

---

### 英語タイトル

Relationship of intraventricular hemorrhage or death with the level of umbilical artery catheter placement: a multicenter randomized clinical trial.

### 著者名

Umbilical Artery Catheter Trial Study Group.

### 雑誌名, 巻:頁

Pediatrics. 1992 Dec;90(6):881-7.

### 日本語タイトル

臍動脈カテーテル留置の位置と頭蓋内出血・死亡の関係:多施設ランダム化試験  
臍動脈カテーテル試験グループ

### 目的

臍動脈カテーテルの先端位置が高く、胸部大動脈内にあることが、出生後 5 日までの死亡率、頭蓋内出血(grade2-4)に関係するかどうかを調べる

### 研究デザイン

多施設ランダム化試験 盲検化は割り付けのみ  
500-749g,750-999g,1000-1499g に分けて封筒法でランダム化している。

### セッティング

アメリカの 12 施設

### 対象患者

1989 年 10 月から 1991 年 4 月に対象施設に入院した、出生体重 500-1499g で出生後 6 時間以内に動脈ラインを必要とした児 (n=970)

先天性の中樞神経の奇形などを除外

### 暴露要因(介入・危険因子)

臍動脈カテーテル先端が high- or low- position  
high-position:Th6-8 の高さ low-position: L3-4 の高さ  
3.5fr のカテーテルを使用

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

primary outcome: 出生後 5 日間の死亡・頭蓋内出血  
secondary outcome: 出生後 5 日間の血管合併症・壊死性腸炎

### 結果

背景: 在胎週数・体重・性別 有意差なし

壊死性腸炎: 2 群間に有意差なし high 12/481 low 10/489 RR1.22 [95%信頼区間 0.53 2.80]

### 結論

臍動脈カテーテルを使用した極出生体重児において、先端位置は壊死性腸炎の発生を有意に変化させない。

**コメント**

腸管血流への影響は low position の方が少ないと考えられているが、今回の検討では壊死性腸炎の発生頻度は有意を認めない。

**署名**

山口直人

---

**英語タイトル**

Adverse effect of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infant.

**著者名**

Ann R.Stark,M.D., Waldemar A.Carlo,M.D., Jon E.Tyson,M.D., M.P.H., et al

**雑誌名, 巻:頁**

The New England Journal of Medicine, 2001;344(2):95-101

**日本語タイトル**

超低出生体重児に対するデキサメタゾン早期投与の有害事象

**目的**

早産児において、高容量デキサメタゾン早期投与は新生児慢性肺疾患(CLD)のリスクを減らす  
が合併症を引き起こす。中等量のデキサメタゾン投与の CLD に対する効果、有害事象について  
検討する。

**研究デザイン**

ランダム化比較試験(ブロック化ランダム割り付け)

**セッティング**

National institute of child health and human development neonatal research  
network に所属するアメリカ合衆国、イギリスの 13 の施設で、1998 年の 2 月から 1999 年の  
2 月まで施行。

**対象患者**

501g~1000g で出生、生後 12 時間以内に呼吸器管理を開始し、静脈内カテーテル留置を行  
った児。

うち 751~1000g の出生児は、さらに酸素濃度 30%以上、サーファクタント1バイアル以上投与  
した児。

**<除外基準>**

先天奇形・先天性ウイルス感染症・回復の見込みがないと思われる状態(pH<6.8 もしくは徐

脈伴う低酸素血症が2時間以上持続)・出生後グルココルチコイド投与を受けている

### 暴露要因(介入・危険因子)

生後 24 時間以内に投与を開始。デキサメタゾン群は 0.15mg/kg/day を 3 日間、0.10mg/kg/day を 3 日間、0.05mg/kg/day を 2 日間、0.02mg/kg/day を 2 日間を分 2 で 12 時間空けて投与した。プラセボ群は生食を投与した。投与経路は静注、もしくは静脈ラインがない場合は経口で行った。

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

#### ●1次アウトカム

修正 36 週での死亡、CLD 罹患

#### ●2次アウトカム:

修正 36 週での死亡・CLD 罹患、日齢 28 での酸素必要性

グルココルチコイド治療

修正 36 週、日齢 28 での呼吸サポートレベル(人工呼吸器、CPAP、酸素投与のみ)

酸素投与日数、呼吸器管理日数、在院日数、退院時もしくは日齢 120 での発育。

また、以下の項目の発生率を調べた。

高血圧、高血糖、消化管出血、感染、NEC、消化管穿孔、PIE、気胸、肺出血、PDA、脳内出血、PVL、ROP

### 結果

#### ・患者

340 人の該当者のうち 220 人が登録した。登録しなかった 120 人の内訳は、家族が拒否した(55%)、提案できなかった(41%)、施行者が拒否した(2%)、理由不明(2%)であった。

デキサメタゾン群とプラセボ群の患者背景は差がなかった。

#### ・アウトカム

修正 36 週での CLD・死亡の相対危険度はデキサメタゾン群、プラセボ群で差はなかった。

日齢 28 での酸素投与もしくは死亡の相対危険度は 0.8 と、デキサメタゾン群がやや少ない傾向にあった。

しかし死亡率は 2 群でほぼ同じで、デキサメタゾン群では酸素投与が少なかった。

デキサメタゾン群では入院中の非盲検グルココルチコイド投与が少なかった(34% vs 51% P=0.01)

呼吸サポート、酸素投与・呼吸器管理日数、在院日数は両群間で差はなかった。

#### ・合併症

高血圧 (RR7.4(2.7-20.2), P<0.001)、高血糖でインスリン治療を要した群 (RR2.7(1.1-3.6), P=0.02)で差を認めた。

上部消化管出血はデキサメタゾン群で 5%、プラセボ群で 2% (RR2.9(0.6-14.3), P=0.18)と差がなかった。

NEC を伴わない消化管穿孔は、出生後 14 日間でデキサメタゾン群の 14 名(13%)、プラ

セボ群で4名(4%)認めた( $P=0.02$ )。期間全体では、デキサメタゾン群で15名、プラセボ群で8名の消化管穿孔を認め、統計学的有意差は認めなかった( $RR1.8(0.8-4.2)$ ,  $P=0.13$ )。

穿孔は生後24時間以内のインドメタシン投与と関連を認めた( $P=0.02$ )。デキサメタゾン投与での消化管穿孔はインドメタシン併用の方がより頻度が高かった。(デキサメタゾン+インドメタシン投与:19%、デキサメタゾン投与:2%、インドメタシン投与:5%、プラセボのみ:0%)

消化管穿孔の頻度が高く、最終的に研究は中止された。

#### 結論

ELBWにおいて、生後早期の中等量デキサメタゾン投与は、CLD、死亡率を改善せず、消化管穿孔の危険性が増加するため奨められない。特にインドメタシンと併用する場合は消化管穿孔のリスクが高い。

#### コメント

対象数が220人のランダム化比較試験である。2群間での症例の背景に差がなく、薬剤師以外の現場のスタッフは盲検化されており二重盲検に近く、質の高い研究である。

この研究はデキサメタゾン投与群の消化管穿孔の頻度が多いため、最終的に症例登録を中止している。

生後早期のデキサメタゾンは消化管穿孔のリスクがあるため奨められない。また、インドメタシンとの併用は消化管穿孔のよりハイリスクであることを認識する必要がある。

#### 署名

斎藤朋子

---

#### 英語タイトル

Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants.

#### 著者名

Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW.

#### 雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD001144.

#### 日本語タイトル

未熟児における慢性肺障害(CLD)を予防するための亜急性期(日齢7-14)における出生後ステロイド投与

#### 目的

慢性肺障害を予防するために出生後亜急性期(日齢7-14)の全身ステロイド投与とコントロール(プラセボ又は無投薬)による利害を比較検討する。

#### 研究デザイン

## ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

### セッティング

1989-2002年に発行された7編。研究された国は米国(4編)、フィンランド(1編)、カナダ(1編)、イタリア(1編)。病院規模による研究が6編、多施設共同研究が1編であった。

### 対象患者

Brozanski et al. 日齢7に呼吸器を必要としていた出生体重1500g以下の88人

Cummings et al 在胎週31週未満、出生体重1251g未満で、生後2週目に人工呼吸器または、29%以上の酸素を必要とした児 36人

Durand et al 出生体重501-1500g、在胎週数24-32週で、生後7-14日で酸素濃度30%未満で人工呼吸管理を必要としていた児 43人

Kari et al 在胎23週以上で出生体重1500g未満で、生後10日で人工呼吸器を必要としていた児 41人

Kovacs et al 日齢7で人工呼吸管理を必要としていた在胎30週以下で出生体重1500g以下の60人

Papile et al 出生体重501-1500g、直前の48時間でRIが4.0以上あって生後2週時でRI 2.4以上であった児、371名

Romagnoli et al 日齢10で著者のスコアリングシステムで慢性肺障害のハイリスクの児 30人

### 暴露要因(介入・危険因子)

ステロイド投与;デキサメサゾンの全身投与群VSコントロール群(プラセボまたは無投与群)とに割り当てた

Brozanski et al デキサメサゾン0.25mg/kg/dose 12時間毎に2日間を10日毎に投与する。これを、修正在胎36週まで、又は、呼吸器や酸素投与が必要なくなるまで繰り返す。静注ルートがないときは、筋注で投与した。コントロール群には生食を1日2回、3日間投与した。

Cummings et al デキサメサゾン0.5mg/kg/dayを3日間、0.3mg/kg/dayを3日間、0.1mg/kg/day 3日又は2日投与するまで、10%ずつ3日毎に減らすか、または、7日の間に、0.5mg/kg/dayを3日間、0.06mg/kg/day 3日又は2日投与するまで、50%ずつ3日毎に減らした。

Durand et al デキサメサゾンを静注で0.5mg/kg/dayを3日間、0.25mg/kg/dayを3日間、0.1mg/kg/dayを1日間、コントロールはプラセボも与えなかった

Kari et al デキサメサゾンを静注で0.5mg/kg/dayを12時間毎7日間、コントロールはプラセボとして生食を与えた

Kovacs et al デキサメサゾンを静注で0.25mg/kg/doseを1日2回、3日間の全身投与を行った後、ブデソニド(budesonide)500 $\mu$ gを1日2回18日間吸入で投与した。

コントロールでは生食の全身投与及び吸入をした。

Papile et al デキサメサゾンを静注または経口で0.5mg/kg/dayを5日間、0.30mg

/kg/day を3日間、0.14mg/kg/day を3日間、最後は0.06mg/kg/day を3日間を計2週間で行った。プラセボによって2週間経過をみた。コントロールグループはプラセボを投与された後4週までデキサメサゾン投与しなかった。

Romagnoli et al デキサメサゾンを静注で0.5mg/kg/day を6日間、0.25mg/kg/day を6日間、0.125mg/kg/day を3日間、生後10日から投与した。コントロールはプラセボを投与されなかった。

#### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡率、慢性肺障害(後でステロイドによる治療を必要としたり、在宅酸素療法を必要とするものを含む)、死亡または慢性肺障害、抜管困難、初回入院合併症(感染、高血糖、高血圧、心筋肥厚、気胸、重症脳室内出血、壊死性腸炎、消化管出血、重症未熟児網膜症そして、長期成績(盲目、難聴、脳性麻痺、主要神経学的障害を含む))

#### 結果

##### [1]死亡率

計599人からなる6編をメタ分析した。日齢28での死亡率を減少させた。リスク比0.44、95%信頼区間[0.24, 0.80];リスク差-0.06, 95%信頼区間[-0.10, -0.02]。しかし、計288人からなる6編のメタ分析では、退院前または報告されている最後の日齢での死亡率には明らかな減少は認められなかった。リスク比0.66, 95%信頼区間[0.40, 1.09];

##### [2]慢性肺障害

計623人からなる6編をメタ分析した。亜急性期のステロイド投与は、日齢28での慢性肺障害の率を減少させた。リスク比0.87, 95%信頼区間[0.81, 0.94];リスク差-0.11, 95%信頼区間[-0.17, -0.05]。

計247人からなる5編をメタ分析すると、修正在胎36週での慢性肺障害の率を減少させた。リスク比0.62, 95%信頼区間[0.47, 0.82];リスク差-0.25, 95%信頼区間[-0.37, -0.13]。

計545人からなる5編をメタ分析すると、晩期ステロイド治療を減少させた。リスク比0.50, 95%信頼区間[0.35, 0.71];リスク差-0.12, 95%信頼区間[-0.18, -0.06]。

計60人からなる1編をメタ分析すると、在宅酸素療法の必要性を減少させることはなかった。リスク比0.67, 95%信頼区間[0.12, 3.71]

##### [3]死亡または慢性肺障害

計520人からなる4編をメタ分析した結果では、死亡または慢性肺障害をまとめると、日齢28で減少した。リスク比0.86, 95%信頼区間[0.81, 0.91];リスク差-0.14, 95%信頼区間[-0.19, -0.08]。

計247人からなる5編をメタ分析した結果では、死亡または慢性肺障害をまとめると修正在胎36週での慢性肺障害の率を減少させた。リスク比0.63, 95%信頼区間[0.51, 0.78];リスク差-0.27, 95%信頼区間[-0.38, -0.15]。

##### [4]抜管困難

治療開始後7日目と18日目の抜管困難児をそれぞれ減少させた。7日目は、84名2編の研究

からのメタ分析で、リスク比 0.62、95%信頼区間[ 0.46, 0.84];リスク差-0.33, 95%信頼区間[-0.51, -0.15]。18日目は38名1編の研究のメタ分析による。リスク比 0.62、95%信頼区間[ 0.42, 0.91];リスク差-0.35, 95%信頼区間[-0.61, -0.09]。しかし、3日目と28日目の抜管困難児に差はなかった。3日目は77名2編の研究、リスク比 0.92、95%信頼区間[ 0.74, 1.14]

28日目は30名1編の研究による。リスク比 0.71、95%信頼区間[ 0.29, 1.75]

#### [5]代謝性の合併症

高血糖を増加させた。659名7編の研究のメタ分析による。リスク比 1.51、95%信頼区間[1.20, 1.90];リスク差 0.12, 95%信頼区間[0.05, 0.18]。

高血圧を増加させた。599名6編の研究のメタ分析による。リスク比 2.73、95%信頼区間[1.25, 5.95];リスク差 0.05, 95%信頼区間[0.01, 0.08]。

#### [6]消化管合併症

消化管出血を増加させた。485名3編の研究のメタ分析による。リスク比 1.74、95%信頼区間[1.02, 2.98];リスク差 0.06, 95%信頼区間[0.00, 0.11]。

壊死性腸炎への有意差は認められなかった。563名5編の研究のメタ分析による。リスク比 0.76、95%信頼区間[0.38, 1.49]

#### [7]その他の合併症

亜急性期のステロイド投与は感染率を増加させた。659名7編の研究のメタ分析による。リスク比 1.35、95%信頼区間[1.06, 1.71];リスク差 0.09, 95%信頼区間[0.02, 0.15]。

心筋肥厚を増加させた。168名3編の研究のメタ分析による。リスク比 3.29、95%信頼区間[1.50, 7.20];リスク差 0.19, 95%信頼区間[0.09, 0.29]。

しかし、気胸と脳室内出血と重症未熟児網膜症への有意差は認められなかった。

気胸は、157名3編の研究のメタ分析による。リスク比 0.89、95%信頼区間[0.53, 1.49]

脳室内出血は、168名3編の研究のメタ分析による。リスク比 0.44、95%信頼区間[0.17, 1.15]

重症未熟児網膜症は、247名5編の研究のメタ分析による。リスク比 1.01、95%信頼区間[0.61, 1.70]

#### [8]長期予後

亜急性期ステロイド投与は以下のものに有意差を認めなかった。

脳性麻痺、130名4編の研究のメタ分析による。リスク比 0.83、95%信頼区間[0.39, 1.74]

盲目、86名3編の研究のメタ分析による。リスク比 0.38、95%信頼区間[0.08, 1.78]

難聴、86名3編の研究のメタ分析による。リスク比 0.50、95%信頼区間[0.05, 4.94]

主要な神経学的障害、56名2編の研究のメタ分析による。リスク比 0.89、95%信頼区間[0.38, 2.10]

脳性麻痺を伴った生存児と死亡児を合わせた率、204名4編の研究のメタ分析による。リスク比 0.83、95%信頼区間[0.55, 1.233]

主要な障害を伴った生存児と死亡児を合わせた率、96名2編の研究のメタ分析による。リスク比1.02、95%信頼区間[0.66, 1.56]

### 結論

亜急性期のステロイド投与により慢性肺障害の発症率、死亡率、治療開始後7日目と18日目の抜管困難率は有意に軽減し、高血糖、高血圧、消化管出血の合併症の発症を増加させる。しかし、壊死性腸炎の発症率には有意差を認めなかった。

### コメント

このCQのPICOに合致しないが、亜急性期にステロイドを投与することにより、消化管出血の発症を来すリスクが存在することが分かった。しかし、消化管穿孔については不明であるが、壊死性腸炎を増加させるリスク認められなかった。このことより、亜急性期のステロイド投与は壊死性腸炎を増やさないと考えられた。

### 署名

横山岳彦

---

### 英語タイトル

Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants.

### 著者名

Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW.

### 雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD001145.

### 日本語タイトル

早産児における慢性肺疾患に対する出生後の晩期(>日齢7)副腎皮質ステロイド投与

### 目的

慢性肺疾患を持つ早産児にたいする出生後の晩期(>日齢7)副腎皮質ステロイド投与の効果と有害事象を評価する。

### 研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

### セッティング

研究を行った国は記載が無く不明。CQに関連した研究の発行年は1989~2006年であった。

### 対象患者

慢性肺疾患を持つ早産児。

\*慢性肺疾患の定義:酸素が必要もしくは人工呼吸が必要。



胸部レントゲン写真上の所見の有無は問わない。

研究毎の参加基準は以下の通り(CQに関連した研究のみ記載)。

Ariagno1987: 出生体重 1501g 未満。生後 3 週の時点で人工呼吸から離脱できない。

Brozanski1995: 出生体重 1501g 未満。生後 7 日の時点で人工呼吸を受けている。

CDTG1991: 生後 3 週間の時点で酸素が必要な児。

Cumming1989: 出生体重 1251g 未満かつ在胎 31 週未満。生後 2 週の時点で 30%以上の酸素を必要かつ人工呼吸から離脱できない。

Doyle2006: 出生体重 1000g 未満もしくは在胎 28 週未満。生後 7 日以降人工呼吸管理を受けている。

Durand1995: 出生体重 600-1500g かつ在胎 24-32 週。日齢 7-14、30%以上の酸素が必要で人工呼吸管理を受けている。

Kari1993: 出生体重 1501g 未満かつ在胎週数 24 週以上。日齢 10 で人工呼吸管理を受けている

Kothadia1999: 出生体重 1501g 未満。日齢 15-25。30%以上の酸素が必要で人工呼吸管理を受けている。

Ohlsson1992: 出生体重 1501g 未満。日齢 21-35。30%以上の酸素が必要で人工呼吸管理を受けている。

Papile1998: 出生体重 501-1500g。生後 2 週の時に respiratory index score(平均気道内圧×FiO<sub>2</sub>)が 2.4 以上

Romagnoli1998: 早産児。日齢 10 の時に酸素投与かつ人工呼吸管理を受けており、筆者らのスコアリングシステムで慢性肺疾患のハイリスクと診断された児

#### **暴露要因(介入・危険因子)**

慢性肺疾患に対する治療として、デキサメタゾン群とコントロール群(プラセボもしくは投薬なし)を比較した。

研究毎の介入は以下の通り(CQに関連した研究のみ記載)。

Ariagno1987: デキサメタゾンとプラセボ(生食)を次の 2 つの投与方法(10 日間投与、7 日間投与)のどちらかに従って投与した。

10 日間法: デキサメタゾン 1mg/kg/日を 4 日間静注し、その後 0.5mg/kg/日を 6 日間静注。

7 日間法: デキサメタゾン 1mg/kg/日を 3 日間静注し、その後 0.5mg/kg/日を 4 日間静注。

Brozanski1995: デキサメタゾン 0.25mg/kg/dose を 12 時間毎に 2 日間投与。それを 10 日毎に繰り返す。修正 36 週に達するか、人工呼吸管理や酸素投与が必要なくなった時点で中止。投与経路は静注だが、静脈ラインがなければ筋注。コントロール群はプラセボとして同量の生食を 3 日間 10 日毎投与。

CDTG1991: デキサメタゾン 0.6mg/kg/日を 1 週間静注(静脈ラインがなければ経口投与)。もし一旦改善した後に悪化したときには追加でデキサメタゾン 9 日間投与(0.6mg/kg/ 3 日間、0.4mg/kg/日 3 日間、0.2mg/kg/日 3 日間)。コントロール群はプラセボとして生食を投与。

Cummings1989: デキサメタゾン 42 日間投与群と 18 日間投与群とプラセボ(生食)42 日間投与群に振り分けた。

\* デキサメタゾン 42 日間投与群:0.5mg/kg/日 3 日間投与後、0.3mg/kg/日 3 日間。その後 3 日毎に 10%ずつ、34 日目に 0.1mg/kg/日となるまで減量しながら投与。その後 3 日間 0.1mg/kg/日投与し、残り 4 日間は 2 日毎に 0.1mg/kg 投与する。

\* デキサメタゾン 18 日間投与群:0.5mg/kg/日 3 日間投与後。その後 3 日毎に 50%ずつ、10 日目に 0.06mg/kg/日となるまで減量しながら投与。その後 3 日間 0.06mg/kg/日投与し、残り 4 日間は 2 日毎に 0.06mg/kg 投与する。

Doyle2006: デキサメタゾン 10 日間投与(0.15mg/kg/日 3 日間、0.10mg/kg/日 3 日間、0.05mg/kg/日 2 日間、0.02mg/kg/日 2 日間。減量しながら投与) コントロール群はプラセボとして生食を投与。

Durand1995: デキサメタゾンを 0.5mg/kg/日 3 日間、0.25mg/kg/日 3 日間、0.1mg/kg/日 1 日間静注投与。コントロール群は投薬なし。

Kari1993: デキサメタゾンを 0.5mg/kg/日 7 日間、12 時間毎に投与(0.25mg/kg/日) コントロール群はプラセボとして生食を投与。

Kothadia1999: デキサメタゾンを以下の通りに 42 日間投与した。(0.5mg/kg/日 3 日間投与後、0.3mg/kg/日 3 日間。その後 3 日毎に 10%ずつ、34 日目に 0.1mg/kg/日となるまで減量しながら投与。その後 3 日間 0.1mg/kg/日投与し、残り 4 日間は 2 日毎に 0.1mg/kg 投与)。コントロール群はプラセボとして生食を投与。

Ohlsson1992: デキサメタゾン 0.5mg/kg を 12 時間毎 3 日間、0.25mg/kg を 12 時間毎 3 日間、0.125mg/kg を 12 時間毎 3 日間、0.125mg/kg を 1 日毎 3 日間静注。コントロール群は投薬なし。

Papile1998: デキサメタゾンを 2 週間投与後プラセボ(生食)を 2 週間投与した群と、プラセボを 2 週間投与後デキサメタゾンもしくはプラセボを 2 週間投与した群とで比較。

\* デキサメタゾンは以下のような静注もしくは経口投与した。

0.5mg/kg/日 5 日間→0.3mg/kg/日 3 日間→0.14mg/kg/日 3 日間→0.06mg/kg/日 3 日間

Romagnoli1998: 日齢 10 から、デキサメタゾンを 0.5mg/kg/日 6 日間→0.25mg/kg/日 6 日間→0.125mg/kg/日 3 日間静注した。コントロール群は投薬なし。

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

CQ に関連したアウトカムとして、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔が評価されていた。

### 結果

#### ●壊死性腸炎のメタ分析

8 編、952 人が対象。デキサメタゾン群とコントロール群の壊死性腸炎の頻度に統計学的有意差を認めなかった【typical RR 0.98, 95% CI 0.56,1.73】。

●消化管出血のメタ分析

7 編、992 人が対象。デキサメタゾン群はコントロール群に比べて消化管出血を増やす傾向を認めたが、統計学的有意差はなかった【typical RR 1.38, 95% CI 0.99,1.93】

●消化管穿孔のメタ分析

2 編、83 人が対象。デキサメタゾン群とコントロール群の消化管穿孔の頻度に統計学的有意差を認めなかった【typical RR 0.36, 95% CI 0.02,8.05】

**結論**

日齢8以降のステロイド投与において、壊死性腸炎・消化管穿孔の発症頻度に有意差を認めなかった。

**コメント**

今回対象となった研究は多くがランダム化の方法や盲検化の方法に関する記載を行っており、その質も良かった。症例数は多く、質の高いシステマティック・レビューと言える。対象となった児の在胎週数、出生体重は研究毎に異なっていたが、おおよそ出生体重は 1500g 未満であり、極低出生体重児を対象とした研究であると考えた。

極低出生体重児に対する、晩期(日齢 7 以降)でのステロイド(この研究ではデキサメタゾン)使用に伴う消化管への有害事象であるが、壊死性腸炎・消化管出血・消化管穿孔は有意に増やさなかった。ただ消化管出血に関しては【typical RR 1.38, 95% CI 0.99,1.93】であり、有意差はないが消化管出血を増やす傾向があるという筆者の意見に賛成できると考えた。

今回の研究では人工呼吸管理や酸素投与などを行っている、呼吸障害のある児のみを対象としていた。しかし臨床において極低出生体重児にステロイドを使用する場合、その多くが呼吸障害の治療目的に使用しており、バイアスにはならないと考えた。

また今回の研究ではステロイド(デキサメタゾン)の投与方法・投与量は各研究毎に大きな差があり、今後異なる投与量・投与方法同士の有害事象を比較する研究が待たれる。

**署名**

田仲健一 山口直人

---

## Clinical Question.28

**英語タイトル**

Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants.

**著者名**

AlFaleh KM, Bassler D

**雑誌名, 巻:頁**

Cochrane Database of Syst. Rev. 2008(1):CD005496.

**日本語タイトル**

早産児における壊死性腸炎予防のためのプロバイオティクス

**目的**

早産児における重症な壊死性腸炎(stage II 以上)と敗血症の予防において、予防的経腸プロバイオティクス投与とプラセボもしくは治療なしを比較し、その安全性と効果を調べる。また1000g未満の超低出生体重児を対象としたサブグループ分析を行う。

**研究デザイン**

ランダム化もしくは偽ランダム化比較試験。盲検化は研究によってまちまちであった。

**セッティング**

イスラエル(1編)、ギリシャ(1編)、イタリア(2編)、日本(2編)、台湾(1編)、イギリス(1編)においてなされており、単一施設研究 7編、多施設研究 1編であった。研究発行年は1986~2006年であった。

**対象患者**

出生体重 2500g未満もしくは在胎 37週未満の児。

**暴露要因(介入・危険因子)**

プロバイオティクスとして生きた微生物を7日間以上経腸投与した。それをプラセボもしくは投薬なし群と比較した。

**主なアウトカム評価(エンドポイント)**

1次アウトカム:

- ・退院前に診断された stage II 以上の重篤な壊死性腸炎。
- ・敗血症(日齢 5 を超えて採取された血液培養もしくは髄液培養から検出)

2次アウトカム:

- ・死亡率(原因は問わない)
- ・壊死性腸炎(程度は問わない)
- ・死亡もしくは重症壊死性腸炎もしくは敗血症の発症率
- ・プロバイオティクスとして投与された菌による全身感染
- ・経静脈栄養の期間
- ・経腸栄養が確立するまでの期間
- ・入院期間
- ・神経学的後遺症(生後 18ヶ月以上における脳性麻痺、知的障害、聴力障害、視力障害)

**結果**

9編、1425人(717人がプロバイオティクス群、708人が対照群)が対象となった。

- 参加者:研究毎の参加基準は以下の通り

Bin-Nun 2005:出生体重 1500g未満

Costalos 2003: 在胎 28 週から 32 週の 87 人

Dani 2002: 在胎 33 週未満もしくは出生体重 1500g 未満

Kitajima 1997: 出生体重 1500g 未満

Li 2004: 低出生体重児

Lin 2005: 出生体重 1500g 未満

Manzoni 2006: 出生体重 1500g 未満

Millar 1993: 在胎 33 週未満

Reuman 1986: 出生体重 2000g 未満

●介入: 研究毎の介入は以下の通り

・プロバイオティクスとして投与している菌

Bin-Nun 2005: *Lactobacillus bifidus*, *streptococcus thermophilus*,  
*Bifidobacterium infantis*

Costalos 2003: *Saccharomyces boulardii*

Dani 2002: *Lactobacillus*

Kitajima 1997: *Bifidobacterium breve*

Li 2004: *Bifidobacterium breve*

Lin 2005: *L acidophilus*, *B infantis*

Manzoni 2006: *Lactobacillus*

Millar 1993: *Lactobacillus*

・投与期間と投与間隔

Bin-Nun 2005: 記載なし

Costalos 2003: 出生後 1 週間で経腸栄養が確立してから 30 日間、12 時間毎

Dani 2002: 最初の授乳から開始し退院まで、1 日 1 回

Kitajima 1997: 最初の 24 時間以内に開始し 28 日間、1 日 1 回

Li 2004: 出生直後もしくは生後 24 時間たってから開始し退院まで、1 日 2 回

Lin 2005: 最初の授乳から開始し退院まで、1 日 2 回

Manzoni 2006: 出生後 1 週間で経腸栄養が確立してから退院までもしくは生後 6 週間  
まで、1 日 1 回

Millar 1993: 最初の授乳から開始し 14 日間まで、1 日 2 回

Reuman 1986: 生後 72 時間以内に開始し 14 日間まで、1 日 2 回

●介入の効果

プロバイオティクス群 VS コントロール群

・重症壊死性腸炎(stage II-III)

5 編を対象にメタ分析を行った。予防的プロバイオティクス投与は統計学的有意差をもって重症壊死性腸炎を減らした[typical RR 0.32 (95% CI 0.17, 0.60); typical RD -0.04 (95% CI -0.06, -0.02), NNT 25]。超低出生体重児を対象としたデータはなかった。

・死亡率

5 編を対象にメタ分析を行った。プロバイオティクス投与は統計学的有意差をもって死亡率を減らした[typical RR 0.43 (95%CI 0.25, 0.75); typical RD -0.04 95% CI (-0.06,-0.01), NNT 25]。

2 編が壊死性腸炎による死亡に関して報告していた。コントロール群では計 5 人が死亡していたが、プロバイオティクス群は死亡なしであった。統計学的有意差はなかった[typical RR0.17 (95%CI 0.02, 1.37)]。数が少なく強い結論は出せなかった。

・敗血症

5 編を対象にメタ分析を行った。培養で証明された敗血症発症率は統計学的有意差を認めなかった[typical RR 0.93 (95% CI 0.73, 1.19)]。

・経静脈栄養期間

2 編が報告していた。Dani 2002 はプロバイオティクス群 12.8±13.9 日、コントロール群は 14.7±18.7 日であり、統計学的有意差はなかった[WMD -1.9 (-4.6, 0.77)]。Lin2005 はプロバイオティクス群 14.7±5.7 日、コントロール群は 13.9±5.0 日であり統計学的有意差はなかった[WMD 0.80 (-0.3, 1.9)]。重大な異質性のためメタ分析は行わなかった。

・入院期間

3 編が報告していた。Reuman 1986 はプロバイオティクス群 59.4±56.4 日、コントロール群 38.7±30.6 日であり、統計学的有意差はなかった[WMD 20.70 (-11.77, 53.17)]。Millar 1993 はプロバイオティクス群は平均 50(23-136)日、コントロール群は平均 42.8(19-114)日であった。Lin 2005 はプロバイオティクス群 46.7±27.1 日、コントロール群 46.5±26.10 日であり、統計学的有意差はなかった[WMD 0.20 (-5.25, 5.65)]。重大な異質性のためメタ分析は行わなかった。

・体重増加

3 編が報告していた。それぞれの論文において体重増加に統計学的有意差を認めなかった。論文毎に異なる単位で体重増加を評価しており、メタ分析は行わなかった。

・死亡もしくは重症壊死性腸炎もしくは敗血症の発症率

1 編のみ報告。プロバイオティクス群が統計学的有意差をもって減らしていた[typical RR0.54(95% CI 0.37, 0.79)]。

・プロバイオティクスとして投与した菌による全身感染

報告例はなかった。

・神経学的予後

検討されていなかった。

\* 超低出生体重児を対象としたサブグループ解析は検討されておらず、できなかった。

**結論**

治療関連

経腸プロバイオティクスは早産児において重症壊死性腸炎と死亡率を減らした。1000g 以上の

早産児においても結果は変わらなかった。超低出生体重児に関するデータはなかった。故にこのハイリスク群においてプロバイオティクス投与の安全性と効果の信頼の置ける評価はできていない。

#### 調査関連

超低出生体重児において、プロバイオティクス投与の重症壊死性腸炎、死亡率、敗血症の予防効果と安全性を評価するために大きなランダム化比較試験が必要とされる。またプロバイオティクスの作用機序を調べるために多くの研究が必要である。

#### コメント

今回対象となった論文は多くがランダム化の方法や盲検化の方法についての記載がなかった。また対象となった児の在胎週数、出生体重、プロバイオティクスの投与期間、投与間隔、投与する菌は論文毎に異なっていた。症例数は多いが質が高いシステマティックレビューとは言えないかもしれない。

プロバイオティクス投与の効果だが、重症壊死性腸炎と死亡率を有意に減らしており短期予後の改善を認めるデータであった。経静脈栄養から離脱するまでの期間と入院期間、体重増加に関しては改善を認めなかった。長期予後に関しては検討が無く今後の課題と考えられた。ただし今回の検討では対象となった児の幅が大きく、超低出生体重児を対象を絞ったときに短期予後と長期予後が改善するかどうかは不明であり、今後の研究が待たれる。

有害事象に関しては投与した菌による敗血症などの報告はなかったが、安全性を完全に保証するとはいえず、今後も検討を続けていく必要があると考えられた。

#### 署名

田仲健一

---

#### 英語タイトル

Updated Meta-analysis of Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates.

#### 著者名

Deshpande G, Rao S, Patole S, Max Bulsara M.

#### 雑誌名, 巻:頁

Pediatrics 2010;125;921-930

#### 日本語タイトル

早産児において壊死性腸炎を予防するプロバイオティクスに対する最新のメタ分析

#### 目的

早産の極低出生体重児において壊死性腸炎を予防するためのプロバイオティクス投与に対するランダム化比較試験の筆者達のシステマティック・レビュー(2007年)を最新版にする。

### 研究デザイン

ランダム化比較試験。盲検化は1編を除いてなされていた。

### セッティング

11編が対象。研究の書かれた国は記載なし。研究発行年は1997～2009年であった。

### 対象患者

出生体重1500g未満かつ在胎34週未満で、プロバイオティクスを出生10日以内開始し7日以上続けた児。

### 暴露要因(介入・危険因子)

プロバイオティクスとして生きた微生物を投与。それをコントロール群(内容は不明)と比較

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

1次アウトカム:

- ・stage II以上の重篤な壊死性腸炎。
- ・血液培養で証明された敗血症  
(プロバイオティクスとして投与された菌が血液培養から検出される場合も含む)
- ・その他有害事象

2次アウトカム:

- ・経腸栄養が確立するまでの期間
- ・入院期間

### 結果

11編、2176人が対象。

●参加者:研究毎の参加基準は以下の通り

Kitajima1997:出生体重1500g未満

Dani 2002:在胎33週未満もしくは出生体重1500g未満

Costalos 2003:在胎28週から32週の87人

Bin-Nun 2005:出生体重1500g未満

Lin2005:出生体重1500g未満

Manzoni2006:出生体重1500g未満

Mohan2006:在胎37週未満(著者に連絡を取って在胎34週未満かつ出生体重1500g未満のデータを手に入れた)

Stratiki2007:在胎27-37週(著者に連絡を取って在胎34週未満かつ出生体重1500g未満のデータを手に入れた)

Lin2008:在胎34週未満かつ出生体重1500g未満

Samanta2009:在胎34週未満かつ出生体重1500g未満

Rouge2009:在胎34週未満かつ出生体重1500g未満

●介入:研究毎の介入は以下の通り

- ・プロバイオティクスとして投与している菌



Kitajima1997:Bifidobacterium breve

Dani 2002:Lactobacillus GG

Costalos 2003:Saccharomyces boulardii

Bin-Nun 2005:Bifidobacterium bifidus, streptococcus thermophilus,  
Bifidobacteria infantis

Lin2005:Lactobacillus acidophilus , Bifidobacteria infantis

Manzoni2006:Lactobacillus casei

Mohan2006:Bifidobacterium lactis

Stratiki2007:Bifidobacterium lactis

Lin2008:Bifidobacterium bifidus , Lactobacillus acidophilus

Samanta2009 : Bifidobacterium bifidus, Bifidobacterium lactis, Bifidobacteria  
infantis, Lactobacillus acidophilus

Rouge2009:Bifidobacterium longum, Lactobacillus GG

・投与期間と投与間隔

Kitajima1997:最初の授乳から開始し 28 日間、1 日 1 回

Dani 2002:最初の授乳から開始し退院まで、1 日 1 回

Costalos 2003:最初の授乳から 30 日間、12 時間毎

Bin-Nun 2005:最初の授乳から修正 36 週まで、1 日 1 回

Lin2005:日齢 7 から開始し退院まで、1 日 2 回

Manzoni2006:日齢 3 から経腸栄養が確立してから退院までもしくは生後 6 週間  
まで、1 日 1 回

Mohan2006:日齢 4 から 21 まで、1 日 1 回

Stratiki2007:生後 48 時間以内に開始し日齢 30 まで

Lin2008:6 週間投与

Samanta2009:退院まで

Rouge2009:退院まで

●Stage II 以上の壊死性腸炎に対するプロバイオティクスの効果

11 編(2176 人)を対象にメタ分析。プロバイオティクス群は有意に壊死性腸炎の頻度が少なかった【relative risk [RR]: 0.35 [95% confidence interval (CI): 0.23– 0.55];  $P < .00001$ 】。有意な異質性はなかった【 $I^2 = 0\%$ ,  $P = .57$ 】。Numbers needed to treat (NNT)は 25 【95%CI: 17–34】であった。

●血液培養で証明された敗血症に対するプロバイオティクスの効果

10 編(2138 人)が対象。プロバイオティクス群とコントロール群に有意差はなかった。【RR: 0.98 [95% CI:0.81–1.18]  $P = .80$ 】。しかし研究間に有意な異質性があった【 $I^2 = 52.1\%$ ,  $P = .03$ 】。

●死亡率に対するプロバイオティクスの効果

9 編(2051 人)が対象。プロバイオティクス群は有意に死亡率(原因は問わない)が低かった【RR: 0.42 [95% CI: 0.29-0.62]; P.00001】。有意な異質性は無かった( $I^2 = 0\%$ ,  $P = .86$ )。NNTは20【95% CI: 14 -34】であった。また5 編(1335 人)を対象として壊死性腸炎による死亡を比較した。両群間に有意差はなかった【RR: 0.30 [95% CI: 0.08 -1.08】】。有意な異質性もなかった【 $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.53$ 】。

●経腸栄養が確立するまでの期間に対するプロバイオティクスの効果

5 編(936 人)が対象。プロバイオティクス群は有意に経腸栄養が確立するまでの期間を減らした【weighted mean difference: -5.03 days [95% CI: -5.62 to -4.44];  $P < .0001$ 】。有意な異質性を認めた【 $I^2 = 83.3\%$ ,  $P < .0001$ 】。変量効果モデルを使うと有意差を認めなくなった【weighted mean difference: -2.39 days [95% CI: -5.53 to 0.75];  $P = .14$ 】

●感度分析

11 編中 5 編(1717 人)のみが壊死性腸炎、壊死性腸炎と死亡を一次アウトカムに設定していた。これら 5 編の感度分析ではプロバイオティクス群は有意に壊死性腸炎【0.29 [95% CI: 0.17- 0.49];  $P < .00001$ 】と【死亡率 0.39 [95% CI: 0.25- 0.59];  $P < .00001$ 】を減らした。異質性は認めなかった。

●Trial sequential analysis(TSA)

TSAを行ったところ、壊死性腸炎のリスクを30%減らす証拠を得た【 $\alpha = .05$  and  $.01$ ; power: 80%】。

●有害事象の報告はなかった。

**結論**

エビデンスの強さととても有意効果は、潜在的な有害事象を超えており、筆者はプロバイオティクスは早産児に一律に投与されるべきであり、プラセボをコントロールとした比較試験はこれ以上必要ない。しかしこのハイリスクかつプロバイオティクスを投与するに値する患者達へのルーチンの治療とする前に、安全かつ適した菌の選定と投与対象となる児達の密接な調査が必要とされる。プロバイオティクスとして投与される菌と投与方法の差異が大変大きいにもかかわらず、一貫した効果があることはプロバイオティクスがこのハイリスク群に対して有用であることを裏付けている。プロバイオティクスの菌の効果は菌株特異的であり、同じ菌種の異なる株も同じ効果があると推定することはできない。また重要であるがまだわかっていないこと(投与する菌種/菌株、投与量、投与期間、実用性)は、よくデザインされ、かつきちんと管理された前方視的観察研究や産業と行政の協力においてなされる、いろいろな菌株/組み合わせ/投与量/投与方の調査によって容易に取り組むことができる。まだ検討されていない、利用できかつ潜在的に適した菌の厳密な評価のみがさらなるプラセボを対象としたランダム化比較試験を行う理由となるかもしれない。現在のエビデンスを考えると、家族にランダム化比較試験を選択させることは好ましくない。

**コメント**

今回の検討は対象が2176人と規模が大きく、また筆者らの分析によるとランダム化は前例になされており、また盲検化も1つを除いてなされていた。質の高いシステマティックレビューといえ

る。

また今回の検討では組み入れ基準が在胎 34 週未満かつ出生体重 1500g 未満であり、壊死性腸炎を起こしやすいグループを対象としていた。またプロバイオティクスの効果として有意に壊死性腸炎と死亡率を減らしていた。また経腸栄養が確立するまでの期間を有意に短くしていた。ただし研究間に有意な異質性を認めておりまた変量効果モデルを使うと有意差が無くなることからまだ検討の余地のある項目であると考えた。プロバイオティクスは奨められる治療である。今後の課題としてはより有効な菌、投与量、投与方法の検討が必要となろう。長期予後に関しても検討が望まれる。

また今回の検討では有害事象の報告はなかったが、今後も投与した菌による感染症などの発生に留意する必要があると考えた。

**署名**

田仲健一

## 6.新生児感染症の予防と治療

### Clinical Question.29

#### 英語タイトル

Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters.

#### 著者名

Jardine LA, Inglis GDT, Davies MW.

#### 雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008; (1): CD006179.

#### 日本語タイトル

中心静脈カテーテル留置の児における予防的全身抗生剤投与の死亡率や合併症改善の効果

#### 目的

中心静脈カテーテル留置の児における全身抗生剤投与の死亡率や合併症改善の効果

#### 研究デザイン

システマティック・レビュー

#### セッティング

関連 9 文献の中で、3 文献が条件に合致した。

#### 対象患者

中心静脈カテーテル留置の新生児、生後 28 日未満の成熟児もしくは修正 44 週までの早産児、臍帯静脈カテーテル留置の児は除外

#### 暴露要因(介入・危険因子)

全身的抗生剤投与群(抗真菌薬は含まず)あるいは複数の抗生剤の投与と、プラセボもしくは無治療群

#### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム

死亡率(新生児期、退院時、1 歳時)、血液培養陽性

[2] 2 次アウトカム

慢性肺疾患(CLD)(修正 36 週時点の酸素投与)、人工換気期間、呼吸補助期間、酸素投与期間、耐性菌の出現(発症・保菌)、神経学的予後(CP、聴力障害、視力障害、1 歳、18 か月、2 歳、5 歳時点の発達遅滞)

#### 結果

3 編の RCT、対象 271 例で検討した。

3 編の RCT の詳細だが、Cooke ら(1997)の研究は、静脈栄養施行された極低出生体重児を対