

# 第4章

## 新生児の蘇生

### NCPR : Neonatal Cardiopulmonary Resuscitation

#### 作業部会員 (五十音順)

荒堀 仁美	大阪大学大学院医学系研究科小児科
石川 源	宮城県立こども病院産科
茨 聡	鹿児島市立病院総合周産期母子医療センター新生児内科
榎本紀美子	神奈川県立こども医療センター産婦人科
奥田 美加	独立行政法人国立病院機構横浜医療センター産婦人科
亀井 良政	埼玉医科大学病院産婦人科
草川 功	聖路加国際病院小児科
久保 実	石川県立総合看護専門学校小児内科
嶋岡 鋼	国際医療福祉大学塩谷病院小児科
田丸 俊輔	埼玉医科大学病院産婦人科
正岡 直樹	東京女子医科大学八千代医療センター産婦人科
和田 雅樹	東京女子医科大学病院母子総合医療センター新生児医学科

#### 共同座長 (五十音順)

杉浦 崇浩	豊橋市民病院小児科
田村 正徳	埼玉医科大学総合医療センター小児科

#### 担当編集委員 (五十音順)

諫山 哲哉	国立成育医療研究センター新生児科
細野 茂春	自治医科大学附属さいたま医療センター周産期科新生児部門

## 1 はじめに

## 1 背景

子宮内生活から生後の子宮外生活を確立するには、胎盤でのガス交換から肺でのガス交換へ移行しなければならない。このためには、いくつかの重要な生理的変化が迅速に生じる必要がある<sup>1</sup>。呼吸開始によって肺血管抵抗の大幅な減少が生じ肺血流が増加し、また、臍帯が結紮され冠動脈や脳灌流に不可欠な左心室血液充満と心拍出が維持される<sup>2</sup>。血管抵抗の低い胎盤循環から児が分離されると全身の血管抵抗上昇と血圧上昇が見られ、動脈管を介した右左シャント量が減少する。

正期産児の約85%は、出生後10~30秒以内に呼吸を開始する<sup>3</sup>。10%が刺激と乾燥に反応して呼吸を開始する<sup>4</sup>。正期産児の約5%が気管挿管を含む陽圧換気(PPV)で自発呼吸が出現する。2%が挿管、0.1%が胸骨圧迫、0.05%が人工呼吸と胸骨圧迫とともにアドレナリン投与を必要とする<sup>5-8</sup>。自発呼吸が出現しない児に対して適切な時期に適切な介入を行うことで、児の低酸素・虚血の進行を防ぐことによって、全世界的に見れば毎年何百万人も新生児の命を救うことができる。

呼吸や啼泣があり、筋緊張がよく、十分な心拍を認める新生児は、臍帯結紮後、低体温症を防ぐために、皮膚乾燥と保温を行う。これらの処置は母親胸部上に新生児を寝かせて母親と皮膚を密着させて行うこともできるので、必ずしも母親と離れた蘇生台上で処置を行わなければならないということではない。母親の胸部上で処置を行う場合でも、努力呼吸、無呼吸、持続性チアノーゼが起こる可能性があるため、新生児の臨床評価を適宜行わなければならない。皮膚乾燥による刺激や保温処置を行っても有効な自発呼吸が確立できない新生児が5%前後存在する。その場合、ただちにフェイスマスクを用いた効果的な換気を行わなければならない。フェイスマスクを用いた換気はほとんどの場合で有効である。人工呼吸の効果が無い場合は、マスクの漏れがないか確認し、気道開通の体位をとり、適切な換気圧が使用されていることを確認しバッグ・マスク換気〔注：成人領域では自

己膨張式バッグを使用したマスク換気は bag valve mask ventilation と呼び BVM と略し流量膨張式バッグと厳密に分けているが、新生児領域では、自己膨張式バッグ、流量膨張式バッグ、Tピース蘇生器を使用したマスク換気を総称してバッグ・マスク換気(BMV: bag mask ventilation)と表記する〕を継続する。それらの処置後でも有効な換気が得られない場合、代替エアウェイ(気管チューブまたは声門上気道エアウェイ)を検討する。換気の最適化は、胎外生活への移行を成功させるための最も重要なステップである。適切な換気にもかかわらず、60/分未満の心拍の持続または無脈の場合は酸素を使用した人工呼吸に加えて胸骨圧迫が必要となる。それでも心拍が60/分未満であればアドレナリン投与や循環血液量増大のための輸液投与といった医療行為が必要になる。

## 2 エビデンス評価のプロセス

日本蘇生協議会(JRC)ガイドライン新生児の蘇生は国際蘇生連絡委員会(ILCOR)が発表する International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiovascular Care (ECC) Science With Treatment Recommendations (CoSTR) に基づいて、わが国の周産期医療の実情を加味して作成されている。新生児の蘇生の章は ILCPR Neonatal Life Support (NLS) タスクフォース(TF)2名を含む日本周産期・新生児医学会の新生児蘇生法委員会委員によって原案が作成された。

CoSTR2020<sup>9</sup>は新生児蘇生のために ILCOR が刊行している出版物の第4弾である。この2020年の新生児蘇生の CoSTR には、過去12か月以内に実施されたシステマティックレビュー(SysRev)で取り上げられた新しいトピックが含まれている。また、追加のエビデンス評価に基づいて2010~2019年に発表された新生児蘇生のための推奨と治療の更新も行われている<sup>10</sup>。この2020年 CoSTR 作成にあたって SysRev, スコーピングレビュー(ScopRev), エビデンスアップデート(EvUp)のいずれかのエビデンス評価法を用いた。どのエビデンス評価法を実施するかは、タスクフォースの同意と EvUp の場合は ILCOR メンバーの推奨によって決定された。CoSTR2020 では7件の Sys-

Rev, 4件のScopRevと11件のEvUpが行われた。

NLSのCoSTR2020草案は、2019年1月15日～2020年2月20日の間、パブリックコメント用にILCORのホームページ上(www.ilcor.org)で公開され、最後に公開されたNLSのCoSTRについては3月4日までコメントを受け付けた。NLSのCoSTR草案に関して合計45,032回閲覧され、279件のコメントが投稿された。CoSTR草案に対してオンラインで投稿されたコメントを検討した結果、ILCOR TFとILCOR加盟協議会によって承認されたCoSTR原文にはPICOS, Consensus on Science, Treatment Recommendation, Justification and Evidence-to-Decision Framework Highlightsと補遺にEvidence to Decision (EtD) Tableが掲載されている。Justification and Evidence-to-Decision Framework HighlightsにはEvidence to Decision (EtD)のポイントが含まれている。JRC蘇生ガイドラインオンライン版ではSysRevが行われた7つのトピックに関して掲載し2名の専門委員の評価と2021年3月末までパブリックコメントを求めた結果5件のパブリックコメントが寄せられた。本ガイドラインではSysRevで評価された7件の臨床問題に関して寄せられたパブリックコメント内容を検討し、さらにCoSTR2020でScopRevとEvUpで評価検討された臨床問題も加え22の臨床問題全てを掲載し、評価法に応じてPICOST, 推奨と提案, エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス, 患者にとっての価値とJRCの見解, 今後の課題, を示している。

### 3 トピックの作成

CoSTR2015<sup>1, 11, 12</sup>の発表後、NLS TF(うち2名はJRCから参加)はNLS Content Experts(新生児蘇生の研究, 教育, および実施に関する専門知識を持つ17か国の新生児医療および看護の専門家約50名)を編成し、過去に作成した新生児蘇生に関する臨床問題のリストを再検討し、3つのカテゴリーに分類した。廃止可能なもの、妥当性はあるがPICOSTの設問によりよく対応するために追加の臨床研究が必要なもの、近い将来にSysRevを実施することを正当化するのに十分な証拠があるもの、であった。さらに、新しい臨床問題が提案され分類された。この臨床問題リストは2017年6月にパブリックコメントを求めるために公開され、その結果、いくつかの修正がなされた。継続的なエビデンス評価の新しいILCORのプロセスを使用して、ILCORのリソースが利用可能になった時点で、アクティブな設問はSysRevとしての優先順位付けが行われた。その他のトピックは、前述のとおり、ScopRevまたはEvUpの実施が予定された。TFは、少なくとも月1回Web会議を行い、年1回は対面で会議を開催した。それに加え

て、TFは半年に一度、より大規模なコンテンツ専門家グループと会議を持ち、エビデンスを発表して治療の推奨を議論した。TFとコンテンツ専門家グループは、公表されている文献を検索特定してレビューし、この原稿に含まれているトピックをさらにレビューするための合意を得た。

## 2

## 2020年版 NCPR アルゴリズム

(図1)

JRC蘇生ガイドライン2020(以下2020年版)のNCPRアルゴリズムは、CoSTR推奨に従ってJRC新生児作業部会で原案を作成しJRC編集会議において検討した結果、JRC蘇生ガイドライン2015(以下2015年版)から本質的な変更は行わなかった。新生児蘇生で最も重要なのは人工呼吸・胸骨圧迫に進む救命の流れである。遅延なき有効な人工呼吸が実践できる個人の技術に加え、チームパフォーマンスが重要であるためブリーフィングの重要性を明示した。小児科医が立ち会える体制では、有効な人工呼吸・胸骨圧迫で改善しない場合はアドレナリン投与を可能な限り早期に投与する。安定化の流れでは努力呼吸またはチアノーゼがある場合、病態に合わせ、経過観察または治療〔CPAP(Continuous Positive Airway Pressure: 持続的気道陽圧), 酸素投与〕を選択し、その後の評価を行う。

2015年版までのNCPRアルゴリズムでは、蘇生の初期処置後の評価で左に分岐する救命の流れと右に分岐する安定化の流れが対称性に配置されていた。新生児蘇生の本流は、自発呼吸がないか心拍が100/分未満の際、有効な人工呼吸を行う救命の流れであるため、出生以降の救命の流れでは、評価と介入を直線的に配置した。

### 1 NCPR アルゴリズム 2020 の主な改正点

1. 出生前のステップとしてブリーフィングの表記の追加  
ブリーフィングと蘇生後のデブリーフィングの効果についてScopRevが実施され、ブリーフィングまたはデブリーフィングが見およびスタッフの短期的な臨床成績およびパフォーマンスのアウトカムを改善する可能性がある」と結論付けられた。また、SARS-CoV-2(severe acute respiratory syndrome-corona virus 2)感染流行下で従来の血液などの体液を介しての感染予防や蘇生物品の確認に加え、飛沫感染予防やそのための装備の準備を含めたブリーフィングが重要なことからアルゴリズムに出生とともに加えた。

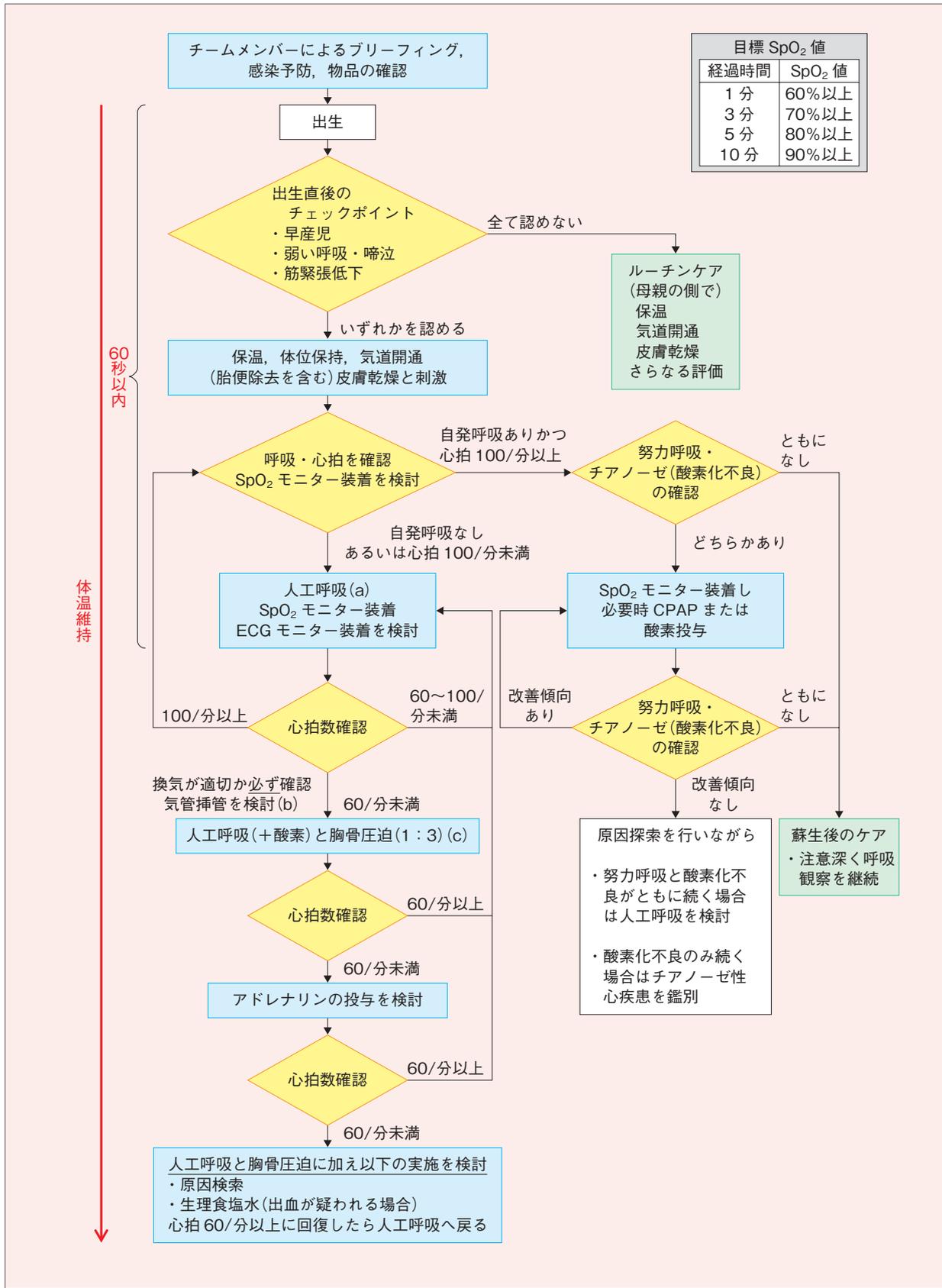


図1 2020年版 NCPA アルゴリズム

- (a) 心拍または SpO<sub>2</sub> 値の改善がなければ酸素を追加・増加する。
- (b) 適切に換気できていない場合は、すぐに胸骨圧迫に進まず、まずは有効な換気の確保に努める。
- (c) 人工呼吸と胸骨圧迫：1分間では人工呼吸30回と胸骨圧迫90回となる。

## 2. 人工呼吸に引き続き胸骨圧迫時の酸素投与の表記の追加

効果的な人工呼吸を30秒間行った後の評価で心拍が60/分未満であれば人工呼吸に加えて胸骨圧迫を開始するとともに酸素投与を開始する必要がある。講習会でのシナリオ実習で受講者の行動で胸骨圧迫開始時の酸素投与は抜け落ちることが多いので、今回の改訂でアルゴリズムに記載した。

## 3. 薬物投与の中でアドレナリンの投与優先から独立した表記

アドレナリン投与に関して SysRev が行われた。アドレナリン投与経路は、静脈内投与が推奨され、気管内投与によってその後のアドレナリン投与のための静脈路を確保する試みを遅らせるべきではない。心拍が60/分未満が続く場合は同一経路すなわち気管内投与後再度気管内投与する場合または静脈内投与後再度静脈内投与する場合は3~5分間隔で投与する。一方、気管内投与後も心拍が60/分未満であれば初回の気管内投与との間隔にかかわらず静脈内投与が可能となった時点で再投与する。一方、容量負荷に関しては EvUp が行われ、蘇生に反応しない、すなわち人工呼吸、胸骨圧迫、アドレナリン投与にもかかわらず状態改善のない出血のある新生児に対して晶質液または赤血球濃厚液による早期の容量補充が適応となるが、出血を伴わない新生児に対して循環血液增量薬の補充をルーチンに行うことを支持するエビデンスはないことから、薬物投与において循環血液增量薬の投与はアドレナリン投与より優先して行うものではないので、今回の改訂ではアドレナリンを独立させた。

## 4. 努力呼吸またはチアノーゼの「ともにあり」から「どちらかあり」で安定化の流れに進むに変更

2015年版までは努力呼吸とチアノーゼの確認を行い「ともにあり」で SpO<sub>2</sub> モニターを装着して CPAP または酸素投与を開始するとし、いずれかがあった場合は蘇生後のケアに進み、努力呼吸があった場合は原因検索と CPAP の検討、チアノーゼのみが続く場合はチアノーゼ性心疾患を鑑別するとしていた。CoSTR2020 で努力呼吸またはチアノーゼで介入に進むため 2020 年版でも努力呼吸またはチアノーゼを認めた場合は「SpO<sub>2</sub> モニターを装着し必要時 CPAP または酸素投与」とした。

## 5. 安定化の流れでは「SpO<sub>2</sub> モニターを装着し必要時 CPAP または酸素投与」に変更

安定化の流れは自発呼吸と心拍 100/分以上であることが大前提で、この状態では各臓器はただちに低酸素・虚血性障害をきたすものではない。そのため「SpO<sub>2</sub> モニターを装着し必要時 CPAP または酸素投与を検討」

に変更した。蘇生の初期処置後、自発呼吸が出現した児や十分啼泣している児でも、チアノーゼが持続または酸素化不良の場合があるので、努力呼吸は認めずチアノーゼのみがある児に対してただちに酸素投与を行うわけではない。

## 6. チアノーゼの後に「(酸素化不良)」を追加

チアノーゼは毛細血管中の還元型ヘモグロビン (Hb) が 5 g/dL 以上となると出現する病態である。一方、酸素飽和度は動脈血中に含まれる Hb の何%に酸素が結合しているかを表したものである。Hb 濃度によりチアノーゼが表れる動脈血酸素飽和度は変化する。すなわち全身性チアノーゼと酸素化不良は同義ではない。酸素化不良は NCPR アルゴリズム図に記載された基準値を下まわる場合と定義する。したがって SpO<sub>2</sub> モニター装着前または表示されていない状況下では皮膚色すなわちチアノーゼの有無で判断するが、安定した SpO<sub>2</sub> 値が表示されれば SpO<sub>2</sub> 値で酸素化不良を判断する。

## 7. CPAP またはフリーフロー酸素投与を開始したあと新たな評価基準として「改善傾向あり」を追加

2015年版では、努力呼吸とチアノーゼを認めた児には SpO<sub>2</sub> モニター装着後ただちに CPAP または酸素投与が開始され、開始後 30 秒後の評価で努力呼吸とチアノーゼをともに認めた場合は人工呼吸のステップに進んでいた。臨床現場では改善傾向を認めた場合は CPAP または酸素投与を継続することが現実的であり、さらに同一の治療を継続して再度、努力呼吸とチアノーゼ（酸素化不良）の評価を行うとした。改善傾向が認められない場合は「原因検索を行いながら対応を検討」に進むフローに変更した。

## 8. 介入後の評価で努力呼吸とチアノーゼ(酸素化不良)で「改善傾向なし」の場合は「原因検索を行いながら対応を検討」に変更

2015年版では努力呼吸とチアノーゼ（酸素化不良）がともに改善しない場合は人工呼吸を開始することとしていたが、今回は努力呼吸またはチアノーゼ（酸素化不良）のいずれかに変更したため、チアノーゼ性心疾患を早期に鑑別する必要があることから、一律に人工呼吸に進まず「原因検索を行いながら対応を検討」に変更した。

## 9. 蘇生後のケアは「注意深く呼吸観察を継続」のみに変更

安定化の流れでは努力呼吸またはチアノーゼ（酸素化不良）のいずれかが認められた場合、最終的に改善傾向なければ鑑別診断に進み、努力呼吸と酸素化不良がとも

に続く場合は人工呼吸を検討，酸素化不良のみが続く場合は先天性心疾患を鑑別するフローに変更した。一方，蘇生後のケアに進む場合は努力呼吸およびチアノーゼ（酸素化不良）ともに認めない場合である。しかし出生後早期は胎内生活から胎外生活への移行期であるため「注意深く呼吸観察を継続」のみを残した。努力呼吸のみが続く場合のフローは示していないがここでの努力呼吸は鼻翼呼吸，呻吟，陥没呼吸と多呼吸からなる徴候で症状ごとに病態，原因疾患が異なるためそれに合わせた治療法が選択されるため蘇生の枠から外れ一般的には従来の治療を継続したまま鑑別診断へ進む。

### 3 新生児蘇生の流れ

出生直後の新生児で蘇生が必要かどうかの判断は，①早産児，②弱い呼吸・弱い啼泣，③筋緊張の低下，の3項目で行う。それら全てを認めない児に対しては母のそばでルーチンケアを行う。ルーチンケアでは，保温，気道開通，皮膚の乾燥を行い，その後，さらに児の評価を行う。

一方，3項目のうち1つでも当てはまる場合は蘇生のステップに入る。

#### 1 ルーチンケア

正期産児で，しっかり呼吸するか泣いていて，筋緊張がよい新生児は，皮膚の羊水を拭き取って皮膚乾燥をし，保温に努めるべきである。これらの処置は母親の胸部上またはラジアントウォーマーを使用して母親のそばで実施することが望ましい。

#### 2 蘇生と安定化のステップ

蘇生の必要な児は，順番に以下の処置が必要かどうかを評価する。

- (1) 蘇生の初期処置（皮膚の羊水を拭き取り，保温し，気道確保の体位をとり，必要であれば気道吸引を行い，呼吸を誘発するように皮膚刺激をする）
- (2) 人工呼吸
- (3) 胸骨圧迫
- (4) 薬物投与または容量負荷
- (5) 呼吸補助（空気を用いたCPAPかフリーフロー酸素投与）

次のステップに進むかどうかは，呼吸と心拍，または心拍のみを評価して決定する。次の各々のステップでその処置の実施に概ね30秒を割り当ててステップが有効に行われていることを前提として完了し，次のステップ

に進む。

#### (1) 蘇生の初期処置とその評価

まず，蘇生が必要と判断した場合は初期処置に進む。皮膚の羊水を拭き取り，保温し，気道確保の体位をとらせ，呼吸誘発のために皮膚刺激をする。必要であれば気道を吸引する。胎便性羊水混濁があつて活気のない児においても，ルーチンに気管内吸引をする必要はない。蘇生の初期処置終了後，概ね生後30秒後に，その効果を心拍と呼吸で評価する。心拍の確認は聴診で行う。また，呼吸補助が必要と予見される児では心拍と酸素化の評価のためにパルスオキシメータの装着を考慮する。自発呼吸があり，かつ心拍が100/分以上の場合は，努力呼吸と中心性チアノーゼの有無を評価する。特に人工呼吸を受ける児に対し，より早く正確な心拍の測定を目的に，必要に応じECGモニターの装着を検討する。

#### (2) 人工呼吸

初期処置後の評価で自発呼吸がないか心拍が100/分未満の場合は，人工呼吸を開始した上でパルスオキシメータを装着する。また，より早く正確な心拍の測定を目的に，必要に応じてECGモニターの装着を検討する。喘ぎ呼吸は無呼吸と同様に扱う。人工呼吸の回数は40～60回/分とする。正期産児や正期産に近い早産児では空気で人工呼吸を開始する。酸素投与する場合でも酸素と空気を混合し，SpO<sub>2</sub>値を指標として吸入酸素濃度を調節する。在胎32週未満の早産児ではSpO<sub>2</sub>値を指標として21～30%の酸素濃度で開始する。人工呼吸実施の際は必ず換気が適切かどうか胸の上がり等で確認する。有効な人工呼吸開始後，概ね30秒後に心拍と呼吸を評価する。心拍が100/分未満の場合には換気が適切か確認し，気管挿管の施行を検討する。

#### (3) 胸骨圧迫

有効な人工呼吸を30秒以上施行しても心拍が60/分未満の場合には胸骨圧迫と人工呼吸を連動して開始する。ただし人工呼吸の実施にあたり，適切に換気できていない場合は，胸骨圧迫にはステップを進まず，換気確保・実施を再度行う。胸骨圧迫と人工呼吸の比は3：1とし，1サイクル2秒を目安に行う。十分な人員がいる場合は，胸骨圧迫は胸郭包み込み両母指圧迫法（両母指法）が推奨され，胸骨の下1/3の部位を胸郭前後径の1/3が凹む深さまで圧迫する。薬物投与のために臍帯にカテーテルを挿入する場合は2本指圧迫法（2本指法）を考慮する。CoSTR2020でも胸骨圧迫中は酸素投与が推奨されるが必ずしも高濃度酸素である必要はなく，酸素投与開始時の酸素濃度および酸素濃度を上昇させる場合の幅は広く許容されている。いずれの時間帯でも

SpO<sub>2</sub> 値が 95% を超える場合は酸素濃度を減量する。

#### (4) 薬物投与または容量負荷

有効な人工呼吸と胸骨圧迫にもかかわらず心拍が 60/分未満の場合には、アドレナリンの投与を検討する。ただしアドレナリンの科学的根拠は乏しく、人工呼吸と胸骨圧迫を中断してまで実施する処置ではない。人工呼吸と胸骨圧迫を優先しながらその投与を検討する。アドレナリンは 0.01~0.03 mg/kg の静脈内投与を第一選択とする。静脈路がすぐに確保できない場合は、気管挿管の上、気管内にアドレナリン 0.05~0.1 mg/kg を投与する。気管内投与後も心拍が 60/分未満で静脈路が確保された場合は、気管内投与との間隔にかかわらず静脈内投与を行う。児の失血が疑われる場合には、循環血液増量剤（生理食塩水など）10 mL/kg を 5~10 分かけて静脈内投与する。薬物投与の際にも胸骨圧迫と人工呼吸は連動して続ける。在胎 36 週以上で出生し、中等度から重度の低酸素性虚血性脳症の児では、標準的プロトコールに則った低体温療法を検討する。

#### (5) 呼吸補助（空気をを用いた CPAP かフリーフロー酸素投与）

初期処置後の評価で自発呼吸があり、かつ心拍が 100/分以上の場合は、努力呼吸と中心性チアノーゼの有無を評価する。努力呼吸かチアノーゼのいずれかを認める場合はパルスオキシメータを装着した上で、必要時、空気をを用いた CPAP かフリーフロー酸素投与を開始する。SpO<sub>2</sub> 値は生後時間に対応して、生後 1 分で 60%、生後 3 分で 70%、生後 5 分で 80%、生後 10 分で 90% を概ねの目安とする。さらに概ね 30 秒後に心拍と呼吸を評価する。改善傾向がある場合は CPAP または酸素投与を継続して 30 秒ごとに評価を行う。改善傾向がない場合は、先天性チアノーゼ型心疾患、新生児一過性多呼吸、呼吸窮迫症候群などの原因検索をしながら適切な対応を選択する。

## 4 検討された 22 のトピック

### 1) 分娩室での呼吸サポートの必要性の予測 EvUp

#### CQ どのような周産期因子が分娩室での人工呼吸のリスクを高めるか？

- P 分娩予定の新生児
- P \* 妊娠週数に関係なく母体、周産期、または分娩のリスク因子
- O 分娩室/手術室での PPV の必要性の予測

\* prognostic factor（予後因子）

### 推奨と提案

これらの治療推奨は 2010 年から変更されない。

事前にリスク因子が同定されていない児が、区域麻酔下で帝王切開で分娩する場合、PPV を行うことができる医療従事者が立ち会うべきであるが、この状況下では新生児の挿管に熟練した医療従事者が分娩に立ち会う必要はない。

### エビデンスのまとめ

EvUp では、新しい SysRev の必要性や 2010 年の推奨<sup>13-15</sup> の変更を示唆するようなエビデンスは確認されなかった。新しい研究のほとんどが、分娩室における PPV の必要性について以前に特定された危険因子を確認したにすぎない。

EvUp の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+C+%283%29.pdf>



### JRC の見解

正期産児の区域麻酔下での帝王切開では自然分娩と比較して PPV を必要とするリスクがやや高いが、気管挿管のリスクは増加しなかった。在胎 34~36 週の早産児でのこの問題に対するエビデンスはない。リスクのない正期産児の区域麻酔下での帝王切開の立ち会いは、バッグ・マスク換気ができる医療従事者が立ち会うべきであるが必ずしも新生児の気管挿管ができる医師が立ち会う必要はない。

### 今後の課題

- 新たな視点でリスク因子を同定する必要がある。

### 2) ブリーフィングと蘇生後のデブリーフィングの効果 ScopRev

#### CQ 分娩前にブリーフィングを行い、分娩後にデブリーフィングを行うことが、実践と転帰の改善につながる可能性があるか？

- P 新生児の蘇生またはシミュレーション蘇生に関与した医療従事者
- I ブリーフィング/デブリーフィングを行うこと
- C ブリーフィング/デブリーフィングを行わない
- O 児、家族、または臨床家のアウトカム改善
- S RCT と RCT 以外（非無作為化の比較試験、分割時系列解析、前後比較研究、コホート研究）を対象とした。マネキン研究も対象としたが動物研究は除外した

Ⓙ 英語で出版された研究を2020年1月27日に調査した

### 推奨と提案

シミュレーション教育や臨床現場における学習としてブリーフィングとデブリーフィングの利用を推奨することは妥当である。

### エビデンスのまとめ

ScopRevでは、1件のRCT<sup>16</sup>と3件の介入前後比較の観察研究を対象とした<sup>17-19</sup>。1件の研究ではビデオデブリーフィング<sup>17</sup>を、1件の研究ではビデオデブリーフィングと組み合わせたチェックリストの使用<sup>19</sup>を、1件の研究ではチェックリストとチームのプレブリーフィング/デブリーフィングを組み合わせたチェックリストの使用<sup>18</sup>について検討した。1件のRCTでは、標準的なシミュレーションのデブリーフィングと比較して、ラピッドサイクルの意図的な練習が有益であるかどうかを決定した<sup>16</sup>。

ScopRevの詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+B+%283%29.pdf>



### JRCの見解

蘇生におけるブリーフィングとデブリーフィングは、以前にNLSTF<sup>12-14</sup>およびEIT: Education Implementation, and Team TF<sup>19,20</sup>によってレビューされているが、新生児または新生児蘇生に特化した臨床的アウトカムはこれらの推奨には含まれていなかった。本ScopRevで確認されたエビデンスは、主に質の改善を目的とした研究で、介入前後の比較が行われている。ブリーフィングやデブリーフィングとブリーフィングなしまたはデブリーフィングなしを比較したRCTはなかった。さらに、多くの研究者は複数の介入の組み合わせの中の一介入として、ブリーフィングまたはデブリーフィングを研究していたが、これらの研究は、ブリーフィングまたはデブリーフィングだけのアウトカムに対する効果を分離することができなかったため、レビューには含まれていない。ブリーフィングとデブリーフィングに補助的なもの（例えば、デブリーフィングを支援するためのビデオ録画、チェックリストの使用）を含む研究が少数同定された；これらの研究では、補助的なものの使用を他の介入と比較するのではなく、ブリーフィングなしまたはデブリーフィングなしと比較している。ビデオを用いたデブリーフィングの使用がケアのプロセスと蘇生ガイドラインの遵守を改善する可能性があるという限られた

エビデンスがあるが、臨床的アウトカムへの影響を評価した研究はなかった。ブリーフィングおよびデブリーフィング中のチェックリストの使用は、チームのコミュニケーションとプロセスの改善に役立つ可能性があるが、臨床的アウトカムの変化は報告されておらず、ケアの提供に対する効果の報告には一貫性がなかった。迅速なサイクルでの意図的な実践が蘇生シミュレーションにおける短期的なパフォーマンスを改善する可能性はあるが、医療従事者のスキルに対する信頼感や保持力は改善しないという限られたエビデンスが確認された。これらの知見は、ILCOR Education, Implementation, and Teams (EIT) TFが最近完成させたSysRevと類似している。そのSysRevには、新生児の研究が含まれており、ラピッドサイクルでの意図的な練習は蘇生シミュレーションにおける短期的なパフォーマンスを向上させる可能性があるが、医療従事者のスキルに対する信頼度や保持度は向上しないという限られたエビデンスが示されている。

ブリーフィングまたはデブリーフィングが児およびスタッフの短期的な臨床成績およびパフォーマンスのアウトカムを改善する可能性がある結論づけた。ブリーフィングまたはデブリーフィングが長期的な臨床成績およびパフォーマンス成績に及ぼす影響は不明である。今回のScopRevでは、SysRevを促すのに十分なエビデンスは確認されなかった。ブリーフィングとデブリーフィングに関する過去の研究は効果的かつ安全な蘇生に必要な知識、技能、態度の修得の改善を報告しており、効果がなかったという報告はあるがブリーフィングとデブリーフィングを行ったことでネガティブな報告はない。シミュレーションや臨床現場での学習行動でブリーフィングや構造化されたデブリーフィングを行うことを推奨することは妥当である。

### 今後の課題

- どのぐらいの頻度でデブリーフィングを行うことが臨床およびパフォーマンスの結果を改善するか？
- ブリーフィングやデブリーフィングの長期的臨床およびパフォーマンスの結果に対する効果の検討。
- 効果的なデブリーフィングを行うためのツール方法は？

### 3) 保温戦略 EvUp

**CQ** ラジアントウォーマーを使用する在胎32週未満の早産児でプラスチックラップの使用とそれに加えた保温戦略と比較して入院時の低体温(36.0℃未満)を予防できるか？

Ⓜ 在胎32週未満の早産児

- ① プラスティックラップ使用に加えて、室温の上昇、温熱マットレス、または他の温熱補助具の使用
- ② プラスティックラップ使用
- ③ 新生児集中治療室 (NICU) 入院時の低体温 (36.0°C 未満)
- ④ RCT と RCT 以外 (非無作為化の比較試験、分割時系列解析、前後比較研究、コホート研究) を対象とした
- ⑤ 英語の抄録を持つ出版された研究を 2019 年 11 月 17 日に調査した

#### 推奨と提案 (JRC 蘇生ガイドライン 2015 を踏襲)

分娩室でラジアントウォーマーを使用した在胎 32 週未満の早産児について、NICU 入室時の低体温 (36.0°C 未満) を軽減するために、環境温度 23~25°C、暖かい毛布、乾燥させないでのラッピング、キャップ、保温マットレスなどの介入を組み合わせることを提案する (弱い推奨, エビデンスの確実性: 非常に低い, Grade 2D).

高体温症 (38.0°C 以上) は潜在的な関連リスクを伴うため避けることを提案する (弱い推奨, エビデンスの確実性: 非常に低い, Grade 2D).

#### エビデンスのまとめ

2015 年の CoSTR を支持する 13 件の研究 (5 件の SysRev と 8 件の RCT) が同定された<sup>1, 11, 12</sup>。2015 年の治療推奨は在胎 33 週未満で生まれた超早産児に限定されていたが、推奨は依然として妥当である。近い将来、保温戦略のトピックに関する SysRev の必要性を支持することに合意し、正期産児と早産児の効果と関連するアウトカムを別々に分析することを提案した。

EvUp の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+C+%283%29.pdf>



#### JRC の見解

ILCOR の推奨と提案では皮膚乾燥させないでラッピングするとしているが、わが国では慣習的に皮膚乾燥させた上でのラッピングを行っている施設も多い。ラッピングする前に皮膚乾燥させたほうがよいかに関するエビデンスは乏しく、この点に関しては、日本ではそれぞれの臨床現場で検討することを提案する。

#### 今後の課題

- 早産児で皮膚乾燥の有無でラッピングの効果に違いがあるか?

#### 4) 清明羊水の吸引 (ScopRev)

##### CC 清明羊水の新生児はルーチンの口腔咽頭または鼻腔咽頭吸引を行うべきか?

- ① 清明羊水の新生児
- ② 出生直後の口腔咽頭または鼻腔咽頭吸引
- ③ 吸引・口周囲の拭き取り
- ④ 分娩室での蘇生や安定化のための介入および死亡
- ⑤ RCT と RCT 以外 (非無作為化の比較試験、分割時系列解析、前後比較研究、コホート研究) を対象とした
- ⑥ 英語の抄録を持つ出版された研究を 2019 年 11 月 10 日に調査した

#### 推奨と提案 (JRC 蘇生ガイドライン 2010 を踏襲)

清明羊水または胎便性羊水混濁のある新生児に対して、ルーチンの口腔咽頭および鼻腔咽頭吸引は推奨されない。

#### エビデンスのまとめ

口腔咽頭および鼻腔咽頭吸引の潜在的な利点を支持するエビデンスは限られており、その実践にはまだ議論の余地がある。口腔咽頭吸引は肺からの液体除去に影響を与えない。この手技は重篤な副作用をもたらす可能性がある。口腔咽頭および鼻腔咽頭吸引は、迷走神経誘発性徐脈だけではなく、感染症のリスクを高める可能性がある<sup>20</sup>。また、吸引手技完了までにかかり時間がかかることがあり無呼吸の児での人工呼吸開始を遅らせる可能性がある<sup>3, 21</sup>。

吸引は、粘膜への刺激性や医原性感染症のリスクの増加<sup>22, 23</sup>、徐脈<sup>22, 24</sup>、無呼吸<sup>24</sup>、低酸素血症および動脈血酸素飽和度の低下<sup>23, 25, 26</sup>、高二酸化炭素血症<sup>27</sup>、脳血流調節障害<sup>28, 29</sup>、頭蓋内圧上昇<sup>30</sup>、およびその後の新生児脳障害発症など、深刻な結果をもたらす可能性があることが懸念されている<sup>31</sup>。

ScopRev の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+B+%283%29.pdf>



#### JRC の見解

特定された研究は地理的多様性があったが結果は類似していた。この ScopRev で特定された文献では、2 種類のサブグループ (経膈分娩帝王切開、早産児対正期産児) での比較が可能であった。ほとんどの新しい研究は、分娩室で新生児を「ルーチンに吸引しない」という現在の推奨と一致しているようである。2015 年以降に発表された研究では報告された患者数が多い (1,500 名

以上) ため、これらの患者を含めた新しい SysRev は、GRADE 評価によるエビデンスの確実性を高める可能性が高い。

NLS タスクフォースは、この PICO の質問に対する SysRev の更新を検討することを提案している。清明羊水の状態で分娩した元気な児 (P) では、吸引や拭き取りを行わない場合 (C) と比較して、出生後すぐにルーチンの吸引 (口腔咽頭または鼻腔咽頭) を行った場合 (I) でアウトカム (O) に変化があるのか？

このような SysRev が完成して解析されるまでは、現在の 2010 年の治療推奨が引き継がれる<sup>13-15</sup>。

健康な児の口腔・鼻腔吸引は心拍低下や酸素化の悪化をきたす可能性がある。このため、羊水混濁の有無にかかわらず児の分娩中、分娩後のルーチンの口腔・鼻腔吸引は引き続き行わないことを推奨する。

### 今後の課題

- ルーチンの吸引をしないことで早産児と正常産児でアウトカムに差があるか。
- ルーチンの吸引をしないことで帝王切開で生まれた児と経陰分娩で生まれた時との間でアウトカムに差があるか。

### 5) 胎便性羊水混濁のある活気のない新生児の気管挿管と吸引 SysRev

**CQ** 胎便性羊水混濁をきたした活気のない児では、出生直後に吸引または喉頭展開を行うべきか？

- P** 胎便性羊水混濁のある在胎 34 週以上で出生した活気のない児
- I** 挿管と吸引を伴うか否かにかかわらず、出生直後に喉頭展開する
- C** 蘇生開始時に直接喉頭展開を行わないでただちに蘇生を行う
- O** 胎便吸引症候群 (MAS) の発症、神経発達障害および死亡
- S** RCT と RCT 以外 (非無作為化の比較試験、分割時系列解析、前後比較研究、コホート研究) を対象とした
- T** 英語の抄録を持つ出版された研究を 2019 年 5 月までに調査した

### 推奨と提案

胎便性羊水混濁を伴った活気のない新生児に対して、出生直後のルーチンの直接喉頭展開は、直接喉頭展開を行わずにただちに蘇生を行う場合と比較して、気管吸引の有無にかかわらず行わないことを提案する (弱い推奨, エビデンスの確実性: 低い,

Grade 2C)。

胎便性羊水混濁は、分娩室で高度な蘇生が必要となる危険因子であることには変わりはない。まれに、気道閉塞を解消するために挿管と気管内吸引を必要とすることがある。

### エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

SysRev は、680 名の新生児を対象とした 4 件<sup>32</sup> の適切な研究を特定した。データは 449 名の新生児が登録された 3 件の RCT<sup>33-35</sup> と 231 名を含む 1 件<sup>36</sup> の観察研究からなっている。

退院までの生存率という重大な一次アウトカムについては、3 件の RCT<sup>33-35</sup> があつた (エビデンスの確実性: 低い、非一貫性と不精確さによりグレードダウン) (RR 0.99 [95% CI: 0.93~1.06;  $p=0.87$ ]); ARR -0.9% [95% CI: -6.4~5.5%])、または介入し生存退院した 1,000 名あたり 9 名減少 (95% CI: 64 名減少~55 名増加)。

胎便性羊水混濁を伴った活気のない新生児に対して、気管吸引の有無にかかわらず出生直後に喉頭展開を行うことは、喉頭展開を行わずにただちに蘇生を行うことと比較して、神経学的後障害、低酸素性虚血性脳症 (HIE)、MAS、機械的人工換気の使用、機械的人工換気を除く呼吸補助の使用、分娩室での陽圧換気のための気管挿管、分娩室での胸骨圧迫、分娩室でのアドレナリンの使用、肺高血圧症の治療、入院期間に関して有益性は示されなかった (エビデンスの確実性: 非常に低い、バイアスのリスク、非直接性、不精確さによりグレードダウン)。単一研究の神経発達評価は、早期で標準的でない時期に実施されたため、長期的アウトカムを予測するには不十分な結果となった。したがって、タスクフォースは、吸引の有無にかかわらず出生直後の喉頭展開が神経学的後障害に及ぼす影響は依然として不明であると結論づけた。

2015 年版の推奨では、胎便性羊水混濁を伴った活気のない児において胎便性羊水をルーチンに吸引することを引き続き提案するための十分なヒトでのエビデンスがないことが示された<sup>1,13</sup>。この新しい 2020 年の提案は、ルーチンの気管内吸引に対して、より直接的に反対する推奨となっている。

### エビデンスから決断を導くための枠組み (EtD)

治療推奨の方向性は変わっていないが、2015 年以降に発表されたいくつかの研究が、推奨を支持する追加のエビデンスを提供している。これらの研究は新たなエビデンスをもたらしたが、この臨床的な問題についてバイアスがかからない研究を行うことは困難であるため、エ

ビデンスの確実性は依然として低いか、あるいは非常に低い。最後に、全ての研究から得られたデータを組み合わせても、最適な情報量がまだ達成されていないため、確実性を確保するための十分な検出力が得られていない。

EtD の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+A+%283%29.pdf>



### 患者にとっての価値と JRC の見解

胎便性羊水混濁は、全分娩の 5~15% に存在し、出生時に活気のない新生児に多く見られる<sup>37, 38</sup>。胎便性羊水混濁のある新生児の約 3~5% が MAS を発症し、特に発展途上国では、新生児の罹患率と死亡率の重要な原因となっている<sup>32</sup>。何十年にもわたって、胎便性羊水混濁がある活気のない新生児に対しては、非常に低い評価のエビデンスにもかかわらず、ルーチンの挿管と気管内吸引が提案されてきた。2015 年、新たな RCT の結果を解析した結果、胎便性羊水混濁がある活気のない新生児ではルーチンの気管挿管と気管内吸引を廃止するように治療推奨を変更した<sup>1, 13</sup>。

気管挿管の有無にかかわらず喉頭展開して吸引を行うことは侵襲的であり、特に人工呼吸開始が遅れた場合には害を及ぼす可能性がある。このことは、ルーチンの気管吸引は利点がないというエビデンスと相まって、これらの介入をルーチンに行うことに反対することを提案するに至った。胎便性羊水混濁のある児は、蘇生のために挿管が必要になる可能性がある。したがって、胎便性羊水混濁が存在する場合には、訓練を受けた人員と挿管のための機器を容易に利用できるようにすべきである。胎便が気管を閉塞している場合は、メコニウムアスピレータを用いた気管チューブによる吸引が閉塞を緩和するのに有効であるとの報告<sup>39, 40</sup>があるが、現時点では日本では発売されていない。

### 今後の課題

- MAS の発生率が低い地域や、医療資源レベルの違いなど、さまざまな集団の活気のない児に焦点を当てた追加の RCT が必要である。
- 気管内吸引のための挿管のリスクや利点は、どのサブグループ（在胎週数、胎便性羊水混濁の程度、医療従事者の経験）によっても異なるのか？
- 今後の研究では、長期的なアウトカムが必要である。これらには神経発達、行動、または教育的評価が含まれるが、今後の研究では生後 18 か月以上で、有効なツールを用いて評価を完了するべきである。

### 6) 新生児蘇生時の心拍数モニタリング EvUp

**CQ** ECG モニターを使用すれば、蘇生を必要とする児の心拍をより迅速かつ正確に測定できるか？

- P 蘇生を必要とする児
- I ECG モニター
- C パルスオキシメータまたは聴診
- O より迅速かつ正確な心拍の測定
- S (記載なし)
- T 英語の抄録を持つ出版された研究を 2019 年 11 月 3 日に調査した

### 推奨と提案 (JRC 蘇生ガイドライン 2015 を踏襲)

蘇生が必要な児では、心拍を迅速かつ正確に推定するために ECG を使用することを提案する (弱い推奨, エビデンスの確実性: 非常に弱い, Grade 2D)。

### エビデンスのまとめ

2015 年の CoSTR<sup>1, 11, 12</sup> 以降に発表された 7 件の追加研究が確認され、その中には 2 件の SysRev<sup>41, 42</sup> と 2 件の RCT<sup>43, 44</sup>、および 3 件の観察研究<sup>45-47</sup> が含まれている。7 件の研究は全て 2015 年版の推奨を支持した<sup>1, 11, 12</sup>。

EvUp の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+C+%283%29.pdf>



### JRC の見解

現時点では新たな SysRev は必要なく、現在の治療と推奨を継続する。ただし、新生児蘇生中の ECG のルーチン使用が臨床的アウトカムを改善するかどうかを判断するために、追加の介入的 PICOST を開発する必要があることである。また、心拍の検出と測定を可能にする改良されたツールや方法が文献で報告され、また現在開発中である。

心拍評価法は現在パルスオキシメータと ECG による 2 つの方法が推奨されている。ECG による心拍評価はパルスオキシメータより検出がより早いのが、パルスオキシメータは酸素飽和度測定も可能であるため併用して使用していく必要がある。新生児でも無脈性電気的活動の報告もあるため初回は聴診を行う必要がある。

### 今後の課題

- 光電式容積測定法、聴覚的または視覚表示される

ドップラー超音波法などとゲル電極を用いた ECG モニタリングを比較。

- 乾式電極技術による ECG モニタリングとゲル電極を用いた ECG モニタリングとの比較。

## 7) 持続的肺拡張 SysRev

### CQ 出生時 PPV が必要な児に持続的肺拡張を行うことは児の転帰を改善するか？

- Ⓐ 出生時の徐脈や有効な呼吸がないために PPV を受ける新生児
- Ⓑ 1 秒以上の持続的肺拡張を伴った PPV の開始
- Ⓒ 1 呼吸あたり 1 秒以下の間欠的肺拡張による PPV の開始
- Ⓓ 分娩室、退院前またはフォローアップ前の死亡、機械的人工換気の必要性、エアリーク、気管支肺異形成、脳室内出血、未熟児網膜症、長期的な神経発達、行動または教育のアウトカム
- Ⓔ RCT と RCT 以外（非無作為化の比較試験、分割時系列解析、前後比較研究、コホート研究）を対象とした
- Ⓕ 英語の抄録を持つ出版された研究を 2019 年 10 月 25 日に調査した

### 推奨と提案

出生時の徐脈や有効な呼吸がないために陽圧換気 (PPV) を受ける早産児に対しては、5 秒以上の初回持続的肺拡張をルーチンに行わないことを提案する（弱い推奨、エビデンスの確実性：低い、Grade 2C）。

持続的肺拡張は研究の場で検討されるかもしれない。出生時の徐脈や有効な呼吸がないために陽圧換気を受ける正常産児や後期早産児に対しては、効果推定値の信頼性が非常に低いため、初期の肺拡張の具体的な持続時間を推奨することはできない。

### エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

SysRev<sup>48</sup> は、1,502 名の新生児を含む 10 件の RCT<sup>49-58</sup> を特定した。

重大なアウトカムとしての退院前死亡について、出生時の徐脈や有効な呼吸がないために陽圧換気を受けた 1,502 名の早産児が登録された 10 件の RCT<sup>49-58</sup> では、1 秒を超えた持続的肺拡張を伴う陽圧換気で開始しても、1 秒以下の断続的肺拡張を伴う陽圧換気で開始した場合と比較して有意な有益性も有害性もない（エビデンスの確実性：低い、バイアスのリスクと非一貫性によりグレードダウン）ことが示された。

二次的アウトカムである重大な長期神経発達予後と

最新の追跡調査時の死亡についての研究は確認されなかった。

### 一次アウトカムについてのサブグループ解析

#### ① 在胎 28 週 0 日未満の早産児

重大なアウトカムとしての退院前死亡について、出生時の徐脈や有効な呼吸がないために陽圧換気を受けた 862 名の早産児が登録された 5 件の RCT<sup>49, 50, 53, 54, 57</sup>（エビデンスの確実性：低い、バイアスのリスクと不精確さによりグレードダウン）では、1 呼吸あたり 1 秒以下の断続的肺拡張で陽圧換気を開始した場合と比較して、1 秒を超える持続的肺拡張で陽圧換気を開始することによる潜在的な有害性のエビデンスが示された（RR 1.38 [95%CI: 1.00~1.91; I<sup>2</sup>=0%]; 1 秒を超える肺拡張を行った退院前死亡 1,000 名あたり 46 名以上 [0 名減少~110 名増加]）。有害性の治療必要数は 22 名（95% CI: 9~1,000 名以上）であった。

#### ② 在胎 28 週 1 日~在胎 31 週 6 日の早産児

重大なアウトカムとしての退院前死亡について、出生時の徐脈や有効な呼吸がないために PPV を受けた 175 名の早産児が登録された 4 件の RCT<sup>49, 53, 54, 58</sup>（エビデンスの確実性：非常に低い、バイアスのリスクと非常に重大な不精確さによりグレードダウン）では、1 呼吸あたり 1 秒以下の断続的肺拡張を伴う陽圧換気で開始した場合と比較して、1 秒を超える持続的肺拡張を伴う陽圧換気で開始した場合の有意な有益性も有害性も示されなかった（RR 1.33 [95%CI: 0.22~8.20; I<sup>2</sup>=5%]; 1 秒を超える肺拡張を行った退院前死亡 1,000 名あたり 4 名増加 [9 名減少~86 名増加]）。

#### ③ 在胎 32 週 0 日~在胎 36 週 6 日の新生児

この在胎週数群の発表データはなかった。

#### ④ 在胎 37 週 0 日以上(正常産児)

この在胎週数群の発表データはなかった。

#### ⑤ 最初の持続肺拡張の時間と拡張圧

重要なアウトカムとしての退院前死亡について、最初の持続的肺拡張時間（6~15 秒 vs 15 秒以上）と、最初の持続的肺拡張吸気圧（吸気圧 20 mmHg を超える vs 20 mmHg 以下）についてのサブグループ解析が行われた。これらのサブグループ解析のいずれにおいても、エビデンスの確実性は非常に低かった（全てのケースでバイアスのリスクがあり、さまざまな不精確さ、非常に深刻な不精確さ、および非一貫性によりグレードダウン）。これらのサブグループ解析では、1 呼吸あたり 1 秒以下の断続的肺拡張を伴う陽圧換気の開始と比較して、持続

的肺拡張の有意な有益性や有害性を示したものはなかった。これらの結論は、1,300 名の早産新生児（持続的肺拡張 6～15 秒）が登録された 9 件の RCT<sup>49-53, 55-58</sup>、222 名の早産児（持続的肺拡張 15 秒以上）が登録された 2 件の RCT<sup>54, 56</sup>、803 名の早産児（吸気圧 20 mmHg 以上）が登録された 6 件の RCT<sup>50-54, 58</sup>、699 名の早産新生児（吸気圧 20 mmHg 以下）が登録された 4 件の RCT<sup>49, 55-57</sup> に基づいたものである。

### 一次アウトカムの感度解析

#### ① バイアスのリスクが高い研究の除外

重大なアウトカムとしての退院前死亡について、出生時の徐脈や有効な呼吸がないために PPV を受けた早産児 1,390 名が登録された 9 件の RCT<sup>49-54, 56-58</sup>（エビデンスの確実性：低い、バイアスのリスクと不精確さによりグレードダウン）では、1 呼吸あたり 1 秒以下の断続的肺拡張を伴う PPV と比較して、1 秒を超える持続的肺拡張を伴う PPV を開始しても有意な有益性も有害性も示されなかった（RR 1.24 [95%CI: 0.92～1.68; I<sup>2</sup> = 24%]; 持続的肺拡張を退院前に施行された死亡 1,000 名あたり 21 名以上の患者 [95%CI: 7 名減少～61 名増加]）。

#### ② 蘇生中に 1 回のみ持続的肺拡張を許可した研究を除く

重大なアウトカムとしての退院前死亡について、出生時の徐脈や有効な呼吸がないために陽圧換気を受けた早産児 1,402 名が登録された 9 件の RCT<sup>49-55, 57, 58</sup>（エビデンスの確実性：低い、バイアスのリスクと不精確さによりグレードダウン）では、1 呼吸あたり 1 秒以下の断続的肺拡張を伴う陽圧換気と比較して、1 秒を超える持続的肺拡張を伴う陽圧換気を開始しても有意な有益性も有害性も示されなかった（RR 1.17 [95%CI: 0.88～1.55; I<sup>2</sup> = 22%]; 持続的肺拡張を退院前に施行された死亡 1,000 名あたり 18 名以上の患者 [95%CI: 13 名減少～58 名増加]）。

#### ③ マスクのみでの持続的肺拡張

重大なアウトカムとしての退院前死亡について、フェイスマスクを使用して最初の持続的肺拡張を行った研究のみを考慮した場合、出生時の徐脈や有効な呼吸がないために陽圧換気を受けた早産児 1,441 名が登録された 9 件の RCT<sup>50-58</sup>（エビデンスの確実性：低い、バイアスのリスクと不精確さによりグレードダウン）は、1 呼吸あたり 1 秒以下の断続的肺拡張を行った PPV と比較して、1 秒以上の持続的肺拡張を行い陽圧換気を開始しても有意な有益性も有害性も示さなかった（RR 1.06 [95%CI: 0.61～1.39; I<sup>2</sup> = 42%]; 7 名以上の患者/持続的肺拡張を退院前に施行された死亡 1,000 名あたり

[95%CI: 44 名減少～44 名以增加]）。

### エビデンスから決断を導くための枠組み(EtD)

このトピックは、CoSTR2015<sup>1, 11, 12</sup>後に発表された大規模 RCT<sup>56</sup>の完了後優先するものとされた。これらの推奨を行うにあたり、この SysRev であらかじめ決められていたサブグループである在胎 28 週 0 日未満の早産児における 48 時間以内死亡の増加と退院前死亡の増加の可能性を考慮した<sup>48</sup>。48 時間以内死亡というアウトカムは、それが複数の二次アウトカムの 1 つであった 1 件の研究<sup>57</sup>の影響を主に受けている。他の重大かつ重要なアウトカムの全てにおいて、出生時の持続的肺拡張が有益性も有害性も示すエビデンスがないことも考慮した。研究の比較は、持続的肺拡張の適応、持続時間、異なる圧の使用、などの方法的な不均一性によって複雑化した。持続時間の短い持続的肺拡張（5 秒未満）と間欠的肺拡張を比較した研究は確認できなかった。生後すぐに 5 秒未満の肺拡張を行うことを支持または反論する新しいエビデンスはない。Huntら<sup>59</sup>は、対照群は持続時間の短い持続的肺拡張（2～3 秒ずつ 5 回の肺拡張）を施行し、介入群は持続時間 15 秒の持続的肺拡張を施行した（したがって、比較対照群の事前定義された肺拡張持続時間の基準を満たしていなかった）ため、この SysRev から除外された。開放気道は、効果的な肺の膨張または換気のために必要である。最近の研究では、早産のウサギの仔は喉頭が閉鎖しやすい（すなわち、自発呼吸中に短時間しか開放しない）ことが示されており、これが出生後の非侵襲的な陽圧換気を阻害する<sup>60</sup>。早産児の研究では、自発呼吸がない場合には肺に入るガスがほとんどないことが示されており、早産児でも同様の現象が起こることが示唆されている<sup>61, 62</sup>。

EtD の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+A+%283%29.pdf>



### 患者にとっての価値と JRC の見解

新生児が自発的に呼吸しない場合、機能的残気量を確立するには、肺液を除去して空気と置換する必要がある。これを達成するための最も効果的な方法については議論が続いている。動物実験では、より長く持続的に肺を膨らませることが短期的な呼吸成績に有益であることが示唆されているが、そのような研究<sup>63</sup>のほとんどは挿管された動物モデルで行われており、ヒト新生児にそのまま適用してよいかは明らかではない。

持続的肺拡張は日本では一般的でなく、有益性のエビデンスも乏しいことから、日本においてもルーチンの実践は推奨しない。

今後の課題

- 異なる在胎週数で出生した新生児で持続的肺拡張の有益性を決定する上で、喉頭の閉鎖はどの程度の役割を果たしているのか？
- 圧損傷を伴わずに機能的残気量を確立できるようにするために、至適持続的肺拡張時間、至適吸気圧、肺拡張回数はどのようなものか？
- NLS タスクフォースは、これまでに研究された児の総数では、効果推定値に信頼を持つには不十分であると認識している。持続的肺拡張の有益性と有害性のどちらがあるかを判断するためには、より大規模な多施設試験が必要である。
- 短時間の持続的肺拡張（5秒未満）と断続的肺拡張（吸気時間1秒以下）を比較した研究が必要である。現在、欧州蘇生協議会は、あえぎ呼吸か無呼吸の児に対して、最初の5回の呼吸に2~3秒の持続時間で肺拡張することを推奨しているため、この点は今後の重要課題となっている。
- 胸骨圧迫時など、他の蘇生状況下でも持続的肺拡張は役割があるのか？

8) 呼気終末陽圧 (PEEP) vs PEEP なし EvUp

**CQ** 出生時、呼吸が確立しない新生児に PEEP は有用か？

- P 出生時、自然呼吸が確立されない早産児/正期産児
- I 初期人工呼吸戦略として PEEP をかけた場合
- C PEEP をかけない場合
- O 退院までの生存率, Apgar スコア 5 分値, 心拍 100/分以上となる到達時間, 分娩室での挿管率 (重要), 分娩室での胸骨圧迫, エアーリークの発生率, 酸素飽和度・酸素化, 分娩室での FiO<sub>2</sub> 曝露, 出生後 72 時間での機械的人工換気
- S (記述なし)
- T 英語の抄録を持つ出版された研究を 2019 年 11 月 1 日に調査した

**推奨と提案** (JRC 蘇生ガイドライン 2015 を踏襲)

分娩室で蘇生の間、早産児に対して PEEP を使用することを提案する (弱い推奨, エビデンスの確実性: 低い, Grade 2C)。

正期産児についてはデータが不十分で推奨には至らない。

エビデンスのまとめ

EvUp では、新しい SysRev の必要性や 2015 年の推奨の変更を示唆するようなエビデンスは確認されな

かった。

EvUp の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+C+%283%29.pdf>



JRC の見解

早期産児の蘇生では PEEP の使用を推奨するが、欧米では新生児蘇生の際使用する人工呼吸装置は T ピース蘇生装置が一般的である。一方、わが国では NICU を持たない医療機関では自己膨張式バッグが第一選択で使用されているがそのような施設では一般的には早産児の分娩を取り扱うことは少ない。わが国では PEEP がかけられる自己膨張式バッグが市販されているがそれを使用した研究はされていない。現時点では PEEP をかけた人工呼吸を行う場合は流量膨張式バッグか T ピース蘇生装置の選択になる。シミュレーションでは T ピース蘇生装置による PEEP を使用した人工呼吸のほうが安定した人工呼吸が行える。わが国でもデバイスごとの比較試験が必要と考える。

今後の課題

- 正期産児での PEEP の有効性は？
- T ピース蘇生装置と流量膨張式バッグではどちらが効果的な PEEP をかけられるか？

9) 持続的気道陽圧 (CPAP) vs IPPV EvUp

**CQ** 呼吸障害のある早産児で CPA を使用することは転帰を改善するか？

- P 呼吸サポートを必要とする程度の呼吸障害がある、自発呼吸のある早産児
- I 分娩室で CPAP を使用すること
- C 挿管, IPPV を行うこと
- O 死亡, 気管支肺異形成, エアーリーク, 壊死性腸炎, 重度の脳室内出血, 未熟児の重症網膜症
- S (記載なし)
- T (記載なし)

**推奨と提案** (JRC 蘇生ガイドライン 2010 を踏襲)

分娩室で呼吸のサポートを必要とする呼吸障害のある、自発呼吸の見られる早産児に対して、挿管や IPPV を行うよりも、まず CPAP を使用することを提案する (弱い推奨, エビデンスの確実性: 中等度, Grade 2B)。

## エビデンスのまとめ

EvUp では、新しい SysRev の必要性や 2010 年の治療推奨の変更を示唆するようなエビデンスは確認されなかった。

EvUp の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+C+%283%29.pdf>



## JRC の見解

わが国では分娩室での新生児蘇生時の PPV は自己膨張式バッグが主流なため、CPAP が行えない。CPAP を行う場合でも酸素ブレンダーが導入されていない施設が多いことから 100%酸素で CPAP を行うことになる。そのため自発呼吸を認めるが努力呼吸とチアノーゼを認める場合 CPAP 以外にフリーフローの酸素投与の選択肢を残している。これは 2010 年に CPAP の導入が推奨されたが、それ以前の推奨はフリーフロー酸素投与であった。CPAP とフリーフロー酸素投与を直接的に比較した PICO はないが、酸素投与の有無にかかわらず CPAP を行える状態では CPAP を優先することが好ましい。

## 今後の課題

- 自発呼吸のあるより在胎週数が短い未熟な早産児で CPAP を行うことが PPV よりアウトカムを改善させるか？
- T ピース蘇生装置と流量膨張式バックではどちらが CPAP を効果的に行うことができるか？

## 10) T ピース蘇生装置 vs 自己膨張式バッグ ScopRev

## CQ 出生直後の T ピース蘇生装置の使用は転帰を改善するか？

- .....
- P 蘇生中に陽圧換気を受けている新生児（早産児，正期産児）
  - I PEEP が可能な T ピース蘇生装置
  - C PEEP ができない自己膨張式バッグ
  - O 退院までの生存率，エアリーク，安定した自発呼吸の出現（分娩室での挿管不要），気管支肺異形成
  - S RCT と RCT 以外（非無作為化の比較試験，分割時系列解析，前後比較研究，コホート研究）を対象とした
  - T 英語の抄録を持つ出版された研究を 2020 年 1 月 3 日に調査した

## 推奨と提案（JRC 蘇生ガイドライン 2010 を踏襲）

デバイス（ここでは人工呼吸装置）の優位性については単なる推測の範疇であり、エビデンスは十分

ではない。これまで各施設が行っていた方法を踏襲するのが妥当であると考える。

## エビデンスのまとめ

今回の ScopRev<sup>64</sup> では、CoSTR2015 後に発表された 2 件の追加研究（1 件の RCT<sup>65</sup> と 1 件の観察研究<sup>66</sup>）を同定した。これら 2 件の研究を、CoSTR2015 で同定された 2 件の研究<sup>1, 11, 12</sup> に追加すると、計 4 件の臨床研究をデータ解析に含めることができ、合計 2,889 名の新生児（3 件の RCT で 927 名，1 件の観察研究で 1,962 名）が含まれることになった<sup>65-68</sup>。

4 件の研究では、異なる患者を調査しており、2 件の研究では正期産児と早産児が含まれており<sup>65, 67</sup>、2 件の研究では早産児のみが登録されていた<sup>66, 68</sup>。それらの研究は、報告しているアウトカムも異なり、多様な地理的領域から報告されていた。大規模な観察研究では、T ピース蘇生装置の使用により生存率が向上し、気管支肺異形成と分娩室での挿管が減少したことが明らかになった<sup>66</sup>。最新の RCT では、T ピース蘇生装置を使用した場合、分娩室での挿管回数が減少したことが示された<sup>65</sup>。

ScopRev の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+B+%283%29.pdf>



## JRC の見解

1 件の RCT および 1 件の大規模観察研究で報告された多数の追加患者のデータは、特に早産児において、出生時 PPV 施行時に T ピース蘇生装置を使用した場合、自己膨張式バッグと比較して、生存率の向上、挿管の必要性の減少、および気管支肺形成の発生率の低下を示唆している。出生時の PPV 施行時における T ピース蘇生装置と自己膨張式蘇生器バッグの使用に関する新たな SysRev を正当化すると結論づけた。タスクフォースは、エビデンスの強さだけでなく、エビデンスの方向性も T ピース蘇生装置の使用を支持する方向に変化していくと予想している。新しい SysRev が完成し、その結果が NLS タスクフォースによって分析されるまでは、2015 年の治療推奨は有効なままである<sup>1, 11, 12</sup>。

肺水が満たされた肺胞が空気へ置き換わりの際、機能的残気量を確保する上で PEEP の使用は有効とされている。わが国では産科診療所では T ピース蘇生装置の普及率が低いのみならず流量膨張式バッグの使用率も低く、PEEP ができない自己膨張式バックの使用率が低い。自己膨張式バックの使用を否定するほどのエビデンスはない。5cmH<sub>2</sub>O までの PEEP が確実に供給可能な

機材がある状況下ではPEEPの使用は推奨される。わが国においても機器による比較研究が望まれる。

### 今後の課題

- 正期産児でTピース蘇生装置と自己膨張式バックのどちらが効果的なPPVを行えるか？
- 早産児でTピース蘇生装置と自己膨張式バックのどちらが効果的なPPVを行えるか？

### 11) 早産児蘇生のための初期酸素濃度<sup>10, 69</sup> SysRev

**CQ** 早産児に対する分娩室での人工換気には、高濃度の初期酸素を使用したほうがよいのか？

- P) 分娩室での人工換気を受ける在胎35週未満の早産児
- I) 高濃度の初期酸素(50~100%)の使用
- C) 低濃度の初期酸素(21~30%)の使用
- O) 生後1~3年の死亡、生後1~3年での神経学的転帰、未熟児網膜症(Ⅲ~Ⅴ期)、壊死性腸炎Ⅱ期またはⅢ期、気管支肺異形成(中等度~重度)、(重大)、脳室内出血(グレードⅢ~Ⅳ)、心拍100/分以上到達時間
- S) RCT, 準RCTおよび非無作為化研究を対象とした
- T) 英語の抄録を持つ出版された研究を2018年8月10日に調査した

### 推奨と提案

在胎35週未満早産児の蘇生開始時には、高濃度酸素(60~100%)の使用をしないことを提案する(弱い推奨, エビデンスの確実性: 非常に低い, Grade 2D).

低濃度酸素(21~30%)を用いて蘇生をすることを提案する(弱い推奨, エビデンスの確実性: 非常に低い, Grade 2D). 酸素濃度21~30%の範囲を推奨するのは、全ての対象研究が低酸素濃度群にこの範囲を使用していたからである。

投与開始後は、パルスオキシメータを用いて酸素濃度を調整することが提案される(弱い推奨, エビデンスの確実性: 非常に低い, Grade 2D).

### エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

このSysRevでは、5,697名の早産児を含む16件の適切な研究が見つかった<sup>70</sup>。このうち、10件の研究がRCTで、2件がフォローアップ研究、4件が観察研究であった。RCT 10件中9件<sup>71-79</sup>が21~30%の酸素を低い初期酸素濃度群としており、1件のRCT<sup>80</sup>のみ50%の酸素を低い初期酸素濃度としていた。全ての観察研

究<sup>81-84</sup>は、21%の酸素を低い初期酸素濃度群としていた。高い初期酸素濃度群としては、10件のRCTのうち、6件<sup>72, 74-76, 79, 80</sup>が100%酸素、1件<sup>73</sup>が90%酸素、1件<sup>71</sup>が80%酸素、2件<sup>77, 78</sup>が60%を超える酸素を使用していた。10件中8件<sup>72-79</sup>のRCTと全ての観察研究はSpO<sub>2</sub>を目標範囲にするように酸素濃度の調整を行っていた。全ての結果は、RRと95%CIと、ARRと95%CIを用いて表している。

### 在胎35週未満の全ての早産児

重大なアウトカムとしての、原因を問わず1~3歳時での死亡、1~3歳時での中等症から重症の神経発達障害、未熟児網膜症(ステージⅢ~Ⅳ)、壊死性腸炎(BellのグレードⅡ~Ⅲ)、気管支肺異形成(中等症から重症)、重症脳室内出血(グレードⅢ~Ⅳ)について、出生時に呼吸サポートを受ける在胎35週未満の早産児において、初期の50%以下の低濃度酸素の使用は、50%を超える高濃度酸素の使用と比較して、統計学的に有意な有益性も有害性も示されなかった(エビデンスの確実性: 非常に低い。バイアスのリスクと不精確さによりグレードダウン)。原因を問わず出生から30日以内の死亡、心拍100/分を超えるまでの時間、に関しては、在胎35週未満の新生児に関する直接的なエビデンスが限られるためメタアナリシスは行わなかった。

### サブグループ解析

#### ① 全ての早産児を含む(在胎35週未満)

出生時に呼吸サポートを受ける在胎35週未満の早産児に関して重大なアウトカムについて統計学的に有意な有益性も有害性も示さなかった(エビデンスの確実性: 非常に低い。バイアスのリスクと不精確さによりグレードダウン)。

重大なアウトカムとしての短期(入院中又30日以内)、長期(1~3歳以内)の死亡、神経発達障害、1~3歳時での中等症から重症の神経発達障害、未熟児網膜症(ステージⅢ~Ⅳ)<sup>85</sup>、壊死性腸炎(BellのグレードⅡ~Ⅲ)<sup>86</sup>、気管支肺異形成(中等症から重症)<sup>87</sup>、重症脳室内出血(グレードⅢ~Ⅳ)<sup>88</sup>について、統計学的に有意な有益性も有害性も示さなかった。

重要なアウトカムとしての出産後の心拍が100/分を超えるまでの時間について、35週未満の新生児を対象とした非直接性があるため、メタアナリシスは行わなかった。

#### ② 在胎32週以下の早産児

重大なアウトカムとしての原因を問わず出生から30日以内の死亡について、837人の出生時に呼吸サポートを受けた在胎32週以下の早産児を含む8件の

RCT<sup>72-74, 76-80</sup> (エビデンスの確実性：非常に低い、バイアスのリスクと不精確さによりグレードダウン) は、低い初期酸素濃度の使用は高い初期酸素濃度の使用と比較して、統計学的に有意な死亡の増加や減少を示さなかった (RR 0.93 [95%CI : 0.55~1.55,  $I^2=15%$ ] ; 1,000名あたり6名減少 [95%CI : 39名減少~47名増加]) .

### ③ 在胎28週以下の早産児

重大なアウトカムとしての、原因を問わず出生から30日以内の死亡、原因を問わず1~3年以内の死亡、1~3歳時での中等症から重症の神経発達障害、未熟児網膜症 (ステージⅢ~Ⅳ)<sup>85</sup>、壊死性腸炎 (BellのグレードⅡ~Ⅲ)<sup>86</sup>、気管支肺異形成 (中等症から重症)<sup>87</sup>、重症脳室内出血 (グレードⅢ~Ⅳ)<sup>88</sup> について、出生時に呼吸サポートを受ける在胎28週以下の早産児は、低い初期酸素濃度の使用は高い初期酸素の使用と比較して、統計学的に有意な有益性も有害性も示さなかった (エビデンスの確実性：非常に低い、バイアスのリスクと不精確さによりグレードダウン) .

### ④ 初期の21%酸素と100%酸素を比較した在胎35週未満の早産児

重大なアウトカムとしての原因を問わず出生から30日以内の死亡について、出生時に呼吸サポートを受ける在胎35週未満の484名の新生児が登録された4件のRCT<sup>72, 74, 76, 79</sup> (エビデンスの確実性：非常に低い、バイアスのリスクと不精確さによりグレードダウン) は、21%の初期酸素濃度の使用は100%の初期酸素の使用と比較して、統計学的に有意な死亡の増加も減少も示さなかった (RR 1.58 [95%CI : 0.70~3.55,  $I^2=4%$ ] ; 1,000名あたり26名増加 [95%CI : 14名減少~115名増加]) .

重要なアウトカムとしての原因を問わず1~3年以内の死亡に関して、在胎35週未満の早産児では、結果は全てのサブグループに関して同様であった。

重大なアウトカムとしての1~3歳時での中等症から重症の神経発達障害に関して、在胎35週未満の早産児では、結果は全てのサブグループに関して同様であった。

他のサブグループ解析において、さまざまな程度の初期酸素濃度を比較したサブグループや (21~30%と80~100%のみの比較、30%と90~100%の比較、50%と100%の比較、30%と60~65%の比較)、 $SpO_2$  の目標範囲になるように調整する研究かどうかのサブグループは、重大なアウトカムや重要なアウトカムに関して違いを認めなかった。1,225名の新生児を含む2件の観察研究<sup>83, 84</sup> のデータを合わせると、低い初期酸素濃度で蘇生を開始することは、全ての早産児においても、在胎28週以下の早産児においても、統計学的に有意に長期

死亡の減少に関連していた (RR 0.77 [95%CI : 0.59~0.99,  $I^2=6%$ ])<sup>69</sup> .

## エビデンスから決断を導くための枠組み (EtD)

新生児ケアにおける低酸素濃度と高酸素濃度の有益性と重大な潜在的有害性のバランスをとることは、特に早産児にとって継続的課題である。何十年にもわたる研究で、酸素曝露が早産児の重要な新生児アウトカムの決定因子であることが明確に示されている。早産児が出生直後に蘇生を必要とする場合には、その後の酸素曝露量が少なくても、初期の酸素濃度がアウトカムに重大な影響を及ぼす可能性があるという懸念が残っている。両親と臨床医双方とも、今回のSysRevで評価されたアウトカムを「重大」または「重要」と評価している。RCTのメタアナリシスで評価された重大なアウトカムの全てについて、RRの95%CIは潜在的な有害性と有益性の両方を含むのに十分な幅を有していた。したがって、初期の低酸素濃度または高酸素濃度が望ましくない効果をもたらすかどうかは不明である。低酸素濃度 (21~30%) から開始することを示唆する中で、われわれは、新生児動物への有害性や、高初期酸素濃度に曝露された正期産児の新生児死亡率の増加を認識しているため、重大なアウトカムや重要なアウトカムに対して効果が証明されないまま、早産児の追加される酸素に曝露することを避けることに価値を置いている。酸素濃度は、公表されている $SpO_2$  目標範囲に基づいて行うべきである。

研究での比較では、初期の酸素濃度を21~30%と80~100%と比較しているため推奨値に影響を与えている。21%の酸素濃度と30%の酸素濃度などの中間的酸素濃度で蘇生を開始した場合の安全性や有益性を比較した研究はない。これらの研究はPPV開始時の酸素濃度を変化させた場合の効果のみを検討したものであり、異なる $SpO_2$  目標値の安全性や有益性を評価するように設計されたものではないことを強調する。上述したように、研究対象としたレジメンの初期および累積酸素負荷には注意を払う必要がある。したがって、より低い酸素濃度 (21~30%) から開始し、公表されている $SpO_2$  目標範囲を目指して $SpO_2$  に応じた投与酸素濃度調整を行うことで、出生時の酸素曝露を最小限に抑えることができる。

EtDの詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+A+%283%29.pdf>



## 患者にとっての価値とJRCの見解

早産児の一般的な合併症は、気管支肺異形成、未熟児網膜症、脳室内出血など酸素毒性と関連している。出生

時に早産児を安定させるには、酸素毒性の影響を防ぐため過剰酸素を制限しながら、低酸素症の予防に努めなければならない。

低濃度または高濃度酸素投与の有益性と有害性とのバランスをどうとるかは、特に早産児において継続的な課題である。過去数十年の研究は、酸素曝露が、早産児の重大なアウトカムを決定づける因子であることを明らかに示してきた。早産児が出生後早期に蘇生が必要な場合は、初期の酸素濃度が、その後の酸素曝露によらずに、新生児のアウトカムにとって非常に重要な寄与因子であるかもしれないという疑念がある。これまでの研究は、初期の酸素濃度のみを検討しており、そのため、その後の酸素投与の方法や調整の仕方などは推奨に入っていない。強調しておきたい点は、SysRevに含まれた研究は、さまざまな初期酸素の濃度を比較している研究であって、異なる SpO<sub>2</sub> の目標範囲を比べるための研究ではないことである。上述のとおり、酸素投与方法の検討の際には、初期酸素濃度と其後の蓄積酸素負荷の大きさに注意を向ける必要がある。そのため、低い初期酸素濃度（21～30%）で開始し、SpO<sub>2</sub> が上昇傾向にあれば必ずしも目標範囲内になくても酸素濃度を上げる必要はない。酸素濃度を上げる場合の幅に関してエビデンスはないので各施設で検討する必要があるが、公表されている目標 SpO<sub>2</sub> の範囲を目指して酸素濃度を調整することは、出生時の酸素曝露を最小化するための方法である。

#### 今後の課題

- この SysRev に含まれた研究のほとんどは、主要アウトカムに関する相対リスク比の 95%CI が広く、有益性と有害性の両方を含んでいたため適切な初期酸素濃度を定めるための十分な検出力を持つ高い質の研究の必要性がある。
- 長期の神経発達障害を検討した RCT からのエビデンス。
- 特定の在胎週数のサブグループごとに必要な酸素量を検討する研究。
- 早産児に対する適切な SpO<sub>2</sub> の目標範囲に関するエビデンス。
- 蘇生室での早産児に対する適切な酸素の調整方法に関するエビデンス。
- 早産児の初期酸素濃度の影響に対する臍帯結紮遅延の影響。

#### 12) 正期産児蘇生のための酸素<sup>10, 69</sup> SysRev

##### CCQ 正期産児に対する分娩室での人工換気には、高濃度酸素を使用したほうがよいか？

- Ⓐ 分娩室での人工換気を受ける在胎 35 週以上の新生児
- Ⓘ 高濃度の初期酸素（50～100%）の使用
- Ⓙ 低濃度の初期酸素（21～30%）の使用
- ⓪ 生後 1～3 歳の死亡率、生後 1～3 歳での神経学的後障害、低酸素性虚血性脳症（Sarnat 分類Ⅱ～Ⅲ）
- ⓫ RCT、準 RCT および非無作為化の比較研究を対象とした
- ⓬ 英語の抄録を持つ出版された研究を 2018 年 8 月 10 日に調査した

##### 推奨と提案

出生時に呼吸サポートを受ける在胎 35 週以上の新生児において、21%の初期酸素濃度（室内気）で蘇生を開始することを提案する（弱い推奨、エビデンスの確実性：低い、Grade 2C）。

100%の初期酸素濃度で蘇生を開始しないことを推奨する（強い推奨、エビデンスの確実性：低い、Grade 1C）。

##### エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

この SysRev<sup>89</sup> は、2,164 名の新生児が登録された 10 件の RCT と 2 件のフォローアップ研究が含まれたが、このうち 3 件の RCT は非常に深刻なバイアスのリスクのため、感度分析のみに採用された。そのため、正期産児と在胎 35 週以上の後期早産児の 7 件<sup>90-96</sup> の RCT あるいは準 RCT の 1,469 名が主に分析に使用された。全ての研究は、21%酸素（室内気）と 100%酸素を比較し他の酸素濃度を検討した研究はなかった。在胎 37 週以上の正期産児に限定したデータはなく、SpO<sub>2</sub> の目標範囲を目指して酸素濃度を調整した研究もなかった。

重大なアウトカムとしての原因を問わず出生から 30 日以内の短期死亡について、出生時に呼吸サポートが必要な在胎 35 週以上の 1,469 名の新生児が登録された 7 件の RCT あるいは準 RCT<sup>90-96</sup> があった（エビデンスの確実性：低い、バイアスのリスクと不精確さによりグレードダウン）。21%の初期酸素で蘇生を開始することが、100%酸素を使用するのと比べて、有意に短期死亡を減少させた（RR 0.73 [95%CI : 0.57～0.94, I<sup>2</sup>=0%]；1,000 名あたり 46 名減少 [95%CI : 10～73 名減少]）。

重大なアウトカムとしての 1～3 年以内の長期死亡について、エビデンスは認められなかった。

重大なアウトカムとしての 1～3 歳時の神経発達障害について、評価された生存児において、出生時に呼吸サ

ポートを受けた360名の正期産児や後期早産児を含む2件のRCTあるいは準RCT<sup>94, 97</sup>（エビデンスの確実性：非常に低い。バイアスのリスクと不精確さによりグレードダウン）では、21%初期酸素の使用は、100%初期酸素の使用と比べて、統計学的に有意な有益性や有害性も認めなかった（RR 1.41 [95%CI: 0.77~2.60, I<sup>2</sup>=0%]；1,000名あたり36名増加 [95%CI: 20名減少~142名増加]）。

重大なアウトカムとしてのSarnat分類Ⅱ~Ⅲの低酸素性虚血性脳症について、出生時に呼吸サポートを受けた1,359名の正期産児や後期早産児を含む5件のRCTあるいは準RCT<sup>90, 91, 93, 94, 96</sup>（エビデンスの確実性：非常に低い。バイアスのリスクと不精確さによりグレードダウン）では、21%初期酸素の使用は、100%初期酸素の使用と比べて、統計学的に有意な有益性も有害性も認めなかった（RR 0.90 [95%CI: 0.71~1.14, I<sup>2</sup>=8%]；1,000名あたり20名減少 [95%CI: 57名減少~27名増加]）。

#### サブグループ解析

##### ① 在胎37週以上の新生児

この事前に計画されたサブグループ解析に対するデータは見つからなかった。

##### ② 中程度の初期酸素濃度

21%と100%の間の中程度の初期酸素濃度を比較した研究は見つからなかった。

##### ③ SpO<sub>2</sub>の目標範囲に酸素濃度を調節したかしのサブグループ

SpO<sub>2</sub>の目標範囲に酸素濃度を調節している研究は見つからなかった。

#### エビデンスから決断を導くための枠組み(EtD)

両親や臨床家は、死亡率を重要なアウトカムとして評価している。エビデンスの確実性が低いにもかかわらず、短期死亡率（治療に必要な数、22）という重大アウトカムが大幅に減少し、実証的な副作用もないことから、在胎35週以上の新生児の蘇生の初期酸素濃度として21%酸素を使用することが望ましいと考えられる。コストデータは公表されていないが、21%の酸素で蘇生を開始してもコストはかからず、一部の環境下では100%の酸素を初期に使用した場合と比較してコスト削減の可能性がある。低資源環境下で出生した児は、死亡率と罹患率が高いことが示されている。そのため、低資源環境下では、100%酸素と比較して21%酸素を使用することがより大きな影響を与える可能性がある。初期蘇生に21%の酸素を使用することは普遍的に可能である。

明確にすべき点は、21%酸素の推奨は、呼吸補助開始時点の初期酸素濃度を指しているということである。これは、蘇生の進行に合わせて酸素濃度をどのように調整するかという問題には対処していない。このようなエビデンスが発表されたら、蘇生中の酸素濃度の滴定の効果と最適な方法を評価するためのSysRevを開始する予定である。先天性横隔膜ヘルニアや肺低形成症など、特定の特殊な状況における初期酸素濃度を評価した研究は見当たらなかった。

EtDの詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+A+%283%29.pdf>



#### 患者にとっての価値とJRCの見解

高濃度酸素投与はフリーラジカル産生を引き起こし、肺、網膜、脳、および新生児の他の臓器に有害である可能性がある。

CoSTR2020<sup>9</sup>では、正期産児には21%酸素から陽圧換気を開始することを推奨している。この推奨は、100%酸素ではなく21%酸素（室内気）を使用した場合に死亡率が低いことを示したメタアナリシスに基づいている。分娩室で呼吸補助を必要とする後期早産児と正期産新生児に対する低酸素血症と高酸素血症のリスクについての疑問が残っていた。

出生時に呼吸サポートを必要とする在胎35週以上の新生児は、21%の初期酸素濃度で蘇生を開始することを推奨する。初期酸素投与後は、SpO<sub>2</sub>が目標範囲になるように酸素濃度を調整するが、SpO<sub>2</sub>が上昇傾向にあれば必ずしも目標範囲内になくても酸素濃度を上げる必要はない。酸素濃度を上げる場合の幅に関してエビデンスはないので各施設で検討する必要がある。

#### 今後の課題

- 在胎35~36週の後期早産児に関する研究。これらの児に対する出版された研究はほとんどなく、これらの児に対するエビデンスの確実性を低下させた。
- 蘇生時にSpO<sub>2</sub>の目標範囲を目指して酸素調整することの有用性を検討する研究。SpO<sub>2</sub>のモニタリングや、酸素濃度の調整はこのSysRevに含まれた研究ではルーチンには行われていなかった。
- 21%と100%の間の酸素濃度の比較。このSysRevでは21%と100%の初期酸素濃度以外を比べた研究はなかった。
- 臍帯結紮遅延を行った場合、初期酸素濃度が児の後に影響するかどうか。
- 初期酸素濃度の長期的神経発達障害への影響。今までに出版された研究はエビデンスの確実性が非常に

低いものであった。

- 特殊な対象（肺低形成、横隔膜ヘルニア、その他の先天奇形など）における、至適初期酸素濃度。

### 13) 新生児蘇生の CPR 比 EvUp

#### CQ 新生児の胸骨圧迫と人工呼吸の比で最適な組み合わせはどれか？

- P 胸骨圧迫が必要な新生児
- T 他の圧迫：換気比（5：1.9：3, 15：2, 同期など）
- C 3：1の圧迫・換気比
- O ROSC, 生存率, 神経発達障害, ROSC までの時間
- S RCT および公表された SysRev または関連するガイドラインが対象となった。
- T 英語の抄録を持つ出版された研究を 2019 年 10 月 31 日に調査した

#### 推奨と提案 (JRC 蘇生ガイドライン 2015 を踏襲)

新生児 CPR に 3：1 の胸骨圧迫人工呼吸比を継続して使用することを提案する（弱い推奨, エビデンスの確実性：非常に低い, Grade 2D）。

#### エビデンスのまとめ

EvUp では、新しい SysRev の必要性や 2010 年の推奨の変更を示唆するようなエビデンスは確認されなかった。

EvUp の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+C+%283%29.pdf>



#### JRC の見解

新生児では新たなエビデンスがでるまでは人員が揃っていれば同期して胸骨圧迫と人工呼吸の比は 3：1 で CPR を行うことを推奨する。

#### 今後の課題

- 非同期の人工呼吸と胸骨圧迫は従来の同期した胸骨圧迫と人工呼吸比 3：1 の比較。
- 持続肺拡張と胸骨圧迫の組み合わせは従来の胸骨圧迫人工呼吸 3：1 と比較して効果はどうか。

### 14) 新生児蘇生のための両母指法 vs 2 本指法 EvUp

#### CQ 新生児の胸骨圧迫法として胸郭包み込み両母指圧迫法と 2 本指圧迫法はどちらがよいか？

- P 胸骨圧迫が必要な新生児

- T 胸郭包み込み両母指圧迫法
- C 2 本指圧迫法
- O ROSC, 生存率, 神経発達障害
- S RCT および公表されている SysRev または関連するガイドラインは検討の対象とした
- T 英語の抄録を持つ出版された研究を 2019 年 10 月 31 日に調査した

#### 推奨と提案 (JRC 蘇生ガイドライン 2015 を踏襲)

新生児の胸骨圧迫は、胸郭包み込み両母指圧迫法で行うことを推奨する（弱い推奨, エビデンスの確実性：非常に低い, Grade 2D）。

#### エビデンスのまとめ

CoSTR2015 以降公表された研究は全てマネキンを使用した研究で、その全てが 2015 年の推奨を支持する結果であった。

EvUp の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+C+%283%29.pdf>



#### JRC の見解

新生児では胸骨圧迫は人工呼吸との組み合わせで行う手技である。胸骨圧迫と人工呼吸それぞれ人員が割り当てられれば胸骨圧迫は 2 本指法ではなく胸郭包み込み両母指圧迫法で行うことを推奨する。

#### 今後の課題

- 胸郭を包み込まず両母指を垂直に立てた胸骨圧迫の効果。
- 術者が尾側に立っての従来の胸骨圧迫と頭側に立って行う胸骨圧迫の比較。

### 15) 新生児蘇生のためのアドレナリン SysRev

#### CQ 人工呼吸と胸骨圧迫でも改善しない新生児に対してアドレナリン投与の至適投与量、投与間隔、投与経路は？

- P 生後 28 日未満の新生児のうち、心拍出量が検出されないか、または人工呼吸と胸骨圧迫を行ったにもかかわらず、心停止または心拍 60/分未満である児
- T アドレナリンの非標準的な用量、間隔、または経路のいずれか
- C アドレナリン 0.01~0.03 mg/kg を 3~5 分間隔で静脈内投与（標準的な投与量・間隔、経路）

- ㊦ 退院前死亡率、新生児病棟入院までの生存率、ROSC：発生率と自己心拍回復時間、HIE ステージ中等度～重度（正期産児）、脳室内出血グレードⅢ～Ⅳ（早産児）
- ㊧ RCT と RCT 以外（非無作為化の比較試験、分割時系列解析、前後比較研究、コホート研究）を対象とした
- ㊨ 英語の抄録を持つ出版された研究を 2019 年 3 月 6 日に調査した

### 推奨と提案

人工呼吸と胸骨圧迫の最適化とを行っても心拍が 60/分以上に上昇しない場合は、アドレナリン (0.01～0.03 mg/kg) の静脈内投与を提案する（弱い推奨、エビデンスの確実性：非常に低い、Grade 2D）。

静脈内投与ができない場合には、気管内に静脈内投与よりも多量のアドレナリン (0.05～0.1 mg/kg) を投与することを提案する（弱い推奨、エビデンスの確実性：非常に低い、Grade 2D）。

気管内アドレナリンの投与は、静脈路を確立しようとする試みを遅らせないことを提案する（弱い推奨、エビデンスの確実性：非常に低い、Grade 2D）。

心拍が 60/分未満のままであれば、アドレナリンを 3～5 分ごとに、できれば静脈内投与することを提案する（弱い推奨、エビデンスの確実性：非常に低い、Grade 2D）。

気管内アドレナリンに対する反応が不十分な場合は、最初の気管内投与後の間隔にかかわらず、静脈内投与が可能になった時点ですぐに静脈内投与を行うことを提案する（弱い推奨、エビデンスの確実性：非常に低い、Grade 2D）。

### エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

SysRev<sup>98</sup> では、新生児 97 名が登録された 2 件の研究が確認された。2 件<sup>7,99</sup> の観察研究のみが、PICOST で事前に指定した比較のいずれかに対応していることがわかった。これらの研究は、参加者が異なる時期のものであったにもかかわらず、同じ新生児医療施設で早産児と正期産児の両方を対象としている。全体的なエビデンスの確実性は、全てのアウトカムについて非常に低いと評価されたが、これは主に非常に深刻なバイアスのリスクと非常に深刻な不精確さのためであった。個々の研究は交絡因子のために重大なバイアスのリスクがあった。

重大なアウトカムとしての退院前死亡については、アドレナリン投与を受けた新生児 50 名を対象とした 1 件<sup>7</sup> の観察研究を同定した（エビデンスの確実性：非常に低い、非常に深刻なバイアスのリスクと非常に深刻な不精

確さによりグレードダウン）。この研究では、初回のアドレナリンを静脈内投与することと比較して、気管内投与することに関連した有益性は認められなかった。この有益性の欠如は、アドレナリンの初期投与量が気管内投与でより多く投与されたにもかかわらず観察された（気管内投与量 0.03～0.05 mg/kg に対し、静脈内投与量 0.01 mg/kg）。

ポストホック解析（事後解析）では、アドレナリン投与を受けた新生児 97 名を対象とした 2 件<sup>7,99</sup> の観察研究を同定した（エビデンスの確実性：非常に低い、非常に深刻なバイアスのリスクと非常に深刻な不精確さによりグレードダウン）。これらの研究では、最初の投与経路の種類（気管内投与 vs 静脈内投与）と追加投与の有無との間に有意な関連は認められなかった（RR 1.94 [95%CI：0.18～20.96； $p=0.59$ ]；絶対リスク差、654 名以上の新生児：[95%CI：追加のアドレナリン投与を受けた 1,000 名に対して 570 名減少～1,000 名増加]）。これは、1 件の研究では気管内での投与量が多かったにもかかわらず生じたものである<sup>7</sup>。

重大なアウトカムとしての NICU への入院までの生存を報告した研究はなかったが、これは報告されているアウトカム「ROSC を達成できなかった」の逆のアウトカムと類似していた可能性が高い。アドレナリンの異なる投与量を比較した研究を 1 件のみ特定した<sup>7</sup>。最初に気管内アドレナリンが投与された新生児 30 名を対象としたこの研究では、気管内アドレナリンの投与量が時期により異なっていたため（1 回あたり 0.03 mg/kg/回あるいは 0.05 mg/kg/回）、それらの比較が可能であった。統計的有意差は認められなかったが、深刻な不精確さがあり、どのような結論も導き出すことはできなかった。

アドレナリンの静脈内投与と気管内投与の比較以外に、異なる投与経路を比較した適格な研究は見つからなかった。

アドレナリンの投与間隔の違いを比較した適格な研究は見つからなかった。

その他の事前に指定した重要な転帰（HIE ステージ中等度～重度<sup>100</sup> [正期産児のみ]、グレードⅢ～Ⅳ脳室内出血<sup>88</sup> [早産児のみ]、乳児期早期のその他の合併症 [例：壊死性腸炎<sup>101</sup>、未熟児網膜症<sup>85</sup>、気管支肺異形成<sup>87</sup>、脳室周囲白質軟化症]、または神経発達アウトカム）を比較することができる適格な研究は見つからなかった。

アドレナリン投与に関する CoSTR2010 の推奨が有効である<sup>13-15</sup>。CoSTR2020 の推奨には、アドレナリン投与の適応についての若干の改訂が含まれており、2010 年の推奨よりも具体的な用量と反復投与に関して記述されている。

**エビデンスから決断を導くための枠組み(EtD)**

このトピックは、アドレナリン投与が、これまでの蘇生法の全てのステップに反応しなかった新生児にとって重要な役割を果たすと考えられていることを理由に優先順位付けが行われた。アドレナリン投与を扱った CoSTR2010<sup>13-15</sup> は、エビデンス評価が GRADE 評価ツールを使用していなかった。これらの推奨を行うにあたり、非常に限られたヒト新生児のエビデンスでは、アドレナリンの気管内投与と静脈内投与に関して両者間で大きな効果の差が示されていないという事実を考慮した。この SysRev で特定された集団はヒトの新生児であったが、TF は 1 件の動物研究をレビューした。低酸素誘発性心肺停止を伴う胎内から胎外への移行期の仔羊を対象とした RCT<sup>102</sup> において、中心静脈投与は血漿アドレナリン濃度が高く早期にピークに到達した（中心静脈投与：1 分間後の右心房  $470 \pm 250$  ng/mL, 低臍帯静脈  $450 \pm 190$  ng/mL vs 気管内投与：5 分間の右心房  $130 \pm 60$  ng/mL,  $p=0.03$ ) が、中心静脈投与量は気管内投与量よりも少なかった（0.03 mg/kg 中心静脈投与 vs 0.1 mg/kg 気管内投与）。中心静脈投与と気管内投与を比較した場合、気管内投与よりも中心静脈投与のほうが低用量を用いて、ROSC 達成までの時間中央値（三分値範囲内）が短くなった（2 分 [95%CI: 1.9~3 分] vs 4.5 分 [95%CI: 2.9~7.4 分],  $p=0.02$ ）。さらに、中心静脈投与と気管内投与を比較した場合、気管内投与と比較して同じ低用量の中心静脈投与では、ROSC の発生率が高くなった（それぞれ 86% [19/22] vs 54% [12/22];  $p=0.02$ ）。

EtD の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2Fcircr.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+A+%283%29.pdf>

**患者にとっての価値と JRC の見解**

心臓が低酸素状態になり、エネルギー基質が枯渇して心停止状態になった場合、酸素化された血液で心筋の効果的な灌流を再確立しなければならない。アドレナリンの血管収縮作用で、冠動脈に入る酸素化された血液量が増加し心筋血流が改善される。酸素を含んだ血液の心筋灌流は、心筋ミトコンドリア内の ATP 合成を促進し、細胞の生存能力、収縮力、および ROSC の短縮が促される。CoSTR2010 で、アドレナリン投与について、気管内投与と静脈内投与を比較したエビデンスをまとめ、静脈内投与が好ましいと結論づけたが GRADE 評価ツールが使用されていない時期であった<sup>13-15</sup>。

適切な換気と胸骨圧迫後、心拍が 60/分以上に増加していない場合、アドレナリン（0.01~0.03 mg/kg）の静脈内投与を提案する。静脈内投与ができない場合は、ア

ドレナリンの気管内高用量（0.05~0.1 mg/kg）投与することを提案する。一方、気管内投与により静脈路確保を遅らせるべきではない。心拍が 60/分未満のままである場合は、3~5 分ごとにアドレナリンを静脈内に追加投与する。アドレナリンの気管内投与で反応が不十分な場合、前回との投与間隔に関係なく、静脈内投与が可能になった時点でアドレナリンの静脈内投与を行うことを支持する。

CoSTR では静脈路は臍帯静脈路と同義で記載されているが、わが国では分娩室で薬剤投与を行う場合必ずしも臍帯静脈路に限定せずに手背などの末梢静脈路確保を試みる医療者もいることから、必ずしも臍帯静脈路のみならず末梢静脈路を含めた静脈路を第一選択とする。

**今後の課題**

- アドレナリン投与の至適心拍閾値。
- アドレナリンの至適投与量と投与間隔。
- 在胎週数に応じたアドレナリンの至適投与量と投与間隔。
- アドレナリンの至適投与経路と投与方法。
- アドレナリンの潜在的な有害性（単回投与または複数回投与）。
- アドレナリン以外の血管作動薬の効果。
- アドレナリンの適時投与を実現するためのヒューマンファクターアプローチ。
- アドレナリン使用後の神経発達アウトカム。

医療提供者は、新生児蘇生の際にアドレナリンを迅速に投与するかどうかを判断しなければならない。アドレナリン使用はまれであり予測不可能である。そのため、事前に親のインフォームドコンセントを得たヒト新生児を対象とした十分かつ倫理的な無作為化試験を実施することは困難な場合がある。前方視的多施設クラスター無作為化試験がよい選択肢となりうる。アドレナリンの至適投与量と投与経路を決定し、ヒト新生児試験の最適なデザインを決定するためには、薬物動態と薬力学に取り組む新生児動物試験も必要である。

**16) 緊急アクセスのための骨髄路 vs 臍帯静脈路 SysRev****CQ** 心停止を伴う新生児に対して薬物投与する際に骨髄路と静脈路はどちらがよいか？

- (P) 心停止を伴う新生児（重度の徐脈や胸骨圧迫を必要とする循環不全を含む）
- (I) 心停止中に骨髄内カニューレシオンを行い、薬物を投与すること
- (C) 心停止中に静脈内カニューレシオン（臍帯静脈）を行い、薬物を投与すること

- ㊦ 蘇生中、24時間以内、退院前の死亡
- ㊧ RCT, 非 RCT, 観察研究 (コホート研究, 症例対照研究) を対象とした
- ㊨ 英語の抄録を持つ出版された研究を2019年9月12日に調査した

### 推奨と提案

分娩室で新生児蘇生を行う際の血管確保の第一選択として臍帯静脈カテーテル留置を推奨する。臍帯静脈路が不可能な場合、新生児蘇生の際の血管確保には、骨髄路が合理的な代替手段となることを提案する (弱い推奨, エビデンスの確実性: 非常に低い, Grade 2D)。

分娩室以外の場所では、臍帯静脈路または骨髄路のいずれかを新生児蘇生の際の輸液および薬物投与に使用することを提案する (弱い推奨, エビデンスの確実性: 非常に低い, Grade 2D)。

実際に使用されるルートは、現場での機器の利用可能性、訓練、および経験に依存する。

### エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

小規模な症例集積研究や症例報告では、新生児蘇生中に骨髄路で薬物や輸液を効果的に投与できることが示唆されているが<sup>103, 104</sup>、症例集積研究は骨髄内カテーテルの挿入や使用に伴う合併症も報告されている<sup>103, 105-109</sup>。ALS および PLS TF との共同作業の一環で、NLS TF が新生児蘇生で骨髄路と静脈路のどちらがより効果的かを判断するために新生児の文献を検討したが、基準を満たす研究はなかったためメタアナリシスは行わなかった。院内または院外で出生直後の新生児を対象とした場合、どのアウトカムに対しても骨髄路と静脈路の使用を比較したエビデンスは確認されなかった。2010年、NLS TF は、重症新生児で蘇生のために輸液や投薬のための一時的な骨髄路は静脈路を確立する試みが失敗したあとや、医療従事者が骨髄路確保に熟練している場合に試みられることがあると述べている<sup>103, 105-109</sup>。2020年のSysRev は新生児における骨髄路使用に伴う重篤な合併症を報告している。その結果、2020年の治療推奨では、分娩室での蘇生の際の血管確保の第一選択として臍帯静脈路をより強く支持しているが、状況によっては骨髄路が許容されることを今後も認める。

### エビデンスから決断を導くための枠組み (EtD)

この推奨を行うにあたり、臍帯静脈路よりも骨髄路の有益性を支持するヒト新生児研究からのデータが不足していることを認識した。新生児の骨髄路確保の重篤な副作用の症例報告は多数あり、脛骨骨折、体液や薬剤の滲

出、コンパートメント症候群や切断に至る結果となったものもある<sup>103, 105-109</sup>。一方、緊急臍帯静脈路からの治療に起因する副作用の割合は不明である。これまでに、パブリック・フィードバックでは、臍帯静脈路が強調されていた。臍帯静脈路留置は最も一般的に教えられ、使用されている手技であるが、院外環境や新生児集中治療の後期、臍帯静脈がもはや閉塞し開通できない時は骨髄路が有用である可能性がある。

EtDの詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+A+%283%29.pdf>



### 患者にとっての価値とJRCの見解

新生児蘇生の際にアドレナリン投与が必要なまれな状況下では、血管確保が緊急に必要となるが血管確保の最良のルートについては明らかではない。

臍帯静脈路確保に対する骨髄路確保の利点を支持する新生児の研究のデータはない。新生児における骨髄路確保の重大な副作用の症例報告が多数あり、脛骨骨折、輸液や薬剤の血管外漏出、コンパートメント症候群や切断などがある。一方、蘇生のための緊急臍帯静脈カテーテル挿入に起因する副作用の割合も不明である。緊急時、臍帯静脈カテーテル挿入が最も一般的と教えられ、臍帯静脈アクセスを強調し、骨髄路確保は病院外や、臍帯静脈が使用できない新生児集中治療の後期に有用である可能性がある。

分娩室で新生児蘇生を行う際の血管確保の第一の方法として臍帯静脈カテーテル留置を推奨する。臍帯静脈確保が不可能な場合で確実に骨髄路をとることのできるスタッフがいない場合は事前に器具等の準備をした上で合理的な代替手段となる。分娩室以外の場所では、臍帯静脈路または骨髄路のいずれかを新生児蘇生の際の輸液および薬剤投与に使用することを提案する。実際に使用されるルートは、現場での機器の利用可能性、訓練、および経験に依存する。

小児・成人領域では気管内投与は推奨されていない。新生児でも薬剤および輸液投与のルートは臍帯静脈路を含む静脈内投与が第一選択である。小児・成人領域では骨髄針による骨髄路が第二選択となるが、小児では骨髄針留置の対象となる骨が小さく骨折などの合併症が報告されていることと、従来からアドレナリン投与で静脈路が確保できなかった場合は気管内投与が行われてきた。骨髄針留置に習熟した医師が少ないことからアドレナリン投与の第二選択は気管内投与としている。

### 今後の課題

臨床試験、コホート研究、症例対照研究がないため、

新生児蘇生時の骨髄路対臍帯静脈路に関連する多くの課題がある。出生直後の新生児蘇生での骨髄路使用の症例集積研究または症例報告さえも確認できなかった。早産児および正常産児について、具体的な研究が必要である。

- CPR 開始から骨髄路留置を達成するまでの時間の決定。
- 心肺蘇生開始から臍帯静脈路での輸液成功までの判定時間。
- 新生児に最適な骨髄路留置デバイス。
- 薬物と輸液投与のための骨髄路確保を成功させるための最適な部位（上腕骨頭、脛骨近位部、その他）。
- 新生児蘇生時の骨髄路留置の短期的・長期的安全性。
- 緊急臍帯静脈路留置に関連した合併症。
- 骨髄路と静脈路を介して投与された薬物の薬物動態と血漿中利用率との比較。
- 新生児蘇生時の骨髄路留置と臍帯静脈路留置の最適なトレーニング。
- 緊急時血管確保の安全性を確保し、維持するための最善の方法。
- 緊急血管確保機器の正しい留置部位を決定するための最適な方法。
- 動物モデルやシミュレーションモデルでの研究結果が臨床に生かされているかどうか。
- 分娩室外での新生児蘇生時の骨髄路確保。

#### 17) 新生児蘇生時の容量負荷 EvUp

##### CQ 人工呼吸と胸骨圧迫でも改善しない新生児に対して容量負荷は有効か？

- P 人工呼吸と胸骨圧迫でも改善しない新生児
- I 血液製剤またはその他の溶液による容量負荷
- C 容量負荷を行わない場合
- O 生存率、神経発達障害
- S RCT と RCT 以外（非無作為化の比較試験、分割時系列解析、前後比較研究、コホート研究）を対象とした
- T （記載なし）

##### 推奨と提案（JRC 蘇生ガイドライン 2010 を踏襲）

蘇生に反応しない出血のある新生児に対しては、晶質液または赤血球濃厚液による早期の容量補充が適応となる。換気、胸骨圧迫、アドレナリン投与にもかかわらず状態改善のない出血を伴わない新生児には、循環血液増量薬の補充投与をルーチンに行うことを支持するエビデンスは不十分である。

出血が顕性化していない可能性があるため、蘇生に反応しない新生児には、循環血液増量薬投与の施行を検討してもよい。

#### エビデンスのまとめ

EvUp では 1 件の動物研究を同定したがヒトでの研究は同定できなかった。

EvUp の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+C+%283%29.pdf>



#### JRC の見解

有効な換気、胸骨圧迫、アドレナリン投与にもかかわらず状態改善のない新生児に対しては原因検索を進め、血が疑われる場合は循環血液増量薬の投与を検討する。第一選択は生理食塩水 10 mL/kg を 5~10 分かけて投与する。胎児期から貧血が疑われる場合は O 型 Rh (-) 赤血球濃厚液の投与を考慮する。

#### 今後の課題

- 循環血液増量薬の至適投与速度は？
- 循環血液増量薬の至適再投与間隔は？

#### 18) 新生児蘇生時の炭酸水素ナトリウム EvUp

##### CQ 人工呼吸と胸骨圧迫でも改善しない新生児に対して炭酸水素ナトリウム投与は有効か？

- P 病院で蘇生を受けている新生児
- I 炭酸水素ナトリウム投与
- C 炭酸水素ナトリウム投与を行わない場合
- O 生存期間、ROSC、HIE ステージ中等度~重度<sup>110</sup>（正期児のみ）、脳室内出血 グレード（早産児のみ）
- S （記載なし）
- T 英語の抄録を持つ出版された研究を 2020 年 12 月 4 日に調査した

##### 推奨と提案（JRC 蘇生ガイドライン 2010 を踏襲）

炭酸水素ナトリウムは、短時間の CPR 中は推奨されないが、遷延する心停止状態では、十分に換気が確立され、他の治療法に反応が見られない場合に、有用であるかもしれない。

#### エビデンスのまとめ

EvUp では 2010 年の推奨を支持するエビデンスを示す研究しか同定することができなかった。

EvUp の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+C+%283%29.pdf>



## JRC の見解

炭酸水素ナトリウム投与は、短時間の CPR 中は推奨されないが、長期の心停止状態で十分な換気が確立され、他の治療法に反応が見られない場合には投与を検討する。炭酸水素ナトリウム 8.4% を使用する場合は蒸留水で 1:1 で希釈して 4.2% 炭酸水素ナトリウム (0.5 mEq/L) として 1 回 2~4 mL/kg を 1 mL/kg/分かけて投与する。

## 今後の課題

- いつの時点で炭酸水素ナトリウム投与を考慮すべきか？
- 炭酸水素ナトリウム投与の至適速度は？

## 19) 集中的蘇生の時間の影響 SysRev

## CQ 新生児の集中的蘇生はいつまで継続すべきか？

- .....
- Ⓐ 出生後 10 分以上の心停止、徐脈（心拍 60/分未満）、または無脈性電気的活動を呈し、心肺蘇生が必要な新生児
- Ⓑ 生後 10 分以上継続的な心肺蘇生
- Ⓒ 生後 10 分で心肺蘇生中止
- Ⓓ 生存、神経発達アウトカム、中等度または重度の神経障害を伴わないいずれかの年齢までの生存
- Ⓔ 横断的研究またはコホート研究は対象とした。RCT と RCT 以外（非無作為化の比較試験、分割時系列解析、前後比較研究、コホート研究、症例集積研究）の二次解析も対象とした
- Ⓕ 英語の抄録を持つ出版された研究を 2019 年 10 月 17 日に調査した

## 推奨と提案

新生児で 10~20 分の集中的蘇生を行ったにもかかわらず ROSC がいないことは、死亡や生存した場合でも中等度から重度の神経発達障害の高いリスクに関連している。しかし、蘇生にかけた特定の時間が死亡または中等度から重度の神経発達障害を予測するというエビデンスはない。

推奨されている全ての蘇生手順を実施し、可逆的な原因を除外したにもかかわらず、継続的 CPR を必要とする場合は、臨床チームは家族と蘇生の中止を検討することを提案する。このケア目標の変更を検討するための妥当な時間は出生後 20 分程度である（弱い推奨、エビデンス確実性：非常に低い、Grade 2D）。

## エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

SysRev<sup>111</sup> では、新生児 470 名の最終フォローアップまでのアウトカム（範囲：生後 4 か月~8 歳）を報告した 15 件の研究を同定した（エビデンスの確実性：非常に低い。バイアスのリスクと非一貫性によりグレードダウン）。登録された新生児の数は、各研究に 3~177 人であった。研究間では、最終フォローアップまでの生存率は 1.7~100% と報告されている。NICU 入院までの生存率や冷却プロトコルへの登録が必要な研究を含む、文献に報告された全 470 名の新生児のうち、187 名 (39.8%) が最終フォローアップまで生存した。対象研究間での異質性の結果、CI の計算が行われなかった。

重大なアウトカムとしての生存者の神経発達アウトカムについては、277 名が登録された 13 件<sup>112-124</sup> の研究を同定した、（エビデンスの確実性：非常に低い。バイアスのリスクと非一貫性によりグレードダウン）。80 名の生存者のうち 30 名 (37.5%) の児は中等度または重度の神経学的後障害を伴わなかった（範囲：0~100%）。神経発達アウトカムの評価に使用した時期およびツールについては、研究間、場合によっては研究内で重大な異質性があり、CI を計算できなかった。

重大なアウトカムとしての神経学的後障害を伴わない生存という複合アウトカムについては、神経発達アウトカムが報告された 277 名の乳児を対象とした 13 件の研究<sup>112-124</sup> を同定した（エビデンスの確実性：非常に低い。バイアスのリスクと非一貫性によりグレードダウン）。これらの研究で報告された 277 名の児のうち、69% が最終フォローアップ前に死亡し、18% が中等度から重度の障害を伴って生存し、11% が中等度から重度の障害を伴わずに生存していた。2% がフォローアップから脱落していた。神経発達アウトカムを評価する時期や使用されたツールについては、研究間、場合によっては研究内で重要な異質性があり、CI を計算できなかった（注：退院後の追跡調査における神経発達アウトカムは、構造化試験を用いた 13 件の研究<sup>112-124</sup> で報告されている）。11 件の研究<sup>114-124</sup> では、これらの評価に有効な発達評価ツールが使用されていた。これらのツールには、Bayley 乳幼児発達尺度（任意のバージョン）または Bayley 尺度の日本語版（新版 K 式発達評価表）などの発達評価ツール、Gross Motor Function Classification System または Peabody Developmental Motor Scales などの運動評価ツール、Stanford-Binet Test、Griffiths 児童発達尺度（任意のバージョン）または Wechsler 幼児知能尺度（任意のバージョン）などの認知評価ツールが含まれる。2 件の研究<sup>112, 125</sup> では、生存者の正式な神経学的評価のみが報告されている。聴覚および視覚的評価は研究によって異なっていた。特筆すべきは、どの研究でも Denver 発達スクリーニング検査などスクリーニン

グ検査のみで評価された小児は、追跡調査から脱落したものと分析されたことである。神経学的後障害の評価を受けた80名の生存者の追跡期間は、83% (66/80名)の乳児で12か月以上(範囲:12か月~8歳)、6% (5/80名)の乳児で12か月未満であった。評価時期について、11% (9/80名)の生存者がいた1件の研究<sup>121</sup>では報告されていない。中等度および重度の神経学的後障害は各研究で定義されていた。

#### サブグループ解析

重大な複合アウトカムとしての最終フォローアップまでの生存期間、神経学的後障害を伴わない生存者、および中等度から重度の神経学的後障害を伴わない生存者を特定したサブグループ解析を行った。

出生体重に関する詳細が不十分であったため、出生体重に基づいて計画されたサブグループ解析は不可能であった。特定のサブグループ解析ではサンプルサイズが小さく、研究の特徴が不均一であることを考えると、推奨の根拠となる強力なエビデンスはない。

#### エビデンスから決断を導くための枠組み(EtD)

この推奨を行うにあたっては、蘇生を中止しすぎることのリスクとのバランスをとる必要がある。長時間の蘇生によりROSCや長期生存が可能になるかもしれないが、ROSCが生じても生存が重度の神経学的障害のリスクに関係する可能性がある。10分以上の蘇生後でも中等度または重度の神経学的後障害を認めない生存者がかなり多いことから、早期に蘇生を中止した場合、良好な転帰を示す可能性のある乳児の生存が妨げられる可能性があることが示唆されている。10分Apgarスコアが0または1の新生児は死亡率および罹患率の強い予測因子であるが、最近の症例報告およびシリーズでは、ROSCを達成し、治療的低体温療法を受けた10分Apgarスコアが0または1の新生児で良好な転帰が報告されている。出生時に重度の抑制状態にあった新生児のこのサブグループでは、生存率と中等度から重度の障害を伴わない生存率の両方が報告されている。文献で報告されているApgarスコア0または1の乳児105名のうち、蘇生し、治療的低体温療法を受け、退院後に評価された乳児のうち、全乳児の20%が中等度から重度の神経学的後障害を伴わずに生存し、生存者の37%が中等度または重度の神経学的後障害を伴わなかった<sup>118-120, 123, 124</sup>。

この推奨を支持するエビデンスの確実性は非常に低い。しかし、継続的な蘇生後の生存の可能性と障害なき生存の可能性を評価する。分娩室で1分以上胸骨圧迫を行ったあと、退院まで生存した659名の新生児の大規模な多施設コホートでは、生存者の25%が10分以上蘇生を受けた<sup>126</sup>。これらのデータは、長時間の心肺蘇生を

行っても退院まで生存できることを示しているが、この研究では生存者の神経発達の転帰は報告されていない。

出生後20分以上のCPRを受けた新生児の転帰に関するデータは極めて限られている。このSysRevに含まれる5件の研究<sup>115-120, 123, 124</sup>では、出生後20分以上の時点で最初に検出可能な心拍または心拍100/分以上の心拍に到達した新生児39名の結果が報告されている。これらの新生児のうち、38% (15/39名)が最後のフォローアップまで生存し、生存者の40% (6/15名)が中等度または重度の神経障害を有していなかったことが報告されている。蘇生時間に加えて、推奨される全ての蘇生介入が行われたかどうかを考慮することが重要である。研究では1回以上のアドレナリン投与までの蘇生手順を完了するまでにかかる時間は、研究によって大きく異なるが、20分ほどかかることが示唆されている<sup>7, 99, 119, 127</sup>。出生からこれらの手順を完了するまでの間隔のばらつきは、蘇生チームの特性や参集までの時間に依存している可能性がある。したがって、全ての新生児を対象とした集中的蘇生を中止するために出生後の時間間隔を一度に設定することは、蘇生を中止する前に推奨されている蘇生介入の手順が十分に提供されていないケースがあることを意味するかもしれない。

もう1つの問題は児とその家族への潜在的な影響である。研究の中で、ほとんどの死亡は分娩室/出生場所、または入院中に発生していた。このSysRevでは、退院までの生存率は、最終フォローアップまでの生存率とほぼ同じであった。新生児期早期に死を迎える児にとって、このような短期生存であっても、家族が意思決定やケアに参加する時間と機会を提供する可能性がある。さらに、生存している乳児の間では、後遺症なき生存が可能であることもある。このSysRevでは、生存している乳児の38%が中等度または重度の障害を有していなかった。これらのことを考慮すると、蘇生努力を中止すべき時点までの蘇生の期間を限定して推奨はしていない。その代わりに、新生児が推奨される全ての手順に反応しなかった場合には、ケアの目標を変更することを検討することを提案する<sup>128-130</sup>。与えられた環境で適切な蘇生法を選択することが重要である。延命の価値、生命の質、オプションとしての快適なケアの受容に関する認識の違いを含む文化的および宗教的な違いが決定に影響を及ぼす可能性があることを認める。最終的に、蘇生の取り組みを開始し、継続するかどうかの決定は、妊娠年齢、先天異常の有無、判明している場合周産期障害の発生時期、蘇生介入の妥当性、家族の希望や価値観、新生児集中治療などの蘇生後のリソースの利用可能性、および低体温療法などの神経保護の仕組みなどの要因によって個別化され情報が提供されるべきである。最後に、低資源環境下では、無呼吸の新生児に対して21%の酸素

を使用したフェイスマスク換気が重視されており<sup>131</sup>、それ以上の高度な蘇生や蘇生の延長は選択肢に入らないかもしれない。したがって、この治療法の推奨を世界的に採用する際には、地域や地域での議論やカスタマイズが必要であるため、注意が必要である。

EtD の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+A+%283%29.pdf>



### 患者にとっての評価と JRC の見解

心停止か継続的に蘇生を行っても徐脈で無呼吸の新生児に対して、どのくらいの時間蘇生を続けるべきかを判断することは、臨床医にとって困難な場合がある<sup>13, 15</sup>。

この推奨を行うにあたり、ROSC や長期生存が達成可能な場合には早期に蘇生を中止することのリスクと、ROSC が発生する可能性はあるが生存しても重度の神経学的障害のリスクが高い場合には、長時間の蘇生を継続することのリスクとのバランスをとる必要がある。10 分後 Apgar スコアが 0 または 1 の新生児は死亡率および罹患率の強い予測因子である。一方、出生後 20 分以上 CPR を受けた児のアウトカムに関するデータは極めて限られている。蘇生時間とともに推奨される全ての蘇生介入が行われたかどうかを考慮することが重要である。

もう 1 つの問題は、児とその家族への潜在的な影響である。対象となった研究の中で、ほとんどの死亡は分娩室/分娩場所、あるいは初回の入院中に発生していた。この SysRev では、退院までの生存率は、最終フォローアップまでの生存率と同程度であった。最終的に乳児期早期に死亡する児に対しては、このような短期生存を達成することで、家族が乳児の意思決定やケアに参加する時間と機会を得られる可能性がある。さらに、生存している乳児の間では、障害なき生存が可能である。

新生児で 10～20 分の集中的蘇生を行ったにもかかわらず ROSC が無いことは、死亡や生存した場合でも中等度から重度の神経発達障害のハイリスクである。しかし、蘇生にかけた特定の時間が死亡率または中等度から重度の神経発達障害を予測するというエビデンスはない。推奨されている全ての蘇生手順を実施し、可逆的な原因を除外したにもかかわらず、継続的な CPR を必要とする場合は、臨床チームは家族と蘇生の中止を検討することを提案する。このケア目標の変更を検討するための妥当な時間は出生後 20 分程度である。一方、長時間の蘇生下で 100/分未満であっても自己心拍が存在する状況下での治療の中止・継続に対するコンセンサスは得られておらず在胎週数、先天異常の有無、判明している場合周産期障害の発生時期、蘇生介入の妥当性、家族の

好みや価値観、新生児集中治療などの蘇生後の資源の有無、低体温療法などの神経保護戦略などの要因によって、個々の事例に合わせて、家族の希望などを含めて慎重に対応を判断すべきである。

### 今後の課題

多くの研究では、NICU への入院や低体温療法の開始など、特定の研究参加資格基準を満たして蘇生に成功した新生児の転帰のみが報告されている。そのため、長時間蘇生後の死亡率の推定値は、長時間蘇生後の真の死亡率を過小評価する可能性がある。それは、本来は蘇生に失敗した新生児も含める必要があるためである。正期産児と早産児の長期蘇生後の死亡率と神経学的後障害の発生率を特定するためには、死産と蘇生失敗の一貫した定義を使用し、出生後に心肺蘇生を受けた新生児の全集団を対象とした研究が必要である。さらに、ほとんどの研究では蘇生の範囲と蘇生介入の時期が報告されていないため、出生時の長時間蘇生後の新生児の予後は利用可能なデータから推測するしかない。さらに、利用可能なほとんどの研究では、10 分後の蘇生に対する新生児の反応について Apgar スコアを用いて特徴づけているが、これは主観的な評価になりがちであり、10 分以降の継続的な評価や蘇生に対する反応についての情報は得られない。出生から検出可能な心拍までの時間について、ECG や ROSC までの時間などの客観的な指標を用いたより詳細な情報が、出生後の集中的蘇生の時間についてより正確な推奨を提供するために必要である。分娩室の環境下で ECG がより頻繁に使用されるようになると、胸骨圧迫に先行して生じるリズム（徐脈、心停止、無脈性電気的活動）に関する追加情報が、これらの多様な症状が生じた後のアウトカムを特定するのに役立つであろう。したがって、生命徴候がなく、集中的蘇生を受けた乳児の全集団のアウトカムを報告する研究で、以下の点を有する研究が必要である。

- 死産の事前の定義と蘇生の試みの完全性。
- 介入（蘇生処置）、出生時の処置のタイミング、蘇生後のケア介入の完全な説明。
- ECG などの客観的な指標を用いて蘇生時の心拍を評価する方法と、心拍 60/分以上、心拍 100/分以上を検出するタイミングの報告。
- 正確で一貫性のある神経発達の評価方法を用いて、研究や集団間での比較が可能な生存者の完全な追跡調査。

20) 低体温新生児の復温 EvUp

**CQ** 意図しない低体温の新生児は急速復温と緩徐復温とどちらがよいか？

- P) 入院時に低体温の新生児 (体温 < 36°C)
- T) 急速復温 (0.5°C/時以上)
- C) 緩徐復温 (0.5°C/時未満)
- O) 生存期間, 痙攣・発作, 出血・肺出血
- S) RCT と RCT 以外 (非無作為化の比較試験, 分割時系列解析, 前後比較研究, コホート研究) を対象とした
- T) 英語の抄録を持つ出版された研究を 2019 年 12 月 9 日に調査した

**推奨と提案** (JRC 蘇生ガイドライン 2015 を踏襲)

効果推定値の信頼性は非常に低いため、意図しない低体温の新生児 (体温 36°C 未満) の入院時に急速復温 (0.5°C/時以上) また緩徐復温 (0.5°C/時以下) のいずれかを推奨することは現時点ではできない。

**エビデンスのまとめ**

EvUp では 133 件の研究を同定した。その結果、復温に関する新たな前向き研究は同定されなかったが、2つの新しい後方視的研究<sup>132, 133</sup>によって、観察研究の対象となった児の数は約 4 倍の 379 名となった。いずれの研究でも交絡因子の調整後、いずれの復温方法でも特定された重要な転帰とは関連しないことが示された。しかし、1 件の研究<sup>121</sup>では、急速復温が呼吸窮迫症候群のリスクを低減することが示唆された。

EvUp の詳細は、下記補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+C+%283%29.pdf>



**JRC の見解**

意図しない低体温 (< 36.0°C) の新生児に対して急速復温 (≥ 0.5°C/時) にするか緩徐復温する (< 0.5°C/時) かどちらか一方を推奨することはできない。

**今後の課題**

- 低体温の程度によって復温方法を変える必要があるか？

21) 資源が限られた環境下での低体温療法 EvUp

**CQ** 資源が限られた環境下で標準的なプロトコールで低体温療法が行えない場合、受動的低体温または氷パックによる体温管理療法は予後を改善させるか？

- P) 資源が限られた環境下で管理されている HIE を合併する新生児
- T) 受動的低体温および/または氷パックによる体温管理療法
- C) 標準的な治療
- O) 生存率, 神経発達障害
- S) RCT と RCT 以外 (非無作為化の比較試験, 分割時系列解析, 前後比較研究, コホート研究) は対象とした
- T) 英語の抄録を持つ出版された研究を 2019 年 12 月 9 日に調査した

**推奨と提案** (JRC 蘇生ガイドライン 2015 を踏襲)

低所得国またはその他資源が限られている環境下において、中等度から重度の低酸素性虚血性脳症に進行している正期産または正期産に近い新生児に対しては、体温管理療法を行うことを提案する (弱い推奨, エビデンスの確実性: 低い, Grade 2C)。

冷却は、集中的ケアが可能であり、静脈内治療、呼吸補助、パルスオキシメトリー、抗生物質、抗痙攣薬、病理検査を提供するのに十分な資源がある新生児ケア施設においてのみ、明確に定義されたプロトコールの下で、治療を検討し実施する。治療は先進国の無作為化臨床試験で使用されているプロトコール、すなわち 6 時間以内に冷却を開始し、33~34°C で 72 時間厳格な温度管理を行い、少なくとも 4 時間かけて復温すること採用する。

**エビデンスのまとめ**

EvUp では 13 件<sup>134-146</sup> の新たな研究を同定したが、新たな SysRev を検討するのに十分な新しいエビデンスを示すものではなく、2015 年にまとめられたエビデンスの確実性のレベルを高めるものではないという見解で一致した。「低体温療法を行わない」対照群を設けた大規模な多施設無作為化試験を行うことは、もはや困難である。

EvUp の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+C+%283%29.pdf>



JRC の見解

わが国ではすでに標準的推奨法での低体温療法を実施できる施設（クーリングセンター）が全国展開されており、対象患者はできるだけこれらの施設において低体温療法を実施することが望ましい。標準的推奨法の低体温療法の実施不可能な国で新生児医療の指導またはNCPR 蘇生講習会を開催する医療者が増えている現状を踏まえ 2015 年版では掲載しなかったが今回は推奨を掲載した。

今後の課題

- 低資源国においてどのような児を対象に低体温療法を導入することが合理的か？

22) 蘇生後の血糖管理 EvUp

**CQ** 蘇生のために薬物投与された早産児および正期産児ではブドウ糖点滴で低血糖を予防できるか？

- A 蘇生のために薬物投与された新生児
- B ブドウ糖点滴の施行
- C ブドウ糖点滴をしない場合
- D 生存期間、痙攣・発作、出血・肺出血（重大）
- E RCT と RCT 以外（非無作為化の比較試験、分割時系列解析、前後比較研究、コホート研究）を対象とした
- F 英語の抄録を持つ出版された研究を 2019 年 11 月 28 日に調査した

**推奨と提案** (JRC 蘇生ガイドライン 2010 を踏襲)

低血糖を回避することを目標に、蘇生後できるだけ早くブドウ糖点滴を検討すべきである。

エビデンスのまとめ

EvUp では 648 件の研究が同定され、13 件が検討された。入院後の新生児の低血糖および高血糖に注意を払う必要があること、血糖管理のプロトコルを使用することで、低血糖および高血糖の両方を回避できる可能性があること、また、これらのプロトコルを使用することで、有害性と関連する血糖濃度の大きな変動を回避できる可能性があることが示唆された。

EvUp の詳細は、下記の補遺を参照。

<https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.0000000000000895&file=Supplement+Appendix+C+%283%29.pdf>



JRC の見解

新生児仮死による低酸素・虚血のリスクが高い新生児

では蘇生後早期に血糖を測定して低血糖が認められればブドウ糖の静脈内投与を含めた速やかな対応を考慮すべきである。明確な至適血糖値のエビデンスはないが高血糖の場合でも血糖値が安定するまで経時的に血糖をフォローすることを考慮する。

今後の課題

- 至適血糖の範囲は？
- 安定化するまでどのような間隔で血糖を測定するべきか？

5

今回の改訂で検討できなかった重要なトピック

- 1) 正期産の臍帯管理 (SysRev 進行中)
- 2) 早産児の臍帯管理 (SysRev 進行中)
- 3) 低体温または高体温の母体から生まれた児
- 4) 無呼吸の新生児の刺激
- 5) 分娩室での呼吸機能モニタリング
- 6) 新生児蘇生のためのラリゲアルマスク
- 7) 侵襲性の少ないサーファクタント投与
- 8) 分娩室での正期産児に対する CPAP 対酸素増量
- 9) 至適ピーク吸気圧
- 10) 目標酸素飽和度パーセンタイル
- 11) 新生児心停止に対するフィードバック CPR 装置の使用
- 12) ROSC 後の酸素使用
- 13) CPR 中の酸素供給
- 14) 低カリウム血症
- 15) モニタリング技術がチーム機能に与える影響

文献

1. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2015; 132: S204-41.
2. Polglase GR, Blank DA, Barton SK, et al. Physiologically based cord clamping stabilises cardiac output and reduces cerebrovascular injury in asphyxiated near-term lambs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103: F530-F8.
3. Ersdal HL, Mduma E, Svensen E, Perlman JM. Early initiation of basic resuscitation interventions including face mask ventilation may reduce birth asphyxia related mortality in low-income countries: a prospective descriptive observational study. *Resuscitation* 2012; 83: 869-73.
4. Ersdal HL, Linde J, Mduma E, Auestad B, Perlman J. Neonatal outcome following cord clamping after onset of spontaneous respiration. *Pediatrics* 2014; 134: 265-72.
5. Niles DE, Cines C, Insley E, et al. Incidence and characteristics of positive pressure ventilation delivered to newborns in a US tertiary academic hospital. *Resuscitation* 2017; 115: 102-9.
6. Perlman JM, Risser R. Cardiopulmonary resuscitation in the delivery room. Associated clinical events. *Arch Pediatr Adolesc*

- Med 1995 ; 149 : 20-5.
7. Halling C, Sparks JE, Christie L, Wyckoff MH. Efficacy of Intravenous and Endotracheal Epinephrine during Neonatal Cardiopulmonary Resuscitation in the Delivery Room. *J Pediatr* 2017 ; 185 : 232-6.
  8. Australia's mothers and babies 2017—in brief. 2017. at <https://www.aihw.gov.au/getmedia/2a0c22a2-ba27-4ba0-ad47-ebbe51854cd6/aihw-per-100-inbrief.pdf.aspx?inline=true>. (Accessed 2021年5月10日)
  9. Wyckoff MH, Wyllie J, Aziz K, et al. Neonatal Life Support : 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2020 ; 142 : S185-S221.
  10. Soar J, Maconochie I, Wyckoff MH, et al. 2019 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations : Summary From the Basic Life Support : Advanced Life Support : Pediatric Life Support : Neonatal Life Support : Education, Implementation, and Teams ; and First Aid Task Forces. *Circulation* 2019 ; 140 : e826-e80.
  11. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 7 : Neonatal Resuscitation : 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations (Reprint). *Pediatrics* 2015 ; 136 Suppl 2 : S120-66.
  12. Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, et al. Part 7 : Neonatal resuscitation : 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2015 ; 95 : e169-201.
  13. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 11 : Neonatal resuscitation : 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010 ; 122 : S516-38.
  14. Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, et al. Part 11 : Neonatal resuscitation : 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2010 ; 81 Suppl 1 : e260-87.
  15. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Neonatal resuscitation : 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics* 2010 ; 126 : e1319-44.
  16. Magee Mj Fau - Farkouh-Karoleski C, Farkouh-Karoleski C Fau - Rosen TS, Rosen TS. Improvement of Immediate Performance in Neonatal Resuscitation Through Rapid Cycle Deliberate Practice Training.
  17. Skare C, Calisch TE, Saeter E, et al. Implementation and effectiveness of a video-based debriefing programme for neonatal resuscitation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018 ; 62 : 394-403.
  18. Sauer CW, Boutin MA, Fatayerji AN, Proudfoot JA, Fatayerji NL, Golembeski DJ. Delivery Room Quality Improvement Project Improved Compliance with Best Practices for a Community NICU. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 37397.
  19. Katheria A, Rich W, Finer N. Development of a strategic process using checklists to facilitate team preparation and improve communication during neonatal resuscitation. *Resuscitation* 2013 ; 84 : 1552-7.
  20. McCartney PR. Bulb Syringes in Newborn Care. *MCN : The American Journal of Maternal/Child Nursing* 2000 ; 25.
  21. Konstantelos D, Ifflaender S, Dinger J, Rudiger M. Suctioning habits in the delivery room and the influence on postnatal adaptation - a video analysis. *J Perinat Med* 2015 ; 43 : 777-82.
  22. Gungor S, Kurt E, Teksoz E, Goktolga U, Ceyhan T, Baser I. Oronasopharyngeal suction versus no suction in normal and term infants delivered by elective cesarean section : a prospective randomized controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2006 ; 61 : 9-14.
  23. Gungor S, Teksoz E, Ceyhan T, Kurt E, Goktolga U, Baser I. Oronasopharyngeal suction versus no suction in normal, term and vaginally born infants : a prospective randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005 ; 45 : 453-6.
  24. Cordero L, Jr., Hon EH. Neonatal bradycardia following nasopharyngeal stimulation. *J Pediatr* 1971 ; 78 : 441-7.
  25. Carrasco M, Martell M, Estol PC. Oronasopharyngeal suction at birth : effects on arterial oxygen saturation. *J Pediatr* 1997 ; 130 : 832-4.
  26. Kohlhauser C, Bernert G, Hermon M, Popov C, Seidl R, Pollak A. Effects of endotracheal suctioning in high-frequency oscillatory and conventionally ventilated low birth weight neonates on cerebral hemodynamics observed by near infrared spectroscopy (NIRS). *Pediatr Pulmonol* 2000 ; 29 : 270-5.
  27. Skov L, Ryding J, Pryds O, Greisen G. Changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume during endotracheal suctioning in ventilated neonates. *Acta Paediatr* 1992 ; 81 : 389-93.
  28. Perlman JM, Volpe JJ. Suctioning in the preterm infant : effects on cerebral blood flow velocity, intracranial pressure, and arterial blood pressure. *Pediatrics* 1983 ; 72 : 329-34.
  29. van Bel F, van de Bor M, Baan J, Ruys JH. The influence of abnormal blood gases on cerebral blood flow velocity in the preterm newborn. *Neuropediatrics* 1988 ; 19 : 27-32.
  30. Fisher DM, Frewen T, Swedlow DB. Increase in intracranial pressure during suctioning-stimulation vs. rise in PaCO<sub>2</sub>. *Anesthesiology* 1982 ; 57 : 416-7.
  31. Kaiser JR, Gauss CH, Williams DK. Tracheal suctioning is associated with prolonged disturbances of cerebral hemodynamics in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2008 ; 28 : 34-41.
  32. Trevisanuto D, Strand ML, Kawakami MD, et al. Tracheal suctioning of meconium at birth for non-vigorous infants : a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2020 ; 149 : 117-26.
  33. Chettri S, Adhisivam B, Bhat BV. Endotracheal Suction for Nonvigorous Neonates Born through Meconium Stained Amniotic Fluid : A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr* 2015 ; 166 : 1208-13 e1.
  34. Nangia S, Sunder S, Biswas R, Sali A. Endotracheal suction in term non vigorous meconium stained neonates-A pilot study. *Resuscitation* 2016 ; 105 : 79-84.
  35. Singh SN, Saxena S, Bhargavanshi A, Kumar M, Chandrakanta, Sujata. Effect of endotracheal suctioning just after birth in non-vigorous infants born through meconium stained amniotic fluid : A randomized controlled trial. *Clinical Epidemiology and Global Health* 2019 ; 7 : 165-70.
  36. Chiruvolu A, Miklis KK, Chen E, Petrey B, Desai S. Delivery Room Management of Meconium-Stained Newborns and Respiratory Support. *Pediatrics* 2018 ; 142.
  37. Wiswell TE. Delivery room management of the meconium-stained newborn. *J Perinatol* 2008 ; 28 Suppl 3 : S19-26.
  38. Rawat M, Nangia S, Chandrasekharan P, Lakshminrusimha S. Approach to Infants Born Through Meconium Stained Amniotic Fluid : Evolution Based on Evidence? *Am J Perinatol* 2018 ; 35 : 815-22.
  39. Edwards EM, Lakshminrusimha S, Ehret DEY, Horbar JD. NICU Admissions for Meconium Aspiration Syndrome before and after a National Resuscitation Program Suctioning Guideline Change. *Children (Basel)* 2019 ; 6.
  40. Kalra VK, Lee HC, Sie L, Ratnasiri AW, Underwood MA, Lakshminrusimha S. Change in neonatal resuscitation guidelines and trends in incidence of meconium aspiration syndrome in California. *J Perinatol* 2020 ; 40 : 46-55.
  41. Anton O, Fernandez R, Rendon-Morales E, Aviles-Espinosa R, Jordan H, Rabe H. Heart Rate Monitoring in Newborn Babies : A Systematic Review. *Neonatology* 2019 ; 116 : 199-210.
  42. Johnson PA, Cheung PY, Lee TF, O'Reilly M, Schmolzer GM. Novel technologies for heart rate assessment during neonatal resuscitation at birth - A systematic review. *Resuscitation* 2019 ; 143 : 196-207.
  43. Katheria A, Arnell K, Brown M, et al. A pilot randomized

- controlled trial of EKG for neonatal resuscitation. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0187730.
44. Murphy MC, De Angelis L, McCarthy LK, O'Donnell CPF. Randomised study comparing heart rate measurement in newly born infants using a monitor incorporating electrocardiogram and pulse oximeter versus pulse oximeter alone. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019 ; 104 : F547-F50.
  45. Iglesias B, Rodri Guez MAJ, Aleo E, Criado E, Marti Nez-Orgado J, Arruza L. 3-lead electrocardiogram is more reliable than pulse oximetry to detect bradycardia during stabilisation at birth of very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018 ; 103 : F233-F7.
  46. Gulati R, Zayek M, Eyal F. Presetting ECG electrodes for earlier heart rate detection in the delivery room. *Resuscitation* 2018 ; 128 : 83-7.
  47. Iglesias B, Rodriguez MJ, Aleo E, et al.[Pulse oximetry versus electrocardiogram for heart rate assessment during resuscitation of the preterm infant]. *An Pediatr(Barc)*2016 ; 84 : 271-7.
  48. Kapadia VS, Urlesberger B, Soraisham A, et al. Sustained Lung Inflations During Neonatal Resuscitation at Birth : A Meta-analysis. *Pediatrics* 2021 ; 147.
  49. Lindner W, Hogel J, Pohlandt F. Sustained pressure-controlled inflation or intermittent mandatory ventilation in preterm infants in the delivery room? A randomized, controlled trial on initial respiratory support via nasopharyngeal tube. *Acta Paediatr* 2005 ; 94 : 303-9.
  50. Lista G, Boni L, Scopesi F, et al. Sustained lung inflation at birth for preterm infants : a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2015 ; 135 : e457-64.
  51. Schwaberg B, Pichler G, Avian A, Binder-Heschl C, Baik N, Urlesberger B. Do Sustained Lung Inflations during Neonatal Resuscitation Affect Cerebral Blood Volume in Preterm Infants? A Randomized Controlled Pilot Study. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0138964.
  52. Mercadante D, Colnaghi M, Polimeni V, et al. Sustained lung inflation in late preterm infants : a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2016 ; 36 : 443-7.
  53. Jiravisitkul P, Rattanasiri S, Nuntnarumit P. Randomised controlled trial of sustained lung inflation for resuscitation of preterm infants in the delivery room. *Resuscitation* 2017 ; 111 : 68-73.
  54. Ngan AY, Cheung PY, Hudson-Mason A, et al. Using exhaled CO2 to guide initial respiratory support at birth : a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017 ; 102 : F525-F31.
  55. El-Chimi MS, Awad HA, El-Gammasy TM, El-Farghali OG, Sallam MT, Shinkar DM. Sustained versus intermittent lung inflation for resuscitation of preterm infants : a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017 ; 30 : 1273-8.
  56. Abd El-Fattah N, Nasef N, Al-Harrass MF, Khashaba M. Sustained lung inflation at birth for preterm infants at risk of respiratory distress syndrome : The proper pressure and duration. *J Neonatal Perinatal Med* 2017 ; 10 : 409-17.
  57. Kirpalani H, Ratcliffe SJ, Keszler M, et al. Effect of Sustained Inflations vs Intermittent Positive Pressure Ventilation on Bronchopulmonary Dysplasia or Death Among Extremely Preterm Infants : The SAIL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019 ; 321 : 1165-75.
  58. La Verde A, Franchini S, Lapergola G, et al. Effects of Sustained Inflation or Positive Pressure Ventilation on the Release of Adrenomedullin in Preterm Infants with Respiratory Failure at Birth. *Am J Perinatol* 2019 ; 36 : S110-S4.
  59. Hunt KA, Ling R, White M, et al. Sustained inflations during delivery suite stabilisation in prematurely-born infants - A randomised trial. *Early Hum Dev* 2019 ; 130 : 17-21.
  60. Crawshaw JR, Kitchen MJ, Binder-Heschl C, et al. Laryngeal closure impedes non-invasive ventilation at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018 ; 103 : F112-F9.
  61. van Vonderen JJ, Hooper SB, Hummler HD, Lopriore E, te Pas AB. Effects of a sustained inflation in preterm infants at birth. *J Pediatr* 2014 ; 165 : 903-8 e1.
  62. van Vonderen JJ, Lista G, Caviglioli F, Hooper SB, te Pas AB. Effectivity of ventilation by measuring expired CO2 and RIP during stabilisation of preterm infants at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015 ; 100 : F514-8.
  63. te Pas AB, Siew M, Wallace MJ, et al. Establishing functional residual capacity at birth : the effect of sustained inflation and positive end-expiratory pressure in a preterm rabbit model. *Pediatr Res* 2009 ; 65 : 537-41.
  64. Roehr CC, Davis PG, Weiner GM, Jonathan Wyllie J, Wyckoff MH, Trevisanuto D. T-piece resuscitator or self-inflating bag during neonatal resuscitation : a scoping review. *Pediatr Res* 2021 ; 89 : 760-6.
  65. Thakur A, Saluja S, Modi M, et al. T-piece or self inflating bag for positive pressure ventilation during delivery room resuscitation : an RCT. *Resuscitation* 2015 ; 90 : 21-4.
  66. Guinsburg R, de Almeida MFB, de Castro JS, et al. T-piece versus self-inflating bag ventilation in preterm neonates at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018 ; 103 : F49-F55.
  67. Szyld E, Aguilar A, Musante GA, et al. Comparison of devices for newborn ventilation in the delivery room. *J Pediatr* 2014 ; 165 : 234-9 e3.
  68. Dawson JA, Schmolzer GM, Kamlin CO, et al. Oxygenation with T-piece versus self-inflating bag for ventilation of extremely preterm infants at birth : a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2011 ; 158 : 912-8 e1-2.
  69. Soar J, Maconochie I, Wyckoff MH, et al. 2019 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2019 ; 145 : 95-150.
  70. Welsford M, Nishiyama C, Shortt C, et al. Initial Oxygen Use for Preterm Newborn Resuscitation : A Systematic Review With Meta-analysis. *Pediatrics* 2019 ; 143.
  71. Lundstrom 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.
  72. 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.
  73. Vento M, Moro M, Escrig R, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics* 2009 ; 124 : e439-49.
  74. Rabi Y, Singhal N, Nettel-Aguirre A. Room-air versus oxygen administration for resuscitation of preterm infants : the ROAR study. *Pediatrics* 2011 ; 128 : e374-81.
  75. Armanian AM, Badiie Z. Resuscitation of preterm newborns with low concentration oxygen versus high concentration oxygen. *J Res Pharm Pract* 2012 ; 1 : 25-9.
  76. Kapadia VS, Chalak LF, Sparks JE, Allen JR, Savani RC, Wyckoff MH. Resuscitation of preterm neonates with limited versus high oxygen strategy. *Pediatrics* 2013 ; 132 : e1488-96.
  77. Aguar M BM, Escobar J, Cubells E, Kuligowski J, Cernada M, Escrig R, Saenz P, Vento M. Resuscitation of ELBW infants with initial Fio2 of 30% vs. 60%, a randomized, controlled, blinded study : the REOX trial. 2013 PAS Annual Meeting. Washington, DC.2013.
  78. Rook D, Schierbeek H, Vento M, et al. Resuscitation of preterm infants with different inspired oxygen fractions. *J Pediatr* 2014 ; 164 : 1322-6 e3.
  79. Oei JL, Saugstad OD, Lui K, et al. Targeted Oxygen in the Resuscitation of Preterm Infants, a Randomized Clinical Trial. *Pediatrics* 2017 ; 139.
  80. Harling AE, Beresford MW, Vince GS, Bates M, Yoxall CW. Does the use of 50% oxygen at birth in preterm infants reduce lung injury? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005 ; 90 : F401-5.
  81. Dawson JA, Kamlin CO, Wong C, et al. Oxygen saturation and heart rate during delivery room resuscitation of infants <30 weeks'

- gestation with air or 100% oxygen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009 ; 94 : F87-91.
82. Rabi Y, Lodha A, Soraisham A, Singhal N, Barrington K, Shah PS. Outcomes of preterm infants following the introduction of room air resuscitation. *Resuscitation* 2015 ; 96 : 252-9.
  83. Soraisham AS, Rabi Y, Shah PS, et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants resuscitated with different oxygen concentration at birth. *J Perinatol* 2017 ; 37 : 1141-7.
  84. Kapadia VS, Lal CV, Kakkilaya V, Heyne R, Savani RC, Wyckoff MH. Impact of the Neonatal Resuscitation Program-Recommended Low Oxygen Strategy on Outcomes of Infants Born Preterm. *J Pediatr* 2017 ; 191 : 35-41.
  85. International Committee for the Classification of Retinopathy of P. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005 ; 123 : 991-9.
  86. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis : treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986 ; 33 : 179-201.
  87. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary Dysplasia : Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr* 2018 ; 197 : 300-8.
  88. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage : a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978 ; 92 : 529-34.
  89. Welsford M, Nishiyama C, Shortt C, et al. Room Air for Initiating Term Newborn Resuscitation : A Systematic Review With Meta-analysis. *Pediatrics* 2019 ; 143.
  90. Ramji S, Ahuja S, Thirupuram S, Rootwelt T, Rooth G, Saugstad OD. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or 100% oxygen. *Pediatr Res* 1993 ; 34 : 809-12.
  91. Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen : an international controlled trial : the Resair 2 study. *Pediatrics* 1998 ; 102 : e1.
  92. Vento M, Asensi M, Sastre J, Lloret A, Garcia-Sala F, Vina J. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. *J Pediatr* 2003 ; 142 : 240-6.
  93. Ramji S, Rasaily R, Mishra PK, et al. Resuscitation of asphyxiated newborns with room air or 100% oxygen at birth : a multicentric clinical trial. *Indian Pediatr* 2003 ; 40 : 510-7.
  94. Bajaj N, Udani RH, Nanavati RN. Room air vs. 100 per cent oxygen for neonatal resuscitation : a controlled clinical trial. *J Trop Pediatr* 2005 ; 51 : 206-11.
  95. Vento M, Sastre J, Asensi MA, Vina J. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 1393-8.
  96. Toma AI NM, Scheiner M, Mitu R, Petrescu I, Matu E. Effects of the gas used in the resuscitation of the newborn in the post-resuscitation hemodynamics. *Asfixia Perinatala Primul Congres National de Neonatologie cu Participare Internationala* 2006 : 34-44.
  97. Saugstad OD, Ramji S, Irani SF, et al. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen : follow-up at 18 to 24 months. *Pediatrics* 2003 ; 112 : 296-300.
  98. Isayama T, Mildenhall L, Schmolzer GM, et al. The Route, Dose, and Interval of Epinephrine for Neonatal Resuscitation : A Systematic Review. *Pediatrics* 2020 ; 146.
  99. Barber CA, Wyckoff MH. Use and efficacy of endotracheal versus intravenous epinephrine during neonatal cardiopulmonary resuscitation in the delivery room. *Pediatrics* 2006 ; 118 : 1028-34.
  100. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976 ; 33 : 696-705.
  101. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978 ; 187 : 1-7.
  102. Vali P, Chandrasekharan P, Rawat M, et al. Evaluation of Timing and Route of Epinephrine in a Neonatal Model of Asphyxial Arrest. *J Am Heart Assoc* 2017 ; 6.
  103. Ellemunter H, Simma B, Trawoger R, Maurer H. Intraosseous lines in preterm and full term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999 ; 80 : F74-5.
  104. Wagner M, Olischar M, O'Reilly M, et al. Review of Routes to Administer Medication During Prolonged Neonatal Resuscitation. *Pediatr Crit Care Med* 2018 ; 19 : 332-8.
  105. Vidal R, Kisson N, Gayle M. Compartment syndrome following intraosseous infusion. *Pediatrics* 1993 ; 91 : 1201-2.
  106. Katz DS, Wojtowycz AR. Tibial fracture : a complication of intraosseous infusion. *Am J Emerg Med* 1994 ; 12 : 258-9.
  107. Carreras-Gonzalez E, Brio-Sanagustin S, Guimera I, Crespo C. [Complication of the intraosseous route in a newborn infant]. *Med Intensiva* 2012 ; 36 : 233-4.
  108. Oesterlie GE, Petersen KK, Knudsen L, Henriksen TB. Crural amputation of a newborn as a consequence of intraosseous needle insertion and calcium infusion. *Pediatr Emerg Care* 2014 ; 30 : 413-4.
  109. Suominen PK, Nurmi E, Lauerma K. Intraosseous access in neonates and infants : risk of severe complications - a case report. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015 ; 59 : 1389-93.
  110. Munkeby BH, Borke WB, Bjornland K, et al. Resuscitation with 100% O2 increases cerebral injury in hypoxemic piglets. *Pediatr Res* 2004 ; 56 : 783-90.
  111. Foglia EE, Weiner G, de Almeida MFB, et al. Duration of Resuscitation at Birth, Mortality, and Neurodevelopment : A Systematic Review. *Pediatrics* 2020 ; 146.
  112. Harrington DJ, Redman CW, Moulden M, Greenwood CE. The long-term outcome in surviving infants with Apgar zero at 10 minutes : a systematic review of the literature and hospital-based cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2007 ; 196 : 463 e1-5.
  113. Casalaz DM, Marlow N, Speidel BD. Outcome of resuscitation following unexpected apparent stillbirth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998 ; 78 : F112-5.
  114. Jain L, Ferre C, Vidyasagar D, Nath S, Sheftel D. Cardiopulmonary resuscitation of apparently stillborn infants : survival and long-term outcome. *J Pediatr* 1991 ; 118 : 778-82.
  115. Kasdorf E, Laptook A, Azzopardi D, Jacobs S, Perlman JM. Improving infant outcome with a 10 min Apgar of 0. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015 ; 100 : F102-5.
  116. Natarajan G, Shankaran S, Laptook AR, et al. Apgar scores at 10 min and outcomes at 6-7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013 ; 98 : F473-9.
  117. Sarkar S, Bhagat I, Dechert RE, Barks JD. Predicting death despite therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010 ; 95 : F423-8.
  118. Shah P, Anvekar A, McMichael J, Rao S. Outcomes of infants with Apgar score of zero at 10 min : the West Australian experience. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015 ; 100 : F492-4.
  119. Sproat T, Hearn R, Harigopal S. Outcome of babies with no detectable heart rate before 10 minutes of age, and the effect of gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017 ; 102 : F262-F5.
  120. Shibasaki J, Mukai T, Tsuda K, et al. Outcomes related to 10-min Apgar scores of zero in Japan. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020 ; 105 : 64-8.
  121. Patel H, Beeby PJ. Resuscitation beyond 10 minutes of term babies born without signs of life. *J Paediatr Child Health* 2004 ; 40 : 136-8.
  122. Socol ML, Garcia PM, Riter S. Depressed Apgar scores, acid-base status, and neurologic outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 991-8 ; discussion 8-9.
  123. Ayrapetyan M, Carola D, Lakshminrusimha S, Bhandari V, Aghai ZH. Infants Born to Mothers with Clinical Chorioamnionitis : A Cross-Sectional Survey on the Use of Early-Onset Sepsis Risk Calculator and Prolonged Use of Antibiotics. *Am J Perinatol* 2019 ; 36 : 428-33.
  124. Zhang SQ, Friedman H, Strand ML. Length of Resuscitation for Severely Depressed Newborns. *Am J Perinatol* 2020 ; 37 : 933-8.

125. Haddad B, Mercer BM, Livingston JC, Talati A, Sibai BM. Outcome after successful resuscitation of babies born with apgar scores of 0 at both 1 and 5 minutes. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 182 : 1210-4.
126. Foglia EE, Jensen EA, Wyckoff MH, et al. Survival after delivery room cardiopulmonary resuscitation : A national registry study. *Resuscitation* 2020 ; 152 : 177-83.
127. McKinsey S, Perlman JM. Resuscitative interventions during simulated asystole deviate from the recommended timeline. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016 ; 101 : F244-7.
128. Cuttini M, Nadai M, Kaminski M, et al. End-of-life decisions in neonatal intensive care : physicians' self-reported practices in seven European countries. EURONIC Study Group. *Lancet* 2000 ; 355 : 2112-8.
129. Fanaroff JM, Hascoet JM, Hansen TW, et al. The ethics and practice of neonatal resuscitation at the limits of viability : an international perspective. *Acta Paediatr* 2014 ; 103 : 701-8.
130. Schrijvers NM, Geurtzen R, Draaisma JMT, Halamek LP, Yamada NK, Hogeveen M. Perspectives on periviability counselling and decision-making differed between neonatologists in the United States and the Netherlands. *Acta Paediatr* 2018 ; 107 : 1710-5.
131. Kamath-Rayne BD, Thukral A, Visick MK, et al. Helping Babies Breathe, Second Edition : A Model for Strengthening Educational Programs to Increase Global Newborn Survival. *Glob Health Sci Pract* 2018 ; 6 : 538-51.
132. Feldman A, De Benedictis B, Alpan G, La Gamma EF, Kase J. Morbidity and mortality associated with rewarming hypothermic very low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med* 2016 ; 9 : 295-302.
133. Rech Morassutti F, Cavallin F, Zaramella P, Bortolus R, Parotto M, Trevisanuto D. Association of Rewarming Rate on Neonatal Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants with Hypothermia. *J Pediatr* 2015 ; 167 : 557-61 e1-2.
134. Galvao TF, Silva MT, Marques MC, de Oliveira ND, Pereira MG. Hypothermia for perinatal brain hypoxia-ischemia in different resource settings : a systematic review. *J Trop Pediatr* 2013 ; 59 : 453-9.
135. Pauliah SS, Shankaran S, Wade A, Cady EB, Thayyil S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in low- and middle-income countries : a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013 ; 8 : e58834.
136. Aker K, Stoen R, Eikenes L, et al. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in India (THIN study) : a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020 ; 105 : 405-11.
137. Enweronu-Laryea C, Martinello KA, Rose M, et al. Core temperature after birth in babies with neonatal encephalopathy in a sub-Saharan African hospital setting. *J Physiol* 2019 ; 597 : 4013-24.
138. El Shimi MS, Awad HA, Hassanein SM, et al. Single dose recombinant erythropoietin versus moderate hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in low resource settings. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014 ; 27 : 1295-300.
139. Kali GT, Martinez-Biarge M, Van Zyl J, Smith J, Rutherford M. Management of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy in a tertiary centre in South Africa. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015 ; 100 : F519-23.
140. Oliveira V, Kumutha JR, E N, et al. Hypothermia for encephalopathy in low-income and middle-income countries : feasibility of whole-body cooling using a low-cost servo-controlled device. *BMJ Paediatr Open* 2018 ; 2 : e000245.
141. Prashantha YN, Suman Rao PN, Nesargi S, Chandrakala BS, Balla KC, Shashidhar A. Therapeutic hypothermia for moderate and severe hypoxic ischaemic encephalopathy in newborns using low-cost devices - ice packs and phase changing material. *Paediatr Int Child Health* 2019 ; 39 : 234-9.
142. Purkayastha J, Lewis LE, Bhat RY, Anusha KM. Feasibility and Safety of Therapeutic Hypothermia and Short Term Outcome in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Indian J Pediatr* 2016 ; 83 : 175-7.
143. Shabeer MP, Abiramalatha T, Smith A, et al. Comparison of Two Low-cost Methods of Cooling Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *J Trop Pediatr* 2017 ; 63 : 174-81.
144. Thomas N, Chakrapani Y, Rebekah G, Kareti K, Devasahayam S. Phase changing material : an alternative method for cooling babies with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Neonatology* 2015 ; 107 : 266-70.
145. Procianoy RS, Corso AL, Schoenardie BO, de Oliveira GPF, Longo MG, Silveira RC. Outcome and Feasibility after 7 Years of Therapeutic Hypothermia in Southern Brazil. *Am J Perinatol* 2020 ; 37 : 955-61.
146. Das S, Sarkar N, Bhattacharya M, et al. Neurological Outcome at 30 Months of Age after Mild Hypothermia via Selective Head Cooling in Term Neonates with Perinatal Asphyxia Using Low-Cost CoolCap : A Single-Center Randomized Control Pilot Trial in India. *Journal of Pediatric Neurology* 2017 ; 15 : 157-65.