

## 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

### 1. 母体ステロイド投与とプラセボ(または無治療)との比較<sup>(1)</sup>

Robertsらは切迫早産の母体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])、出生体重にも有意差を認めなかった。

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])。

母体への影響としては、死亡率や絨毛膜羊膜炎、産褥期敗血症の発症に有意差は認められなかったが、耐糖能異常はリスク比 2.71、95%信頼区間[1.14, 6.46]と有意差が認められた。

### 2. 在胎 22-25 週に対する母体ステロイド投与<sup>(2)-(5)</sup>

Robertsらのシステマティック・レビュー<sup>(1)</sup>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母体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<sup>(2)</sup>によれば、母体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%信頼区間 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<sup>(3)</sup>では、母体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<sup>(4)</sup>では、在胎期間が24-29週と32週の児では母体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<sup>(5)</sup>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 週における母体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。

### 3. 母体ステロイド投与から分娩までの時間に関する検討<sup>(1)</sup>

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])の減少を認めたと、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。

### 4. 破水症例に対するステロイド投与<sup>(1)</sup>

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、ステロイドを投与した群と投与しなかった群の両群間で母体死亡、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。

### 5. 妊娠高血圧症候群の母体に対するステロイド投与<sup>(1)</sup>

妊娠高血圧症候群合併母体に対するステロイド投与は、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])、産褥期の敗血症(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

母体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。母体への影響としては、死亡率や絨毛膜羊膜炎、産褥期敗血症の発症に有意差は認められなかったが、耐糖能異常を有意に増加させる。

在胎 24 週未満の児に対しての母体ステロイド投与は 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 週であっても母体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。

母体ステロイド投与後 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母体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母体ステロイド投与は、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

母体ステロイド投与は、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ステロイド投与が奨められる。母体への影響としては、耐糖能異常のリスクが有意に増えるため、留意が必要と考えられる。

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、母体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、母体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、母体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、母体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

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.
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母体ステロイドの種類、投与量、および投与方法は何か？

推奨

[推奨 6]

母体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】

[推奨 7]

母体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

#### 1.ステロイドの種類<sup>(1)</sup>

Brownfoot らは母体ステロイドの種類、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を比較した研究は 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])、昇圧薬の使用(リスク比 0.44、95%信頼区間[0.17, 1.11])には有意差を認めなかった。

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。

#### 2.ステロイドの投与量、投与間隔、投与経路<sup>(1)</sup>

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。

### 3.母体ステロイド投与後 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<sup>(2)-(5)</sup>

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<sup>(2)</sup>。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<sup>(3)</sup>。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、在胎期間などは母体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<sup>(2)(4)</sup>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<sup>(4)</sup>。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の問題が出てくる率が高かった(母体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<sup>(5)</sup>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(母体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])。

### 4.母体ステロイド投与後 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<sup>(6)(7)</sup>

Peltoniemi らは母体ステロイド投与後 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<sup>(6)(7)</sup>。

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])、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いい傾向にあり、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。

母体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見いだせなかった。また、投与量、投与方法、投与回数についても明らかなエビデンスは見いだせなかった。

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現段階では奨められる。

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、現時点では母体ステロイドは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: 脳室内出血(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: 呼吸窮迫症候群(respiratory distress syndrome)  
ROP: 未熟兒網膜症(retinopathy of prematurity)  
WMD: 加重平均差(weighted mean difference)

#### 参考文献

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.
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.
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.