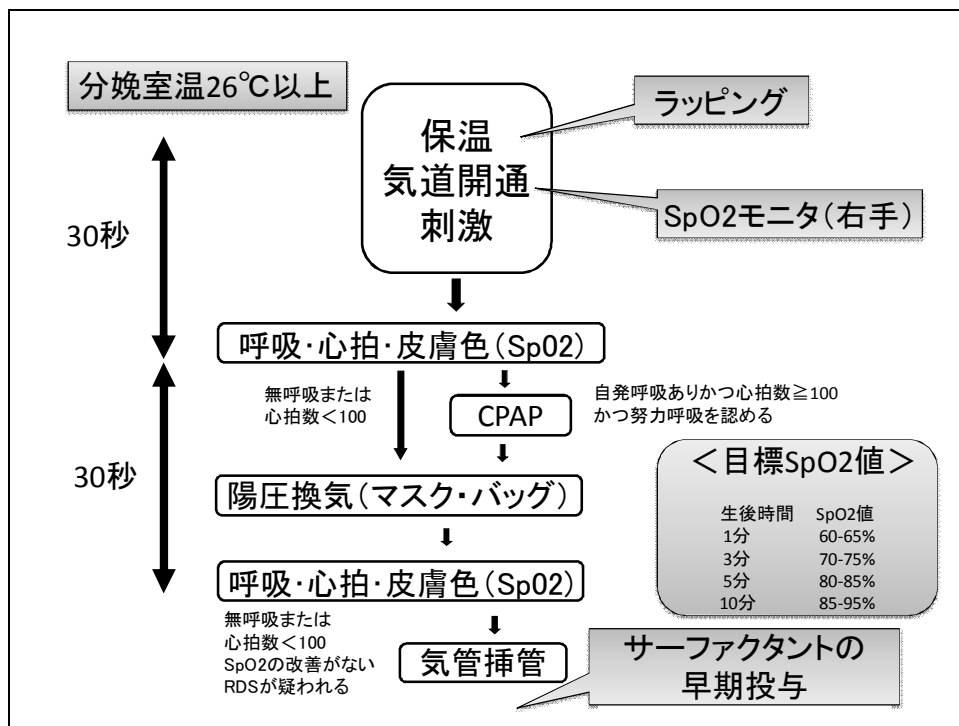


2. 新生児蘇生

<早産児の新生児蘇生の診療フローチャート>



2.1) 保温

Clinical question.3

蘇生を受ける早産児に対し、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

[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、ラジエ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】

[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は不十分であった。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換算平均で 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])。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 $36.5 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ 対 $35.6 \pm 1.3^{\circ}\text{C}$ 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($36.6 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$ vs. $36.4 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$, $p = .4$)。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。

Knobel 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 名に分け、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、有意に介入群で高かった。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 名:Cool 群 30 名)、対照群(Warm 群 18 名:Cool 群 29 名)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(介入群 平均 37.1°C 、対照群 平均 36.3°C $p < 0.01$)。NICU 入院時の体温が全例 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(38.3°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 $26-28^{\circ}\text{C}$ 、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 $26-28^{\circ}\text{C}$ 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、室温を 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 $26-28^{\circ}\text{C}$ 以上に保つこと単独と比べ、室温を $26-28^{\circ}\text{C}$ 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 birthweight 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 RS, 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, Williams J. Increasing ambient operating theatre temperature and wrapping in polyethylene improves admission temperature in premature infants. *J Paediatr Child Health*. 2008; 44: 325-31.
 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. *Pediatrics*. 2010; 126: e1400-13.

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

[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】

[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】

[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、酸素濃度を調節することが奨められる。 【推奨グレード C】

[推奨 13]

パルスオキシメータのプロープ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が広められてきた。しかしながら近年高濃度酸素により低酸素状態の組織の細胞、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

1. 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い。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0.53, 95%信頼区間[0.35, 0.80])。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1807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1807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い。

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)、SpO₂ 95%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。

2. 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(5.9 (13.6-21.9) ml/100g/min vs 12.3 (10.7-13.8)ml/100g/min)。また生後2時間の左室拍出量(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。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(47.4%)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%への到達時間(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、脳室周囲白質軟化症、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low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。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、炎症性マーカーは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、蘇生後の酸素投与、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 名を対象に、右手首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。

3.パルスオキシメータの装着部位について

Toth ら⁽¹⁰⁾は、経膣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 名(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 名を対象とし、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、右手首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常な早産児、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、蘇生後の酸素投与、BPD の罹患率を有意に減少させる。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て、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 Sp O₂ 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、投与酸素濃度を調節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 meta-analysis. Resuscitation. 2007; 72: 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 Fetal Neonatal Ed. 1995; 73: F81-6.
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. *Pediatrics*. 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. *Pediatrics*. 2009; 124: e439-49.
 7. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, Davis PG, Morley CJ. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010; 125: e1340-7.
 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; 126: e1400-13.
 9. Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guideline for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation*. 2010; 81: 1389-99.
 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 PB, Ezquer A, Aguirre A, Esteban ML, Perez C, Fernandez Jonusas S, Fustiñana C. Pre-ductal and post-ductal O2 saturation in healthy term neonates after birth. *J Pediatr*. 2007; 150: 418-21.

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

[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】

[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】

投与対象は、予防的投与も含めて、各施設ごとに呼吸窮迫症候群の診断方法(患児の臨床所見、マイクロバブルテスト、X 線など)や管理方法などを考慮して、検討することが推奨される。

【推奨グレード C】

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

1. 予防的投与 対 選択的投与⁽¹⁾

Soll らによるシステマティック・レビューでは、8 編の RCT を採用して検討した。予防的投与群は

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、予防的投与で少ない傾向があった。

このレビューは、選択的投与の群で、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、予防的投与が生後 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。

2. 早期投与(生後 2 時間以内)対 後期投与(生後 2 時間以降)⁽³⁾⁽⁴⁾

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、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, Jung AL, King K, Mueller D. 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; 92: 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, 千田勝一, 藤原哲郎, 小西峯生, 小川雄之亮, 奥山和男, 竹内豊, 中村肇, 藤村正哲, 赤松洋, 船戸正久, 池ノ上克. 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. 2002; 106: 1251-60.
5. Chida S. A stable microbubble test for antenatal and early neonatal diagnosis of surfactant deficiency. In: Robertson B, Taeusch HW, editors. Surfactant therapy for lung disease. New York; Marcel Dekker; 1995. p. 107-20.