

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編が極低出生体重児を、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とされていた。

・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い。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、予防投与の真菌薬剤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で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が、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, Pugin 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 $P = 0.02$; 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真菌感

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

ラセボ群の 2 人(2 人とも γ -GTP が増加)が正常値の 2 倍以上に増加していた(5 人とも以前は正常値であった)。この異常は一時的で、退院時には認めなかった。肝機能や胆汁うっ滞の指標が正常値の 3 倍以上になった人はなく、臨床症状も認めず、治療を要した人もなかった。また高ビリルビン血症のため光線療法を行った人もなかった。

結論

フルコナゾール予防投与は、体重 1500g 未満の極低出生体重児のカンジダコロニー形成と侵襲的な感染症を減らす。しかしカンジダコロニー形成を減らすことによる利益は不明である。

コメント

322 症人と症人数の多い静注フルコナゾール予防投与の比較研究である。ランダム化はコンピューターにて行っており患者背景にも差はなく質の高いシステマティック・レビューである。静注フルコナゾール予防投与は明らかな副作用無く、また真菌のフルコナゾールに対する耐性を増やすことなく、カンジダのコロニー形成と侵襲的感染を減らしているというエビデンスを示している。しかしコロニー形成から侵襲的感染への進行を減らすことはできなかった。またカンジダ感染による死亡も有意に減らさなかった。長期的予後についての検討もなされていなかった。また 6mg/kg 投与と 3mg/kg 投与では統計学的検討はなされていないが、侵襲的真菌感染の頻度や死亡率には差を認めず、6mg/kg と 3mg/kg では効果に差がない可能性がある。静注フルコナゾール予防投与群の効果を調べるためにさらなる研究が待たれる。

署名

田仲健一

英語タイトル

Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants.

著者名

Austin N, Darlow BA, McGuire W.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009; (4): CD003478.

日本語タイトル

極低出生体重児における侵襲的真菌感染を防ぐための、予防的な非吸収抗真菌剤の経口もしくは局所投与

目的

極低出生体重児において、予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与が、侵襲性の真菌感染症の罹患率、死亡率と神経学的発達に与える効果を評価した。

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。ただし偽ランダム化であったり、割り付けの秘匿が無かったり、介入と結果の評価の盲検化がないことがあった。クラスターランダム化比較試験が含まれていた。

セッティング

トルコ(1 編)、アメリカ(1 編)、南アフリカ(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であった(場所不明は除く)。研究発行年は 1992～2006 年であった。

対象患者

1500g 未満の極低出生体重児もしくは在胎 32 週未満の未熟児
(ただし 1750g 未満の児が対象である研究が 1 編あった)

暴露要因(介入・危険因子)

比較1: 予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与と、プラセボもしくは投薬なしとの比較

・Nystatin 100000 IU を経口で 8 時間ごと投与と投薬なしの比較

(投薬なし群は真菌のコロニー形成があれば Nystatin 100000 IU を経口で 8 時間ごと投与する)

・Nystatin 1ml を経口で 8 時間ごと投与と投薬なしの比較(期間は抜管後 1 週間まで)

・ミコナゾール 0.75ml を経口で 1 日 3 回投与とプラセボとの比較

比較2: 予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与と、予防的抗真菌薬全身投与との比較

・Nystatin 100000 単位/kg/日を口腔の両側に塗布とフルコナゾール 4mg/kg を経口で投与との比較(期間は日齢 5 から経腸栄養が確立するまでもしくは全身の真菌感染と診断されるまで)

比較3: 経口もしくは局所投与する非吸収性抗真菌薬同士の比較

研究なし

次のサブグループにおいても比較した。

- 1 28 週未満の未熟児もしくは 1000g 未満の超低出生体重児
- 2 真菌のコロニーが形成されている児

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退院前死亡

③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)

2次アウトカム:

① その他:人工呼吸期間、酸素投与期間、気管支肺異形成(修正36週の時点で酸素投与が必要)の頻度、未熟児網膜症の頻度、入院期間もしくはNICU滞在期間

② 抗真菌薬による有害事象や抗真菌薬投与中止するような毒性

結果

比較1: 予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与 VS プラセボもしくは投薬なし
3編、1605人が対象。

一次アウトカム:

・侵襲的真菌感染の発症率

メタ分析の結果はTypical RR 0.19 (95% CI 0.14, 0.27); $I_2 = 86\%$ 、Typical RD -0.19 (95% CI -0.22, -0.16), NNT 5 infants; $I_2 = 99\%$ であり、統計学的有意差を持って予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与が侵襲的真菌感染の頻度を減らしていた。しかし有意な異質性を伴っていた。

・退院前死亡

メタ分析の結果はTypical RR 0.88 (95% CI 0.72, 1.06); $I_2 = 0\%$ 、Typical RD -0.02 (95% CI -0.06, 0.01); $I_2 = 23\%$ であり、統計学的有意差をもって退院前死亡を減らさなかった。有意な異質性はなかった。

・神経学的発達

検討がなされていなかった

二次アウトカム:

・その他

a. 人工呼吸管理期間

2編、667人が対象。

メタ分析の結果はWMD 0.23 (95% CI -1.11, 1.56)days ($I_2 = 0\%$)であり、統計学的有意差を持って人工呼吸期間を減らさなかった。

b. NICU滞在期間

2編、667人が対象。

メタ分析の結果はWMD 0.12 (95% CI -4.46, 4.70)days ($I_2 = 0\%$)であり統計学的有意差を持ってNICU滞在期間を減らさなかった。

・サブグループ解析

1. 28週未満の未熟児もしくは1000g未満の超低出生体重児

1編349人が対象。侵襲的真菌感染はRR 0.12 (95% CI 0.06, 0.26); RD -0.27 (95%CI

-0.35, -0.20)と統計学的有意差を持って減少した。死亡率はRR 1.07 (95% CI 0.51, 2.25); RD 0.01 (95% CI -0.05,0.06)と減少しなかった。

2. 真菌のコロニーが形成されている児

検討がなされていない。

比較 2 : 予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与 VS 予防的抗真菌薬全身投与
1 編 21 症例が対象。

・侵襲的真菌感染の発症率

RR では[5.79 (95%CI 0.35, 95.07)]と有意差を持って減少しなかったが、RDでは [0.31(95% CI 0.02, 0.59); NNH 3]とボーダーラインで有意差を持って減少していた。

・退院前死亡

RR では[5.79 (95%CI 0.35, 95.07)]と有意差を持って減少しなかったが、RDでは [0.31(95% CI 0.02, 0.59); NNH 3]とボーダーラインで有意差を持って減少していた。

* 研究に含まれるバイアス

Ozturk 2006 : ランダム化は乱数表によって行われている(試験と直接の関わりがない人が行った)。介入と評価は盲検化されていなかった。投薬なし群のうち 25%がコロニー形成に対する治療として nystatin を投与されていたが、これらも投薬なし群として評価された。

Sims 1988 : 偶数と奇数での割り振りや患者番号で割り振っており割り付けの秘匿はなされていない。介入と結果は盲検化されていなかった。フォローアップは十分になされていた。

Wainer 1992 : ランダム化、介入、結果の評価は盲検化されていなかった。フォローアップは十分になされていた。

Violaris1998 : ランダム化の方法、介入と結果の評価の盲検化は書かれていなかった。抄録のみが公表されており、それ以上の情報獲得は難しかった。

結論

治療関連

利用できる試験データは、診療を導くのに不十分であった。3 編のメタ分析は、非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与が侵襲的真菌感染のリスクを減らすとの結果であったが、試験方法の弱点がこの所見の妥当性と適応性を制限している。

調査関連

もっと強い妥当性と正確な評価を提供するために予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所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を使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。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。

コメント

症例数の多いシステマティックレビューではあるが、ランダム化や盲検化に不備があり、質が高いとは言えない。また侵襲的真菌感染は減るものの、退院前死亡率は減らしておらず短期予後の改善には寄与していない。また長期的予後に関しては検討がなされていなかった。このシステマティックレビューをもって予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与を論じるのは難しい。

署名

田仲健一

英語タイトル

Comparison of Fluconazole and Nystatin Oral Suspensions for Prophylaxis of Systemic Fungal Infection in Very Low Birthweight Infants.

著者名

Violaris K, Carbone T, Bateman D, Olawepo O, Doraiswamy B, Corte ML.

雑誌名, 巻: 頁

Amer J Perinatol. 2010; 27(1): 73-78

日本語タイトル

極低出生体重児における全身的真菌感染の予防のための、フルコナゾール投与と予防的 nystatin 懸濁液投与の比較

目的

極低出生体重児における全身的真菌感染の予防の目的で、フルコナゾール投与と予防的 nystatin 懸濁液投与で効果と安全性を比較検討する。

研究デザイン

前方視的ランダム化試験。ランダム化はコンピューターで行った。

セッティング

1997年3月から1998年9月までアメリカで行われた。

対象患者

1500g未満の早産児80人。

* 除外基準

循環動態が不安定な児、重篤な先天奇形を持つ児、肝機能異常がある児は対象から除外した。

暴露要因(介入・危険因子)

生後1週間以内(日齢3-7)にフルコナゾール予防投与群(4mg/kg、1日1回、経口投与)もしくは nystatin 予防投与群(1ml=100000単位、6時間毎、口腔の両サイドに塗布)にわせる。

経腸栄養が確立されるまで続けられる。

全血球数、血小板数、電解質、BUN、血清クレアチニン、血糖、肝機能、血液培養、尿培養を試験開始時とその後 1 週間毎に提出する。

・試験の中止基準

侵襲的真菌感染(定義は血液培養、髄液培養、尿培養から真菌が検出されること)と診断されたら、予防投与を中止し、アンホテリシン B による治療を開始する。

肝機能検査にて肝酵素が 2 倍以上に上昇したり、壊死性腸炎や腸穿孔のために経口投与ができなくなれば抗真菌薬予防投与を中止する。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1次アウトカム:

①下記の項目により診断された侵襲的真菌感染

e. 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

f. 病理解剖によって侵襲的真菌感染の所見があった

g. 眼科医により確認された真菌性眼炎、網膜炎

h. Renal fungal ball の腎臓超音波検査による確認

②退院前死亡

③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)

2次アウトカム:

③ その他:人工呼吸期間、酸素投与期間、気管支肺異形成(修正 36 週の時点で酸素投与が必要)の頻度、未熟児網膜症の頻度、入院期間もしくは NICU 滞在期間

④ 抗真菌薬による有害事象や抗真菌薬投与中止するような毒性

結果

参加基準を満たした児のうち 45 人が両親の同意を得られなかったり、除外基準を満たしたため試験から除外された。38 人が経口フルコナゾール群(group I)に、42 人が経口 nystatin 群(group II)に分けられた。出生体重、在胎週数、真菌のコロニー形成と真菌の全身感染のリスクファクターなどの患者背景に差はなかった。9 人が試験の中止基準を満たし予防投与が中止された(group I :3 人、内訳はすべて壊死性腸炎。group II :6 人、内訳は壊死性腸炎 4 人、腸穿孔 1 人、黄色ブドウ球菌による敗血症 1 人)。試験は壊死性腸炎の頻度や死亡率が増加したため 80 人が対象となった時点で中止となった。

・真菌の全身感染

Group I は 2 人(5.3%)に発症したのに対して group II は 6 人(14.3%)であった。統計学的有意差はなかった(relative risk, 0.37; 95% confidence interval, 0.08 to 1.72)。8 人のうち 7 人が *Candida albicans*、残り 1 人(group II)が *Candida kruise* が尿培養から検出されていた。

・死亡

Group I は死亡者はいなかった。Group II は 6 人死亡した。P=0.03 と統計学的有意差を認めた。死亡者の内訳は敗血症 2 人、壊死性腸炎もしくは特発性腸穿孔 4 人であり、真菌感染による死者はいなかった。

・その他

直接ビリルビン値、AST、ALT、敗血症発症、尿路感染発症、壊死性腸炎発症、腸穿孔発症は両群間で差はなかった。ただしグラム陽性球菌による敗血症が group II で 20 人(48%)に発症していたのに対して、group I が 10 人(26%)と少なかった(統計学的有意差はなかった)。また嘔吐、下痢、発疹などの副作用や全血球数、電解質、BUN、血清クレアチニン、血糖、肝機能などの検査異常の報告は両群共になかった

患者の登録は試験が完了する前に終わった。真菌の全身感染の割合が 15%から 5%へ落ちる仮説を探知するのに十分な症例数ではなかった。

結論

上記の結果は真菌の全身感染を予防することにおけるフルコナゾールと nystatin の相対的な効果について何らかの結論をつけることはできないが、nystatin グループにおける死亡率の高さは nystatin に対する相対的な安全性に疑問を投げかける。

コメント

異なる抗真菌薬同士でのランダム化比較研究である。80 症例と症例数は多くはない。ランダム化はコンピューターにて行っており患者背景にも差はないが、盲検化はできていない。フルコナゾール群とナイスタチン群では統計学的有意差はないもののナイスタチン群の方が 3 倍近く真菌の全身感染が多かった。さらに対象数の多い研究が待たれる。また両群共真菌感染による死亡はなかったが、ナイスタチン群のみにその他の原因の死亡を認めた。ナイスタチンに短期的予後を悪化させる有害事象がある可能性がある。また長期的予後に関しては検討がなされていなかった。さらなる研究が待たれる。

署名

田仲健一

英語タイトル

Systemic antifungal drugs for invasive fungal infection in preterm infants.

著者名

Clerihew L, McGuire W.

雑誌名, 巻: 頁

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004; (1): CD003953.

日本語タイトル