

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しての記載を行っており、その質も良かった。症例数は多く、質が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未滿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未滿もしくは在胎37週未滿の児。

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未滿

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関し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、超低出生体重児に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られた【 $I^2 = 83.3\%$ ,  $P < .0001$ 】。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もに有意効果は、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/投与方法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

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病菌としては 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℃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、低灌注、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.