

NEC 発症と総死亡に有意差を認めなかった(NEC 発症 リスク比 0.96 [95%信頼区間 0.48, 1.92] リスク差 0.00 [95%信頼区間-0.05, 0.05])。短期的栄養・発育予後として、各々の文献で full-feeding に達する期間、出生体重に復するまでの期間が緩徐群でより長いことが報告されていた。長期的身体発育や神経発達予後について検討された研究はなかった。

また、3 編の研究を対象とした Bombell らのシステマティック・レビュー<sup>(3)</sup>では、経腸栄養の増量開始を、生後早期(96 時間以内)よりの早期群とそれ以降の遅延群について比較検討した。メタ分析では、NEC 発症と退院前死亡に有意差を認めなかった(NEC 発症 リスク比 1.27 [95%信頼区間 0.54, 3.00] リスク差 0.04 [95%信頼区間-0.10, 0.18])。短期的身体成長に有意差がなく、長期的身体成長、神経発達予後については報告されていなかった。1 編のランダム化比較検討試験において遅延群の経静脈栄養期間が有意に長かったこと(早期群 13 日 遅延群 30 日)、敗血症の評価を必要とした児の割合が有意に多かったこと(早期群 17% 遅延群 52%)が報告されていた。

## 科学的根拠のまとめ

### i) 生後早期からの経腸栄養 対 絶食

生後早期より経腸栄養を開始することは、NEC、死亡の増加にはつながらない。その一方で短期的な栄養状態、すなわち full-feeding 達成期間、出生体重復帰期間を短縮しない。システマティック・レビューの中の限られた文献であるが、早期経腸栄養群で新生児期の体重増加が有意に多く、血液培養で証明された敗血症の頻度が低い。

### ii) 急速増量 対 緩徐増量 および 早期より増量 対 遅延した増量

経腸栄養の増量速度をより速くすることは、一番懸念される NEC の増加にはつながらず、full-feeding 達成期間、出生体重復帰期間を短縮し、短期栄養状態を改善させる。また、生後早期より経腸栄養を増量することによる NEC の増加は有意差がない。Full feeding 達成、出生体重復帰期間にも有意差を認めないが、経静脈栄養期間の短縮、「敗血症の評価」を必要とする感染症を疑うエピソードの減少を認めている。

退院時アウトカムには有意差を認めず、長期的発育・発達アウトカムを検討した、質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

超低出生体重児のみ、母乳と人工乳での違いをそれぞれ検討した質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

## 科学的根拠から推奨へ

#### **i) 生後早期からの経腸栄養 対 絶食**

介入に対する長期的な患者立脚型アウトカムについての検討は不十分であり、メタ分析において短期的なアウトカムについても明らかな有意差のある項目はないため、経腸栄養を早期に始めることの優位性に関する科学的根拠は不十分である。一方で、NECをはじめとする消化管合併症の発症や死亡にも有意差はなく、経腸栄養を早期に始めることに対する制限を加えるものではない。ii)や積極的栄養管理(Aggressive nutrition)への推奨ともあわせ、早期に経腸栄養を始めることは施設の現状にあわせて許容されるものであると考えられる。

#### **ii) 急速増量 対 緩徐増量 および 早期より増量 対 遷延した増量**

介入に対する長期的な患者立脚型アウトカムについての検討は不十分であり、経腸栄養達成期間や出生体重復帰期間、経静脈栄養期間のような非常に短期的な項目をもって、より速く、より多い経腸栄養の増量のメリットとするには科学的根拠として不十分である。しかし、NECをはじめとする消化管合併症の発症率に差はなく、輸液期間の短縮、感染症を疑うエピソードの減少からは、より早く経腸栄養を増量し、早期に輸液離脱を図ることは児の予後を改善する可能性として許容されることが考えられる。

それぞれの研究でも著しい腹部膨満、多い胃残などの消化管症状を呈している児に対しては経腸栄養増量の中止が選択されており、児の全身状態・消化管運動・施設の現状をもとに適用を考える必要がある。

#### **参考文献**

1. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2009 ;(3):CD000504.
2. McGuire W, Bombell S. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Reviews 2008, (2): CD001241.
3. Bombell S, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008 ;(2):CD001970.

### 5.3) 積極的栄養管理 (aggressive nutrition)

#### Clinical Question.26

早期の積極的な静脈および経腸栄養法は極低出生体重児の発育、神経学的予後の改善に効果的か？

#### 推奨

[仮推奨 39]

極低出生体重児の短期的成長・感染症予防の観点から、生後早期の積極的静脈および経腸栄養法は奨められる。特に、経腸栄養の開始・増加に障害を伴う場合には、栄養欠乏状態の遷延を予防するため、生後早期の積極的な静脈栄養が奨められる。 【推奨グレード B】

#### 背景

極早産児の出生後の成長は、在胎週数別出生時発育基準値と比較してそれを下回ることが報告されている<sup>(1)</sup>。このような状態は子宮外発育遅延(extrauterine growth restriction, EUGR)と呼ばれる。EUGRの原因の1つは生後早期の栄養摂取量不足である。本邦の周産期母子医療センターネットワークのデータベースによると、2008年に生存退院した極低出生体重児のうち、経静脈栄養を受けたのは55%と半数をやや上回るにすぎず、一方経腸栄養が100 ml/kg/日に達した日齢の中央値は12日だった。海外のコホート研究では、EUGRと神経発達に関連があると報告されている<sup>(2)</sup>。そのため、早期の積極的な静脈栄養および経腸栄養が、これらの児の成長および神経学的予後を改善させることが期待されている。

#### 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、3編の研究を採用し検討した。

#### 早期の積極的栄養法 対 通常の栄養法<sup>(3)</sup>

1編のランダム化比較試験について検討した。対象は出生体重1200g未満または1200-1499gで呼吸管理を要する児125例だった。介入群はブドウ糖濃度12.5-15%まで許容し、アミノ酸を生後12時間から開始し3.5 g/kg/日まで増量、脂肪は日齢2から開始し3.5 g/kg/日まで増量、経腸栄養は日齢1から臨床状態にかかわらず開始した。コントロール群はブドウ糖濃度10%まで許容し、アミノ酸は日齢3から2.5 g/kg/日まで増量、脂肪は日齢5から開始し2 g/kg/日まで増量、経腸栄養は臨床状態が安定してから開始した。

最大体重減少率は介入群がコントロール群に比較して有意に短かった(5.1 vs 8.4 %,  $P < 0.05$ )。出生体重復帰日齢は介入群がコントロール群と比較して有意に短かった(9 vs 12 日,  $P < 0.001$ )。患者の重症度により補正すると、死亡を含む退院時の計測値が 10 パーセントイル未満となる確率は体重(オッズ比 0.2, 95%信頼区間[0.1-0.7])、身長(オッズ比 0.3, 95%信頼区間[0.2-0.9])、頭囲(オッズ比 0.3, 95%信頼区間[0.1-0.8])とも介入群がコントロール群より有意に低かった。

壊死性腸炎、慢性肺疾患、胆汁うっ滞、未熟児骨減少症の発症率には有意差がみられなかった。敗血症は介入群がコントロール群に比較して有意に少なかった(オッズ比 0.3, 95%信頼区間[0.1, 0.9])。

長期的成長、神経発達予後についての検討はなかった。

#### アミノ酸早期投与 対 通常のアミノ酸投与<sup>(4)</sup>

1 編のランダム化比較試験について検討した。対象は出生体重 1500g 未満の児 135 例だった。介入群は日齢 0-3 にアミノ酸 2.4 g/kg/日投与し、コントロール群は日齢 0,1,2,3 にそれぞれ 0, 1.2, 2.4, 2.4 g/kg/日投与した。出生体重復帰日齢は 2 群間で有意差はなかった。

長期的成長、神経発達予後についての検討はなかった。

#### 脂肪早期投与 対 脂肪非早期投与<sup>(5)</sup>

1 編のシステマティック・レビューについて検討した。対象は在胎 37 週未満で出生した日齢 5 未満の児だった。介入群は日齢 5 までに脂肪の投与を開始し、コントロール群は脂肪を投与しないか、日齢 5 以降に投与を開始した。

出生体重復帰日齢に脂肪早期投与群とコントロール群で有意差を認めなかった。入院中体重増加率にも早期投与群とコントロール群で有意差を認めなかった。

死亡、慢性肺疾患、気胸、肺出血、間質性肺気腫、壊死性腸炎、未熟児網膜症、動脈管開存症、敗血症、脳室内出血、黄疸の発症率に早期投与群とコントロール群で有意差を認めなかった。

長期的成長、神経発達予後について検討した研究は含まれていなかった。

#### 科学的根拠のまとめ

極低出生体重児に対する早期の積極的静脈および経腸栄養法は短期的成長を有意に改善させる。また、敗血症の発症も有意に減少させる<sup>(3)</sup>。

経静脈的アミノ酸または脂肪単独の早期投与が短期的成長を改善させるという質の高い科学的根拠は見いだせなかった<sup>(4),(5)</sup>。

長期的成長、神経発達予後について検討した研究は見出せなかった。

### 科学的根拠から推奨へ

極低出生体重児に対する早期の積極的静脈および経腸栄養法が長期的成長、神経発達予後を改善するという質の高い科学的根拠は不十分であるが、EUGRを減らす科学的根拠があった。アミノ酸・脂肪それぞれ単独での投与では同様の改善を示す科学的根拠はなく、本ガイドラインのCQ25より、早期経腸栄養開始単独でも同様に短期的成長の改善を認めない。そのため、それらを組み合わせた積極的な栄養管理を奨める。ただし、極低出生体重児では経腸栄養の開始および増量の延期を余儀なくされることが多い。この場合には静脈栄養を積極的に開始・増量することを奨める。

また、安全かつ効果的な早期の積極的栄養法についての質の高い科学的根拠はなく、開始時期、増加方法、投与量についての今後の検討が必要と考えられる。現状では、児の全身状態、成長、血液検査所見などを参考としながら、施設毎に検討することを奨める。

### 参考文献

1. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K, Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Int.* 2008;50:70-5
2. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrange LA, Poole WK, et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253-61
3. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birth weight infants. *Arc Dis Child* 1997;77:F4-F11
4. Braake FWJ, van den Akker CHP, Wattimena DJL, Hujimans JGM, van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr* 2005; 147:457-61
5. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD005256

## 5.4) 消化管穿孔・壊死性腸炎のリスク

### Clinical Question.27

消化管穿孔・壊死性腸炎の危険因子は何か？

#### 推奨

##### [仮推奨 40]

水分過剰投与は壊死性腸炎の発症率を増加させるため、注意が必要である。

【推奨グレード B】

##### [仮推奨 41]

生後 1 週間以内の早期産児へ全身ステロイド投与は、消化管穿孔の発症率を増加させるため、使用に関しては慎重な検討が奨められる。インドメタシンとの併用は特に注意が必要である。

【推奨グレード B】

##### [仮推奨 42]

動脈管開存症に対するインドメタシン投与は消化管穿孔の発症率を上げるため、使用時には腹部症状に注意して観察する。4 回以上の連続投与となる場合は特に注意が必要である。

【推奨グレード B】

##### [仮推奨 43]

下記の治療は単独では壊死性腸炎・消化管穿孔の危険因子という強い科学的根拠は認められない。各治療が必要とされた場合は、各々の疾患の病態に合わせて施行することが奨められる。

— モルヒネによる鎮静・鎮痛

【推奨グレード B】

— 抗菌薬予防投与

【推奨グレード C】

— 臍動脈カテーテルの高い先端位置

【推奨グレード B】

#### 背景

消化管穿孔・壊死性腸炎(NEC)ともに極低出生体重児に起こることのある重篤な合併症である。それらの病因には、児の全身状態、合併症、母子の常在菌、栄養法、薬物治療など、複数因子の関連が考えられており、発症予防には危険因子を減らすことが重要と考えられる。

今回は、早期産児の消化管合併症を副作用として検討している文献について検索を行った。システマティック・レビュー、ランダム化比較試験(RCT)、コホート研究を採用し、そこから得た下記の介入因子について系統的に批判的吟味を行い、科学的根拠をまとめた。

水分過剰投与、モルヒネ、ステロイド投与、インドメタシン投与、抗菌薬予防投与、臍動脈カテーテル

## 科学的根拠のまとめ

### i) 水分過剰投与

#### 科学的根拠の詳細

1 編のシステマティック・レビュー<sup>(1)</sup>について検討をした。

1980-2000 年に出版された 4 編の RCT でメタ分析を行った。対象は早期産児 526 名で、水分制限群とコントロール群に分け未熟児動脈管開存症(PDA)の発症率を検討した。個々の RCT の背景を下記に示す。

出生体重 751-2000g の児、170 名を対象に、日齢 3 より low-volume 群(尿量、便中水分量、不感蒸泄量、その他の発育に必要な水分量の和から投与水分量を算出した群)と high-volume 群(low-volume 群 +20ml/kg/day の水分量を投与した群)に割り付けた。

生後 6 時間以内に人工呼吸管理を要した出生体重 1500g 以下の児 168 名を対象に、水分制限群(日齢 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 の水分投与量をそれぞれ 40, 40-60, 70, 90, 110, 130, 150ml/kg/day とした群)とコントロール群(日齢 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 の水分投与量をそれぞれ 70, 90, 110, 120, 140, 150, 150ml/kg/day とした群)に割り付けた。

出生体重 750-1500g の極低出生体重児 88 例を対象に、水分制限群(水分投与量を 65-70ml/kg/day から開始し日齢 5 までの水分投与量を 80ml/kg/day までに留め、最低体重が出生体重の 13-15%減となるように水分量を調節した群)とコントロール群(水分投与量を 80ml/kg/day から開始し日齢 5 の水分量を 140ml/kg/day まで許容し、最低体重が同様に 8-10%減となるように水分制限を行った群)に割り付けた。

出生体重 1751g 未満の児 100 例を対象に、水分制限群(日齢 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, それ以降の水分投与量をそれぞれ 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150ml/kg/day)とコントロール群(日齢 1, 2, 3, 4-7, それ以降の水分投与量をそれぞれ 80, 100, 120, 150, 200ml/kg/day)に割り付けた。

以上の 4 編の研究でメタ分析をした結果、水分制限群とコントロール群で、NEC の発症率は、リスク比 0.43, 95%信頼区間[0.21, 0.87], リスク差 -0.05, 95%信頼区間[-0.09, -0.01]、NNT 20 で、統計学的有意差を認めた。

## 科学的根拠のまとめ

水分制限により、統計学的有意差をもって NEC の発症率は低下した。しかし、上記のシステムティック・レビューにおける水分制限群の水分投与量は日本の標準的水分投与量に比べ同等あるいはわずかに少ない程度であり(開始水分投与量 40-65ml/kg/day)であり、コントロール群の投与水分量は日本の標準的投与水分量に比べ過量投与の傾向がある。そのため、日本の新生児医療の現状と単純に比較することはできない。

## 科学的根拠から推奨へ

水分制限が NEC の発症率を下げる、と表現されているが、水分制限群が日本における標準的水分投与量と同等ということから、過剰な水分投与が NEC の発症率を上げると考え直した。

## 参考文献

1. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000503.

## ii) ステロイド投与

### 科学的根拠の詳細

<生後早期(～日齢 7)までのステロイド投与>

1 編のシステムティック・レビューを検討対象とした<sup>(1)</sup>。

早期産児に対し、慢性肺障害予防のために、生後早期よりステロイド投与(デキサメタゾン 0.2-2mg/kg/日×1-7 日間±漸減、ハイドロコルチゾン 0.9-6mg/kg/日×2-12 日間±漸減)投与が行われ、メタ分析では、消化管穿孔について 15 編、2523 例で検討され、ステロイド投与群で有意に増加した(リスク比 1.81, [95%信頼区間 1.33, 2.48], リスク差 0.04, [95%信頼区間 0.02, 0.06])。NEC は 22 編、3437 例で検討され有意差を認めなかった(リスク比 0.87, [95%信頼区間 0.70, 1.08])。

また、デキサメタゾンとハイドロコルチゾンそれぞれ単独に検討したところ、同様に消化管穿孔が対照群に対し有意に増加した(デキサメタゾン 9 編、1940 例 リスク比 1.73, [95%信頼区間 1.20, 2.51] リスク差 0.03, [95%信頼区間 0.01, 0.05] ハイドロコルチゾン 6 編、583 例 リスク比 2.02, [95%信頼区間 1.13, 3.59]; リスク差 0.06, [95%信頼区間 0.01, 0.10])。

システムティック・レビューに採用されている 1 編の RCT<sup>(2)</sup>では、出生体重 501-1000g で、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 220 名に対し、0.15mg/kg/日×3 日間+その後漸減のデキサメタゾン投与を行った。その結果、消化管穿孔は



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%)。また、この研究は消化管穿孔の増加のため、途中で打ち切られている。

#### <生後早期(日齢 7)以降のステロイド(デキサメタゾン)投与>

2 編のシステマティック・レビューを検討対象とした<sup>(3)(4)</sup>。

NECについては 8 編、952 名が対象となり、デキサメタゾン群とコントロール群の NEC の頻度に有意差を認めなかった(リスク比 0.98, [95% CI 0.56,1.73])。消化管穿孔に対しては 2 編、83 名が対象となり、2 群間に有意差を認めなかった(リスク比 0.36, [95% CI 0.02,8.05])。

#### 科学的根拠のまとめ

生後 1 週間以内のステロイド全身投与はハイドロコルチゾン、デキサメタゾンを問わず、消化管穿孔の頻度を増加させる。単独投与に比べ、インドメタシンとの併用によりその傾向が強まる。

生後 1 週間以降の全身ステロイド投与と消化管穿孔・NEC の頻度には有意差を認めなかった。

#### 科学的根拠から推奨へ

生後 1 週間までのステロイド全身投与は、単独で消化管穿孔の頻度を上昇させる。それに加え、この時期に使う頻度の多いインドメタシンと併用することにより、さらに危険が増すと考えられる。ただし、ステロイド投与の必要な病態における使用を制限するものではなく、各施設・各症例に対して慎重に検討される必要がある。

生後一週間以降の全身ステロイド投与が消化管穿孔を増加させるという質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

#### 参考文献

1. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD001146.
2. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Shankaran S, Donovan EF, Oh W, Bauer CR, Saha S, Poole WK, Stoll BJ; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. National Institute of

Child Health and Human Development Neonatal Research Network. N Engl J Med. 2001 Jan 11;344(2):95-101.

3. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD001144.
4. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database of Syst Rev. 2009;(1):CD001145.

### iii) インドメタシン投与

#### 科学的根拠の詳細

3 編の研究を採用した、1 編のシステマティック・レビューを検討対象とした<sup>(1)</sup>。PDA と診断された在胎 37 週未満の早期産児に未熟児 PDA のインドメタシン療法 of 1 コースとして、3 回以内までのインドメタシン(短期投与群)、もしくは 4 回以上のインドメタシン (長期投与群)を投与した。長期投与群(連続 4 回以上使用)では NEC(リスク比 1.87, 95%信頼区間[1.07, 3.27])の頻度が高かった。

#### 科学的根拠のまとめ

未熟 PDA に対するインドメタシンの連続 4 回以上の投与は壊死性腸炎のリスクを上昇させる。

#### 科学的根拠から推奨へ

研究デザインの問題から、インドメタシンの連続 4 回以上の投与が NEC のリスクであるが、薬剤の有害事象として考えると、インドメタシンの投与をする際には、消化管合併症のリスクを常に考える必要があると考えられる。

#### 参考文献

1. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2):CD003480.

### iv) モルヒネ投与

#### 科学的根拠の詳細

1 編の多施設 RCT を検討対象とした<sup>(1)</sup>。在胎 23-32 週で出生し、生後 72 時間以内に気管挿管され、最低 8 時間人工呼吸された児 898 名をモルヒネ持続鎮静群とプラセボ群に割り付けした。2 群間に重大な消化管合併症(NEC・消化管穿孔・消化管の通過障害)の発症に有意差なし( $P<0.2$ )。

### 科学的根拠のまとめ

継続した人工呼吸を必要とする児に対する生後早期からのモルヒネ投与は、NEC・消化管穿孔・消化管の通過障害といった重大な消化管合併症の頻度を増加させるとはいえない。

### 科学的根拠から推奨へ

モルヒネによる持続鎮静が消化管穿孔・NEC の頻度を増加させるという質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

### 参考文献

1. Menon G, Boyle EM, Bergqvist LL, McIntosh N, Barton BA, Anand KJ. Morphine analgesia and gastrointestinal morbidity in preterm infants: secondary results from the NEOPAIN trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008 Sep;93(5):F362-7. Epub 2007 Dec 18. PubMed PMID: 18089630.

### v) 抗菌薬予防投与

#### 科学的根拠の詳細

1 編のコホート研究を検討対象とした<sup>(1)</sup>。出生時に大きな問題がなく、5 日以上生存し、早発性敗血症を発症せず、最初の経験的抗菌薬投与を 3 日以内に受けた 4039 名で検討した。

NEC の発症 あり:440 名 なし:3594 名で、抗菌薬の投与期間は有意に NEC 発症群で長かった(中央値 NEC あり 6 日(2-33) NEC なし 5 日(1-36),  $p<0.001$ )。また、抗菌薬延長投与の症例が有意に多かった (NEC あり 58% (255/440) NEC なし 53% (1892/3594),  $p=0.04$ )。

ロジスティック回帰分析では NEC のリスクとして、初期抗菌薬投与期間についてはオッズ比/day 1.07[95%信頼区間 1.04-1.10],  $p<0.001$ 、6 日以上の初期抗菌薬投与についてはオッズ比 1.21[95%信頼区間 0.98-1.51],  $p=0.08$  であった。

### 科学的根拠のまとめ

対象症例がとて多いため、抗菌薬予防投与が6日間以上に長くなることは NEC 発症を有意に増加させているが、オッズ比は高くなく、抗菌薬投与期間の中央値が NEC の有無で1日しか差がなく、真に関係があるかどうかを判断するには根拠として不十分である。

#### 科学的根拠から推奨へ

予防的抗菌薬投与の期間が長くなると壊死性腸炎の発症が増加する、という質の高い科学的根拠は見いだせなかった

#### 参考文献

1. 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 Jan;123(1):58-66.

#### vi) 臍動脈カテーテル位置

##### 科学的根拠の詳細

1 編のランダム化比較試験を検討対象とした<sup>(1)</sup>。出生体重 500-1499g の児(n=970)を臍動脈カテーテル(3.5fr)の先端位置により high-position: Th6-8 の高さ と low-position: L3-4 の高さの2群に割り付けした。NEC の発症について、2 群間に有意差を認めなかった (high 12/481 low 10/489 リスク比 1.22 [95%信頼区間 0.53 2.80])。

##### 科学的根拠のまとめ

臍動脈カテーテルの先端位置の高低は NEC の発症を増減しない。

#### 科学的根拠から推奨へ

臍動脈カテーテルの先端位置が high-position であることが NEC を増加させるという質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

#### 参考文献

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

Artery Catheter Trial Study Group. Pediatrics. 1992 Dec;90(6):881-7.

## 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<sup>(1)(2)</sup>にて検討を行った。AlFaleh ら<sup>(1)</sup>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<sup>(2)</sup>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<sup>(1)(2)</sup>。NEC 発症率<sup>(2)</sup> 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<sup>(2)</sup> は、リスク比 0.42 [95%信頼区間 0.29–0.62] P<0.00001 NNT 20 [95% 信頼区間 14–34]であった。

敗血症<sup>(1)(2)</sup>、経静脈栄養期間<sup>(1)</sup>、入院期間<sup>(1)</sup>、体重増加に関しては有意な差を認めなかった<sup>(1)</sup>。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<sup>(2)</sup>。

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<sup>(1)</sup>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<sup>(2)</sup>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關与する。

## 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<sup>(1)</sup>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<sup>(2)</sup>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<sup>(1)</sup>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)<sup>(3)</sup>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<sup>(4)</sup>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 編のシステマティック・レビューにて検討されていた。

Mtitimila らの研究<sup>(5)</sup>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<sup>(6)</sup>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<sup>(7)</sup>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<sup>(8)</sup>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る。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