0.47, 95%CI:0.12-1.80)、35週～36週6日(RR0.18, 95%CI:0.01-3.36)、36週以上(no event in 40 women)では有意差は認めなかった。

妊娠26週～29週6日までの母体に対する出生前ステロイド投与は有意に新生児死亡を減少させたが(RR0.67, 95%CI:0.45-0.99)、妊娠26週未満(RR1.87, 95%CI:0.61-5.72)、妊娠30週～32週6日(RR0.51, 95%CI:0.23-1.11)、妊娠33週～34週6日(RR1.11, 95%CI:0.49-2.48)、妊娠35週～36週6日(RR0.62, 95%CI:0.06-6.76)、妊娠36週以上(RR9.21, 95%CI:0.51-167.82)では有意差は認めなかった。

妊娠26週～29週6日まで(RR0.49, 95%CI:0.34-0.72)、および妊娠30週から32週6日(RR0.56, 95%CI:0.36-0.87)、妊娠33週～34週6日(RR0.53, 95%CI:0.31-0.91)の母体に対する出生前ステロイド投与は有意にRDSを減少させたが、妊娠26週未満(RR2.86, 95%CI:0.37-21.87)、妊娠35週～36週6日(RR0.61, 95%CI:0.11-3.26)では有意差を認めなかった。

妊娠26週～29週6日までの母体に対する出生前ステロイド投与は有意にIVHを減少させた(RR0.45, 95%CI:0.21-0.95)が、妊娠26週未満(RR1.20, 95%CI:0.24-6.06)、妊娠30週～32週6日(RR0.23, 95%CI:0.03-2.20)、妊娠33週～34週6日(RR1.11, 95%CI:0.23-5.40)、妊娠35週～36週6日、妊娠36週以上では有意差を認めなかった。

妊娠30週～32週6日までの母体に対する出生前ステロイド投与は有意に出生体重を低下させた(FWMD-190.64g, 95%CI:-359.98~-21.30g)が、妊娠26週未満、妊娠26週～29

週 6 日、妊娠 33 週～34 週 6 日、妊娠 35 週～36 週 6 日、妊娠 36 週以上では有意差を認めなかった。

胎児・新生児死亡、胎児死亡のみに関しては、出生前ステロイド投与が行われた妊娠期間別に見て、両群間で有意差を認めなかった。

- ・ 1 週間毎の反復投与を行った場合と 1 クール投与のみの場合の比較

反復投与群と単回投与群で CAM、母体敗血症、胎児・新生児死亡、胎児死亡、新生児死亡、RDS、IVH に関して有意差を認めなかった。

### 結論

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。

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、絨毛膜羊膜炎、母体敗血症に関しては有意差を認めなかった。

### コメント

出生前ステロイドの有効性を示したレビューである。サブグループ解析などで様々な面から解析されている。

### 署名

玉置祥子、甲斐明彦

---

### 英語タイトル

National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age.

### 著者名

Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD

雑誌名, 巻: 頁

N Engl J Med. 2008 Apr 17;358(16):1672-81.

日本語タイトル

超未熟児に対しての集中治療

目的

超早産児に集中治療をするかどうかを決定するのはしばしば在胎週数のみに基づいて行われるが、それ以外の要素が未熟児の予後にどのような影響を与えているかを調査した

研究デザイン

後ろ向きコホート研究

セッティング

多施設共同研究、アメリカ

対象患者

Neonatal Research Network の 19 施設。期間は 1998 年 1 月から 2003 年 12 月 31 日。在胎 22 週から 25 週で出生した児で、先天奇形、出生体重 400 g 以下、1000 g 以上、または 97 パーセンタイル以上の児は除外した。

暴露要因(介入・危険因子)

分娩様式、単胎か多胎か、性別、出生前ステロイド投与の有無、人種(白人か、黒人か、ラテン系か、それ以外か)、出生体重を記録し、長期予後との関連を後方視的に解析した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

修正 18 か月から 22 か月の間に神経学的予後を評価した。

結果

多変量解析の結果、死亡、死亡か重度の後遺症、神経学的予後不良をアウトカムとして見たときに、出生体重が大きいこと、女児であること、出生前ステロイド投与が行われていること、単胎であることが在胎期間が 1 週間延長することと同等の効果があることが分かった。

出生前ステロイドに関しては死亡を減らし(RR 0.55、95% CI 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(RR 0.53、95% CI 0.42-0.66)ことが分かった。

結論

出生前ステロイドを投与することは 22 週から 25 週の児であっても長期予後を改善させる効果があることが分かった。その効果は妊娠期間を約 1 週間延長させることとほぼ同等の効果であることが分かった。

コメント

RCT ではなく、コホート研究であるために解釈に注意が必要だが、規模の大きい多施設研究であり、現時点での best available evidence と考えられる。

署名

**英語タイトル**

Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation.

**著者名**

Hayes EJ, Paul DA, Stahl GE, Seibel-Seamon J, Dysart K, Leiby BE, Mackley AB, Berghella V.

**雑誌名, 巻: 頁**

Obstet Gynecol. 2008 Apr;111(4):921-6.

**日本語タイトル**

23週で修正した児に対しての出生前ステロイドの効果

**目的**

在胎23週で出生した児に対して出生前ステロイドが投与されていれば児の死亡率は減少するかどうかを検討した

**研究デザイン**

後ろ向きコホート研究

**セッティング**

1998年から2007年。米国の3つの3次医療機関

**対象患者**

3つの3次医療機関で出生した在胎期間23週の児を後方視的に検討した。先天奇形、中絶、両親による蘇生拒否の例を除外した181例。

**暴露要因(介入・危険因子)**

出生前ステロイド投与されているか(Complete か Partial か)、投与されていないかを検討した。

**主なアウトカム評価(エンドポイント)**

Primary outcome: 死亡

Secondary outcome: 脳室内出血、壊死性腸炎

**結果**

181症例のうち、66例が分娩室で死亡し、115例がNICU入院となった。そのうち20例が生存退院した。多変量解析の結果、出生前ステロイドの投与は死亡を減少させ(オッズ比 0.32、95%信頼区間[0.12-0.84])、壊死性腸炎(ステロイド投与群 15.4%、対照群 28.6%、 $p=.59$ )や重症脳室内出血(ステロイド投与群 23.1%、対照群 57.1%、 $p=.17$ )には統計学的有意差がないことが分かった。

## 結論

出生前ステロイド投与は在胎期間 23 週で出生した児の死亡率を低下させる。特に 2 回ステロイド投与された母体から出生した児では死亡のリスクが 82% 減少したことが分かった。

## コメント

コホート研究である。

対照が 23 週の児であることを考慮しても、死亡率は高い。

## 署名

甲斐 明彦

---

## 英語タイトル

Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes according to gestational age: a cohort study.

## タイトル著者名

Manktelow BN, Lal MK, Field DJ, Sinha SK.

## 雑誌名, 巻: 頁

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010 Mar;95(2):F95-8. Epub 2009 Nov 29.

## 日本語タイトル

週数ごとの出生前ステロイド投与と新生児のアウトカム: コホート研究

## 目的

出生前ステロイド投与が新生児のアウトカムに与える影響は在胎期間によってどのような違いがあるのかを検討した

## 研究デザイン

コホート研究

## セッティング

1993 年から 2007 年。多施設 (16 施設) 共同研究、イギリスのトレント地方

## 対象患者

在胎 23 週から 32 週で出生した児。

## 暴露要因 (介入・危険因子)

出生前母体ステロイド投与

## 主なアウトカム評価 (エンドポイント)

Primary outcome: NICU からの生存退院

Secondary outcome: NICU 入院期間、人工換気日数、慢性肺疾患の有無

## 結果

在胎期間が 24 週から 29 週と 32 週の児では死亡率が統計学的に有意に改善していた。在胎

23 週の間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%、 $p=.068$ )。

出生前ステロイドと NICU 入院期間、人工換気日数、慢性肺疾患の有無には統計学的な関連を認めなかった。

#### 結論

出生前ステロイドにより在胎 24 週から 29 週、32 週の間では死亡率の減少を認めた。

在胎 23 週の間においても統計学的有意差はないものの、死亡率の減少を認めた。

#### コメント

出生前ステロイドは超早産児の死亡率を改善させる効果が期待される。コホート研究である

#### 署名

甲斐 明彦

---

#### 英語タイトル

Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22-23 weeks of gestation.

#### 著者名

Mori R, Kusuda S, Fujimura M.

#### 雑誌名, 巻: 頁

(in preparation).

#### 日本語タイトル

出生前ステロイド投与は在胎 22-23 週の超早産児の生存率を改善する

#### 目的

出生前ステロイド投与が在胎 24 週未満の超早産児の予後を改善するか否かを検討する

#### 研究デザイン

後ろ向きコホート研究

#### セッティング

2003 年から 2007 年、日本の総合周産期母子医療センター、多施設共同研究

#### 対象患者

NRN のデータベースに登録されている極低出生体重児

#### 暴露要因(介入・危険因子)

出生前ステロイド投与を行っているか否か (ステロイドの種類、投与の時期、投与回数はない)

#### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

新生児死亡、退院時死亡、RDS、サーファクタント投与の有無、CLD、PDA、NEC、IVH、重症

## IVH、酸素投与期間

### 結果

解析の対象となった児は 11607 例、うち出生前ステロイド投与は 4840 例、非投与は 6767 例であった。

出生前ステロイド投与群は非投与群に比べて有意に、母体年齢が高く、単胎、母体糖尿病、母体高血圧、院外出生の児は少なかった。男児、前期破水、帝王切開症例は出生前ステロイド投与群の方が有意に多かった。アプガースコア 1 分 7 点未満、5 分 7 点未満の児は出生前ステロイド投与群の方が有意に少なかった。出生体重はステロイド投与群の方が有意に小さかった。

新生児死亡、退院時死亡、RDS、サーファクタント投与の有無、CLD、PDA、NEC、IVH、重症 IVH の罹患率、酸素投与期間に関して、在胎週数別(22-23 週、24-25 週、26-27 週、28-29 週、30-31 週、32-33 週)に、出生前ステロイド投与群と非投与群を比較した。

RDS は出生前ステロイド投与群の方が有意に少なく(オッズ比(OR) 0.91、95%信頼区間[0.83-0.99])、在胎期間別にみると、在胎 24-25 週(OR 0.77、95%信頼区間[0.60-0.98])、在胎 28-29 週(OR 0.81、95%信頼区間[0.68-0.96])の児で有意に少なかった。

サーファクタントの使用は、在胎 28-29 週の児で有意に少なかった(OR 0.84、95%信頼区間[0.71-0.99])。

IVH は出生前ステロイド投与群の方が有意に少なく(OR 0.75、95%信頼区間[0.66-0.84])、在胎期間別にみると、在胎 24-25 週(OR 0.64、95%信頼区間[0.51-0.79])、26-27 週(OR 0.71、95%信頼区間[0.56-0.89])、28-29 週(OR 0.66、95%信頼区間[0.49-0.89])の児で有意に少なかった。

重症 IVH は出生前ステロイド投与群の方が有意に少なく(OR 0.57、95%信頼区間[0.47-0.69])、在胎期間別にみると、在胎 24-25 週(OR 0.49、95%信頼区間[0.36-0.67])、在胎 26-27 週(OR 0.57、95%信頼区間[0.39-0.83])、在胎 28-29 週(OR 0.52、95%信頼区間[0.29-0.92])の児で有意に少なかった。

酸素投与期間は出生前ステロイド投与群の方が有意に短く、在胎期間別にみると、在胎 24-25 週の児で有意に少なかった。

CLD、NEC、PDA は両群で有意差を認めなかった。

ロジスティック回帰分析にて新生児死亡は、両群に有意差を認めなかった。

退院時死亡について Cox 回帰分析を行ったところ、出生前ステロイド投与群の方が有意に死亡危険度は低かった(adjusted hazard ratio(HR) 0.69、95%信頼区間[0.59-0.81])。在胎期間別に検討すると、在胎 22-23 週(HR 0.72、95%信頼区間[0.53-0.97])、24-25 週(HR 0.65、95%信頼区間[0.50-0.86])、26-27 週(HR 0.64、95%信頼区間[0.45-0.91])の児で死亡危険度は有意に低かった。

### 結論

出生前ステロイド投与は、在胎 22-23 週の超早産児の退院時死亡を減少させ、予後を改善する可能性がある。



## コメント

コホート研究であるが、日本からのデータである。症例数が多い。

## 署名

玉置祥子、甲斐明彦

---

## Clinical Question.2

### 英語タイトル

Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth.

### 著者名

Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P.

### 雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD006764.

### 日本語タイトル

切迫早産に対する胎児肺成熟を目的とした出生前ステロイドの種類と投与方法の検討

### 目的

出生前ステロイドの有用性は認められているが、どのステロイドを使用すべきか、投与量や投与間隔、投与タイミング、投与方法などに関するコンセンサスは得られていない。

### 研究デザイン

システマティック・レビュー

### セッティング

CENTRAL、MEDLINE、handsearch にて文献を集めた。

### 対象患者

単胎、多胎を妊娠している早産が予想される妊婦

### 暴露要因(介入・危険因子)

デキサメサゾン、ベタメタゾン、ハイδροコルチゾンなど、使用する出生前ステロイドの種類を比較した。

ステロイドの投与方法(量、投与回数、投与するタイミング、投与経路)を比較した。

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

妊婦: 死亡率、絨毛膜羊膜炎、敗血症

新生児: 死亡率(胎児死亡・新生児死亡)、RDSの頻度、RDSの重症度、CLD、BPD、IVH、重症IVH、PVL、出生体重、低出生体重

児の長期予後:死亡、神経学的後遺症(盲、聾、中等度・重度の脳性まひ、発達障害、知的障害)

## 結果

### 1. デキサメサゾンとベタメタゾンの比較

母体に対しての影響を直接比較した質の高い研究はなかった。

新生児に対して、デキサメサゾンはIVHの発症率を低下させた(RR 0.44、95%CI 0.21-0.92)が、重症IVHには有意差を認めなかった(RR 0.40、95% CI 0.13-1.24)。RDS(RR 1.06、95% CI 0.88-1.27)、PVL (RR 0.83、95% CI 0.23-3.03)、BPD (RR 2.50、95% CI 0.10-61.34)、周産期死亡(RR 1.28、95% CI 0.46-3.52)、低出生体重児(RR 0.89、95% CI 0.65-1.24)、平均体重(mean difference (MD) 0.01 kg、95% CI -0.11-0.12).などその他のPrimary outcomeに統計学的有意差は認めなかった。

長期予後として、18か月の予後を検討した1編の小規模な研究があったが、デキサメサゾンを投与された児の1人に神経学的後遺症を認めた(RR 1.67、95% CI 0.08-33.75)。

### 2. 出生前ステロイドの投与経路の比較

デキサメサゾン経口投与と筋肉内投与を比較した一つの研究があった。

経口のデキサメサゾン投与は筋肉内投与に比べて新生児敗血症の発症が増加した(RR 8.48、95%CI 1.11-64.93)。その他のアウトカムでは統計学的有意差を認めなかった。

### 3. 酢酸・リン酸ベタメタゾンとリン酸ベタメタゾンとの比較

69人を対象にした小さな研究では酢酸、リン酸ベタメタゾンとリン酸ベタメタゾンとの比較で有意差を認めなかった。

## 結論

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。

長期予後に関する報告は少なく、質の高い研究は見いだせなかった。

## コメント

アウトカムとして検討されている項目が短期予後であり、ステロイドの長期予後に対しての影響が検討されていない。

## 署名

甲斐明彦

---

## 英語タイトル

Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease.

#### 著者名

Crowther CA, Harding JE.

#### 雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD003935.

#### 日本語タイトル

切迫早産の妊婦に対しての出生前ステロイドの反復投与

#### 目的

出生前ステロイド反復投与の有効性と安全性を検討する

#### 研究デザイン

システマティック・レビュー

#### セッティング

CENTRAL、MEDLINE、handsearch にて文献を集めた。

#### 対象患者

単胎、多胎を妊娠している早産が予想され、すでに出生前ステロイド投与をされて 7 日以上経過した妊婦。

#### 暴露要因(介入・危険因子)

出生前ステロイドを反復投与された群と、プラセボ、または無治療の群とを比較した。

#### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

新生児の RDS、重篤な肺疾患、出生体重、SGA の割合、胎児死亡、新生児死亡、乳児死亡、CLD、IVH、重症 IVH、PVL、重篤な疾患の合併、神経学的後遺症  
妊婦の絨毛膜羊膜炎、敗血症

#### 結果

ステロイドの複数回投与は RDS(リスク比 0.82、95%信頼区間[0.72, 0.93])、重症肺疾患(リスク比 0.60、95%信頼区間[0.48, 0.75])の発症頻度を低下させることが分かった(リスク比 0.82、95%信頼区間[0.72, 0.93])。胎児・新生児死亡(リスク比 0.80、95%信頼区間[0.52, 1.23])、CLD(リスク比 0.95、95%信頼区間[0.75, 1.21])、IVH(リスク比 0.96、95%信頼区間[0.71, 1.29])、重症 IVH(リスク比 1.11、95%信頼区間[0.24, 5.24])、PVL(リスク比 0.50、95%信頼区間[0.19, 1.33])の発症には有意差を認めなかった。母体への影響としては絨毛膜羊膜炎(リスク比 1.23、95%信頼区間[0.95, 1.59])、敗血症(リスク比 0.76、95%信頼区間[0.42, 1.36])の発症に有意差を認めなかった。

#### 結論

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。母体に対しての影響に有意差は認めなかった。

## コメント

ステロイドの複数回投与に関するシステマティック・レビューであるが、長期予後に関する影響が検討されている質の高い RCT はなかった。

## 署名

甲斐明彦

---

## 英語タイトル

Review and meta-analysis: Benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids.

## 著者名

Bevilacqua E, Brunelli R, Anceschi MM.

## 雑誌名, 巻: 頁

J Matern Fetal Neonatal Med. 2010 Apr;23(4):244-60.

## 日本語タイトル

出生前ステロイドの複数回投与の利益とリスク: 総説とメタアナリシス

## 目的

妊娠 34 週未満の妊婦に対して出生前ステロイドを投与することは 24 時間から 7 日までは有益であることが示されている。ステロイド投与から 7 日以上経過した妊婦に対してのステロイド複数回投与をすべきかどうかはいまだ不明である。

ステロイド複数回投与のリスクとベネフィットを検討した。

## 研究デザイン

メタ分析

## セッティング

PubMed と The Cochrane Central Register of Controlled Trials の 2 つのデータベースから、RCT を検索した。

## 対象患者

初回のステロイド投与から 7 日以上経過している切迫早産の妊婦。

## 暴露要因(介入・危険因子)

複数回のステロイド、またはプラセボの投与。出産前の単回のブースター投与は複数回投与とみなさなかった。

## 主なアウトカム評価(エンドポイント)

周産期予後、新生児・乳児の予後。母体の予後。

## 結果

ステロイドの複数回投与は RDS(RR 0.80、95% CI 0.71-0.89)、PDA(RR 0.74、95% CI

0.57-0.95)、サーファクタントの使用(RR 0.75、95% CI 0.67-0.84)、人工呼吸管理の必要性 (RR 0.84、95% CI 0.77-0.91)を減らし、新生児死亡も減らす傾向にあった(RR 0.88、95% CI 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% CI -124.47--41.55)、頭囲の減少(WMD -0.35、95% CI -0.52--0.17)と関連しており、出生後ステロイドをより多く使用する傾向(RR 1.39、95% CI 0.99-1.93)があり、絨毛膜羊膜炎も多い傾向があった(RR 1.20、95% CI 0.94-1.51)。

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。

#### 結論

複数回のステロイド投与の長期の安全性に関する情報は不十分である。

#### コメント

評価方法もしっかりしている最新のメタ分析である。

#### 署名

甲斐 明彦

---

#### 英語タイトル

Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids.

#### 著者名

Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS; ACTORDS Study Group.

#### 雑誌名, 巻: 頁

N Engl J Med. 2007 Sep 20;357(12):1179-89.

#### 日本語タイトル

出生前ステロイド反復投与後の2歳時の予後

#### 目的

出生前ステロイドを反復投与することで児の長期予後に対してどのような影響があったかを調べた

#### 研究デザイン

二重盲検ランダム化試験

#### セッティング

ACTORDS 研究(Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids)として行われた、オーストラリアとニュージーランドの多施設共同研究

#### 対象患者

単胎、双胎、品胎を妊娠していて、妊娠 32 週未満で、7 日以上前にすでに 1 クールのステロイド投与を受けている切迫早産の妊婦。

#### 暴露要因(介入・危険因子)

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。

#### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

Primary outcome: 2 歳時の重度の後遺症なき生存(中等度、または重度の障害のない児の割合)、身長、体重、頭囲

Secondary outcome: 健康状態(再入院、呼吸器疾患による入院や喘息の発症率)、血圧、Child Behavior Checklist による行動評価、神経学的後遺症の発症率、修正 2 歳時の生存数(死産、新生児死亡や退院後死亡の総数)、死亡数と何らかの神経学的後遺症を持った児の総数

結果  
982 人の妊婦(胎児数 1146 人)を対象とした。ステロイド反復投与群 489 人、プラセボ群 493 人であった。生存退院は 1090 人で、ステロイド群 2 人、プラセボ群 3 人の計 5 人が 2 歳までに死亡していた。1085 人のうち、1047 人(96%)を 2 歳時に評価できた。

Primary outcome: 重度の後遺症なき生存はステロイド群 84.4%、プラセボ群 81.0%で有意差を認めなかった(adjusted RR 1.04、95%信頼区間 0.98-1.10、adjusted p=0.20)。身長、体重、頭囲の測定値や z スコアに有意差を認めなかった。ステロイドの投与回数と重度の後遺症なき生存や身体計測値にも相関を認めなかった。

Secondary outcome: 再入院率、喘息の発症率、呼吸器疾患によって入院となった率に両群間で有意差を認めなかった。収縮期血圧、拡張期血圧、高血圧の発症率に有意差を認めなかった。ステロイドの反復投与を受けた児が小さくなるという傾向を認めなかった。死亡総数は 61 人(5.3%)で、ステロイド投与群 29 人(5.1%)、プラセボ群 32 人(5.5%)であった。重度の神経学的後遺症の発症率や何らかの後遺症(脳性まひや盲、聾、発達遅滞)の発症率に有意差を認めなかった。発達指数(PDI や MDI)にも両群間で有意差を認めなかった。Child Behavior Checklist による行動評価では、注意力の問題がステロイド群の 31 人(6.0%)、プラセボ群の 17 人(3.2%)に認められ、有意差があった(adjusted RR 1.87、95%信頼区間 1.03-3.42、adjusted p=0.04)。そのほかの内面的な問題、外面的な問題、感情・情緒、不安やうつ、身体的愁訴、ひきこもり、睡眠障害、攻撃的行動などの発症率は両群間に有意差を認めなかった。

#### 結論

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かった。

#### コメント

出生前ステロイドの反復投与に関しての RCT で長期予後までフォローされている。症例数が多く、フォロー率も高い。著者らの結論としては『長期予後を悪化させることなく、短期予後を改善させる』とされている。

#### 署名

### 英語タイトル

National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids.

### 著者名

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

### 雑誌名, 巻:頁

N Engl J Med. 2007 Sep 20;357(12):1190-8.

### 日本語タイトル

出生前ステロイド反復投与後の長期予後

### 目的

出生前ステロイドを反復投与することで新生児の予後に対してどのような影響があったかを調べた

### 研究デザイン

二重盲検ランダム化試験

### セッティング

2002年、米国、MFMU(Maternal-Fetal medicine Units Network)の多施設共同研究

### 対象患者

単胎、または双胎を妊娠していて、妊娠23週0日から31週6日で、6-10日前にすでに1クルールのステロイド投与(ベタメタゾン12mgを24時間間隔で2回、またはデキサメタゾン6mgを12時間毎に4回投与)を受けている切迫早産のハイリスク妊婦。破水症例は除外した。

### 暴露要因(介入・危険因子)

ベタメタゾン12mgを24時間毎に2回、毎週投与と生食によるプラセボを筋肉内注射。

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

修正24-35ヶ月時のBayley式乳幼児発達検査でのPDI・MDI、体重、身長、頭囲、脳性まひの有無。修正36-42ヶ月時には身体測定とBayley式乳幼児発達検査、修正42カ月以降は身体測定。

### 結果

595名の胎児(495名の妊婦)を対象とし、ステロイド反復投与群299名、プラセボ群295名、出生はステロイド群298名、プラセボ群294名であり、生存退院はステロイド群295名、プラセ

ボ群 288 名であった。長期フォローできたのはステロイド群 248 名、プラセボ群 238 名であり、Bayley 発達検査を受けたのはステロイド群 235 名、プラセボ群 230 名であった。

在胎期間は両群間で有意差を認めず(ステロイド群 34.9±3.9 週、プラセボ群 35.1±3.7 週、 $p=0.74$ )、出生体重も両群間で有意差を認めなかった(ステロイド群 2204±778 g、プラセボ群 2321±768 g、 $p=0.08$ )が、体重が 10%tile 未満の児の割合はステロイド群に多かった(ステロイド群 24.4%、プラセボ群 16.4%、 $p=0.048$ )。

長期予後の評価では、体重、身長、頭囲は両群間で有意差を認めなかった。

喘息の既往はステロイド群で少なかった(ステロイド群 8.3%、プラセボ群 14.4%、 $p=0.05$ )。

Bayley Score は両群間で有意差を認めなかった(PDI(中央値):ステロイド群 99.0、プラセボ群 96.0、 $p=0.32$ 、MDI(中央値):ステロイド群 88.0、プラセボ群 87.0、 $p=0.87$ )。収縮期血圧(ステロイド群 91.7±13.2 mmHg、プラセボ群 94.6±14.8 mmHg、 $p=0.16$ )、拡張期血圧(ステロイド群 57.5±9.9 mmHg、プラセボ群 58.5±11.0 mmHg、 $p=0.32$ )に有意差を認めなかった。脳性まひはステロイド群の 6 例(2.9%)、プラセボ群の 1 例(0.5%)に認めた(RR 5.7、95%信頼区間 0.7-46.7、 $p=0.12$ )。

#### 結論

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は、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。

#### コメント

出生前ステロイドの反復投与に関する RCT で長期予後までフォローされている。フォロー率も高い。RCT 自体は 495 名登録された時点で反復投与された群の出生体重が小さい傾向があったために中止となっている。

#### 署名

甲斐明彦

---

#### 英語タイトル

Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics*. 2007 Feb;119(2):290-8.

#### 著者名

Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, Lehtonen L, Marttila R, Halmesmaki E, Jouppila P, Hallman M; Repeat Antenatal Betamethasone Study Group.

#### 雑誌名, 巻: 頁

*Pediatrics*. 2007 Feb;119(2):290-8.

#### 日本語タイトル

切迫早産に対する出生前ベタメサゾン 1 回追加投与のランダム化試験



## 目的

出生前ベタメサゾン 1 回追加投与が、新生児の RDS、重症 IVH を減少させるかについて調べた

## 研究デザイン

二重盲検ランダム化試験

## セッティング

2001 年 5 月から 2005 年 3 月、フィンランド、5 つの大学病院と 3 つの中央病院の多施設研究

## 対象患者

妊娠 34 週未満の切迫早産で、試験参加の 7 日以上前に出生前ベタメサゾン投与 1 コース (12mg 2 回 24 時間毎) がなされている妊婦。母体の長期ステロイド全身投与、臨床的 CAM、胎児の致死性疾患は除外した。なお、臨床的 CAM を伴わない長期破水は除外基準に含めない。

## 暴露要因(介入・危険因子)

48 時間以内に分娩に至ることが予測された時点で、追加でベタメサゾン 1 回 12mg 投与を行うか、プラセボの筋肉内注射

## 主なアウトカム評価(エンドポイント)

Primary outcome: Intact survival(RDS、重症 IVH のない生存)

Secondary outcome: cystic PVL、NEC(grade2 以上)、BPD、PDA

## 結果

249 例の妊婦を対象とし、うちベタメサゾン投与群は 125 例、プラセボ群 124 例で、出生はベタメサゾン投与群 159 例、プラセボ群 167 例であった。母体年齢はベタメサゾン群の方がプラセボ群に比べ有意に高かった(平均値ベタメサゾン群 32.3 歳 プラセボ群 30.0 歳  $p=0.001$ ) が、その他、在胎期間、出生体重に有意差は認めず、また分娩後の母体感染症の有無に関しても有意差を認めなかった。

RDS、および重症 IVH を伴わない生存はベタメサゾン群で 48%、プラセボ群で 52%(OR0.84 95%CI0.55-1.30)、在胎 28 週以上の群ではそれぞれ 55%、62%(OR0.73 95%CI0.42-1.28)、後付け解析で、ベタメサゾン追加投与から 1-24 時間で分娩に至った群では、RDS、および重症 IVH を伴わない生存はベタメサゾン群で 41%、プラセボ群で 55%(OR0.57 95%CI0.33-0.99)、追加投与から 24 時間以上経過して分娩に至った群ではそれぞれ 61%、46%(OR1.80 95%CI0.72-4.51)であった。

ベタメサゾン投与群とプラセボ群で、死亡率(OR2.90 95%CI0.75-11.12)、RDS 罹患率(OR1.16 95%CI0.75-1.79)、重症 IVH(OR1.58 95%CI0.44-5.71)の有無に関して有意差を認めなかった。

重症 RDS(サーファクタント投与と 24 時間以上の人工呼吸管理を要する)に関してはベタメサゾン群 44、プラセボ群 36%(OR1.40 95%CI0.90-2.19)で、ベタメサゾン投与群の方が多い傾向にあった。後付け解析で、ベタメサゾン投与から 24 時間以内に分娩に至った群では投与群

の方が、サーファクタント投与を要する RDS の割合が有意に高く(OR2.17 95%CI1.22-3.83)、24 時間以上たつて分娩に至った群では有意差を認めなかった。

他、PVL、BPD、NEC、PDA の有無に関しては両群で有意差を認めなかった。

#### 結論

分娩前のベタメサゾン 1 回追加投与は、新生児の RDS を増加させる可能性がある。RDS、重症 IVH を伴わない生存に関しては減少させる可能性がある。

#### コメント

中間評価にて安全性への配慮から途中で研究中止となっている。

#### 署名

玉置祥子、甲斐明彦

---

#### 英語タイトル

Two-year follow-up of a randomised trial with repeated antenatal betamethasone.

#### 著者名

Peltoniemi OM, Kari MA, Lano A, Yliherva A, Puosi R, Lehtonen L, Tammela O, Hallman M; Repeat Antenatal Betamethasone (RepeatBM) Follow-Up Study Group.

#### 雑誌名, 巻: 頁

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009 Nov;94(6):F402-6.

#### 日本語タイトル

出生前ベタメサゾン反復投与のランダム化試験における 2 歳時点での予後

#### 目的

分娩前にベタメサゾン追加投与(12mg 1 回)を行うことで、新生児の 2 歳時点での神経学的予後にどのような影響を及ぼしたか調べた

#### 研究デザイン

二重盲検ランダム化試験

#### セッティング

2001 年 5 月から 2005 年 3 月、フィンランド、5 つの大学病院と 3 つの中央病院の多施設研究

#### 対象患者

妊娠 34 週未満で、試験参加の 7 日以上前に 1 コース目のベタメサゾン投与(12mg2 回 24 時間毎)がなされている切迫早産の妊婦。長期ステロイド全身投与を受けている妊婦、臨床的 CAM と診断された妊婦、胎児の致死性疾患は除外した。なお、臨床的 CAM を伴わない長期破水は除外基準に含めない。

## 暴露要因(介入・危険因子)

分娩前ベタメサゾン 1 回 12mg の追加投与とプラセボを筋肉内注射。

## 主なアウトカム評価(エンドポイント)

修正 2 歳時点での体重、身長、頭囲、脳性まひの有無、Bayley 式乳幼児発達検査(BSID-II)での MDI、Griffiths 発達検査での DQ、言語発達、重症の神経学的後遺症を伴わない生存

## 結果

ベタメサゾン追加投与(BM)群 125 例、プラセボ群 124 例、計 249 例の妊婦を対象とし、出生は BM 群 159 例、プラセボ群 167 例、うち BM 群 151 例、プラセボ群 164 例が生存退院した。このうち長期フォローを行えたのは BM 群 120 例、プラセボ群 139 例であり、BSID-II を受けたのは BM 群 88 例、プラセボ群 107 例、Griffiths 発達検査を受けたのは BM 群 83 例、プラセボ群 95 例であった。

修正 2 歳時点の評価では、両群間で、体重、身長、頭囲に有意差を認めなかった。

重症の神経学的後遺症を伴わない生存は BM 群で 98%、プラセボ群で 99%であった。BM 群のうち 2 例、プラセボ群のうち 1 例に脳性まひを認めた(OR2.38;95%CI0.21-26.57)。Griffiths 発達検査では両群間に有意差を認めなかった(DQ(平均値):BM 群 97、プラセボ群 95、 $p=0.11$ )。BSID-II でも両群間に有意差を認めなかった(MDI(平均値):BM 群 104、プラセボ群 101、 $p=0.18$ )。言語発達に重度の遅れを指摘されたのは BM 群 15%、プラセボ群 17%であった(OR1.23;95%CI0.62-2.41)。

## 結論

分娩前ベタメサゾン 1 回追加投与は、2 歳時点での、神経学的予後を改善しなかった。2 歳時点での身体発育にも影響を及ぼさなかった。

## コメント

2007 年の報告のその後の長期予後に関する検討である。短期予後の改善は見られなかったが、長期予後への悪影響もなかったと考えられる。

## 署名

玉置祥子、甲斐明彦

## 2.新生児蘇生

### Clinical Question.3

#### 英語タイトル

Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants.

#### 著者名

McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S.

#### 雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database of Syst Rev. 2008 ;(1)(CD0004210).

#### 日本語タイトル

早産児 and/or 低出生体重児における出生時の低体温予防のための介入

#### 目的

早産児あるいは低出生体重児の生後 10 分以内に行われる低体温を予防する方法の効果と安全性を評価する。

#### 研究デザイン

ランダム化比較検討試験のシステマティック・レビュー

#### セッティング

7 編の RCT に対するシステマティック・レビュー

#### 対象患者

生後 10 分以内で低体温予防を受けた 37 週未満、2500g 以下の児。7 編の研究から 400 名  
暴露要因(介入因子)

プラスチックラップまたは袋、プラスチックキャップ、ネットキャップ、Skin-to-skin、発熱性マットレス

#### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

深部体温、低体温、高体温、院内死亡、病院滞在期間、脳障害、アプガールスコア、ガス値、グルコース値、挿管についての有意差を評価

#### 結果

- 1) 熱喪失の防御(5編):プラスチックラップあるいはバッグ(3編)、プラスチックキャップ(1編)、ストキネットキャップ(1編)プラスチックバッグは28週未満の児で熱の放散を押さえるのに有効だった。(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は不十分な根拠しか認められなかった。その他の検討項目においても有意差となる根拠は認められなかった。ストキネットキャップは熱の放散を押さえるのに効果はなかった。