

象としており、介入群(n=37)は低用量バンコマイシン 5mg/kg1 時間静注 1 日 2 回、コントロール群(n=35)は抗生剤投与なしで検討。また、Spafford ら(1994)の研究では、対象は出生体重 1000g 以下の早産児(n=70)で、中心静脈栄養施行に児に対して CV カテからバンコマイシンを投与している。Harms ら(1995)の研究では、対象は PICC 施行の早産児 148 名で、アモキシシリン投与群と無投与群で比較検討している。

全体の死亡例は、治療群 9 症例/137 症例に対して、コントロール群 13 症例/134 症例(リスク比 0.68, 95%信頼区間[0.31, 1.51])。

敗血症症例(定義不定)は、治療群 6/102(6%)に対してコントロール群 16/99 例(16%) (リスク比 0.38, 95%信頼区間[0.18, 0.82], RD -0.10, NNT 9.7)。疑い例も含むと、治療群 9/102 に対してコントロール群 22/99 例(リスク比 0.40, 95%信頼区間[0.20, 0.78], RD -0.13, NNT 7.5)。CLD の評価は言及なし。神経学的予後の評価は不明。

結論

抗生剤投与によって、敗血症(血液培養陽性例)は明らかに減少した。ただし、死亡率は変わりなし。その他の因子についてはデータ不足のため検討不十分。

コメント

敗血症の定義が一定していない(血液培養陽性+臨床症状あり、血液培養陽性のみ、臨床症状のみ、など)が、血液培養陽性例の減少は明らか。ただし、これらの研究において、死亡率などの予後への影響は示されなかった。

署名

小林正樹

英語タイトル

Prophylactic antibiotics in the prevention of catheter-associated bloodstream bacterial infection in preterm neonates: a systematic review.

著者名

Lodha A, Furlan AD, Whyte H, Moore AM.

雑誌名, 巻:頁

Journal of Perinatology. 2008; 28: 526-533

日本語タイトル

早産児におけるカテーテル関連血流感染(CABSI)防止のための予防的抗生剤投与

目的

早産児における中心静脈カテーテルに関連した感染症の予防のための抗生剤投与の効果

研究デザイン

システマティック・レビュー(対象は RCT)

セッティング

3 編を採用。バンコマイシン使用の研究が 2 編、アモキシシリン使用の研究が 1 編。

対象患者

NICU 入院の生後 1 か月未満、修正 37 週未満の早産児

中心静脈カテーテル(末梢経皮的中心静脈カテ含む)留置の児

除外項目は、腎疾患の児、先天奇形の児、生後 48 時間以内のカテーテル挿入の児

暴露要因(介入・危険因子)

抗生剤投与群と、プラセボもしくは無治療

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム

CABSI 確診(カテーテル採取と末梢採取の培養からともに起因菌同定)

CABSI 疑診(カテーテル採取もしくは末梢採取のいずれかのみから起因菌同定)

[2] 2 次アウトカム

バンコマイシン耐性菌

上室性頻拍、カテーテルによる閉塞、血栓

感染症発症の期間

血管もしくは心内腔でのカテーテルの癒着

NEC、IVH、他の(感染以外の)原因による死亡

薬による有害事象(発疹、アナフィラキシー、耐糖能異常、腎毒性、聴力障害など)

Garland

新生児における CABSI 予防のためにバンコマイシン-ヘパリン溶液によるロックを施行

対象は 134 例中の 85 例でランダム化試験

Spafford

中心静脈栄養施行に児に対して CV カテからバンコマイシンを投与

1000g 以下の早産児 70 例が対象、ランダム化で両群とも 35 例ずつ

Harms

PICC 施行の早産児が対象

介入群(n=75)体重(中央値)1240g、アモキシシリン投与

コントロール群(n=73)体重(中央値)1170g、抗生剤投与なし

結果

バンコマイシン使用の 2 編におけるバンコマイシン投与群での敗血症の発症率は、コントロール群に比べて、87%減少(リスク比 0.13, 95%信頼区間[0.04, 0.46])。バンコマイシン使用によって、感染の危険は 23%から 2.4%に減少、ARR は約 20%、NNT は 5。カテーテル留置期間、死亡率は両群間で同等(WMD 0.54, 95%信頼区間[-10.27, 13.07])。カテーテル培養の陽性率は両群間で有意差なし。(リスク比 0.54, 95%信頼区間[0.28, 1.06])。バンコマイシンによる有害事象はなし。

アモキシシリン使用の研究では、CABSI 発症率は、治療群、コントロール群で有意差なし(リスク比 0.40, 95%信頼区間[0.12, 1.35])。菌検出の頻度はコントロール群で有意に高率(リスク比 0.48, 95%信頼区間[0.24, 0.95])。アモキシシリン投与によって、感染の危険は 3%から 0%に減少、ARR は 3%。カテーテル培養から検出された菌の多くは CNS。カテ留置期間は両群で同等。薬剤による有害事象はなし。血栓症が、治療群で 9.3%、コントロール群で 2.1%。NEC、IVH、他の原因による死亡は、いずれの研究でも両群間に有意差なし。

結論

バンコマイシン使用の 2 編においては、中心静脈カテーテル留置の児に対する抗生剤予防投与の効果が認められた。アモキシシリン使用の 1 研究では、抗生剤予防投与の効果は明らかではなかった。

コメント

中心静脈カテーテル留置の未熟児において、予防的抗生剤投与の有効性が示唆された。カテーテル関連感染症の起因菌としては CNS が考えられ、アモキシシリンとバンコマイシンによる効果の差も考えられた。

署名

小林正樹

英語タイトル

Routine antibiotic use in preterm neonates: a randomised controlled trial.

著者名

Tagare A, Kadam S, Vaidya U, Pandit A.

雑誌名, 巻:頁

Journal of Hospital Infection. 2010; 74: 332-336

日本語タイトル

早産児へのルーチンの抗生剤投与

目的

早産児へのルーチンの抗生剤投与の効果

研究デザイン

ランダム化比較検討試験

セッティング

西インド Pune の KEM 病院、40 床、年間入院数 1200 例以上の NICU、2008 年 2 月から 12 月の症例、封筒法、コンピューターによる割り付け、主治医はブラインド(下級医、看護スタッフはアンブラインド)

対象患者

在胎 37 週未満の早産児、生後 12 時間以内の入院例

除外は、破水 24 時間以上、母体発熱(分娩 3 日以内に 38°C以上)、胎児ジストレス、陽圧換気以上の蘇生を要した例、6 時間以上の呼吸窮迫持続、人工換気例

暴露要因(介入・危険因子)

介入群(①アモキシシリン+アミカシン、出生時より 5 日間投与)と無治療群

症状として状態不良、体温異常、心拍数異常、低灌流、耐糖能異常、腹部膨満、呼吸窮迫、意識障害、痙攣の症状のうち 4 つ以上認められた場合、検査スクリーニングへ。検査スクリーニングでは、一般検血、CRP、血液培養を行い、以下のうち 2 つ以上(白血球<5000、好中球<1800、白血球左方移動(Band/total>0.2)、CRP>1.0)で臨床的敗血症と診断。

敗血症と診断された場合、介入群では抗生剤変更②ピペラシリン・タゾバクタム+アミカシン)、無治療群では①抗生剤開始。血液培養の結果によって抗生剤は変更。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム

敗血症の頻度

[2] 2 次アウトカム

血液培養陽性の率

死亡例、敗血症なし例、敗血症治療例

壊死性腸炎(NEC)例(Bell 2-3)

入院期間

結果

期間中 515 例の入院。対象はそのうち 140 例、介入群 69 例、コントロール群 71 例

臨床的敗血症の比率はコントロール群 18 例/71 例(25.4%)、介入群 22 例/69 例(31.9%)で有意差なし。敗血症の発症は主に生後 5 日以内。死亡、治療例、非治療例に有意差なし。

死亡例は両群 2 例ずつ、介入群 NEC2 例、コントロール群 NEC1 例、クレブシエラ敗血症 1 例。

体重 1500g 未満に限っても、敗血症の発症は介入群 16/27(59.3%)、コントロール群 11/26(42.3%)で有意差なし、死亡例も介入群 2/27(7.4%)、コントロール群 1/26(3.8%)で有意差なし。1500g 以上でも敗血症の発症に両群間有意差なし。死亡例はコントロール群の 1 例のみ。

臨床的敗血症 40 例のうち、血液培養陽性は 11 例。コントロール群における臨床的敗血症 18 例のうち、10 例(55.5%)で血液培養陽性。介入群における臨床的敗血症 22 例のうち、1 例(4.5%)のみが血液培養陽性(P=0.002)。入院期間は有意差なし。NEC の発症は両群合わせて 8.6%。介入群では 13%(9/69)、コントロール群では 4.2%(3/71)で、p=0.062 であり、P<0.05 とすると有意差はないが、介入群で多い傾向あり。

結論

抗生剤投与による介入とコントロール群の比較で、敗血症の発症、死亡率に有意差はなし。血液培養陽性例はコントロール群に多く有意差あり。NEC は介入群で多い傾向であったが有意差は

なし。

コメント

予防的抗生剤投与は敗血症の発症、死亡率の減少に寄与しない。ただし、本研究は、基本的に“low risk”に限った研究であり、注意が必要。しかも、“low risk”に限った研究であるにも関わらず、敗血症発症例、血液培養陽性例の頻度が高い点にも注意が必要である。NEC 発症が、抗生剤投与群で多い点についても注意が必要。

署名

小林正樹

英語タイトル

Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates.

著者名

Craft AP, Finer N, Barrington KJ.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2000; (1): CD001971.

日本語タイトル

未熟児の敗血症予防のためのバンコマイシン投与

目的

未熟児の遅発型敗血症予防のためのバンコマイシン投与の効果と安全性の評価

研究デザイン

システマティック・レビュー(ランダム化比較検討試験のメタ解析)

セッティング

5 編が条件に合致した。頸静脈栄養中の持続投与が 3 編、間欠投与が 2 編。

対象患者

1500g 以下、中心静脈カテーテル留置、頸静脈栄養施行の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

バンコマイシン予防投与としての間欠的静脈投与と持続投与

主なアウトカム評価(エンドポイント)

敗血症

CNS 敗血症

死亡率

NICU 入院期間

バンコマイシン投与総量

有害事象(聴力障害)

バンコマイシン投与後の培養

結果

いずれの研究においても、敗血症の発症率、CNS 敗血症の発症率いずれもバンコマイシン投与群で減少した。

敗血症全体の発症率は、バンコマイシン投与群で減少(リスク比 0.11, 95%信頼区間[0.05, 0.24])。CNS 敗血症の発症率も、バンコマイシン投与群で減少(リスク比 0.33, 95%信頼区間[0.19, 0.59])。CNS 敗血症への効果では、間欠投与と持続投与では間欠投与の方が効果が低かった(間欠投与でリスク比 0.49, 95%信頼区間[0.27, 0.90])に対して、持続投与でリスク比 0.07, 95%信頼区間[0.01, 0.52]。

死亡率は両群間で有意差なし(リスク比 0.79, 95%信頼区間[0.4, 1.58])。

NICU 入院期間については、2 編で言及あり。有意差なし。

聴力障害は、2 編で言及あり。一方では、両群で 1 例ずつの聴力障害あり、もう一方では、バンコマイシン投与群 0 例に対して、コントロール群で 3 例の聴力障害あり。

結論

バンコマイシン投与によって敗血症発症率は減少。ただし、死亡率、NICU 入院期間については有意差はなし。

コメント

ほぼ同じ条件の RCT5 編それぞれによって、ほぼ同等の結果が得られている。敗血症予防の効果については十分に期待できる。ただし、死亡率など、長期予後の改善までには至っておらず、有害事象、耐性などの問題もあるため、一律の予防投与を推奨するまでには至らないと考える。

署名

小林正樹

英語タイトル

Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis.

著者名

Mtitimila EI, Cooke RWI.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004; (4): CD004495.

日本語タイトル

新生児早発型敗血症の疑いの児に対する抗生剤投与レジメン

目的

早発型敗血症疑いの児に対する抗生剤投与における各レジメンの効果、有害事象の比較

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

関連文献 15 編中、条件に合致した文献の 2 編。対象は計 127 例。単剤と 2 剤併用の比較の研究。単剤同士、多剤併用同士の比較検討の研究はなかった。

対象患者

生後 48 時間までで出生週数に関係なく敗血症の疑いで治療施行された児

暴露要因(介入・危険因子)

静注抗生剤投与のレジメンによる比較

単剤投与と単剤投与の比較

単剤投与と多剤併用投与の比較

多剤併用投与と多剤併用投与の比較

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム

生後 28 日までの死亡率、退院までの死亡率、治療変更を要した初期治療無効例、耐性菌の出現

[2] 2 次アウトカム

有害事象、重複感染、耐性菌の保菌、NEC 発症、腎障害、聴力障害、肝障害、アナフィラキシー、入院期間

結果

生後 28 日目までの死亡率は、一つの研究では死亡例なし、もう一方の研究では 72 例中死亡例 8 例で、単剤群(Timentin)3 例、多剤併用群(PIPC+GM)5 例。両群間で有意差なし。トータルの退院死亡率は言及なし。初期治療無効による治療変更は、単剤群で 2 例、多剤併用群で 2 例で有意差なし。研究期間内に耐性菌の検出はなし。二次アウトカムについては言及ない。

結論

早発型敗血症が疑われる児への抗生剤投与については、十分な研究結果はない。

コメント

早発型敗血症疑いの児に有効な抗生剤の選択について、科学的根拠となりうる研究はないと考えた。

署名

小林正樹

英語タイトル

Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants.

著者名

Gordon A, Jeffery HE.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005; (3): CD004501.

日本語タイトル

新生児の遅発型敗血症が疑われる児への抗生剤投与のレジメン

目的

遅発型敗血症が疑われる新生児に対する抗生剤投与のレジメンの比較

研究デザイン

RCT のシステマティック・レビュー

セッティング

関連文献 13 編あったが、そのうちの 11 編は早発型と遅発型の区別なく除外。1 編は、ランダム化後の除外多く不適切と判断。1 編のみ採用。生後 48 時間以降の新生児 24 例に対する、βラクタム単剤と βラクタム+アミノグリコシドの比較。この研究では、ランダム化の方法が不明、二重盲検の方法などについても不明。

対象患者

生後 48 時間以降に抗生剤投与を要した遅発型敗血症疑いの新生児

暴露要因(介入・危険因子)

抗生剤投与レジメンの比較 下記 1)-4)それぞれの比較検討

レジメン 1)ベーターラクタム剤、2)βラクタム+アミノグリコシド、3)βラクタム+グリコペプチド、4)アミノグリコシド+グリコペプチド

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

敗血症性ショック(低血圧・凝固異常・アシドーシス)

神経発達予後(5 歳まで)

[2] 2 次アウトカム

抗生剤治療の有害事象(聴力障害、腎障害)、敗血症の合併症(骨髄炎、髄膜炎、NEC、水頭症)、治療無効例、真菌症の合併、耐性菌の出現(発症・保菌)、人工換気期間、入院期間、治療費

結果

死亡例については 2 例、いずれも βラクタム+アミノグリコシドの群、有意差はなし(リスク比 0.17, 95%信頼区間[0.01,3.23]。敗血症性ショック、神経発達予後については評価不能。両群間で治療不応例については有意差なし。抗生剤耐性菌の発生はなし。その他、二次アウトカムについても評価不能。在胎週数、体重毎の再評価も不能。

結論

新生児遅発型敗血症疑い例に対する抗生剤投与における、効果的な抗生剤の選択については

科学的根拠は示されない。βラクタム単剤とβラクタム+アミノグリコシドで有意差なし。

コメント

1 編の研究のみ、症例数も少なく、科学的根拠には不十分。

署名

小林正樹

英語タイトル

Short antibiotic prophylaxis for bacterial infections in a neonatal intensive care unit: a randomized controlled trial.

著者名

Auriti C, Ravà L, Di Ciommo V, Ronchetti MP, Orzalesi M.

雑誌名, 巻:頁

Journal of Hospital Infection. 2005;59:292-298

日本語タイトル

NICUにおける短期間の抗生剤予防投与

目的

NICUにおける細菌感染予防目的の抗生剤短期投与の効果

研究デザイン

単一施設における RCT

セッティング

イタリア・ローマのバンビーノ・ゲス子供病院、20 床の NICU、7 か月間に 130 例の院外出生の入院、コンピュータによる割り付け、予防抗生剤は、アンピシリン+ネチルマイシン

対象患者

生後 4 週以内、在胎 32 週以下、2 日以上 NICU 滞在

リスクファクターありの児: 前期破水 24 時間以上、羊水混濁、母体発熱、母体白血球増多、母体尿路感染、出生時の白血球減少(<5000)もしくは好中球減少(<1750)、中心静脈カテ、気管内挿管、胸腔穿刺、初期蘇生あり。心疾患、染色体異常などの先天異常は除外。

暴露要因(介入・危険因子)

3 日間投与群(3 日間、血液培養陰性確認まで、12 時間ごと分 2 投与)と入院時 1 回投与群(入院時 1 回投与)

アンピシリン 100mg/kg/day

ネチルマイシン 5mg/kg/day(体重<1200g の児では 2.5mg/kg/day)

CBC、CRP(0/24/48/72)、血液培養、Cre、BUN、liver enzyme、尿検査(0/72)

VI(垂直感染)出生後 48 時間以内

HAI(後天性感染)出生後 48 時間以降

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム

感染症の発症率、VI の発症率、HAI の発症率

[2] 2 次アウトカム

院内死亡率(感染に関連する死亡率、感染以外の原因での死亡)

結果

130 症例が対象。3 日投与群 67 例、1 回投与群 63 例。

130 症例中、感染症 59 例(45.4%)、HAI29 例(22.3%)、VI30 例(23.1%)。感染症の発症率は 1 回投与群よりも 3 日間投与群の方が低かった。VI では、リスク比 1.07、95%信頼区間 [0.57,2.02]。HAI では、リスク比 0.66、95%信頼区間[0.34,1.28]。感染症全体では、リスク比 0.84、95%信頼区間[0.58,1.23]であり、いずれも統計学的有意差なし。

感染症による死亡率は、両群間で有意差なし(リスク比 0.94、95%信頼区間[0.24,3.06]。死亡率は、VI の児で、HAI、感染なしの児よりも高かった(VI vs HAI; 20% vs 3.4%, RR 5.80, 95%CI [0.74,45.26]、VI vs 感染なし; 20% vs 1.4%, RR 14.20, 95%CI [1.8,112.9])。HAI の有無で死亡率は 2 倍以上違うが、 χ^2 検定では有意差なし(1/29 3.4% vs 1/71 1.4%, RR 2.45, 95%CI [0.15,37.83])。

HAI の部位(敗血症、肺炎、尿路感染)は、両群で同様。有害事象は特になし。

結論

3 日間投与群と 1 回投与群で、感染症、死亡率ともに 3 日投与群の方が低かったが、統計学的有意差はなかった。両群ともに有害事象を認めなかった。

コメント

全体に感染症の発症率が高い。両群間で短期予後を改善する効果の差は認めなかった。

署名

小林正樹

英語タイトル

Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants.

著者名

Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK Jr; NICHD Neonatal Research Network.

雑誌名, 巻:頁

Pediatrics. 2009; 123: 58-66

日本語タイトル

超低出生体重児において初期の経験的抗生剤投与の延長が壊死性腸炎(NEC)の発症増加と関係する

目的

初期の経験的抗生剤投与の期間と NEC 発症の関係についての考察

研究デザイン

後方視的コホート研究

セッティング

19 の新生児ネットワークセンター。

対象患者

超低出生体重児(出生体重 401-1000g)

1998 年 9 月 1 日から 2001 年 12 月 31 日、NICHD に入院した児。

除外基準は、早期死亡、24 時間以降の入院、先天奇形、早発型敗血症発症、など

EOS(早発型敗血症) 生後 3 日以内の血液培養陽性+5 日以上の治療

LOS(遅発型敗血症) 生後 3 日以降の血液培養陽性

暴露要因(介入・危険因子)

初期経験的抗生剤投与(生後 3 日目まで)と抗生剤投与延長(5 日間以上)の比較

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡、NEC

結果

対象の児は 5693 例、そのうち、1654 例が除外。4039 例が、先天奇形なく、5 日以上生存、早発型敗血症の発症なし、3 日間の抗生剤投与が施行され、検討対象となった。

4039 例中、3881 例(96%)で 2 剤併用治療が行われた。アンピシリン+ゲンタマイシンの組み合わせが最も多く、4039 例の 83%。初期経験的抗生剤投与の投与期間の中央値は 5 日。初期経験的抗生剤投与の投与期間中央値は施設間に差があり、3 から 9.5 日。全体の半分以上の児(4039 例中 2147 例 53%)が 5 日以上抗生剤投与を受けた。5 日以上抗生剤投与を受け、血液培養陰性の症例の比率は、施設内で 27-85%。

5 日以上抗生剤投与例の傾向は、在胎週数が若く、出生体重が少なく、黒人が多く、アプガースコアが低く、前期破水 4 時間以上の症例が多かった。

4039 例中 440 例(11%)が NEC と診断、そのうち、203 例(46%)は Bell stage 2a,2b,3a、237 例(54%)は 3b であった。4039 例中 658 例(16%)が生後 5 日以降に死亡し、919 例(23%)が死亡もしくは NEC 症例であった。死亡もしくは NEC 症例の多くが初期抗生剤投与の延長群で、その他の症例における抗生剤投与延長群よりも有意に多かった(61% vs 51%, $P < 0.001$)。NEC 単独、死亡単独でも同様の傾向であった。

多変量解析では、初期抗生剤投与の期間が長くなるほど、死亡もしくは NEC 症例、NEC 単独症例は増加傾向となった。抗生剤投与が 1 日長くなるほどに NEC もしくは死亡のオッズは 4% 増となった。NEC 単独例ではさらに高く、7% 増であった。死亡率でみると、16% 増であった。NEC もしくは死亡例、死亡例では、抗生剤投与が 5 日以上になるとオッズの上昇を認めた。NEC 単独例でも同様の傾向は認めた。NNH (number needed to harm) は NEC もしくは死亡例で 22 例、死亡単独で 21 例、NEC 単独で 54 例であった。5 日以上の抗生剤投与で、NEC もしくは死亡例はオッズ比 1.50、95% 信頼区間 [1.22, 1.83]、NEC 単独でオッズ比 1.34、95% 信頼区間 [1.04, 1.73]、死亡例でオッズ比 1.86、95% 信頼区間 [1.45, 2.39] であった。抗生剤投与期間を 7 日以上、10 日以上として検討したところ、傾向は同様ではあったが、相関は小さくなった。

結論

5 日以上の抗生剤投与は、NEC もしくは死亡例の増加と相関した。

コメント

長期間の抗生剤投与と NEC の発症に相関がある可能性が示唆された。

署名

小林正樹

Clinical Question.30

英語タイトル

Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants.

著者名

Clerihew L, Austin N, McGuire W.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; (4): CD003850.

日本語タイトル

極低出生体重児において死亡率と罹患率を減らすための予防的抗真菌薬全身投与

目的

極低出生体重児において予防的抗真菌薬全身投与が死亡率と神経学的発達に与える影響について評価する。

研究デザイン

1. ランダム化もしくは偽ランダム化比較試験
2. クラスターランダム化比較試験

セッティング

アメリカ(4編)、イタリア(2編)、インド(1編)、場所不明(1編)においてランダム化比較試験がなされており、すべて単一施設研究4編、多施設研究3編であった(場所不明は除く)。研究発行年は1998～2007年であった。

対象患者

出生体重 1500g 未満の児。コロニー形成の有無は問わないが、試験開始時に侵襲的真菌感染が無いこと。

暴露要因(介入・危険因子)

予防的抗真菌薬全身投与(投与ルートは静注もしくは経腸)と、プラセボ、投薬なし、予防的抗真菌薬経口/局所投与、別種類の抗真菌薬、もしくは異なる投与方法同士の比較。

また次のサブグループでも評価した。

- ・1000g 未満の超低出生体重児
- ・試験開始時より真菌のコロニー形成をきたしていた児

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカム:

- 1) 退院前死亡
- 2) 神経学的発達(神経学的評価、発達指数、障害の分類、聴力障害、視力障害)
- 3) 下記の項目により診断された侵襲的真菌感染
 - a. 無菌部位(脳脊髄液、血液、尿、骨もしくは関節、腹腔、胸腔)からの真菌の検出
 - b. 病理解剖によって侵襲的真菌感染の所見があった
 - c. 眼科医により確認された真菌性眼炎、網膜炎
 - d. Renal fungal ball の腎臓超音波検査による確認

2 次アウトカム:

- 1) 抗真菌薬耐性真菌の出現: 試験の対象となっている児からの検出。もしくはクラスターランダム化比較試験の場合、同じ NICU に入院中の試験の対象となっていない児からの検出(試験終了後に NICU へ入院した児も含む)。
- 2) 抗真菌薬による有害事象: Stevens-Johnson 症候群などの発疹、腸に対する副作用、肝機能障害、腎機能障害、不整脈、血栓静脈炎、けいれん、アナフィラキシー

結果

8編が対象となった。8編中、2編が抄録のみであった。5編が予防的抗真菌薬全身投与と、プラセボもしくは投薬なしの比較であった。1編が予防的抗真菌薬全身投与と抗真菌薬経口/局所投与との比較であった。2編が予防的抗真菌薬全身投与の異なる投与方法での比較であった。

・対象患者 758人が対象。6編が超低出生体重児を、2編が超低出生体重児を対象とした。1編が真菌のコロニー形成がある児を対象としていた。

・介入

- 5編(656人)が予防的抗真菌薬(すべてフルコナゾール)静注とプラセボとの比較であった。

Cabrera2002 はフルコナゾール 6mg/kg とプラセボの比較、投与間隔の記載なし。最初は経静脈投与し、点滴ルートが無くなったら経腸投与。投与期間は不明。

Kaufman2001 はフルコナゾール 3mg/kg とプラセボの比較、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。計 6 週間投与するか、点滴ルートが無くなるまで続けた。

Kicklighter2001 はフルコナゾール(6mg/kg もしくは 3mg/kg)と、プラセボとの比較。日齢 30 まで(1000g 未満の児は日齢 45 まで)2 日毎に投与した。最初は経静脈投与し、経腸栄養が確立したら経腸投与している。

Manzoni2007a はフルコナゾール(6mg/kg もしくは 3mg/kg)と、プラセボとの比較。日齢 30 まで(1000g 未満の児は日齢 45 まで)2 日毎に投与した。投与経路は不明。

Parikh2007 はフルコナゾール 6mg/kg とプラセボとの比較。最初の 1 週間は 3 日毎、その後 4 週間まで毎日投与した。最初は経静脈投与し、経腸栄養が確立したら経腸投与している。

●1 編(Violaris1998)(21 人)が予防的抗真菌薬(フルコナゾール 4mg/kg)全身投与と予防的抗真菌薬(nystatin 100000 単位/kg/日)経口/局所投与を比較した。日齢 5 に開始し、経口投与が確立するか、全身の真菌感染診断されるまで続けた。

●2 編(81 人)が異なる投与方法を比較した。1 編(Kaufman2005)は 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)と regimen B(フルコナゾール 3mg/kg を週 2 回、6 週間投与)を比較した。別の 1 編(Manzoni2007b)は regimen A(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 regimen B(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。

・バイアスのリスク

対象となった研究は総合的に良い方法の質を保たれていた。多くの研究において割り付けの秘匿がなされていた。治療者、調査者、評価者は介入に対して盲検化されていた。フォローアップもしっかりなされていた。

・介入の効果

比較 1: 抗真菌薬全身投与 VS プラセボもしくは投薬なし

5 編、656 人が対象。

(1 次アウトカム)

退院前死亡: 4 編、645 人が対象。メタアナリシスでは[typical relative risk: 0.74 (95% confidence interval 0.51,1.09); typical risk difference: -0.04 (95% confidence interval -0.1, 0.01)]と退院前死亡に関しては統計学的有意差はなかった。異質性もなかった。

神経学的発達: 1 編、100 人が対象。平均 16 ヶ月の時点での発達の遅れや運動機能、感覚機能の障害の発症率に差はなかった。この所見は抄録のみの記載である

侵襲的真菌感染: 5 編、656 人が対象。メタアナリシスでは[typical relative risk: 0.48 (95% confidence interval 0.31, 0.73); typical risk difference: -0.09 (95% confidence interval -0.14, -0.03); number needed to treat: 11 (95% confidence interval 7, 33)]とフルコナゾール投与群において統計学的に有意に侵襲的真菌感染を減少させた。異質性があった。

(2 次アウトカム)

抗真菌薬耐性真菌の出現: 3 編にて検討がなされていた。Kaufman2001 では 30 ヶ月の試験期間を通じて真菌のフルコナゾールに対する最小発育阻止濃度の変化を認めなかった。ただしこのデータはフルコナゾール群とプラセボ群を分けて検討していない。Klicklighter2001 では試験中と試験終了後 4 週間を通じて、真菌(*Candida albicans* のみしか検出されなかった)のフルコナゾールに対する最小発育阻止濃度に差を認めなかった(フルコナゾール群とプラセボ群の間の比較)。Manzoni2007a ではフルコナゾールに対する感受性は変化がなかったと記載されているが、抄録のみであった。

抗真菌薬の有害事象: 臨床的に重大な有害事象はなかった。また有害事象が原因で試験が中止されたこともなかった。

(サブグループでの検討)

・1000g 未満の超低出生体重児

Kaufman2001 は 1000g 未満の児のみの検討であった。侵襲的真菌感染を統計学的に有意差をもって減らしたが、退院前死亡は減らさなかった。Manzoni2007a は 1000g 未満の児のサブグループにおいて統計学的に有意に侵襲的真菌感染の発症率が低かった。ただし抄録のみの報告であり、数値データは示されていなかった。Kicklighter2001 は 1500g 未満の児の検討であり、超低出生体重児のサブグループ解析は不可能であった。

・試験開始時にコロニー形成をきたした児

Cabrera2002、11 例の報告のみであった。

比較 2: 抗真菌薬全身投与 VS 抗真菌薬経口/局所投与

(1 次アウトカム)

退院前死亡: 1 編、21 人が対象。[relative risk: 0.17 (95% confidence interval 0.01, 2.84); risk difference: -0.31 (95% confidence interval -0.62, 0.01)]と退院前死亡に関しては統計学的有意差はなかった。

侵襲的真菌感染: 1 編、21 人が対象。[relative risk: 0.17 (95% confidence interval 0.01, 2.84); risk difference: -0.31 (95% confidence interval -0.62, 0.01)]と侵襲的真菌感染に関して統計学的有意差はなかった。

(2 次アウトカム)

検討がなされていない。

(サブグループでの検討)

検討がなされていない。

比較 3:異なる種類の抗真菌薬同士の比較もしくは異なる投与方法での比較

2 編、297 人が対象。Kaufman2005(81 人)は 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)と、regimen B(フルコナゾール 3mg/kg を週 2 回、6 週間投与)を比較。Manzoni2007b(216 人)は regimen A(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、regimen B(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。

(1 次アウトカム)

退院前死亡:Kaufman2005 では[relative risk: 0.98 (95% confidence interval 0.34, 2.77); typical risk difference 0.00 (95% confidence interval -0.16, 0.15)]と統計学的有意差はなかった。Manzoni2007b では[relative risk: 1.08 (95% confidence interval 0.44, 2.61); typical risk difference 0.01 (95% confidence interval -0.07, 0.08)].と統計学的有意差はなかった。

神経学的発達:検討がなされていない。

侵襲的真菌感染:Kaufman2005 では[relative risk 1.95 (95% confidence interval 0.18, 20.68); risk difference 0.02 (95% confidence interval -0.06, 0.11)]と統計学的有意差はなかった。Manzoni2007b では[relative risk 1.44 (95% confidence interval 0.33, 6.26); risk difference 0.01 (95% confidence interval -0.04, 0.11)]と統計学的有意差はなかった。

(2 次アウトカム)

抗真菌薬耐性真菌の出現:Kaufman2005 では、試験の最初の 12 ヶ月と次の 12 ヶ月を比較したところ、フルコナゾールの最小発育濃度に統計学的有意な差を認めなかった。Manzoni2007b では、フルコナゾールに対する感受性は変わらなかったと書かれているが、抄録のみのデータであった。

抗真菌薬の有害事象:臨床的に重大な有害事象はなかった。また有害事象が原因で試験が中止されたこともなかった。

(サブグループでの検討)

・1000g 未満の超低出生体重児

Kaufman2005 は 1000g 未満の児のみの検討であった。Manzoni2007b は検討できるデータはなかった。

・試験開始時にコロニー形成をきたした児

検討できなかった。

治療関連

予防的抗真菌薬全身投与は極低出生体重児において侵襲的真菌感染を減らす証拠がいくつかあった。しかし現在のデータでは統計学的に有意に退院前死亡率を減らす根拠はなく、神経学的

予後に関しても限られたデータしかなかった。投与量が少ない投与方法は投与量がそれよりも多い投与方法と同じくらい侵襲的真菌感染を防ぐ効果を認めたが、95%信頼区間は幅広かった。

調査関連

もっと正確な評価を提供するために予防的抗真菌薬全身投与のランダム化比較試験が更に必要とされる。多くの予防的抗真菌薬全身投与を行っている新生児科医は、主にリスクファクターのある超低出生体重児や超早産児が真菌感染のリスクが強いと考えているので、超低出生体重児や超早産児に限定した試験やさらに体重の小さいもしくは早産の児を対象とした試験が適切であり、受け入れられるかもしれない。予防的抗真菌薬全身投与はプラセボや予防的抗真菌薬経口/局所投与と比較されるかもしれない。どのような試験でも侵襲的真菌感染に対する効果と同様に長期予後、特に後遺症なき生存を評価することを目標とすべきである。最後にランダム化比較試験が、予防投与の真菌薬耐性に与える効果を調べることに使用されるかもしれない。もしフルコナゾールの予防投与方法が広がるならば、薬剤耐性真菌の出現を探知する地方もしくは国を挙げての調査の必要性がある。

コメント

8編中6編が割り付けの秘匿、介入・結果の盲検化、フォローアップがなされていた。残り2編中1編も、割り付けの秘匿について言及がなかったものの介入・結果の盲検化、フォローアップがなされていた。症例数も多く、比較的質の高いシステマティックレビューといえる。

比較1に関しては予防的抗真菌薬全身投与は侵襲的真菌感染を減らすと、死亡率は減らしておらず、短期予後の改善には至っていない。また長期的予後に関しては特に改善を認めず、また抄録のみのデータのため質が高いとは言えなかった。

比較2に関しては予防的抗真菌薬の全身投与と、経口/局所投与を比較していた。侵襲的抗真菌薬と死亡率の頻度は変わらず、経口/局所投与でも全身投与と同じ効果があるというエビデンスを示している。しかしながら症例数が小さく、長期的予後も検討されておらず、今後さらなる検討が期待される。

比較3は、異なる投与量、投与方法の比較であった。侵襲的真菌感染と死亡率に差はなく、少ない投与量でも効果は変わらないというエビデンスを示していた。ただし長期的予後の検討はなく、今後の検討が望まれる。

すべての研究を通して抗真菌薬による重大な副作用はみられなかった。ただしプラセボ群や投薬なし群よりも侵襲的真菌感染が少ないのに死亡率は変わらないため、なんらかの死亡率を上げる要因があるかもしれないが不明である。

抗真菌薬耐性真菌の出現は認めなかった。しかしこのシステマティックレビューの著者が言うように、長期間・広い範囲で予防投与を始めた場合には出現する可能性があり、嚴重な注意が必要である。

署名

田仲健一

英語タイトル

A Multicenter, Randomized Trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates.

著者名

Manzoni P, Stolfi I, Pugni L

雑誌名, 巻:頁

N Engl J Med. 2007; 356: 2483-2495.

日本語タイトル

早産児に対するフルコナゾールの予防投与の多施設ランダム化試験

目的

早産児において、侵襲的カンジダ感染症は罹患率と死亡率が高い。そのため極低出生体重児における真菌のコロニー形成と感染に対するフルコナゾールの予防投与の効果を調べた。

研究デザイン

二重盲検多施設ランダム化比較試験。コンピューターを使ってランダム化した。

セッティング

イタリアの三次新生児センター8施設にて施行。2004年3月から2005年7月までの15ヶ月間。

対象患者

日齢3以前の1500g未満の極低出生体重児。

* 除外基準

両親の同意が得られない

肝機能障害がある(AST、ALTが正常値の3倍以上)

暴露要因(介入・危険因子)

6mg/kgのフルコナゾールを投与する群と3mg/kgのフルコナゾールを投与する群とプラセボ(1mlの生食)を投与する群とに1:1:1の割合でランダムに分けた。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)まで投与した。ただし退院になったり、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とした。静注(ラインがあれば)、もしくは胃管より投与した。

毎週肝機能(AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン)を調べた。フルコナゾールと他の薬との相互作用をスクリーニングした。血液培養や尿培養(恥骨上穿刺もしくはカテーテルより採取。10000個/ml以上の菌が検出された場合、陽性とした)、髄液培養より検出された場合、侵襲性の真菌感染があると定義した。侵襲性の真菌感染はリポ化したアンホテリシンB静注にて治療した。

監視培養を投薬期間中毎週実施した。外耳道(出生時のみ)、便、胃内容物、鼻咽頭、気管内吸引物を対象とした。取り除いた外科的器具からも培養を提出した。また医師が必要と考えた箇所(皮膚や気管分泌物)からも採取した。出生時の外耳道培養、もしくは日齢1と2の間に採取し

た培養から真菌を検出したとき最初からコロニー形成を来たしていると定義した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカム:フルコナゾール投与(6mg/kg もしくは 3mg/kg)の、カンジダのコロニー形成と感染に対する予防効果

2 次アウトカム:下記の項目の発生率を調べた。

グラム陽性菌とグラム陰性菌による敗血症、壊死性腸炎、動脈管結紮術、凝固術が必要な未熟児網膜症、重症脳室内出血、気管支肺異形成、肝機能障害(予防投与前後で比較した)。

結果

・患者

少なくとも3日間生存した363人の極低出生体重児のうち、除外基準に引っかかった27人(内訳は、最初から肝機能障害を認めた3人、両親の同意を得られなかった12人、ランダム化に失敗した12人)を除外した。また不完全なデータの児(6mg/kg群3人、3mg/kg群3人、プラセボ群4人)、薬を誤投与した児(6mg/kg群2人、3mg/kg群1人)、プラセボの代わりにフルコナゾールを5回投与した1人の児の計14人をさらに除外した。計322人(6mg/kg群112人、3mg/kg群104人、プラセボ群106人)が対象となった。間違って6mg/kg群に分けられた4人(1.2%)が入っているが特に評価に影響を及ぼさなかった。32.2%のフルコナゾールが経口で投与されており、90.1%の児が経口と静注にて投与されていた。それぞれのグループで投与経路に違いはなかった。また患者背景にも差はなかった。酸素投与期間とステロイド投与期間はプラセボ群に比べてフルコナゾール群が有意に長かった(コルチコステロイド $P < 0.001$; 6mg/kg群 $\cdot P = 0.02$; 3mg/kg群、酸素 $P = 0.05$; 3mg/kg群)

・コロニー形成と侵襲的真菌感染

真菌のコロニー形成は6mg/kg投与群で9.8%に、3mg/kg投与群で7.7%に認めただのに対してプラセボ群では29.2%の児に認めた(6mg/kg群の比較、3mg/kg群の比較とも $P < 0.001$)。侵襲的な全身感染は6mg/kg投与群で2.7%に、3mg/kg投与群で3.8%に認めただのに対してプラセボ群では13.2%に認めた(6mg/kg群との比較では $P = 0.005$ 、3mg/kg群との比較では $P = 0.02$)。21人の侵襲的な感染を起こした真菌の種類は *C.albicans*(16人)、*C.parapsilosis*(2人)、*C.glabrata*(2人)、*C.tropicalis*(1人)、*C.guilliemondii*(1人)であった。侵襲的な全身感染を起こした児のうち最初からコロニー形成をきたしていたのはフルコナゾール投与群で7人中2人(28.6%)、プラセボ群で14人中4人(28.6%)であった。コロニー形成をきたした児の中で侵襲的な全身感染に移行したのは、45.2%であったプラセボ群と比べて6mg/kg群で27.3%($P = 0.47$)、3mg/kg群で50%($P = 1.0$)と有意差はなく、フルコナゾールにコロニー形成から侵襲的な全身感染を防ぐ効果はなかった。最初からコロニー形成をきたしていた人を除いて、コロニー形成後に侵襲的な全身感染に進行した児はフルコナゾール群で33%、プラセボ群で50%であった($P = 0.30$)。まとめると、フルコナゾール予防投与はコロニー形成($P < 0.001$)と真菌感染($P = 0.001$)を有意に減らすすが、コロニー形成が侵襲的な真菌感染に移行するのは減らさなかった($P = 0.77$)。フルコナゾール予防投与はコロニー形成と侵襲的

染を 1000g 未満の児(コロニー形成:P=0.001 侵襲的真菌感染:P=0.02)、1000-1500g の児(コロニー形成:P=0.001 侵襲的真菌感染:P=0.03)、750-1500g の児(コロニー形成:P<0.001 侵襲的真菌感染:P=0.007)において有意に減らした。750g 未満の児(16.7% vs 2.2%, P=0.07)と 750-1000g の児(12.0% vs 3.7%, P=0.17)の侵襲的真菌感染は有意に減らなかったが、今回の研究はこの 2 つの集団の解析には力不足だった。

・死亡率

6mg/kg 群(8.0% P=0.81)、3mg/kg 群(8.7% P=1.0)とプラセボ群(9.4%)の死亡率に差はなかった。カンジダによる死亡は 6mg/kg 群と 3mg/kg 群では認めなかったが、プラセボ群では 2 人(1.9%)認めた。有意差はなかった(6mg/kg 群 P=0.23、3mg/kg 群 P=0.50)。

・フルコナゾール耐性真菌

C.krusei、*C.glabrata*、*C.guilliermondii* のコロニー形成率と感染率に各群間に有意差を認めなかった。6mg/kg 群と 3mg/kg 群はそれぞれ 3 検体が検出された(*C.krusei*、*C.glabrata*、*C.guilliermondii* がひとつずつ)。プラセボ群からは 2 検体が検出された(2 つとも *C.glabrata*)。

C.glabrata は 6mg/kg 群とプラセボ群にそれぞれ 1 回ずつ侵襲的真菌感染を起こした(2 人も生存した)。

・最小発育阻止濃度

調査中、フルコナゾールに対する最小発育阻止濃度(MIC₉₀=90%の菌の発育を阻止するのに必要な最小の濃度)は変化を認めず、フルコナゾールに対する感受性は保たれたままであった(*C.albicans* 0.125 to 2.0 ; *C.parapsilosis* 0.25 to 2.0)。 *C.glabrata* に対しても十分な感受性が続いた(コロニー形成した菌:MIC₉₀ 1、感染を起こした菌:MIC₉₀ 2 と 8)。検出されたすべての菌はアンホテリシン B(MiC₉₀ 0.125 to 1.0)とフルシトシン(MiC₉₀ 0.125 to 0.25)に対する感受性が保たれていた。

・二次アウトカム

敗血症、壊死性腸炎、凝固術が必要な未熟児網膜症、重症脳室内出血、気管支肺異形成、手術が必要な疾患(PDA ligation を含むなど)重篤な疾患の発生数や退院時の日齢に有意差はなかった。フルコナゾールに関係した重大な副作用は無かった。有害事象、フルコナゾールに対する不耐性や他の薬との相互作用のために投薬を中止した人もなかった。生後 4 週間の時点でのフルコナゾール投与群では AST と ALT が増加していた。AST はフルコナゾール投与群が 16.8±11.0U/l であったのに対し、プラセボ群では 13.1±10.0U/l(P=0.004)であった。ALT はフルコナゾール投与群が 22.8±16.0U/l であったのに対しプラセボ群が 19.5±11.0 U/l(P=0.06)であった。これらの所見は生後 6 週間と退院時には認めなかった。生後 4 週間の時点で AST と ALT が正常値の 2 倍以上に増加していたのはフルコナゾール投与群が 4 人だったのに対してプラセボ群にはいなかった(P=0.31)。同様に γ -GTP が正常値の 2 倍以上に増加していたのはフルコナゾール投与群が 13 人だったのに対しプラセボ群は 6 人であった(P=1.0)。生後 6 週間の時点でフルコナゾール投与群の 3 人(1 人は AST が、2 人は γ -GTP が増加)とプ