

5.5) プロバイオティクス

Clinical Question.28

極低出生体重児におけるプロバイオティクスの投与は、壊死性腸炎の予防や児の予後の改善に効果的か？

推奨

[仮推奨 44]

壊死性腸炎予防のために、プロバイオティクスの投与は奨められる。 【推奨グレード B】

背景

壊死性腸炎(NEC)は早産児、特に極低出生体重児に発症する疾患であり、その死亡率は高い。NECの原因ははっきりしていないが、腸管における病原菌のコロニー形成がNECの発症に必要であると考えられている。プロバイオティクス(Probiotics)とは、人に投与すると利益をもたらすと考えられる生きた微生物のことで、元々、ラテン語の“pro”(=for)とギリシャ語の“biotic”(=life)の合わせた言葉である。プロバイオティクスの菌は腸管にコロニー形成することで、腸管粘膜を介する病原菌の侵入予防、宿主免疫反応の刺激、競合的な病原菌排除などの効果の報告がある。プロバイオティクスが実際にNECを減らすのか、死亡率や長期予後は改善するのか、などを検討した。

科学的根拠の詳細

検索した研究に対する批判的吟味の結果、2編の研究を採用し検討した。

プロバイオティクス投与 対 プラセボもしくは投薬なし

2編のシステマティック・レビュー⁽¹⁾⁽²⁾にて検討を行った。AlFalehら⁽¹⁾は、出生体重2500g未満もしくは在胎37週未満の児を対象とし、Deshpandeら⁽²⁾は、出生体重1500g未満かつ在胎34週未満の児であり、極低出生体重児を対象とし、プロバイオティクス投与群と対照群の比較検討が行われた

プロバイオティクス投与群は重症NECと死亡率を有意に減らしたが、NECに関連した死亡率には有意な差を認めなかった⁽¹⁾⁽²⁾。NEC発症率⁽²⁾は、リスク比0.35 [95%信頼区間0.23-0.55] $P < .00001$ 、Numbers needed to treat (NNT) 25 [95%信頼区間17-34]であった。総死亡率⁽²⁾は、リスク比0.42 [95%信頼区間0.29-0.62] $P < .00001$ NNT 20 [95%信頼区間14-34]であった。

敗血症⁽¹⁾⁽²⁾、経静脈栄養期間⁽¹⁾、入院期間⁽¹⁾、体重増加に関しては有意な差を認めなかった⁽¹⁾。経腸栄養が確立するまでの期間はメタ分析に異質性があり、変量効果モデルを使うと有意差がなかった⁽²⁾。

両方の研究で、超低出生体重児のみを対象とした検討や神経学的予後などの長期的予後の検討は行われていなかった。なお、いずれの研究からもプロバイオティクスとして投与した菌による全身感染の報告はなかった。

科学的根拠のまとめ

極低出生体重児に対するプロバイオティクス投与は、有意に重症 NEC を減少させ、総死亡率を減少させる。一方で NEC に関連した死亡率に関しては有意差を認めていない。短期栄養・成長予後について有意差を認めない。

より有効な菌種・投与量・投与方法について検討した研究は見いだせなかった。

長期身体成長・神経発達予後について検討した研究は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

プロバイオティクス投与は、重症 NEC を減らし、総死亡率も減らすが、NEC に関連した死亡率には有意差はなく、死亡率の減少が NEC の減少によるものかどうかは明らかではない。対象とされる患者は Alfaleh ら⁽¹⁾の研究では在胎週数、出生体重とも大きな幅があるが、Deshpande ら⁽²⁾の研究では極低出生体重児を対象としており、極低出生体重児の NEC の予防目的にプロバイオティクスは奨められると考えられた。ただし、有害事象の検討は十分とは言えず、推奨の強さはグレード B とした。長期的予後に関する検討やより有効な菌種、投与量、投与方法の検討は不十分であり、推奨として検討しなかった。

参考文献

1. Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD005496.
2. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics.* 2010 May;125(5):921-30. Epub 2010 Apr 19.

6. 新生児感染症の予防と治療

6.1) 抗生剤の使用

Clinical Question.29

新生児への生後早期の抗生剤投与は、短期予後（死亡率、感染症発症率など）、長期予後（1歳6ヶ月時の神経学的予後など）の改善に効果的か？より効果的な投与方法（抗生剤の選択、投与期間）は何か？

推奨

[仮推奨 45]

新生児感染症予防を目的として、一律に出生時から予防的抗生剤投与を行うことは推奨されない。

【推奨グレード B】

ただし、早産児で感染症や敗血症の高リスク群（母体発熱、長期の前期破水、子宮内感染の疑い、出生時児検体のグラム染色陽性、中心静脈カテーテル留置の児、呼吸障害発症の児など）の選別を行ったうえで、抗生剤の予防的投与を検討することは奨められる。

【推奨グレード B】

[仮推奨 46]

投与する抗生剤は、新生児期によくみられる感染症の特異的な特徴に加えて、母体情報、それぞれの施設における臨床材料からの分離菌の動向、薬剤感受性、出生時児検体のグラム染色結果などを参考に総合的に決定されるべきである。バンコマイシンを一律に投与することは推奨されない。

【推奨グレード C】

[仮推奨 47]

予防的抗生剤投与を行う際には、投与前に血液培養を採取し、血液培養の結果に応じて、抗生剤の変更もしくは中止の判断をして、48-72時間までの短期間の投与とすることが望ましい。

【推奨グレード C】

背景

新生児の感染防御能は細胞性免疫および液性免疫ともに未発達であり、早産児ほど顕著である。NICUに入院する早産、低出生体重児およびハイリスク新生児は呼吸循環機能や消化管機能などが十分に発達していないうえに、さまざまな障害が生じるので、生命を維持するために気管チューブ、中心静脈カテーテルや胃チューブなどを長期に使用しなければならない。このようにNICUは感染が生じやすい環境であると考えられる。加えて、感染症が発症すると急激に進行し、重症化する可能性が極めて高い。このような状況において、抗菌薬は細菌感染症の児の治療に

はかかせない薬剤ではあるが、適正に使用しなければ、耐性菌の発生、そして耐性菌による感染に関与する。

科学的根拠の詳細

感染症の高危険群への予防投与の効果

Jardine らのシステマティック・レビュー⁽¹⁾では、中心静脈カテーテル留置した早産児あるいは低出生体重児に対する予防的抗生剤投与について、3編の研究をメタ分析している。敗血症確診症例(血液培養陽性)、臨床的敗血症症例(臨床所見、検査所見による診断)は、有意に減少したが(リスク比 0.38, 95%CI[0.18,0.82]、リスク比 0.40, 95%CI[0.20,0.78])、死亡率は有意差を認めなかった(リスク比 0.68, 95%CI[0.31,1.51])。

また、Lodhaらのシステマティック・レビュー⁽²⁾も、中心静脈カテーテルを留置(末梢経皮的中心静脈カテーテル含む)した早産児に対する予防的抗生剤投与に関する検討で、3編の研究を分析しているが、このうち2編は前述のJardineらの研究⁽¹⁾で取り上げた研究と同じものである。この研究の特徴は、予防的に投与する抗生剤として、バンコマイシンとアモキシシリンとを分けて検討しているところで、バンコマイシンを使用した2編で、敗血症の発症率は有意に減少(リスク比 0.13, 95%CI[0.04,0.46])したが、死亡率に関しては有意差を認めなかった。一方、アモキシシリンを使用した1編では、敗血症の発症率、死亡率共に有意差なく、血液培養陽性率のみ有意な減少を認めた(リスク比 0.48, 95%CI[0.24,0.95])。

感染症の低危険群への予防投与の効果

Tagareらによるランダム化比較検討試験(RCT)⁽³⁾では、感染症の危険の少ない早産児(生後12時間以内の入院例で、破水24時間以上、母体発熱、胎児ジストレス、陽圧換気以上の蘇生、6時間以上の呼吸窮迫持続、人工換気管理などを全て有さない児)を対象に予防投与(5日間)の有効性を検討している。出生後5日間の抗生剤投与を行った予防投与群(n=69)と非投与群(n=71)とで比較を行っている。死亡率と臨床的敗血症(症状と血算、CRPなどの血液検査から判断)の発症率は両群間に有意な差を認めず、これは、出生体重1500g以下の児に限定しての検討でも同様であった。また、臨床的敗血症は40例で、そのうち、血液培養陽性例は11例で、有意に予防投与群に血液培養陽性例が多かった(1/22例 vs 10/18例、p=0.002)。壊死性腸炎(NEC)の発症率には、有意差を認めなかったが、やや予防投与群に多い傾向があった(9/69 vs 3/71、p=0.062)。

バンコマイシンの予防投与の効果

Craftらのシステマティック・レビュー⁽⁴⁾は、抗生剤の中で特にバンコマイシンに注目して予防投与の有効性を検討したもので、5編の研究をメタ分析している。感染の危険性の高い早産児(出

生体重 1500g 以下、あるいは、中心静脈カテーテル留置、あるいは、経静脈栄養施行中などを対象に、バンコマイシンの予防的投与の有効性が、対照群(予防的投与なし)と比べて検討されている。バンコマイシン投与群で、敗血症全体の発症率(リスク比 0.11, 95%信頼区間[0.05, 0.24])、コアグラウゼ陰性ブドウ球菌(CNS)敗血症の発症率(リスク比 0.33, 95%信頼区間[0.19, 0.59])が有意に減少した。一方、死亡率(リスク比 0.79, 95%信頼区間[0.4, 1.58])や聴力障害(リスク比 0.33, 95%信頼区間[0.05, 2.07])に関しては両群間で有意差を認めなかった。

予防投与に使用した抗生剤の種類を検討

2 編のシステムティック・レビューにて検討されていた。

Mtitimila らの研究⁽⁵⁾は、早発型敗血症(生後 48 時間以内の発症)に対する治療についてのもので、条件に合致した文献は 2 編のみ、対象症例は 127 例であった。単剤投与群と 2 剤併用群との比較であったが、生後 28 日以内の死亡率では両群間に有意差がなかった。

Gordon らの研究⁽⁶⁾は、遅発型敗血症(生後 48 時間以降の発症)に対する治療についてのもので、1 編のみで検討している。24 症に対するβラクタム単剤の群とβラクタム+アミノグリコシド 2 剤併用の群での比較であり、死亡率について有意差を認めなかった(リスク比 0.17, 95%CI[0.01, 3.23])。

投与期間の検討

Auritia らの研究⁽⁷⁾は、1 施設の RCT であるが、感染症の危険因子を有する在胎 32 週以下の早産児を対象に、生後 3 日間の予防投与群と入院時 1 回のみ予防投与群とを比較しているが、早発型敗血症発症(リスク比 1.07, 95%信頼区間[0.57, 2.02])、遅発型敗血症発症(リスク比 0.66, 95%信頼区間[0.34, 1.28])、全感染症(リスク比 0.84, 95%信頼区間[0.58, 1.23])、感染症による死亡率(リスク比 0.94, 95%信頼区間[0.24, 3.06])のいずれも統計学的に有意な差を認めなかった。

Cotten らの研究⁽⁸⁾は、後方視的コホート研究ではあるが、対象患者 5693 例の大規模多施設研究で、初期抗生剤予防投与期間と壊死性腸炎(NEC)発症との関連性を、ロジスティック回帰分析を用いて検討している。5 日以上予防的抗生剤投与は、“NEC あるいは死亡”(調整オッズ比 1.50, 95%信頼区間[1.22, 1.83]、NNH 22)、NEC 単独(調整オッズ比 1.34, 95%信頼区間[1.04, 1.73]、NNH 54)、死亡(調整オッズ比 1.86, 95%信頼区間[1.45, 2.39]、NNH 21)の全てにおいて有意な増加を認めた。4 日以上予防的抗生剤投与と同様に検討しても、5 日以上の場合よりオッズ比が小さくはなるが、同様の傾向を認めた。

科学的根拠のまとめ

抗生剤の予防投与は、早産児あるいは低出生体重児で、特に中心静脈カテーテル留置の児において、感染症の発症率、血液培養陽性率の低下に効果を認めた。ただし、死亡率の改善を示すには至っておらず、長期的な神経学的予後の検討はなされていない。特に、中心静脈カテーテル留置の児で懸念される遅発型敗血症の代表的原因菌である CNS に有効性の高いバンコマイシンに絞った検討においても、死亡率の改善は認めていない。

抗生剤の選択については、単剤投与と 2 剤投与とではどちらが有効性が高いかは明らかではない。また、特定の抗生剤の有効性を示す質の高い科学的根拠は認めなかった。

抗生剤の投与期間については、後方視的コホート研究ではあるが、多施設大規模研究で、ロジスティック回帰分析を用いて 4-5 日以上予防的抗生剤投与と NEC 発症率、死亡率、“NEC あるいは死亡の率”とに有意な相関を認めている点は注目に値する。

科学的根拠から推奨へ

中心静脈カテーテル留置された早産児など、感染症の高リスク群において、抗生剤の予防投与が、感染症や敗血症の発症率を改善することは示されているが、感染症による死亡率や長期的神経学的予後を改善する効果は認められておらず、一律の予防的抗生剤投与は奨められない。特に、予防的抗生剤投与による耐性菌の出現に関する検討は乏しく、その意味からも、広く一律の予防的抗生剤投与は奨められない。

一方で、感染症あるいは敗血症の減少効果は認められていることから、早産児で感染症や敗血症の高リスク群(母体の感染徴候、長期の前期破水、子宮内感染の疑い、出生時児検体のグラム染色陽性、中心静脈カテーテル留置、呼吸障害発症児など)の選別を行った上で、抗生剤の予防的投与を検討することが奨められる。

抗生剤の選択については、特定の抗生剤や、抗生剤の組み合わせを支持する質の高い科学的根拠がないため、新生児期によくみられる感染症の特異的な特徴に加えて、母体情報、それぞれの施設における臨床材料からの分離菌の動向、薬剤感受性、出生時の児検体のグラム染色結果などを参考に総合的に決定されるべきであると考えられる。また、安全性、耐性菌の出現についても留意する必要があり、バンコマイシンの一律の投与は推奨しない。

投与期間についても、大規模多施設コホート研究におけるロジスティック回帰分析から、4-5 日以上の初期抗生剤投与と NEC 発症や死亡との関係が示唆されているため、予防投与は出来る限り短期間に留めるべきと考えられる。血液培養陰性を確認するまで 48-72 時間とするのが妥当な選択であると考え、治療前の血液培養の採取を推奨することとした。

参考文献

1. Jardine LA, Inglis GDT, Davies MW. Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters. Cochrane

- Database of Systematic Reviews. 2008; (1): CD006179.
2. Lodha A, Furlan AD, Whyte H, Moore AM. Prophylactic antibiotics in the prevention of catheter-associated bloodstream bacterial infection in preterm neonates: a systematic review. *Journal of Perinatology*. 2008; 28: 526-533
 3. Tagare A, Kadam S, Vaidya U, Pandit A. Routine antibiotic use in preterm neonates: a randomised controlled trial. *Journal of Hospital Infection*. 2010; 74: 332-336
 4. Craft AP, Finer N, Barrington KJ. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000; (1): CD001971.
 5. Mtitimila EI, Cooke RWI. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004; (4): CD004495.
 6. Gordon A, Jeffery HE. Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; (3): CD004501.
 7. Auriti C, Ravà L, Di Ciommo V, Ronchetti MP, Orzalesi M. Short antibiotic prophylaxis for bacterial infections in a neonatal intensive care unit: a randomized controlled trial. *Journal of Hospital Infection*. 2005;59:292-298
 8. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK Jr; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2009; 123: 58-66

6.2) 抗真菌薬の使用

Clinical Question.30

新生児への生後早期の抗真菌剤投与は、短期予後(死亡率、感染症発症率など)、長期予後(1歳6ヶ月時の神経学的予後など)の改善に効果的か?より効果的な投与方法(抗真菌剤の選択、投与量、投与経路)は何か?

推奨

[仮推奨 48]

深在性真菌感染予防のために、予防的抗真菌薬投与は一律には奨められない。

【推奨グレード A】

ただし真菌感染のリスク因子(広域スペクトラムの抗菌薬の使用、長期の経静脈栄養、母体培養も含むカンジダのコロニー形成例)を持つ児には使用を考慮しても良い。

【推奨グレード C】

[仮推奨 49]

予防的抗真菌薬投与期間は、経腸栄養が確立し輸液を中止するまで、もしくは生後4週間程度とすることが奨められる。

【推奨グレード C】

[仮推奨 50]

予防的抗真菌薬の選択において、より奨められる抗真菌薬の根拠はない。ただし予防的抗真菌薬投与が必要な場合、使用実績の多いフルコナゾール静脈内投与を奨める。

【推奨グレード C】

[仮推奨 51]

深在性真菌感染予防のために、予防的フルコナゾール投与を行う場合、1回投与量 3-6mg/kg、48時間毎(生後2週間以内は72時間毎も可)の投与を奨める。ただし、3mg/kgと6mg/kgの投与量に効果の違いはない。

【推奨グレード C】

背景

深在性真菌感染症は、早産児において、死亡の原因ともなりうる重篤な疾患の一つであるが、特徴的な臨床症状に乏しく、また検査でも探知しづらいため、早期診断が困難なことが多い。そのため、深在性真菌感染症を減少させる目的で、予防的抗真菌薬投与がいくつかの施設において行われている。しかし、死亡率や長期予後は改善するのか、どの薬剤がより効果的か、より効果的な投与量や投与方法は何か、などの検討は十分になされていない。

科学的根拠の詳細

検索した研究に対する批判的吟味の結果、4編の研究を採用して検討した。

< 予防的抗真菌薬全身投与(フルコナゾール予防投与群) 対 プラセボもしくは投薬なし(コントロール群) >

システマティック・レビューおよび二重盲検ランダム化比較試験(RCT)が各々を1編ずつで検討した。

Clerihew らの研究⁽¹⁾は、システマティック・レビューで、深在性真菌感染を減らす NNT は 11、95%信頼区間[7,33]であった(リスク比 0.48, 95%信頼区間[0.31, 0.73]、リスク差 -0.09, 95%信頼区間[-0.14, -0.03])。しかし、死亡率は 2 群間で有意差を認めなかった。また、フルコナゾール予防投与群は副作用や有害事象を認めず、真菌の耐性化も認めなかった。

Manzoni らの研究⁽²⁾は RCT で、コロニー形成は有意に減少したが、すでにコロニーが形成されている児での深在性真菌感染の発症は減少しなかった。

いずれの検討においても、フルコナゾール予防投与は深在性真菌感染を有意に減少させた。

長期予後に関しては、Clerihew らの研究⁽¹⁾では改善を認めず、Manzoni らの研究⁽²⁾では検討されていなかった。

< 予防的非吸収性抗真菌薬経口投与(ナイスタチンもしくはミコナゾール) 対 プラセボもしくは投薬なし >

Austin らのシステマティック・レビュー⁽³⁾では、予防投与群では真菌感染が有意に減少したが(リスク比 0.19, 95%信頼区間[0.14, 0.27]、リスク差-0.19, 95%信頼区間[-0.22, -0.16]、NNT=5)、死亡率は減少しなかった。ただし、本検討は異質性の高いものであった。副作用、有害事象、真菌の耐性化の検討はなされていなかった。長期予後に関しても検討されていなかった。

< 予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与 対 予防的吸収性抗真菌薬の経口投与 >

ナイスタチン(非吸収性抗真菌薬)群とフルコナゾール(吸収性抗真菌薬)群との比較をおこなったシステマティック・レビューが 2 編^{(1),(3)}と、RCT⁽⁴⁾が 1 編あった。

Clerihew ら、Austin ら⁽¹⁾⁽³⁾はともに同じ研究を対象としていた。深在性真菌感染および死亡率に有意な差は認められなかった。

Violaris らの研究⁽⁴⁾では、有意差をもってナイスタチン群の死亡率が高く(0/38 名 vs 6/42

名:P=0.03)、途中で試験中止となっていた。死因は、敗血症(2名)、壊死性腸炎もしくは消化管穿孔(4名)で、いずれも深在性真菌感染と関係がなかった。その他副作用、有害事象は認めなかった。真菌の耐性化、長期予後に関しては検討されていなかった。

< 異なる予防的抗真菌薬の、全身投与での比較 >

検討された研究はなかった。ただし、治療目的が異なる抗真菌薬の全身投与での比較を行った Clerihew ら⁽⁵⁾のシステマティック・レビューによると、1編、21名を対象としており、アンホテリシン B とフルコナゾールの治療的全身投与した場合の死亡率の比較がなされていた。両者では死亡率に有意差はなかった(リスク比 0.68, 95%信頼区間[0.20, 2.33], リスク差-0.13, 95%信頼区間[-0.53, 0.27])。

< 異なる投与量や投与方法での検討 >

Clerihew らのシステマティック・レビュー⁽¹⁾にて検討されていた。2編を対象とし、それぞれ投与量、方法の組み合わせが異なり、システマティック・レビューとなっていなかった。【フルコナゾール 3mg/kg を最初の 2 週間は 3 日毎、次の 2 週間は 2 日毎、最後の 2 週間は毎日投与】と【フルコナゾール 3mg/kg を週 2 回、6 週間投与】を比較した研究では、深在性真菌感染・退院前死亡・耐性真菌の出現に有意差はなかった。【フルコナゾール 3mg/kg を 48 時間毎、日齢 30 まで投与、ただし極低出生体重児は日齢 45 まで】と【フルコナゾール 6mg/kg を 48 時間毎、日齢 30 まで投与、ただし極低出生体重児は日齢 45 まで】を比較した研究でも深在性真菌感染・退院前死亡・耐性真菌の出現に有意差はなかった。いずれも有害事象は認めず、長期予後の検討はされていなかった。

Manzoni の研究⁽²⁾において、フルコナゾールの 6mg/kg 投与と 3mg/kg 投与が比較されており、統計学的検討はなされていないが、深在性真菌感染の頻度や死亡率に差を認めなかった。

< 投与期間についての検討 >

投与期間に関して検討された研究は見出せなかった。

ここでは、今回検討に採用した文献における投与期間と投与間隔をまとめた。

・Manzoni 2007⁽¹⁾:

最初の 2 週間は 3 日ごとに、その後 1 日おきに、日齢 30(1000g 未満の時は日齢 45) まで投与。ただし、退院、もしくは真菌感染(疑いも含む)のため抗真菌剤の全身投与を開始した場合はその時点まで。

・Clerihew 2007⁽²⁾:

Cabrera 2002 不明

Kaufman 2001 生後 6 週間もしくは点滴が抜けるまで、最初の 2 週間は 3 日毎、次の 2 週間は 2 日毎、最後の 2 週間は毎日投与

Kaufman 2005

生後 6 週間もしくは点滴が抜けるまで

regimen A(フルコナゾール 3mg/kg を最初の 2 週間は 3 日毎、次の 2 週間は 2 日毎、最後の 2 週間は毎日投与)

regimen B(フルコナゾール 3mg/kg を週 2 回)

Kicklighter 2001

生後 30 日(1000g 未満は 45 日)まで、2 日毎投与

Manzoni 2007a,b

生後 30 日(1000g 未満は 45 日)まで、2 日毎投与

Parikh 2007

4 週間まで、最初の 1 週間は 3 日毎、その後 4 週間まで毎日投与

Violaris 1998 生後 5 日から経腸栄養が確立するまでもしくは深在性真菌感染と診断されるまで

・Austin 2009⁽³⁾ :

Ozturk 2006 不明

Sims 1988

生後 1 週間までに開始し、抜管まで

Violaris 1998

生後 5 日から経腸栄養が確立するまでもしくは深在性真菌感染と診断されるまで

Wainer 1992 不明

・Violaris 2010⁽⁴⁾ :

生後 1 週間以内に開始し経腸栄養が確立するまで

科学的根拠のまとめ

予防的抗真菌薬(フルコナゾール、ナイスタチン、ミコナゾール)投与では、深在性真菌感染を減少させる効果について科学的根拠を認めた。しかし、コロニー形成から深在性真菌感染への進行、死亡率、長期的な神経学的予後を改善させる科学的根拠は見いだせなかった。

吸収性抗真菌薬(フルコナゾール)と非吸収性抗真菌薬(ナイスタチン)の深在性真菌感染を防ぐ効果に差はなかったが、ナイスタチン群に深在性真菌感染と関係のない死亡が有意に多い報告があった。

吸収性抗真菌薬を異なる投与量、投与方法で比較した検討では、少ない投与量でも効果が変わらない科学的根拠を示している。

大部分の論文で、投与期間は生後 4-6 週間もしくは輸液中止時(経腸栄養確立時)までであった

た。48-72時間間隔での投与が多く、特に生後2週間までは72時間投与とするものが多かった。投与期間、投与間隔は、いずれも科学的根拠は不十分であった。

科学的根拠から推奨へ

予防的抗真菌薬投与は深在性真菌感染を有意に減らすという科学的根拠が認められた。しかし、死亡率の改善や長期予後の改善については科学的根拠が乏しい。また、フルコナゾール予防投与が深在性真菌感染を減らす NNT は 11 であり比較的高く、その効果は低い。そのため一律に投与するには科学的根拠が乏しいと考えた。ただしリスク因子を持つ児には使用を検討しても良いと考えた。

より効果的な予防的抗真菌薬に関しては科学的根拠は乏しい。フルコナゾール(吸収性抗真菌薬)経口投与とナイスタチン(非吸収性抗真菌薬)経口もしくは局所投与の比較はなされていたが、その効果に統計学的有意差はなかった。また予防目的での異なる抗真菌薬全身投与を比較した研究は見いだせなかったが、上述したように治療目的が異なる抗真菌薬全身投与を比較した Clerihew ら⁽⁵⁾のシステマティック・レビューがあった。この研究ではアンホテリシン B とフルコナゾールの治療的全身投与の比較がなされており、その効果に統計学的有意差はなかった。このように予防的に投与する、より奨められる抗真菌薬の根拠はない。ただしフルコナゾール静脈内投与は多くの研究で検討されており、深在性真菌感染を減らし、重篤な有害事象もない。そのため抗真菌薬予防投与が必要な場合、フルコナゾール静脈内投与が推奨できると考えた。ナイスタチンに関しては真菌感染と関係のない死亡を増やす可能性があり推奨できない。ミコナゾールに関しては Austin ら⁽³⁾のシステマティック・レビューにおいて検討され、ナイスタチンの研究とのメタ分析では深在性真菌感染を有意に減らしていたが、ミコナゾール単独の研究では有意差をもって減らせていなかった(リスク比 1.32, 95%信頼区間[0.46, 3.75])。そのため推奨できない。アンホテリシン B に関しては予防的投与での検討はなく、治療的投与でもフルコナゾールと同等の効果であり、フルコナゾールよりも奨められる質の高い科学的根拠はないと考えた。

投与量に関しては、フルコナゾールを使用する場合、6mg/kg と 3mg/kg の効果に差はなく、少ない量の投与を検討しても良いと考えた。

効果的な投与方法についての科学的根拠を見いだせなかったが、多くの文献において採用されていた投与期間と投与間隔をまとめて推奨とした。

参考文献

1. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; (4): CD003850.
2. Manzoni P, Stolfi I, Pagni L. A Multicenter, Randomized Trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates. N Engl J Med. 2007; 356: 2483-2495.
3. Austin N, Darlow BA, McGuire W. Prophylactic oral/topical non-absorbed

- antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009; (4): CD003478.
4. Violaris K, Carbone T, Bateman D, Olawepo O, Doraiswamy B, Corte ML. Comparison of Fluconazole and Nystatin Oral Suspensions for Prophylaxis of Systemic Fungal Infection in Very Low Birth weight Infants. Amer J Perinatol. 2010; 27(1): 73-78
 5. Clerihew L, McGuire W. Systemic antifungal drugs for invasive fungal infection in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004; (1): CD003953.

6.3) 免疫グロブリンの使用

Clinical Question.31

新生児への免疫グロブリン投与は、短期予後(死亡率、入院日数など)、長期予後(1歳6か月時の神経学的予後など)の改善に効果的か？

推奨

[仮推奨 52]

敗血症と重症感染症の発症率低下を目的として、在胎 28 週未満の早産児または極低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与を検討することは奨められる。 【推奨グレード B】

[仮推奨 53]

感染症が疑われる新生児に対する免疫グロブリン投与は奨められる。 【推奨グレード B】

背景

新生児の感染防御能は細胞性免疫および液性免疫ともに未発達であり、早産児ほど顕著である。満期産児では母体由来の IgG が存在するが、在胎 29 週未満の早産児では母体由来の IgG が非常に少ない。NICU に入院する早産児、低出生体重児およびハイリスク新生児は呼吸循環機能や消化管機能などが十分に発達していないために、生命を維持するために気管チューブ、中心静脈カテーテル、胃チューブなどを長期に使用しなければならない。このようなデバイスを経由して感染症が発症すると急激に進行し、重症化する可能性が極めて高い。

科学的根拠の詳細

予防投与の効果

Ohlsson ら⁽¹⁾は、在胎 37 週未満の早産児と出生体重 2500g 未満の低出生体重児に対する予防的免疫グロブリン投与に関する 20 編の研究を対象にシステマティック・レビューを行った。介入群で敗血症と重症感染症の罹患率が有意に低下した(敗血症:リスク比 0.85, 95%信頼区間 [0.74, 0.98], リスク差 -0.03, 95%信頼区間[-0.05, 0.00, NNT 33]、重症感染症:リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.74, 0.98], リスク差 -0.04, 95%信頼区間[-0.06, -0.02], NNT 25, 95%信頼区間[17, 50])。しかし、すべての原因による死亡率、感染による死亡率、壊死性腸炎(NEC)、気管支肺異形成(BPD)、脳室内出血(IVH)、入院期間に統計学的有意差

はみられなかった。

感染症が疑われる新生児への効果

Ohlsson ら⁽¹⁾は、日齢 28 未満に感染症が疑われる新生児に対しての免疫グロブリン投与に関する 10 編の研究を対象にシステマティック・レビューを行った。感染が疑われた新生児への免疫グロブリン投与は、プラセボと比較して有意に死亡率を減少させ(リスク比 0.58, 95%信頼区間[0.38, 0.89])、早産児の入院期間を短縮させた(平均差-3.77 日, 95%信頼区間[-6.6, -0.94])。また、後に感染が証明できた新生児への免疫グロブリン投与はプラセボと比較して有意に死亡率を減少させが、(リスク比 0.55, 95%信頼区間[0.31, 0.98])、早産児では入院期間を短縮させなかった(加重平均差 1.39 日, 95%信頼区間[-12.18, 14.96])。長期予後の検討として、2 歳時の精神運動発達遅延(リスク比 1.22, 95%信頼区間[0.12, 11.95])と 3rd centile 未満の身体発育(体重、身長、頭囲)(リスク比 0.92, 95%信頼区間[0.18, 4.65])に差を認めなかった。2 歳までの感染回数に関しても差がなかった(リスク比 0.41, 95%信頼区間[0.08, 2.07])。

科学的根拠のまとめ

早産児かつ/または低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与は、敗血症と重症感染症の発症率低下に効果を認めた。しかし、死亡率や感染に起因する合併症(NEC、BPD、IVH)の発症率低下には効果がなかった。日齢 28 未満に感染症が疑われる新生児に対する免疫グロブリン投与は、死亡率を有意に減少させ、早産児では入院期間を短縮させた。

また、後に感染が証明できた新生児への免疫グロブリン投与でも有意に死亡率を減少させた。しかし、後に感染が証明できた早産児の入院期間や 2 歳時の精神運動発達遅延の頻度・身体発育不良の有無・2 歳までの感染回数には差を認めなかった。

科学的根拠から推奨へ

免疫グロブリン予防投与による敗血症と重症感染症の発症率の改善に関する科学的根拠は示されたが、死亡率の改善や感染に起因する合併症の発症低下に関する科学的根拠は示されなかった。clinical question に述べられている短期予後、長期予後には強く言及していない。よって、早産児または低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与を強く推奨する科学的根拠は乏しい。しかし、感染症の高リスクと考えられる群において、予防投与を検討する事は推奨されると考え、より週数の若い、出生体重の小さい児を対象と考えた。推奨グレードは「B」とした。

感染症が疑われる新生児に対する免疫グロブリン投与は、死亡率を有意に減少させ、早産児では入院期間を短縮させる効果を認めた。また、後に感染が証明できた新生児への免疫グロブリン投与は有意に死亡率を減少させ、正期産児の入院期間を短縮させる効果を認めたが、早産児の入院期間短縮の効果は認めなかった。後に感染が証明できた新生児への免疫グロブリン投与に関する長期予後では、2歳時の精神運動発達遅延、2歳時の3rd centile未満の成長(体重、身長、頭囲)、2歳までの感染回数の増加のいずれに関しても効果を認めなかった。死亡率や入院期間のような短期予後に関しては科学的根拠が示されており、感染症が疑われる新生児への免疫グロブリン投与は推奨される。短期予後の改善は得られたが、長期予後の改善までには至らず、推奨はグレードBとした。

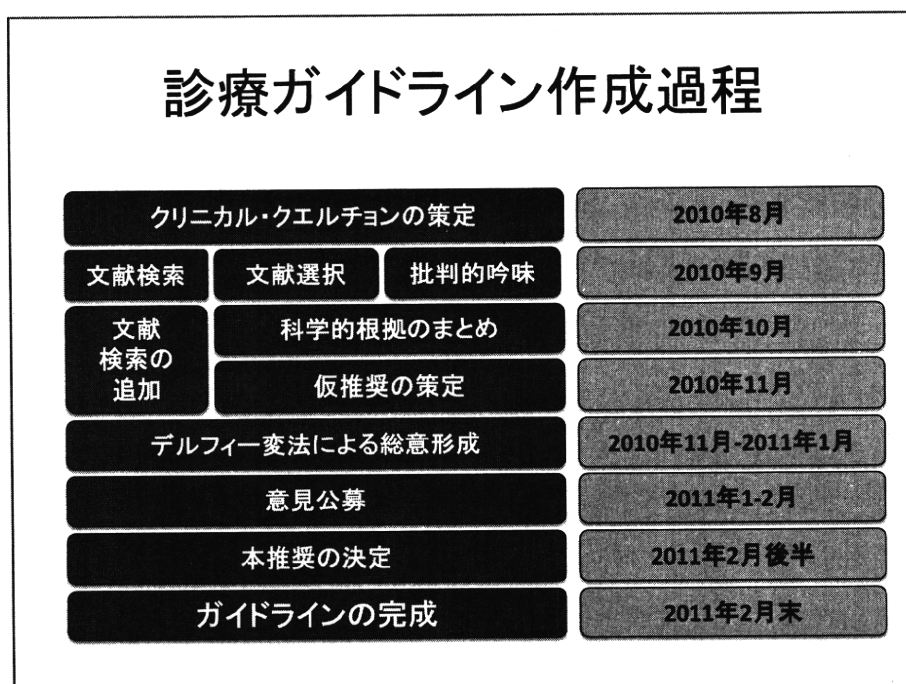
参考文献

1. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (5): CD000361
2. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (3): CD001239

ガイドラインの作成方法

1. 全体的な流れ

総合周産期母子医療センターネットワークデータベースの解析より治療成績に影響する分野を抽出し(6分野)、その分野の中から最も予後に影響する Clinical Question(CQ)を策定した(2010年8月)。図書館員による網羅的・系統的検索で最近のエビデンス文献も確認し、CQに合致した質の高い研究を採択し、批判的吟味を行い、構造化抄録を作成した(2010年9-10月)。それらをもとに科学的根拠をまとめ、仮推奨を策定した(2010年11月)。公募した41名のパネリストにてデルフィー変法による総意形成を行い(2010年11月-2011年1月)、さらに、ホームページやメーリングリストを中心とした意見公募を行い、それらを参考にして推奨を決定し、周産期診療ガイドラインの完成に至った(2011年3月)。なお、産科管理に関する分野に関しては、総意形成会議後に産科医が加わり、産科的視点でガイドラインの修正作業を行った。



2. クリニカル・クエリションの策定

ガイドライン作成の対象となる分野は総合周産期母子医療センターネットワークデータベースの解析より明らかになった治療成績に影響する6つの分野(出生前母体ステロイド投与、新生児蘇生、呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療、未熟児動脈管開存症と脳室内出血の予防、栄養管理、新生児感染症の予防と治療)とした。それぞれの分野で、予後に影響し、行動変容を

きたしやすく、30分程で講義できるような内容で、質の高い科学的根拠がある推奨が導き出せるものを念頭に Clinical Question を策定した (2010年8月)。

3. 検索

医学系の文献データベース MEDLINE および Cochrane Library から、システマティック・レビューおよびランダム化比較試験を中心とする質の高い文献を網羅的に検索した。またこれらのデータベースに採録されていない文献も、専門家の人的ネットワークにより追加した。

4. 文献選択・批判的吟味・科学的根拠のまとめ・医療経済的配慮

検索された文献は分野ごとの担当チームがメーリングリストも活用しつつ各文献について個別に批判的吟味を行い、下記に示す科学的根拠のレベルを基準として採否を決定した。この推奨グレードは、根拠になる情報の確かさや強さに基づいてつけられたものであり、その推奨の重要度を示すものではない。

根拠の強さと推奨グレード

根拠の強さ

研究デザインと質	非常に質が高く、そのまま利用可能な研究	利用可能だが、少し注意が必要な研究	質やその他の理由で利用不能な研究
ランダム化比較試験あるいはランダム化比較試験のシステマティック・レビュー			1-
非ランダム化比較試験あるいはそれ以外の観察研究			2-
症例報告あるいは学会などからの専門家意見	3++	3+	3-

推奨グレード (根拠になる情報の確かさ・強さを示すものであり重要度を示すものではない)

根拠の強さ	推奨グレード
	A
	B
	C
研究の根拠の強さが「-」の場合は推奨策定の上では参考にしない。	

得られた科学的根拠は構造化抄録の形にデータを抽出した。採用した文献はそれぞれの CQ ごとに得られた研究の中でもっとも科学的根拠のレベルが強いものとした。構造化抄録に従い、科学的根拠のまとめを策定した。(構造化抄録は付属資料 2 参照)

医療経済的な研究があれば、質も検討したが、適切な医療経済的研究がなければ、ガイドライン作成のためのワーキンググループ(作成スタッフ)や総意形成パネル(評価スタッフ)において、それぞれの専門的知見から医療経済的見地を含めて検討を行った。

以上の科学的根拠を基に、ガイドライン作成のメンバーにて、仮推奨を策定した。

5. デルフィー変法および意見公募による総意形成

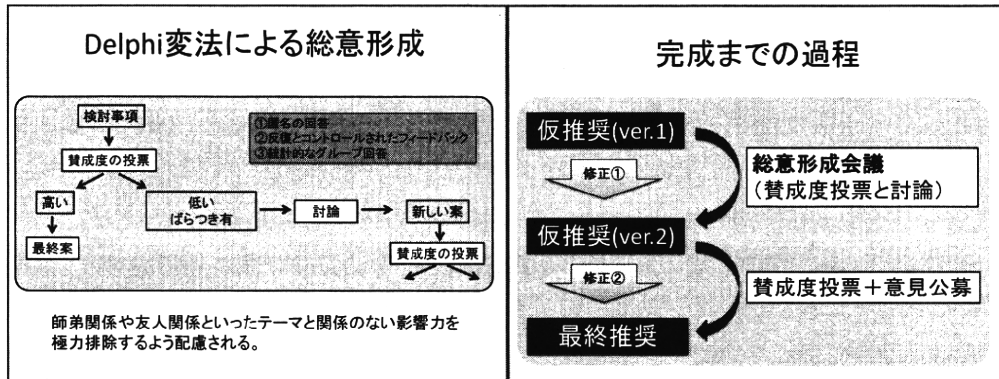
策定した仮推奨をもとに総意形成を経て、広く受け入れられる推奨を策定するために(下記)、デルフィー法に今回のガイドラインの目的に合わせて変更したデルフィー変法を使用した。



子どもを中心に考えて推奨を策定するためにできるだけ客観的・無作為に評価するメンバーを選ぶため、新生児や周産期医療関係のメーリングリストや公開したウェブサイトなどにより、下記の職種にあたる 41 名のメンバーを公募した(巻頭参照)。

このメンバーにより、それぞれの仮推奨に関して 1 から 9 までの間で賛成度を採点してもらい、総意形成会議(2010 年 11 月 28 日)を行い、賛成度 7 以下あるいは 7 以上であっても課題があると考えられた推奨においては総意形成と考えるに至るまで、賛成度の投票を電子メールにて行い、最終の推奨を策定した。デルフィー変法の方法に関しては下記のようなスライドを使用して説明した。

一般・患者代表	3
新生児科医・小児科医	24
産婦人科医	6
助産師・看護師	5
ガイドライン作成班員	3
合計	41



賛成度

- 賛成度は1から9まで
 - 1-3 反対
 - 4-6 中間
 - 7-9 賛成
- 科学的根拠をよく理解した上で考えてもらう
- 効果と安全面両方考え、専門家として責任を持って決断してもらう
- 推奨の変更案などコメントを積極的に書いてもらう

質問票【例】

仮推奨1

水分過剰投与は未熟児動脈管閉存症を増悪させるため、避けるべきである。

1 2 3 4 5 6 7 8 9

強く反対 強く賛成

コメント欄

質問票【記入例】

仮推奨1

水分過剰投与は未熟児動脈管閉存症を増悪させるため、避けるべきである。

1 2 3 4 5 6 7 8 9

強く反対 強く賛成

コメント欄

水分過剰投与の感覚が施設によって異なるかもしれません。

また同時に、仮推奨を公開し、全国より意見を公募し(2011年1月24日-2月15日および2月24日-3月10日)、公募した意見も同時に上記の話し合いにおいて検討した。意見公募の掲載先を下記表に示した。なお、1回目の意見公募は新生児分野についてのもので、2回目の意見公募は産科分野である。