

アクトの追加投与の必要性も少なく(5% vs 9%)、生後 4 日目での人工呼吸器依存あるいは酸素投与の割合が少なく、"CLD28 あるいは新生児死亡"の率が少なかった(5% vs 9%)。予防投与群で、生後 1 分のアプガースコアが有意に低かったが、生後 5 分ではその差はなく、仮死関連事象の発生率も変わらなかった。

選択的投与群の経過としては、その 60%が挿管され、43%がサーファクタント投与を受け、平均投与時間は生後 1.5 時間であった。

結論

予防的投与は、選択的投与と比べ、中等度以上の RDS 発症率、CLD28 あるいは新生児死亡"が有意に少なかった。

コメント

選択的投与群の 43%のみサーファクタントが投与されていないこと、投与時間が約 1.5 時間であることが、この研究の特徴である。著者らは、これを早期の選択的投与と呼んでいるが、日本でマイクロバブルテストなどを用いて 30 分以内に投与している施設も多く、それと比べると、生後 1.5 時間でも遅めの投与と考えられる。

署名

諫山哲哉

書誌情報

Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD001456.

タイトル

RDS の治療のための早期サーファクタント投与 対 後期サーファクタント投与。

目的

生後 2 時間以内に RDS のために挿管された新生児への早期サーファクタント投与と後期サーファクタント投与との比較。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象研究は RCT のみ)

セッティング

対象患者

生後 2 時間以内に挿管され人工呼吸器管理されている RDS 発症の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

早期サーファクタント投与:生後 2 時間以内の投与

後期サーファクタント投与:RDS が明らかになってからのサーファクタント投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス

気胸、PIE、肺出血、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、ROP、CLD28、CLD36、新生児死亡、退院前死亡、サーファクタント投与回数

結果

4 編の研究を採用(3 編が合成サーファクタント使用、1 編は天然サーファクタント使用)。

	RR	95%CI	有意差
気胸	0.70	0.59, 0.82	**
PIE	0.62	0.43, 0.93	**
肺出血	0.99	0.73, 1.34	
PDA	1.03	0.92, 1.15	
NEC	1.08	0.77, 1.51	
ROP \geq stage3	1.06	0.58, 1.91	
全 IVH	1.01	0.30, 3.32	
重症 IVH	0.97	0.83, 1.14	
CLD28	0.97	0.88, 1.06	
CLD36	0.70	0.55, 0.88	**
新生児死亡	0.87	0.77, 0.99	**
退院前死亡	0.90	0.79, 1.01	*
CLD28 or 死亡	0.94	0.88, 1.00	*
CLD36 or 死亡	0.84	0.75, 0.93	**

結論

早期投与群の方が、有意に気胸、PIE、CLD36、CLD36 or 死亡を減らす。CLD28 or 死亡も減る傾向にはある。

どの児が RDS のリスクが高いかという問題は残るが、サーファクタントは早期に投与したほうがよい。

コメント

早期投与群は生後 2 時間以内投与が 2 編、30 分以内、1 時間以内が 1 編ずつ。後期投与群は生後 2 時間以降、2-6 時間、6 時間、18 時間と研究により異なる。

原論文では、合成サーファクタントと天然サーファクタントに分けても解析している。(ただし、そこからは、あまり、有用な情報は得られていないので、本構造化抄録からは割愛している)。

署名

諫山哲哉

書誌情報

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. ; 2002. p. 1251-60.

タイトル

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.

目的

RDS 発症高リスク児に対するサーファクタントの早期投与と後期投与の比較

研究デザイン

多施設共同 RCT

セッティング

日本の多施設(8 施設)

対象患者

以下を満たす児。

- 1) 出生体重 700g 以上 1300g 未満
- 2) サーファクタント欠乏(初回の胃液のマイクロバブルテスト 10 個未満)
- 3) 生後 30 分以内に人工呼吸器を必要とする
- 4) 生後 30 分以内に頭部超音波ができるところ。
- 5) 保護者から文書による同意

暴露要因(介入・危険因子)

早期投与群は、生後 30 分以内にサーファクタント投与。

後期投与群は、生後 4 時間にサーファクタント投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

RDS 重症化(Ventilatory Index(VI)と動脈肺胞内酸素分圧比(a/ADO₂))、CLD28、酸素投与日数、気胸、PIE、IVH、重症 IVH、PVL、PDA、PDA 結紮術、死亡、人工呼吸器管理日数

結果

1990 年 1 月～1993 年 5 月までの 84 例(予防投与 40 例、後期投与 44 例)。

RDS の重症化評価

VI と a/ADO₂ は、早期投与群では、最初の測定時間(生後 1 時間)から良値で、生後 6 時間以降は非 RDS 症例同等の値であった。後期投与群では進行性に悪化し、サーファクタント投与後は有意に改善をしたが、VI は生後 24 時間まで有意に高値を示した。

CLD とその他の合併症発症

早期投与群が後期投与群と比べて、CLD28(オッズ比 0.2[0.06, 0.6])、CLD36(オッズ比 0.2[0.04, 0.7])ともに有意な減少を認めた。酸素投与日数も有意に短かった(26d vs 41d, p=0.01)。

その一方で、出血性肺浮腫は早期投与群で有意に多かった(7/40 vs 2/44, p=0.04)。

その他、気胸、PIE、IVH、重症 IVH、PVL、PDA、PDA 結紮術、死亡、人工呼吸器管理日数などには、有意差を見いだせなかった。

結論

生後 30 分以内にサーファクタントを投与する早期投与の方が、4 時間後に投与する後期投与群と比較して、RDS の重症度の改善が速やかで、CLD28 の発症率も低く、酸素投与期間も短かった。一方、出血性肺浮腫が多くなることには注意が必要である。

コメント

この研究の特徴は、対象を胃液のマイクロバブルテストで、サーファクタント欠乏している児(つまり RDS リスク群)に限定している点である。

署名

諫山哲哉

3. 呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療

Clinical Question.7

Clinical Question.8

英語タイトル

Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants.

著者名

Soll RF.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD000511.

日本語タイトル

早産児への天然サーファクタントの予防投与

目的

呼吸窮迫症候群(RDS)の危険がある早産児に対する予防的な天然サーファクタント気管内投与の有効性の検討

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

対象患者

30 週未満の早産児(サーファクタント欠乏の有無は問わない)

暴露要因(介入・危険因子)

予防的な天然サーファクタント(ヒト由来あるいは動物由来)投与
対 プラセボ(生食あるいは空気)投与(サーファクタント投与なし)。

予防投与とは、出生後挿管してすぐの投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

気胸、間質性肺気腫、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、BPD、ROP、重症 ROP(stage 2-4)、新生児死亡率、退院までの死亡、BPD あるいは死亡

結果

8 編の RCT を採用した。対象患者 988 人。

	RR	95%CI	有意差
気胸	0.35	0.26, 0.49	**
PIE	0.46	0.35, 0.60	**

PDA	1.08	0.94, 1.24	
全 IVH	0.98	0.84, 1.15	
重症 IVH	1.22	0.90, 1.66	
CLD28	0.93	0.80, 1.07	*
新生児死亡	0.60	0.44, 0.83	**
退院前死亡	0.70	0.47, 1.06	*
CLD28 or 死亡	0.84	0.75, 0.93	**
ROP	1.37	0.63, 2.98	
重症 ROP (Stage 2-4)	0.58	0.27, 1.24	

結論

早産児(30 週未満)への天然サーファクタントの予防投与は、気胸、PIE、新生児死亡、CLD28 or 死亡を減少させる。また、CLD28 単独も減少傾向がある。一方で、PDA、ROP の発症率には有意差ない。

コメント

採用論文は、1985-1991 年の論文。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome.

著者名

Seger N, Soll R.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2009(2):CD007836.

日本語タイトル

呼吸窮迫症候群(RDS)児への天然サーファクタント治療投与

目的

RDS を発症した早産児に対する天然サーファクタント投与の有効性の検討

研究デザイン

システマティックレビュー(対象研究は RCT)

セッティング

対象患者

臨床的に、あるいは胸部 X 線所見により RDS と診断された人工呼吸器管理の必要な 37 週未満

の早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

天然サーファクタント(ヒト由来あるいは動物由来)投与

対 プラセボ(生食あるいは空気)投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

気胸、PIE、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、CLD28、ROP、重症 ROP(stage 2-4)、新生児死亡率、退院までの死亡、CLD28 あるいは死亡

結果

13 件の RCT により検討。

	研究	対象患者	RR	95%CI	有意差
気胸	12	1549	0.42	0.34, 0.52	**
PIE	8	1247	0.45	0.37, 0.55	**
肺出血	2	898	1.29	0.77, 2.15	
PDA	13	1605	0.98	0.89, 1.08	
NEC	8	1346	1.13	0.70, 1.82	
全 IVH	10	1473	0.97	0.87, 1.07	
重症 IVH	10	1501	0.93	0.79, 1.10	
新生児死亡	10	1469	0.68	0.57, 0.82	**
退院前死亡	7	421	0.63	0.44, 0.90	**
CLD28	12	1568	0.95	0.84, 1.08	*
CLD28 or 死亡	12	1596	0.83	0.77, 0.90	**
ROP	4	216	0.77	0.41, 1.44	
重症 ROP (Stage 2-4)	2	89	1.34	0.23, 7.67	
視力障害	2	119	0.38	0.02, 8.59	
CP	1	73	0.88	0.34, 2.27	
重度の神経障害 (CP,盲,聾,MR)	1	73	3.30	0.41, 26.78	

結論

RDS を発症した、早産児への天然サーファクタントの投与は、プラセボ投与群と比較して、気胸、PIE、新生児死亡、退院前死亡、CLD28 or 死亡を有意に減少させる。一方で、肺出血、PDA、NEC、IVH、ROP の発症率には有意差ない。CP、重度神経障害についても有意差を認めていない。

コメント

なし。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Surfactant replacement therapy with a single post ventilatory 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.

著者名

Fujiwara T, Konishi M, Chida S, Okuyama K, Ogawa Y, Takeuchi Y, et al.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatrics. 1990 Nov;86(5):753-64.

日本語タイトル

RDS を発症した早産児への牛由来サーファクタントの単回投与: 多施設ランダム化比較試験(サーファクタント TA 研究グループ)

目的

RDS を発症した早産児へのサーファクタントの単回投与の有効性の検討。

研究デザイン

二重盲検化ランダム化比較試験(封筒法)。

体重で、層別化(750-1250g と 1250-1749g の 2 群)。

セッティング

多施設、日本

対象患者

出生体重 750g-1749g の AGA 児で、下記条件を満たすもの。

- 1) 臨床的あるいは胸部 X 線における RDS の所見
- 2) サーファクタント欠乏(胃液の Stable Microbubble Test で判定)
- 3) 人工呼吸器管理で、初期蘇生後も、MAP > 7cmH₂O、FiO₂ 0.4 のもの。
- 4) 出生後 6 時間以内に入院し、出生後 8 時間以内に動脈ラインが確保されているもの。
- 5) 最初の頭部エコーで 2 度以上の脳室内出血がない。
- 6) 最初の胸部 X 線で 2 度以上の PIE あるいは気胸がない。

暴露要因(介入・危険因子)

STA 群: サーファクタント TA を気管内投与(120mg/1V あたり生食 4ml で溶解し、4ml/kg 投与)。

対照群:4ml/kg の空気を気管内投与

(補足:STA 投与方法は、5 方向投与で、仰臥位正面、上体下げて右即臥位、左即臥位、上体居城して、右即臥位、左即臥位の順に投与し、それぞれ、100%酸素で 30 秒ずつ用手換気し、その時の PIP は投与前の設定より 4cmH₂O あげて、回数は 60 回/分、吸気:呼気は 1:1。投与後は、投与前の呼吸器設定にする)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡、CLD28、“死亡 or CLD28”、PIE、気胸、肺出血、PDA、IVH、重症 IVH、NEC、ROP、敗血症。

結果

102 人の参加で、対照群の 2 人が脱落(1 人は先天性敗血症、1 人は生後 11 時間でプロトコールを破った)し、残り計 100 人で検討。

	STA 54 人	Air 46 人	RR	95%CI	有意 差
死亡	8	10	0.68	0.29, 1.58	
CLD28	5	11	0.39	0.15, 1.03	*
死亡 or CLD28	13	21	0.53	0.30, 0.93	**
PIE	1	12	0.07	0.01, 0.53	**
気胸	4	18	0.19	0.07, 0.52	**
肺出血	3	3	0.85	0.18, 4.02	
PDA	25	17	1.25	0.78, 2.01	
IVH	11	25	0.37	0.21, 0.68	**
重症 IVH	6	11	0.46	0.19, 1.16	*
NEC	0	1	0.28	0.01, 6.83	
ROP	7	10	0.60	0.25, 1.44	
敗血症	2	1	1.70	0.16, 18.19	

結論

RDSを発症した早産児へのサーファクタントTA 単回投与は、死亡あるいは CLD28、PIE、気胸、IVH を有意に減少させる。また、CLD28 単独も減少傾向を認めている。

コメント

日本の多施設 RCT で、マイクロバブルテストによりサーファクタント欠乏を診断して、対象となる RDS 児を選定しており、日本の現状に最も近い形となっている。また、使用しているサーファクタントも日本のサーファクタント TA を使用している。原論文では、%差を評価に用いていたため、こ

の構造化抄録では、諫山がリスク比(RR)と95%信頼区間を算出している。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome. A multi-centre, randomized clinical trial: Comparison of high- versus low-dose of surfactant TA.

著者名

Konishi M, Fujiwara T, Naito T, Takeuchi Y, Ogawa Y, Inukai K, et al.

雑誌名, 巻:頁

European Journal of Pediatrics. 1988;147(1):20-5.

日本語タイトル

新生児の RDS に対するサーファクタント治療～高用量 対 低用量～

目的

2 つの違うサーファクタント投与量の投与効果の比較

研究デザイン

RCT(封筒法)

セッティング

日本の多施設

対象患者

1000g 以上 1500g 未満の人工呼吸器管理を要する AGA 児で、
生後 6 時間以内に FiO₂ 40% 以上、MAP 7cmH₂O 以上 (a/ADO₂ < 0.25) となった児。

暴露要因(介入・危険因子)

Surfactant TA を、低用量群: 60mg/kg、高用量群: 120mg/kg を 5 回に分けて投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡、BPD、IVH、“BPD or IVH”、気胸、症候性 PDA、“生後 30 日の酸素使用”、生後 30 日での人工換気。

結果

1984 年 6 月～1985 年 2 月の 46 人を対象(両群 23 人ずつ)。a/ADO₂ は、3～120 時間で有意に高用量群が高値。その他、サーファクタント投与後 6 時間の胸部 Xp 所見も高用量群が有意に改善。合併症の罹患率に関しては、以下。

	低用量 群	高用量群 23 人	P 値

	23 人		
死亡	0	1	0.500
BPD	6	0	0.011
IVH	6	1	0.048
BPD or IVH	11	1	0.001
気胸 or PIE	1	1	0.756
症候性 PDA	9	10	0.500
生後 30 日の酸素使用	10	3	0.024
生後 30 日での人工換気	7	1	0.024

注釈:この研究では、Northway 等の BPD stage3 の胸部 Xp 所見を呈するものを BPD と診断している。

結論

RDS 治療、BPD、IVH 予防のために、サーファクタントは 60mg/kg/回よりは 120mg/kg/回投与したほうが有効である。

コメント

症候性 PDA が問題になる場合は mefenamic acid (Pontal syrup) を使用している。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome.

著者名

Yost CC, Soll RF.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD001456.

日本語タイトル

RDS の治療のための早期サーファクタント投与 対 後期サーファクタント投与。

目的

生後 2 時間以内に RDS のために挿管された新生児への早期サーファクタント投与と後期サーファクタント投与との比較。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象研究は RCT のみ)

セッティング

対象患者

生後 2 時間以内に挿管され人工呼吸器管理されている RDS 発症の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

早期サーファクタント投与: 生後 2 時間以内の投与

後期サーファクタント投与: RDS が明らかになってからのサーファクタント投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス

気胸、PIE、肺出血、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、ROP、CLD28、CLD36、新生児死亡、退院前死亡、サーファクタント投与回数

結果

4 編の研究を採用(3 編が合成サーファクタント使用、1 編は天然サーファクタント使用)。

	RR	95%CI	有意差
気胸	0.70	0.59, 0.82	* *
PIE	0.62	0.43, 0.93	* *
肺出血	0.99	0.73, 1.34	
PDA	1.03	0.92, 1.15	
NEC	1.08	0.77, 1.51	
ROP \geq stage3	1.06	0.58, 1.91	
全 IVH	1.01	0.30, 3.32	
重症 IVH	0.97	0.83, 1.14	
CLD28	0.97	0.88, 1.06	
CLD36	0.70	0.55, 0.88	* *
新生児死亡	0.87	0.77, 0.99	* *
退院前死亡	0.90	0.79, 1.01	*
CLD28 or 死亡	0.94	0.88, 1.00	*
CLD36 or 死亡	0.84	0.75, 0.93	* *

結論

早期投与群の方が、有意に気胸、PIE、CLD36、CLD36 or 死亡を減らす。CLD28 or 死亡も減る傾向にはある。

どの児が RDS のリスクが高いかという問題は残るが、サーファクタントは早期に投与したほうがよい。

コメント

早期投与群は生後 2 時間以内投与が 2 研究、30 分以内、1 時間以内が 1 研究ずつ。後期投与群は生後 2 時間以降、2-6 時間、6 時間、18 時間と研究により異なる。

原論文では、合成サーファクタントと天然サーファクタントに分けても解析している。(ただし、そこからは、あまり、有用な情報は得られていないので、本構造化抄録からは割愛している)。

署名

諫山哲哉

日本語タイトル

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.

著者名

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.

雑誌名, 巻: 頁

日本小児科学会雑誌 F0896A. ; 2002. p. 1251-60.

目的

RDS 発症高リスク児に対するサーファクタントの早期投与と後期投与の比較

研究デザイン

多施設共同 RCT

セッティング

日本の多施設(8 施設)

対象患者

以下を満たす児。

- 1) 700g 以上 1300g 未満
- 2) サーファクタント欠乏(初回の胃液のマイクロバブルテスト 10 個未満)
- 3) 生後 30 分以内に人工呼吸器を必要とする
- 4) 生後 30 分以内に頭部超音波ができるところ。
- 5) 保護者から文書による同意

暴露要因(介入・危険因子)

早期投与群は、生後 30 分以内にサーファクタント投与。

後期投与群は、生後 4 時間にサーファクタント投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

RDS 重症化(Ventilatory Index(VI)と動脈肺胞内酸素分圧比(a/ADO₂))、CLD28、酸素投与日数、気胸、PIE、IVH、重症 IVH、PVL、PDA、PDA 結紮術、死亡、人工呼吸器管理日数

結果

1990 年 1 月～1993 年 5 月までの 84 例(予防投与 40 例、後期投与 44 例)。

RDS の重症化評価

VI と a/ADO₂ は、早期投与群では、最初の測定時間(生後 1 時間)から良値で、生後 6 時間以降は非 RDS 症例同等の値であった。後期投与群では進行性に悪化し、サーファクタント投与後は有意に改善をしたが、VI は生後 24 時間まで有意に高値を示した。

CLD とその他の合併症発症

早期投与群が後期投与群と比べて、CLD28(オッズ比 0.2[0.06, 0.6])、CLD36(オッズ比 0.2[0.04, 0.7])ともに有意な減少を認めた。酸素投与日数も有意に短かった(26d vs 41d, p=0.01)。

その一方で、出血性肺浮腫は早期投与群で有意に多かった(7/40 vs 2/44, p=0.04)。その他、気胸、PIE、IVH、重症 IVH、PVL、PDA、PDA 結紮術、死亡、人工呼吸器管理日数などには、有意差を見いだせなかった。

結論

生後 30 分以内にサーファクタントを投与する早期投与の方が、4 時間後に投与する後期投与群と比較して、RDS の重症度の改善が速やかで、CLD28 の発症率も低く、酸素投与期間も短かった。一方、出血性肺浮腫が多くなることには注意が必要である。

コメント

この研究の特徴は、対象を胃液のマイクロバブルテストで、サーファクタント欠乏している児(つまり RDS リスク群)に限定している点である。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

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

著者名

Soll RF, Morley CJ.

雑誌名, 巻: 頁

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

日本語タイトル

早産児への予防的サーファクタント投与 対 選択的サーファクタント投与

目的

RDS を発症した早産児に対する予防的サーファクタント投与と選択的サーファクタント投与の影響の比較

研究デザイン

システマティックレビュー(RCTのみ対象)

セッティング

対象患者

早産児(RDSのあるなしにかかわらず)

暴露要因(介入・危険因子)

予防的投与：第一呼吸の前か、あるいは、分娩室で挿管直後あるいは安定化してからサーファクタント投与する方法。

選択的投与：RDS を発症してからサーファクタント投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

気胸、PIE、PDA、NEC、IVH、重症 IVH、BPD、網膜症、新生児死亡、退院前死亡、BPD、新生児死亡、BPD or 死亡。

結果

8 つの RCT を採用。

	RR	95%CI	有意差
気胸	0.62	0.42, 0.89	**
PIE	0.54	0.36, 0.82	**
NEC	1.01	0.73, 1.40	
PDA	0.96	0.85, 1.09	
IVH	0.92	0.82, 1.03	*
重症 IVH	0.84	0.66, 1.06	*
CLD28	0.96	0.82, 1.12	**
新生児死亡	0.61	0.48, 0.77	**
退院前死亡	0.75	0.59, 0.96	**
CLD28 or 死亡	0.85	0.76, 0.95	**
ROP	1.09	0.72, 1.66	
ROP stage2-4	0.97	0.45, 2.10	
以下 30 週未満児のみ対象の 2 次解析			
新生児死亡	0.62	0.49, 0.78	**
CLD28 or 死亡	0.87	0.77, 0.97	**

注釈

* :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** :統計学的に有意差がある。

結論

29～32 週未満の児に対するサーファクタントの予防的投与は、選択的投与と比較して、気胸、PIE、日齢 28 での CLD、死亡、CLD28 or 死亡を減らす。また、IVH、重症 IVH についても有意ではないが、減少傾向を認めている。その一方で、PDA、NEC、ROP の発症率では有意差を認めない。

コメント

対象は、30 週未満が 5 研究で、それ以外、29、31、32 週未満が 1 研究ずつ。

予防的投与は生直後～生後 10 分以内に投与する研究が多い。

選択的投与は、必要 FiO₂、MAP などから RDS 発症を判断して投与する研究が多い。選択的投与の基準にばらつきが多い点に注意が必要で、選択的投与は予防投与に比べてサーファクタント投与時期が遅いことも考慮に入れる必要があり、この意味では、“予防投与 対 選択的投与”というよりは、“早期投与 対 後期投与”の意味合いの研究と考えることもできる。特に、現在の日

本の現状のような、出生後すぐに胃液のマイクロバブルテストを行って、早期に RDS 高リスク群に投与するという選択投与の検討はなされていないため、この結果をそのまま日本の現状に適用してよいかどうかは更なる検討を要する。

著者のコメントに、出生前ステロイド投与、NCPAP の使用などで、今回示されたサーファクタント予防投与の有意性は少なくなる可能性もあると論じている。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks' gestation.

著者名

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

雑誌名, 巻:頁

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

日本語タイトル

在胎 29 週-32 週の早産児への仔牛由来サーファクタントの予防投与は、早期の RDS 治療的投与よりも有効である。

目的

サーファクタントの予防的投与と早期の RDS 児への治療的投与との有効性の比較。

研究デザイン

多施設 RCT

セッティング

対象患者

在胎 29-32 週の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

予防的投与群: 生後 5 分以内の予防的サーファクタント(calf lung surfactant extract)投与
選択的投与群: 軽度の RDS(X 線所見、FiO₂ >0.3)を発症した後にサーファクタント投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

主要アウトカム: 中等度以上の RDS 発症

2 次アウトカム: 早産児の合併症

結果

予防的投与群は、選択的投与群と比べて、中等度の RDS 発症率が低く(7% VS 12%)、サーフ

ァクタントの追加投与の必要性も少なく(5% vs 9%)、生後 4 日目での人工呼吸器依存あるいは酸素投与の割合が少なく、“CLD28 あるいは新生児死亡”の率が少なかった(5% vs 9%)。予防投与群で、生後 1 分のアプガースコアが有意に低かったが、生後 5 分ではその差はなく、仮死関連事象の発生率も変わらなかった。

選択的投与群の経過としては、その 60%が挿管され、43%がサーファクタント投与を受け、平均投与時間は生後 1.5 時間であった。

結論

予防的投与は、選択的投与と比べ、中等度以上の RDS 発症率、CLD28 あるいは新生児死亡“が有意に少なかった。

コメント

選択的投与群の 43%のみサーファクタントが投与されていないこと、投与時間が約 1.5 時間であることが、この研究の特徴である。著者らは、これを早期の選択的投与と呼んでいるが、日本でマイクロバブルテストなどを用いて 30 分以内に投与している施設も多く、それと比べると、生後 1.5 時間でも遅めの投与と考えられる。

署名

諫山哲哉

英語タイトル

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

著者名

Soll R, Ozek E.

雑誌名, 巻:頁

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

日本語タイトル

RDS 予防あるいは治療のためのサーファクタント複数回投与 対 単回投与。

目的

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

研究デザイン

システマティックレビュー(対象研究は RCT で、3研究を採用)

セッティング

対象患者

RDS を発症した、あるいはその危険がある早産児

暴露要因(介入・危険因子)

サーファクタント複数回投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

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

肺出血、PVL、神経発達予後、呼吸器疾患による再入院、気道過敏性疾患

結果

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

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

気胸 リスク比 0.70[95%信頼区間 0.52, 0.94] * *

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

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

肺出血 リスク比 1.17[95%信頼区間 0.68, 2.01]

PDA リスク比 1.05[95%信頼区間 0.95, 1.16]

NEC リスク比 0.18[95%信頼区間 0.07, 0.44] * *

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

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

敗血症 リスク比 0.85[95%信頼区間 0.70, 1.04] *

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

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

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

重症 IVH リスク比 0.96[95%信頼区間 0.72, 1.29]

BPD リスク比 1.13[95%信頼区間 0.83, 1.54]

死亡率 リスク比 0.59[95%信頼区間 0.44, 0.78] * *

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

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

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

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

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

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

注釈 * :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

* * :統計学的に有意差がある。

結論

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

コメント

なし。

署名

諫山哲哉

日本語タイトル

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

著者名

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

雑誌名, 巻:頁

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

目的

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

研究デザイン

RCT(封筒法、4 例毎のブロックランダム化)

セッティング

日本の多施設(42 施設)

対象患者

下記の条件を満たす児

- 1) 出生体重 700g 以上 1300g 未満
- 2) 中等度以上の RDS ($FiO_2 \geq 40\%$ 、 $MAP \geq 7\text{cmH}_2\text{O}$) で人工呼吸器管理を要する児
- 3) サーファクタント欠乏(出生直後の胃液のマイクロバブルテストで $10 \text{ 個}/\text{mm}^2$ 未満)
- 4) 生後 6 時間以内にサーファクタント投与可能な症例
- 5) 保護者からの文書の同意があるもの

除外基準

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

暴露要因(介入・危険因子)

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

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

注釈

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

主なアウトカム評価(エンドポイント)

RDSの重症化評価(VIとa/ADO₂)、CLD28、気胸、PIE、IVH、重症IVH、PVL、PDA、PDA結紮術、死亡、人工呼吸器管理日数、酸素投与期間

結果

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

RDSの重症化評価

VIとa/ADO₂は、生後12時間以降より単回投与と比較し複数回投与で有意に改善し、その平均値は非RDS群と同等の値(それぞれ、0.03前後、0.50前後)で推移した。胸部Xp所見も生後24時間で有意に改善。

CLDとその他の合併症発症

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

結論

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

コメント

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

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

署名

諫山哲哉