

早産児の深在性真菌感染に対する抗真菌薬全身投与

## 目的

深在性真菌感染が疑われるもしくは診断された早産児において、新しい抗真菌薬と旧来から使用されていたアンホテリシン B を比較し、死亡率と神経発達の障害の頻度について調査した。

## 研究デザイン

1. ランダム化もしくは偽ランダム化比較試験
2. クラスターランダム化比較試験

## セッティング

南アフリカ(1 編)において多施設ランダム化比較試験がなされていた。研究発行年は 1996 年であった。

## 対象患者

深在性真菌感染と診断、もしくは疑われた在胎 37 週未満の児  
暴露要因(介入・危険因子)

1. アンホテリシン B
2. リポソーム化されたアンホテリシン B
3. アゾール系抗真菌薬(フルコナゾールなど)
4. アンホテリシン B+5-フルオロサイトシン

上記の抗真菌薬を比較した。

## 主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカム:

- 1 退院前死亡
- 2 神経学的発達

2 次アウトカム:

1 治療の中止を必要とする重大な有害事象(肝機能障害、腎機能障害、消化管に関する障害、低カリウム血症、不整脈、発疹、けいれん、アナフィラキシー)

2 耐性菌の出現

## 結果

1 次アウトカム

1 編、24 人が対象。フルコナゾールとアンホテリシン B(真菌性髄膜炎がある場合には 5-Fluorocytosine を併用)を比較していた。フルコナゾール群では 11 人中 3 人が、アンホテリシン B 群では 10 人中 4 人が死亡していた[リスク比 0.68(95%信頼区間 0.20, 2.33), リスク差 -0.13(95%信頼区間 -0.53, 0.27)]。長期予後の検討はなかった

2 次アウトカム

●有害事象の報告はあったが、治療を中止させるほどでは無かった。

・肝機能障害:フルコナゾール群とアンホテリシン B 群間の血清  $\gamma$ -GTP、AST、ALT

値に有意差はなかった。

・血栓性静脈炎:フルコナゾール群は1人が、アンホテリシンB群は5人が、皮膚に膿瘍ができる程度の血栓性静脈炎を起こした。リスク比では有意差は無かったが、リスク差では有意差をもってアンホテリシンB群が多かった【リスク比 0.17 (95%信頼区間 0.02, 1.24), リスク差 -0.38 (95% 信頼区間 -0.71, -0.05)】。

・消化管に関する障害:フルコナゾール群で1人に重度の嘔吐を認めた。しかし、この症例では分枝鎖アミノ酸の代謝異常があった。

●耐性菌の報告はなかった。

## 結論

このような小規模の一研究では死亡率や神経学的長期予後を改善する、より良い抗真菌薬を決めるには不十分である。新しい抗真菌薬とアンホテリシンBを比較した、さらに大規模なランダム化比較試験が望まれる。さらなる研究が抗真菌薬の手に入れやすさや、費用対効果を明らかにするかもしれない。

## コメント

1編のみの検討であり、ランダム化の詳細は記載が無く、盲検化は不十分であった。質の高いシステマティックレビューとはいえない。

フルコナゾールとアンホテリシンBを比較した研究であった。治療効果に有意さはなかった。有害事象ではアンホテリシンB群に血栓性静脈炎を起こしやすい傾向を認めた。

上記のように、この研究ではより良い抗真菌薬を決める質の高いエビデンスを示せていないと考えた。さらなる大規模な、他の抗真菌薬を対象とした研究が望まれる。

## 署名

田仲健一

---

## Clinical Question.31

### 英語タイトル

Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants.

### 著者名

Ohlsson A, Lacy J.

### 雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2010; (5): CD000361

## 日本語タイトル

早産児や低出生体重児の感染予防に対する免疫グロブリンの静脈内投与について

## 目的

早産児や低出生体重児の院内感染予防に対する免疫グロブリンの静脈内投与の効果と安全性を評価する

## 研究デザイン

システマティック・レビュー(対象研究は RCT)

## セッティング

## 対象患者

37 週未満の早産児または 2500g未満の低出生体重児

## 暴露要因(介入・危険因子)

細菌/真菌感染を予防するために IVIG 治療を行った群とコントロール群(プラセボまたは無治療)

## 主なアウトカム評価(エンドポイント)

### [1] 1 次アウトカム

1 回または何回かの敗血症の発症

### [2] 2 次アウトカム

1.あらゆる重篤な感染症

2.壊死性腸炎

3.あらゆる原因での死亡

4.感染による死亡

5.入院期間

6.BPD の発症

7.IVH の発症

8.3 または 4 度の IVH の発症

9.副反応

## 結果

### 一次アウトカム

比較1: IVIG 群対プラセボまたは無治療群

1 回または何回かの敗血症の発症(Outcome1.1)

10 編の研究(n=3957) すべての研究を併せると、介入群で敗血症が有意に減少した(治療群 14.5% vs プラセボ群 17.2%, リスク比 0.85, 95%信頼区間[0.74, 0.98], リスク差 -0.03, 95%信頼区間[-0.05, 0.00, NNT 33])。統計学的に有意な研究間の不均一性があった(p=0.02, I2=54%)。

1 回または何回かのあらゆる重症感染症の発症 (Outcome1. 2)

16 編の研究 (n=4986) すべての研究を併せると、介入群で重症感染症が有意に減少した(治療群 17.7% vs プラセボ群 21.7%, リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.74, 0.98], リスク差 -0.04, 95%信頼区間[-0.06, -0.02], NNT 25, 95%信頼区間[17, 50])。統計学的に有意な研究間の不均一性があった(p=0.01, I2=50% (RR), p=0.0006, I2=62%(RD))。

1 回または何回かの壊死性腸炎の発症 (Outcome1. 3)

7 編の研究 (n=4081) すべての研究を併せると、治療群とプラセボ群の間に NEC 発症率は有意差を認めなかった。(治療群 9.2% vs プラセボ群 8.5%, リスク比 1.08, 95%信頼区間[0.89, 1.32], リスク差 0.01, 95%信頼区間[-0.01, 0.02])。相対リスクは統計学的に有意な研究間の不均一性がなかった(p=0.14, I2=38%)が、リスク差では不均一性があった(p=0.05, I2=52%)

死亡率(あらゆる原因) (Outcome1. 4)

15 編の研究 (n=4125) すべての研究を併せると、治療群とプラセボ群の間に死亡率は有意差を認めなかった。(治療群 10.5% vs プラセボ群 12.0%, リスク比 0.89, 95%信頼区間[0.75, 1.05], リスク差 -0.01, 95%信頼区間[-0.03, 0.01])。相対リスク、リスク差ともに統計学的に有意な研究間の不均一性がなかった(p=0.22, I2=21%(RR), p=0.15, I2=28%(RD))。

感染による死亡率 (Outcome1. 5)

10 編の研究 (n=1690) 全体的な統計では、治療群とプラセボ群の間に感染による死亡率は有意差を認めなかった。(治療群 4.8% vs プラセボ群 6.0%, リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.56, 1.22], リスク差 -0.01, 95%信頼区間[-0.03, 0.01])。相対リスク、リスク差ともに統計学的に有意な研究間の不均一性がなかった(p=0.11, I2=40%(RR), p=0.08, I2=42%(RD))。

入院期間) (Outcome1. 6)

8 編の研究 (n=3562) 全ての研究で、予防的 IVIG は入院期間を短縮させなかった。全体の加重平均差は-2.1 日(95%信頼区間[-4.5, 0.3])。相対リスク、リスク差ともに統計学的に有意な研究間の不均一性がなかった(p=0.67, I2=0%(RR,RD))。

BPD の発症 (Outcome1. 7)

BPD の定義やデータが不十分であったが、小規模の研究では BPD が増える傾向にあるとの結果であった。(治療群 24.1% vs プラセボ群 15.7%, リスク比 1.55, 95%信頼区間[0.85, 2.84], リスク差 0.09, 95%信頼区間[-0.03, 0.20])。相対リスク、リスク差ともに統計学的に有意な研究間の不均一性がなかった(p=0.95, I2=0%(RR), p=0.74, I2=0%(RD))。

あらゆる程度の IVH (Outcome1. 8)

4 編の研究(n=3176) 予防的 IVIG は IVH の発症に関して統計学的に有意な効果をもたらさなかった。(治療群 17.4% vs プラセボ群 17.1%, リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.88, 1.19], リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.02, 0.03])。相対リスク、リスク差ともに統計学的に有意な研究間の不均一性がなかった(p=0.39, I2=0.9%(RR), p=0.39, I2=0.6%(RD))。

3 または 4 度の IVH(Outcome1. 9)

2 編の研究(n=3000) (治療群 13.6% vs プラセボ群 13.4%, リスク比 1.01, 95%信頼区間[0.85, 1.21], リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.02, 0.03])。相対リスク、リスク差ともに統計学的に有意な研究間の不均一性がなかった(p=0.09, I2=65%(RR), p=0.08, I2=68%(RD))。

すべての研究で、治療群では血清 IgG は上昇していた。

どの研究でも、IVIG の副作用は報告されなかった。

## 結論

IVIG は 3-4%の敗血症や他の重症感染症の発症を減少させるが、死亡率や罹患率(NEC、IVH、入院期間)の減少には関与しない。 予防的 IVIG は短期の重篤な副作用との関連性はない。予防的 IVIG を使用するという決定は、費用や臨床的な結果に対する価値に依存する。

早産児かつ/または低出生体重児で院内感染を減らすために、以前に研究された IVIG 製剤の有効性を検証する更なる RCT を正当化する理由がない。

これらのメタ分析の結果から、基礎科学者や臨床家は院内感染を予防する他の方法を追求することを促進すべきである。

## コメント

## 署名

大橋 敦

---

## 英語タイトル

Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates.

## 著者名

Ohlsson A, Lacy J.

## 雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2010; (3): CD001239

## 日本語タイトル

感染症が疑われたまたは後に感染症が証明された新生児に対する免疫グロブリンの静脈内投与について

## 目的

### 第1の目的

感染症が疑われた新生児における死亡率や罹患率に対する IVIG の有効性を評価する

### 第2の目的

エントリー時に感染症が疑われ、後に感染症が確認できた新生児の死亡率や罹患率に対する IVIG の有効性を評価する

## 研究デザイン

システマティック・レビュー(対象研究は RCT)

## セッティング

## 対象患者

日齢 28 未満の新生児

### 暴露要因(介入・危険因子)

日齢 28 未満に細菌感染や真菌感染が疑われ IVIG 治療を行った群とコントロール群(プラセボまたは無治療)。

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

#### [1] 1 次アウトカム

最初の入院期間中のあらゆる原因による死亡率

#### [2] 2 次アウトカム

二次アウトカム

- 1.入院期間(成熟児)
- 2.入院期間(早産児)
- 3.長期の精神運動発達
- 4.成長
- 5.幼児期の感染回数の増加
- 6.副作用

## 結果

比較1:感染疑い例に対する IVIG とプラセボまたは無治療

あらゆる原因による死亡率(Outcome 1.1)

7 編の研究(n=378) 死亡率は統計学的に有意に減少した(治療群 14.4% vs プラセボ群 25.1%, リスク比 0.58, 95%信頼区間[0.38, 0.89], リスク差 -0.10, 95%信頼区間[-0.03, -0.18], NNTB 10, 95%信頼区間[6, 33])。統計学的に有意な研究間の不均一性はなかった(I<sup>2</sup>=0%)。

入院期間(主に早産児)(Outcome 1.2)

1 編の研究 統計学的に有意に入院期間を減少させた(平均差-3.77 日, 95%信頼区間[-6.6, -0.94])。

比較 2: 感染証明例に対する IVIG とプラセボまたは無治療

あらゆる原因による死亡率(Outcome 2.1)

7 つの RCT(n=262)が対象 IVIG 治療により死亡率は統計学的に有意に減少した(治療群 10.9% vs プラセボ群 20.3%, リスク比 0.55, 95%信頼区間[0.31, 0.98], リスク差 NNT は演算できず)。統計学的に有意な研究間の不均一性はなかった(I<sup>2</sup>=0%)。

入院期間(主に正期産児)(Outcome 2.2)

3 編の研究(n=123) 重篤な感染症を有する正期産児の入院期間を有意に減少させた(加重平均差 -3 日, 95%信頼区間[-5.7, -0.3]) 統計学的に有意な研究間の不均一性があった(p=0.007, I<sup>2</sup>=80.0%)

入院期間(主に早産児)(Outcome 2.3)

2 編の研究(n=51) IVIG 治療は入院期間を減少させなかった(加重平均差 1.39 日, 95%信頼区間[-12.18, 14.96])統計学的に有意な研究間の不均一性はなかった(I<sup>2</sup>=0%)

2 歳時の精神運動発達遅延(Outcome 2.4)

1 編の研究(n=29) 2 群間で有意な差は認めなかった(リスク比 1.22, 95%信頼区間[0.12, 11.95])

2 歳時の 3rd centile 未満の成長(体重、身長、頭囲)(Outcome 2.5)

1 編の研究(n=29) 2 群間で有意な差は認めなかった(リスク比 0.92, 95%信頼区間[0.18, 4.65])

2 歳までの感染回数の増加

1 編の研究(n=29) 2 群間で有意な差は認めなかった(リスク比 0.41, 95%信頼区間[0.08, 2.07])

血清 IgG 値

測定した 7 編の研究では血清 IgG が増加していた

**結論**

感染症が疑われた新生児や後に感染が証明された新生児に対する IVIG は死亡率を減少させ、感染疑いの早産児の入院期間と後に感染が証明された重篤な感染症を有する正期産児の入院期間を有意に減少させた。しかし、後に感染が証明できた早産児の入院期間や 2 歳時の精神運動発達遅延・身体発育には差を認めなかった。

コメント

署名

大橋 敦



## 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

公募により職種のメンバー41名(前述)で2010年11月(第1回)、2011年1月(第2回)と計2回総意形成を行った。総意形成についてはガイドラインの作成方法の章を参照。

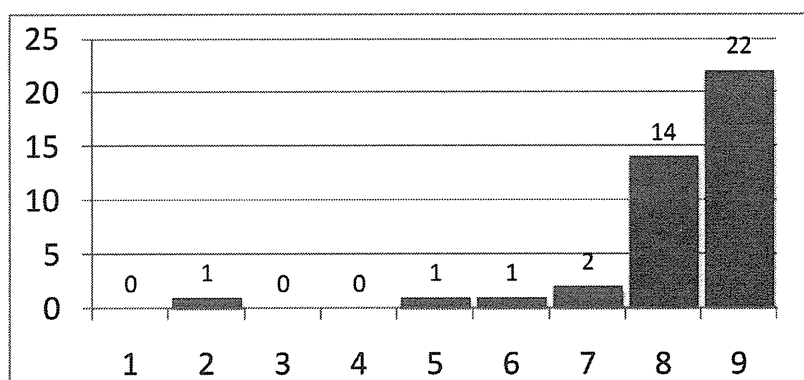
後述する推奨文の赤字表記は、総意形成会議結果を参考にして、文章を修正した部分である。

### 1. 第一回総意形成会議評価表の集計結果

#### 1. 母体ステロイド投与

##### [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。



中央値: 9

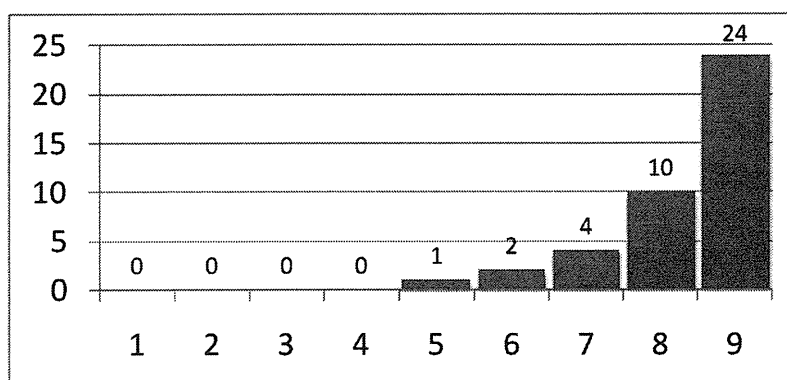
パネリスト	賛成度	コメント
斎藤慎子	9	1週間以内に早産に至った場合の胎児死亡、新生児死亡率が有意に減少していることから強く奨められると考える。
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も簡潔であるため賛成
須藤美咲	9	胎児・新生児死亡の減少を認められているものであり、出生後に発症する様々な疾患の発症リスクも減少されていることから、強く勧められると思われる。
及川朋子	9	
大槻克文	9	
南宏次郎	9	十分なエビデンスがあり疑う余地がない

廣間武彦	9	
宗像 俊	9	
神田 洋	9	
北野裕之	9	
大木康史	9	
益野元紀	9	
羽山陽介	9	その通りと考えます。
宮田昌史	9	30-33 週台の児についても RDS による呼吸管理を減らせると思われ、この週数設定でよいと考える。
高見 剛	9	
山口解冬	9	どれくらいの間隔で投与するのか。投与期間が長過ぎるとおもう。
中田裕生	9	有効性、週数設定とも妥当であり、強く勧めるべき。
森崎菜穂	9	
釜本智之	9	スタディでも児への有効性は明らかで、実際の臨床でもステロイド投与で出生した児は呼吸状態も含め安定しやすい印象がある。
佐藤美保	9	
下風朋章	9	34 週に近づく程にその必要性に疑問は持たれるかもしれませんが、むしろ、週数が進む程に、ステロイドの副作用(長期的神経学的な)が少ないと考えられ、より効果的に侵襲の少ない管理が可能になると思います。従って「34 週まで」に賛成です。
諫山哲哉	9	
當間紀子	8	娘を出産した 19 年前には標準的な治療方法だったのでしょうか？記憶にないにですが、これで生まれてくる子どもの呼吸器名護の成熟が促されるのであれば、納得出来ると思います。以下、仮推奨 7 までについて、充分納得出来ました。
河田宏美	8	データ上には 32w までの記載なのに、34w のくくりになっているのは何故ですか？
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
石川 薫	8	ACOG 2002 の推奨「24 週以上 34 週以下」との、日本産婦人科学会ガイドライン案の「妊娠 22 週以降 34 週」との整合性は？
佐々木禎仁	8	
林 和俊	8	実際には 1 週間以内に分娩になるかどうかの見極めは難しい。
大城 誠	8	多くのプラセボのコントロール研究がなされ、長期予後まで検討されており、エビデンスレベルは高いと思います。新生児科医としては大いに賛同しますが、母体にとってのメリットはないわけですから、産科医にとってはどうなのでしょう。
高原賢守	8	現在のエビデンスの範囲内において 34 週までに出生される母体にステロイドを投与することにより母児共に合併症や有害事象が増えることを示唆するものはほとんどない。しかしまだ効果が不確定な週数もあり週数ごとにわけて議論すべきと思われる。

宇都宮剛	8	
白井憲司	8	母体ステロイド投与が早産時に与える短期・長期的に大きな問題が認められないため、基本的には奨められると考えられる。
樺山知佳	8	34週までという表記が34週を含めるのかどうか微妙である。RDS、IVHは34週以上で有意差なしなので、「34週未満の妊婦」という表記がいいと思われる。また、仮推奨2との兼ね合いもあると思うが、1、2は別々にせずあわせて表記の方が混乱や投与ミス避けられると思われる。
垣内五月	8	より未熟でない群では不要な可能性もあるのではないかな。
渡辺達也	8	妊娠30週以上ではステロイド投与が不要な場合が増加するのではないかと考えます。
村澤祐一	7	可能な限りのリスク回避手段として必要ならば、その後のことを充分に理解してもらった上でとなります。
佐藤 尚	7	ステロイドは、長期的な影響が多角的に評価されるまでは慎重に使用されるべきと考えます。一番新しい文献4では、30週未満で効果があつたとの結果だったと思います。出生後の管理が進歩している現在、「34週まで」の投与は妥当かどうか再検討が必要と考えます。現時点では30週未満は「奨められる」が、30-34週では、「考慮される」程度ではいかがなものでしょうか
川戸 仁	6	“1週間以内に早産が予想される”という表現は抽象的なような気がする。(現場では、早産の際にもっと短いスパンで見ることが多いと思う)
木原裕貴	5	34週までという記載では34週が入るのかどうか分かりにくい。未満、又は以下という記載が良い。32週以下に推奨するか、34週以下に推奨するかは意見が分かれると思う。
荒堀仁美	2	1週間以内に早産が予想されるので、「高次医療施設での」投与を奨めるという表現が好ましいと考える。次に推奨文2が続くなら、「26週から34週」としたほうがわかりやすい。「母体感染が疑われるときには投与しない」という文は必要だと考える。

## [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。



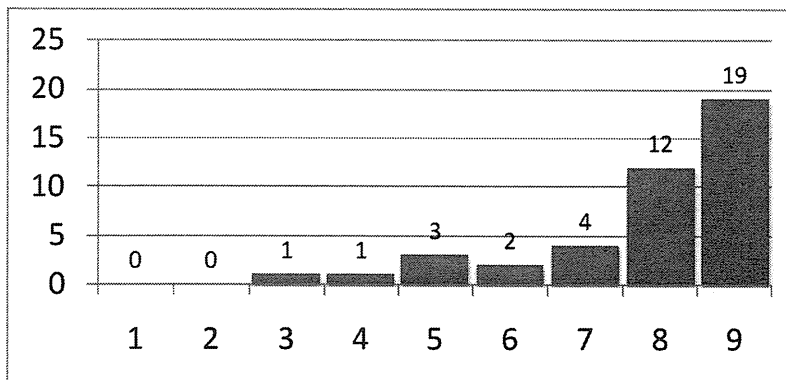
中央値: 9

パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	推奨グレードはその他の適応項目よりも低いですが、適応対象として挙げる事には賛成である。
須藤美咲	9	23週の子の死亡を減少させることや重症IVH発症、死亡危険度を減少されることが示されているから勧められるものとする。
及川朋子	9	
大槻克文	9	
南宏次郎	9	Terminationの適応は、母体適応と胎児適応に分かれる。Severe preeclampsiaでの母体適応や、FGRのgrowth arrestによる胎児適応など。これらは、『切迫早産』の定義にはあてはまらないのではないかと。『切迫早産』に限定せず、『26週未満の早産が予想される場合』としてはどうか。
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	より未熟性の強い22~25週に投与を控える根拠はないと思われる。
神田 洋	9	
大木康史	9	
木原裕貴	9	大規模なシステマティックレビューがないが、ステロイド投与による悪影響の可能性は少なく効果も期待できる。
宮田昌史	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	本邦のコホートからも26週未満でも有効の結果が出ており、より合併症の多いこの週数の予後の改善が期待される。
川戸 仁	9	
中田裕生	9	勧めるべきであるが、RCTによる根拠がないことは付記したほうが良いのだろうか？
森崎菜穂	9	特に30週未満では出生前ステロイドは児の呼吸状態より循環動態の安定に大きく働きかけ、IVHや死亡率の現象に役立っているように思います。参考文献や他の文献(1病院での後方的検討)でも22-23週においては特に有用性が示されたとのことですが、26週未満においては母体側リスクの上昇がある場合(PIHの悪化、感染の悪化)でも投与を強く進めたほうが良いと思います。
白井憲司	9	より早産児であり肺成熟を促すことは必要と考えられ、大きな合併症もないことも考慮すると奨められる。
釜本智之	9	母体への有害事象がとくに認められないのであれば、26週未満であっても児への効果を期待すべきである。
佐藤美保	9	
垣内五月	9	RDS減少・IVH減少の恩恵に浴するのはより未熟な群であると考えられる。
下風朋章	9	コホート研究では、死亡率を下げる結果が得られている。超早産では、死亡と重篤な合併症は密接に関連しているので、「後遺症なき生存」につながると考えられます。

諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	デメリットがない以上ステロイド投与は必要と考えます。
當間紀子	8	
斎藤慎子	8	「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が見出せなかった」 「22 週～25 週では死亡や後遺症を減らす」というものもあり結果が三様であるが、多くの研究では合併症を減らすとあるので、概ね賛成です。
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
佐々木禎仁	8	
廣間武彦	8	
北野裕之	8	妊娠 22 週の取り扱いについてはいかがでしょうか？
盆野元紀	8	
宇都宮剛	8	
村澤祐一	7	高次医療施設での周産期管理が可能な状況で勝つ 1 週間以内の出生が予想出来る場合
大城 誠	7	複数回の投与は推奨されないならば、1 回しか投与できない。仮推奨 1 の「1 週間以内に早産が予想される」という条件の付記が必要と思うのですが。
羽山陽介	7	仮推奨 1 の文体と合わせる目的で「妊娠 26 週未満の」→「妊娠 25 週までの」としても良いのではないのでしょうか。
高原賢守	7	22 週や 23 週の児では元々の死亡率が低いいため、母体ステロイド投与によって有意差をもって死亡率に差があったとしても、必ずしも有効と断定できない可能性がある。22・23 週に関してはまだ推奨できるともできないとも言えないという表現が適当なのではないかと思われる。
荒堀仁美	6	22 週台の蘇生については、蘇生対象とすべきか議論される場合もあり、「児の予後を改善する目的で」などの表現をいれたほうがよい。
榊山知佳	6	22-23 週は、その予後と母体への侵襲、保険適用外であることを考えると微妙なところである。産科ガイドラインが 24 週以上 34 週未満としているところも考え、議論が必要か。また、前述の通り仮推奨 1 とあわせ、34 週未満とまとめるといいと思う。
石川 薫	5	上記 ACOG 2002 の推奨との整合性、及び 26 週未満の切迫早産の原因には CAM が多く、母体合併症への配慮の余地あり。

### 【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。



中央値:8

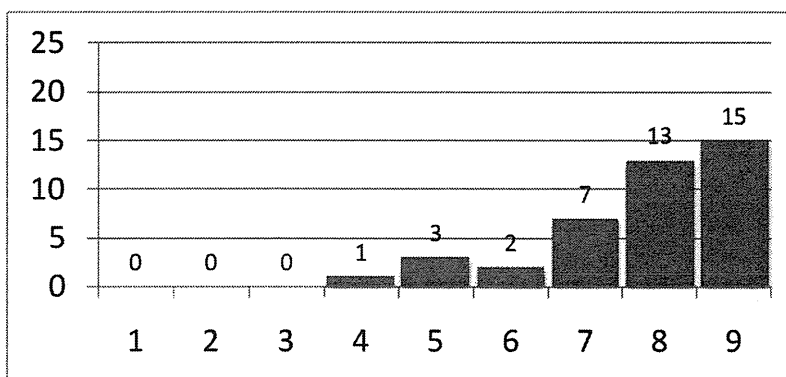
パネリスト	賛成度	コメント
斎藤慎子	9	呼吸障害や IVH のリスクは仕方がないと考えると、24 時間以内に死亡率の減少が認められるという研究は奨められると考える。
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も簡潔であるため賛成
須藤美咲	9	ステロイド投与することによって、胎児・新生児死亡の減少が認められているのであれば、賛成。投与後 7 日以上たって出生すると有意な減少が認められないのであれば、出生が予想される場合にはステロイドの効果を期待できるように推奨していったら良いと思う。
及川朋子	9	
大槻克文	9	
林 和俊	9	
佐藤 尚	9	
神田 洋	9	
荒堀仁美	9	新生児死亡のリスクをさげる根拠があるので奨められる。
北野裕之	9	実際の正確な分娩時期の予想は困難であり、ステロイド投与後少しでも時間があれば児にとって有益な可能性があると考えます。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	母体ステロイド投与は出生直前でほとんど児には到達しないという状況になっていたとしても母児共にデメリットが少ないため投与すべきと思われる。
高見 剛	9	
山口解冬	9	24 時間以内でも有効性が示されている。
中田裕生	9	分娩直前投与では意味はないかもしれないが、24 時間以内の出産の可能性が高くても、そうでない可能性があるなら投与したほうがよい
釜本智之	9	出産の時間は正確には予想されないもので、投与する時間的余裕があれば投与すべきである。
佐藤美保	9	
諫山哲哉	9	

渡辺達也	9	デメリットがない以上ステロイド投与は必要と考えます。
當間紀子	8	
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
石川 薫	8	効果発現する 24 時間を得るための Tocolysis の加療が疎かにならないか？
佐々木禎仁	8	
廣間武彦	8	
宗像 俊	8	数時間で娩出してしまわなければ推奨されると思われる。
大城 誠	8	24 時間以内に分娩となるかどうかは正確な予測ができないので、仮推奨1を順守するならば投与せざるをえない。新生児科医としては大いに賛同しますが、母体にとってのメリットはないわけですから、産科医にとってはどうなのでしょう。
大木康史	8	
羽山陽介	8	母体ステロイド投与の効果が最も期待される 48 時間前後経過まで妊娠期間が延長できない可能性があっても、母体ステロイド投与を行えば、出生してくるベビーにメリットがあることを強くアピールしてもよいかもかもしれません。
垣内五月	8	科学的根拠もあり、またステロイド投与後 24 時間以上妊娠を延長できるケースもあると考えられる。
下風朋章	8	分娩方式によらず、出生までの正確な時間の推定(帝王切開の決定、自然分娩なら一層)は困難なので、可能な限りに投与されることが望まれると思います。ただし、推奨として、「数時間以降で 24 時間以内に出生が予想される」の方が具体的と思います。
村澤祐一	7	「死亡リスク」の現象に対しての投与は奨められる。
盆野元紀	7	
木原裕貴	7	大まかには問題ないが、妊娠週数についての記載がない。良いのでしょうか？
宇都宮剛	7	
久保隆彦	6	
樺山知佳	6	死亡率を下げたというところでは投与の価値はあると考えられるが、RDS、IVH の発症に優位差はなく、死亡率低下のはっきりとした原因が不明である。48時間以内であればより奨められるかもしれないが、そもそも分娩が24時間以上になるかという判定は難しいところがあり、産科ガイドラインのように1週間以内に分娩の可能性があるとくっておくのが妥当かと考えられる。
川戸 仁	5	この推奨文だとかなり対象が広い気がする。もう少し分かりやすい方がよい。
森崎菜穂	5	参考文献(Roberts)のように、“ここ 2-3 日での出産が予想され、結果的に 24 時間以内に出生する”と”24 時間以内に出生する(またはさせる必要がある)”というは異なると思います。後者の意味であれば、仮推奨には賛成できません。また”24 時間以内に出生する”と考えられる状況には、頸管無力症・切迫・重症感染・母体適応がありますが、これらは分けて扱った方がよいのではと思います。仮推奨5で述べるように重症 PIH でステロイドによる母体の血圧変動が懸念される状態、また母親の重症感染症を認められておりステロイドによる感染の悪化が懸念される状態では(実際母親が結核を発症してお

		リステロイドで悪化したケースあり)推奨できないことも多いと思います。しかし26週未満、とくに24週未満の児においては、24時間以内でも出生前ステロイドで循環動態の安定化は図れると臨床的に感じるのなるべく推奨したいです。
白井憲司	5	仮推奨 1 との区別がよくわかりませんでした。「24 時間以内」だけ別の仮推奨にする必要はないのでは？仮推奨 1 と併せて「24 時間以内も含め 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。」ではどうでしょうか。
南宏次郎	4	推奨2と同様、『切迫早産』という文言はいらぬのでは。また、前期破水、陣痛発来、子宮口全開大の状態での母体搬送や、早剥の母体搬送など、数時間(場合によっては 1 時間以内)で児娩出が予想される場合も多々ある。そのような場合でもステロイドを打つべきか？ステロイド投与後 24 時間以内の出産でも効果があるであろうが、もう少しやわらかな言い回しにすべきでは。

#### [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)。



中央値: 8

パネリスト	賛成度	コメント
須藤美咲	9	胎児・新生児死亡の減少や早産児の出生後の合併症のリスクを減少させるのであれば賛成。ただちに分娩の進行が予想される場合にもステロイドの効果はあると考えられているのであれば、勧められると思う。
及川朋子	9	
大槻克文	9	
林 和俊	9	

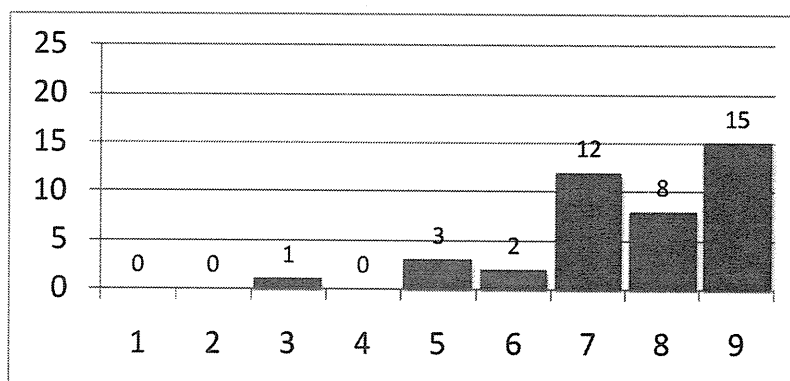


佐藤 尚	9	
宗像 俊	9	
北野裕之	9	基本的に賛成ですが、妊娠 32 週までが適当かはわかりません。
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	胎児・新生児への有効性があり、母体への悪影響には有意差がない。
中田裕生	9	仮推奨 1 が 34 週までだったら、仮推奨 4 が 32 週までとする根拠は必要でしょうか？
森崎菜穂	9	
佐藤美保	9	
諫山哲哉	9	
渡辺達也	9	デメリットがない以上ステロイド投与は必要と考えます。
當間紀子	8	
河田宏美	8	
岡崎弘美	8	
久保隆彦	8	
石川 薫	8	32 週未満では？
佐々木禎仁	8	
廣間武彦	8	
大城 誠	8	新生児科医としては大いに賛同しますが、母体にとってのメリットはないわけですから、産科医にとってはどうなのでしょう。
神田 洋	8	妊娠 32 週までを妊娠 34 週までにしてはだめなのか？
盆野元紀	8	
宇都宮剛	8	
垣内五月	8	
下風朋章	8	破水例では、＜破水すればストレスがあり必要ない＞という考えと＜感染症が心配＞ということで、躊躇されることがしばしばと思います。今回の推奨は貴重と思われませんが、明らかな感染があれば、投与できないことを考慮しました。
村澤祐一	7	「胎児・新生児への治療」として。
斎藤慎子	7	Roberts (2006) の研究では、破水症例に対するステロイド投与によって、胎児・新生児死亡、RDS、IVH、CLD、NEC の有意な減少を認めており、この文献で言えば、出生前ステロイド投与は奨められると考える。しかし、記述の内容については「破水があっても」というよりも、上記のようなメリットのため奨められるとしたほうがわかりやすいと考える。
南宏次郎	7	32 週までとした根拠がわからなかった。34 週でもよいのではないか。
大木康史	7	破水があっても分娩に至らず比較的長期経過する例も散見されます。この点で、32 週までを付ける必要があるかに疑問を感じます。

木原裕貴	7	32週までという記載は紛らわしいので未満、または以下という記載が良いと思う。
羽山陽介	7	賛成できます。母体感染症への不安感をなくすコメントもあればよいかもしれません。「(妊娠 32 週まで)」という表現より、「妊娠 32 週以下であれば、」と限定し明確にすることは危険でしょうか。
川戸 仁	7	“妊娠 32 週まで”という記載がどこからなのか不明瞭
宮田昌史	6	週数を 32 週までに絞ったほうがよいのかどうか迷いました。
樺山知佳	6	なぜ32週までなのか根拠がわからない。重ねて、「まで」という表記が未満か以下なのかあいまいである。子宮内感染があれば投与せず termination だし、表現が足りない部分がある。
小澤未緒	5	科学的根拠があり、推奨自体には賛成であるが、対象基準を()とするのは推奨文として不適當ではないか。
白井憲司	5	破水があってもステロイド投与が効果的で大きな副作用がないことは理解できます。しかし、破水からの時間や流出羊水でのマイクロバブルの評価などについても言及する必要があるのでは。不必要な投与を招く恐れはないでしょうか？
釜本智之	5	母体の発熱や CRP 上昇例など明らかな感染がある例に対するステロイド投与は避けるべきではないか？
荒堀仁美	4	「母体感染を疑うときにはステロイド投与は奨められない」といったほうがよい。「妊娠 32 週まで」は文頭にあるほうがわかりやすい。
齋藤 滋	8*	ステロイドを使用しても感染のリスクは変わらないとの報告があるので使用する。

## [仮推奨 5]

妊娠高血圧症候群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。



中央値: 8

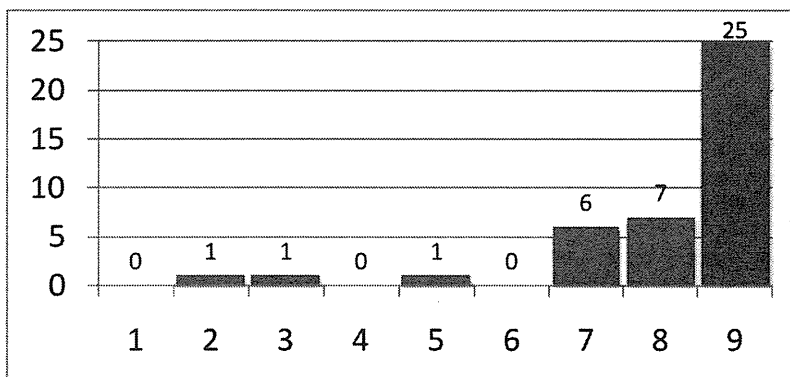
パネリスト	賛成度	コメント
小澤未緒	9	科学的根拠があり、文章も簡潔であるため賛成
須藤美咲	9	胎児・新生児死亡の減少や早産児の出生後の合併症のリスクを減少させるのであれば賛成

及川朋子	9	
石川 薫	9	
林 和俊	9	
宗像 俊	9	母体への影響が許容される状況であれば推奨される。
神田 洋	9	
木原裕貴	9	問題ないと思われる。
宮田昌史	9	
高原賢守	9	
高見 剛	9	
山口解冬	9	新生児死亡を改善させ、母体への悪影響に有意差がない。
榊山知佳	9	リンデロンがPIHに悪影響を及ぼすというエビデンスはなく、新生児死亡率を優位に下げることを見ると、1週間以内に分娩になると考えられるPIHの症例には、投与は奨められると考えられる。
佐藤美保	9	
諫山哲哉	9	
當間紀子	8	
岡崎弘美	8	
佐藤 尚	8	リンデロンの添付文書には、高血圧時には禁忌との記載があります。ほとんどは問題ないようですが、コントロール不良の重症PIHに対してはいかがでしょうか。「母体に対する安全性も考慮のうえで」というような内容の一文を入れたほうがよいのではないのでしょうか。
北野裕之	8	母体に対する慎重な経過観察がなされればステロイド投与は有効と考えます。
大木康史	8	
宇都宮剛	8	
中田裕生	8	
下風朋章	8	母体の血圧コントロールが難渋している場合には、新生児へのベネフィットと母体へのリスクを十分に検討必要があると考えました。
村澤祐一	7	「胎児・新生児への治療」として。
斎藤慎子	7	Roberts(2006)の研究では、妊娠高血圧症候群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を有意に減少させるという研究結果から、出生前ステロイド投与が奨められるという文章であれば適当と考える。しかし、記述の内容については「妊娠高血圧症候群があっても」というよりも、上記のようなメリットのため奨められるとしたほうがわかりやすいと考える。
南宏次郎	7	PIHのtermination適応は母体適応の場合もある。『切迫早産』とせず、『PIHがあり早産が予想される母体への』としてはどうか。
廣間武彦	7	母体への副反応が心配なので、母体の状況がゆるせば、のコメントがあると良いか
大城 誠	7	新生児科医としては大いに賛同しますが、母体にとってのメリットはないわけですし、血圧への影響も危惧されます。産科医にとってはどうなのでしょう。

荒堀仁美	7	重症のPIH、多胎妊娠母体など、母体肺水腫のハイリスク対象者に対して注意が必要と考えられる。
盆野元紀	7	
羽山陽介	7	母体の有害事象への不安感をなくすコメントがあっても良いのではないのでしょうか。
森崎菜穂	7	該当論文を探しだせませんでした。高血圧症候群の種類(腎症メインか血圧上昇がメインか)とその重症度で変化すると思います。腎症がメインである場合、血圧が高すぎずあと数日での急激な悪化が懸念されなければ賛成です。
白井憲司	7	基本的には賛成ですが、母体への影響などは考慮する必要はないのでしょうか？(専門外なのですみません)
垣内五月	7	母体の高血圧への影響への懸念を持つ。
渡辺達也	7	妊娠高血圧症候群の場合は、分娩がさけない場合を強調したほうがよいと考えます
大槻克文	6	
川戸 仁	6	妊娠高血圧症候群の切迫早産へのステロイド投与となると現在以上にステロイド投与する例が増えると思われる。基準があいまいになりそう。もう少し(妊娠週数など)制限など入れてもよいのではないかと
河田宏美	5	母体の血圧上昇には影響はないですか？なければ、⑧です
佐々木禎仁	5	妊娠高血圧症候群症例へのステロイド投与の報告は少ないのではないだろうか、症例によって使用の有無を決めるべきでしょうか
釜本智之	5	血圧上昇の副作用が懸念される。
久保隆彦	3	

### [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。



中央値:9

パネリスト	賛成度	コメント
及川朋子	9	