

CQ2 メタアナリシス(1)

CQ	CQ2:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？																																																							
P	極低出生体重児(出生体重1.5kg以下、早産児)		I	母乳投与																																																				
C	母乳投与をしない(ミルク)		O	消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)の予防(発症)																																																				
研究デザイン	RCT	文献数	3	コード Cristofalo 2013 Schanler 2005 Sullivan 2010																																																				
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																					
効果指標	リスク比	統合値	0.40 ( 0.21 - 0.75 ) P= 0.004																																																					
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Human Milk Diet</th> <th colspan="2">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cristofalo 2013</td> <td>1</td> <td>29</td> <td>5</td> <td>24</td> <td>9.2%</td> <td>0.17 [0.02, 1.32]</td> <td rowspan="3"> </td> </tr> <tr> <td>Schanler 2005</td> <td>5</td> <td>78</td> <td>10</td> <td>88</td> <td>37.5%</td> <td>0.56 [0.20, 1.58]</td> </tr> <tr> <td>Sullivan 2010</td> <td>8</td> <td>138</td> <td>11</td> <td>69</td> <td>53.3%</td> <td>0.36 [0.15, 0.86]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>245</b></td> <td></td> <td><b>181</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>0.40 [0.21, 0.75]</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">                     Total events: 14 (Human Milk Diet), 26 (Control)                      Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 1.17, df = 2 (P = 0.56); I<sup>2</sup> = 0%                      Test for overall effect: Z = 2.86 (P = 0.004)                 </td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント: 検索した文献においては、母乳とMRI、FIPの関連を述べたものはなく、NECの発症のみ、についての解析となった。</p>				Study or Subgroup	Human Milk Diet		Control		Weight	Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Cristofalo 2013	1	29	5	24	9.2%	0.17 [0.02, 1.32]		Schanler 2005	5	78	10	88	37.5%	0.56 [0.20, 1.58]	Sullivan 2010	8	138	11	69	53.3%	0.36 [0.15, 0.86]	<b>Total (95% CI)</b>		<b>245</b>		<b>181</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.40 [0.21, 0.75]</b>		Total events: 14 (Human Milk Diet), 26 (Control) Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 1.17, df = 2 (P = 0.56); I <sup>2</sup> = 0% Test for overall effect: Z = 2.86 (P = 0.004)							
Study or Subgroup	Human Milk Diet		Control			Weight	Risk Ratio																																																	
	Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI		Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																	
Cristofalo 2013	1	29	5	24	9.2%	0.17 [0.02, 1.32]																																																		
Schanler 2005	5	78	10	88	37.5%	0.56 [0.20, 1.58]																																																		
Sullivan 2010	8	138	11	69	53.3%	0.36 [0.15, 0.86]																																																		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>245</b>		<b>181</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.40 [0.21, 0.75]</b>																																																		
Total events: 14 (Human Milk Diet), 26 (Control) Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 1.17, df = 2 (P = 0.56); I <sup>2</sup> = 0% Test for overall effect: Z = 2.86 (P = 0.004)																																																								
Funnel plot																																																								
その他の解析	施行せず			コメント:																																																				
メタリグレッション																																																								
感度分析																																																								

CQ2 メタアナリシス(2)

CQ		CQ2:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？																																																															
P	極低出生体重児(出生体重1.5kg以下、早産児)	I	母乳投与																																																														
C	母乳投与をしない(ミルク)	O	生命予後を改善(死亡)																																																														
研究デザイン	RCT	文献数	3	コード	Cristofalo 2013 Schanler 2005 Sullivan 2010																																																												
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																														
効果指標	リスク比	統合値	0.47 ( 0.17 - 1.29 ) P= 0.15																																																														
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Human Milk Diet</th> <th colspan="2">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cristofalo 2013</td> <td>0</td> <td>29</td> <td>2</td> <td>24</td> <td>11.2%</td> <td>0.17 [0.01, 3.31]</td> </tr> <tr> <td>Schanler 2005</td> <td>3</td> <td>78</td> <td>3</td> <td>88</td> <td>39.6%</td> <td>1.13 [0.23, 5.43]</td> </tr> <tr> <td>Sullivan 2010</td> <td>3</td> <td>138</td> <td>5</td> <td>69</td> <td>49.3%</td> <td>0.30 [0.07, 1.22]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>245</b></td> <td></td> <td><b>181</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>0.47 [0.17, 1.29]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Total events: 6 10</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.02; Chi<sup>2</sup> = 2.05, df = 2 (P = 0.36); I<sup>2</sup> = 2%</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Test for overall effect: Z = 1.46 (P = 0.15)</td> </tr> </tbody> </table>					Study or Subgroup	Human Milk Diet		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Cristofalo 2013	0	29	2	24	11.2%	0.17 [0.01, 3.31]	Schanler 2005	3	78	3	88	39.6%	1.13 [0.23, 5.43]	Sullivan 2010	3	138	5	69	49.3%	0.30 [0.07, 1.22]	<b>Total (95% CI)</b>		<b>245</b>		<b>181</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.47 [0.17, 1.29]</b>	Total events: 6 10							Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.02; Chi <sup>2</sup> = 2.05, df = 2 (P = 0.36); I <sup>2</sup> = 2%							Test for overall effect: Z = 1.46 (P = 0.15)						
	Study or Subgroup	Human Milk Diet		Control			Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																									
Events		Total	Events	Total																																																													
Cristofalo 2013	0	29	2	24	11.2%	0.17 [0.01, 3.31]																																																											
Schanler 2005	3	78	3	88	39.6%	1.13 [0.23, 5.43]																																																											
Sullivan 2010	3	138	5	69	49.3%	0.30 [0.07, 1.22]																																																											
<b>Total (95% CI)</b>		<b>245</b>		<b>181</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.47 [0.17, 1.29]</b>																																																											
Total events: 6 10																																																																	
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.02; Chi <sup>2</sup> = 2.05, df = 2 (P = 0.36); I <sup>2</sup> = 2%																																																																	
Test for overall effect: Z = 1.46 (P = 0.15)																																																																	
<p>コメント: 検索したStudyのセッティングでは、外科的治療が必要になった場合は転院(調査対象圏外への移動)となる場合が多く、死亡の全エピソードを確認できていないと推測された。</p>																																																																	
Funnel plot																																																																	
その他の解析	施行せず				コメント:																																																												
メタリグレーション																																																																	
感度分析																																																																	

## CQ2 SR レポートのまとめ

極低出生体重児における母乳投与に関して、2次スクリーニングに残った文献13編と、その引用文献1編を加えた14編を対象として検討をおこなった。内訳はシステマティックレビュー4編、RCT5編、コホート研究4編、症例対象研究1編であった。システマティックレビュー4編は最も新しいもので2007年のものであったが、検討できるスタディがないとして、最終的な結論に至っていなかったため、本検討では結果を利用できないと判断した。次に、RCT5編について検討を行った。RCT2編（Ghandehari 2012, Lucas 1996）はPICOに合致しないと考えられたため、検討対象から除外した。RCT3編での検討を行った。

### 【CQ2 極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？】

3編のRCTを対象に、消化管機能障害の発症の有無、死亡、ミルクカードなどのイレウスの発症の有無の各Outcomeに関するSRを行った。

まず、消化管機能障害の発症のOutcomeについては、今回対象とした3編の文献中には、NEC、FIP、MRIのなかでNECについてしか検討をされていなかったため、NEC発症をOutcomeとして検討を行った。FIP、MRIを扱った文献がないことは2次スクリーニングの文献選定時点で判明し、本SRではFIP、MRIについての検討はできないと判断した。NECの発症については、外科手術が必要なNEC、または、BELL分類でStg2以上の診断基準を満たす症例に相当する症例をNEC発症症例と設定して解析を行った。その結果、NEC発症は母乳投与群で有意に少なく（RR 0.40 [0.21-0.75] p=0.004）、母乳投与（または、ウシ由来の栄養投与の回避）はNECの発症を抑制すると考えられた。

3編のRCTの対象患者は、いずれも本ガイドライン（出生体重1.5kg以下、早産児）の対象と完全に一致はしていないものの、過半数は対象と一致すると考えられた。介入については、Cristofalo 2013、Schanler 2005は対象を母乳が使えない児に限定しており、その上で、人工乳（牛乳由来のもの）を使用するか、ドナー母乳（母親のものでない母乳）を使用するかの2群について、RCTが行われていた。また、Sullivan 2010では、母乳栄養を希望され、母乳栄養が可能な児を対象として、その上で、母乳強化剤としてヒト母乳由来の製剤を使うか、ウシ（牛乳）由来の製剤を使うかについてRCTが行われていた。また、3文献の対象となる施設では、外科的な介入の必要性が発生した場合は、搬送などによりStudyの検討圏外に移動する場合があり、NEC発症以外の検討項目については脱落症例となってしまうことから正確性の高い検討は不能であると考えられた。

この3編のRCTの検討における「介入」は母乳を使用することであるが、Sullivan 2010においては、母乳の存在によるBenefitよりもウシ由来の栄養成分を使用することによるRiskに注目し、母乳投与群をウシ由来の成分の栄養剤を除外した群として設定していた。この研究は単独でNECの発症に有意な差を示しており、ウシ由来の栄養成分が経腸栄養として使われることが、NECの発症要因となっている可能性が示唆された。

また、生命予後のOutcomeについては、対象とした3編のRCTでは研究観察期間中の死亡のみ

について記載しており、一般に予後として検討したい長期予後についての情報はなかった。短期予後について MA で検討したところ、上記母乳群で死亡率が低い傾向はあったものの、有意差は認めなかった。(RR 0.47 [0.17-1.29] p=0.15) セッティング上、転医・搬送症例が脱落してしまうことから、死亡症例全例のピックアップができないと考えられたため、死亡 Outcome のエビデンスは低いと考えられた。

最後に母乳に関連した腸閉塞（ミルクカードなど）の発症の Outcome であるが、これについては評価した文献が見つからず、現時点での SR での評価はできないと考えられた。

## CQ 2 Future research question

極低出生体重児における早期からの母乳栄養は、現在、一般には母乳に分泌された免疫成分の移行が期待されるとされ、NEC などの感染をベースとした腸管機能障害の発症には抑制的に働くと考えられている。そのため、一般に母乳の投与は推奨され、否定はされることが少ない。本 CQ の検討においても、結果として、母乳投与による NEC の発症が抑制効果を確認し、母乳投与は利益が多いという結論に到達した。しかし、一方で、Sullivan 2010 のように、母乳投与の利益よりも、ウシ（牛乳）由来のタンパク成分が投与されることの不利益に着目し、RCT で有意差を示している研究もある。また、今回、最終検討の対象とならなかった観察研究には、同じ母乳投与群であっても、早期に母乳投与をすすめ PN を早く離脱した群のほうが NEC の発症が多かった、とした文献もあり、NEC の発症についてはまだまだ多くの因子が複雑に絡み合っていると推測される。

また、今回、該当する Study がなく検討できなかった FIP、MRI について、また、母乳投与の長期予後への影響、ミルクカードなどの腸閉塞症状への影響などについては、今後の課題項目として検討される必要があると考えられた。

### CQ 3

#### 推奨提示

CQ3	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？
推奨草案	極低出生体重児においては、消化管機能障害とりわけ壊死性腸炎発症を低下するエビデンスがあるため、プロバイオティクス投与を提案する。
エビデンスの強さ	B (中)
推奨の強さ	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する ②(弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

#### 推奨作成の経過

##### 【CQ 設定の背景】

本邦の新生児医療においてプロバイオティクス投与は、標準的に汎用されている治療のひとつである。しかし、極低出生体重児において、消化管機能障害（NEC、FIP、MRI）における予防に対する有効性は依然明らかではない。そのため、「極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？」というCQにおいて、NECの発症の低下および死亡率の改善を益とし、プロバイオティクスによる敗血症を害とし、プロバイオティクス投与の現段階における知見を整理した。

##### 【文献検索とスクリーニング】

すでに、8編のシステマティックレビュー（SR）<sup>1) - 8)</sup>により、プロバイオティクスの投与によるNECの発症予防効果が見られている。しかし、Minds2014のGrade評価に基づく論文が1つのみ（7）であり、近年報告された4つの介入研究および観察研究4編も追加して、再度、介入研究を評価することとなった。

##### 【介入研究の評価】

25の介入研究よりSRをおこなった。消化管機能障害（NEC、FIP、MRI）発症、特にNECの発症および、生命予後の改善の各アウトカムにおいては、中程度の質のエビデンスが得られた。しかし、MRI/FIPの合併症については検討対象とされておらず、解析を行うことができなかった。

唯一、NECの発症については、プロバイオティクス投与を選択した群が投与しなかった群よりも有意に頻度が低いという解析結果となった（ $P < 0.00001$ ）。これは、プロバイオティクス投与を選択することはNECの発症率を下げ、その結果、予後を改善するという内容を支持するエビデンスであると考えられた。

本検討の最大の制限事項は、非直接性であった。対象としたRCTにおいてそれぞれのプロバイオティクスの使用については完全にはコンセンサスがなく、実際には施設間での差が大きい状況であると考えられた。本邦でも一部のプロバイオティクスは現在も提供を受けている製品でもある<sup>9)</sup>。そ

のためプロバイオティクス投与の有無による評価を行う本検討においては、無視できない非直接性であると考えられた。一方、有意差はないが、敗血症の報告はゼロではなかった。

#### 【観察研究の評価】

介入研究と同様に、NECの予防と死亡率低下が関連している結果を得た。しかし、介入研究と同様にプロバイオティクスの使用については研究・施設間でのコンセンサスは得られなかった。一方、害もあるため、児の状況に応じた適切なプロバイオティクスの使用を行うことが適切と思われた。

#### 【まとめ】

プロバイオティクス投与を選択した群で、有意にNECの発症頻度とともに死亡率が低下していた。一方、極低出生体重児においては、プロバイオティクスが因果関係は不明であっても害がないという確証もないため、児の状況に応じてプロバイオティクスを適切に使用すべきと思われた。

#### 参考文献

- 1) . Lau CS, Chamberlain. Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2015.
- 2) . Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. Lactobacillus reuteri DSM 17938 as a Probiotic for Preterm Neonates: A Strain-Specific Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015.20(10) 1-12.
- 3) . Parker R. Probiotic guideline for necrotizing enterocolitis prevention in very low-birth-weight neonates. *Adv Neonatal Care* 2014.14(2) 88-95.
- 4) . Yang Y, Guo Y, Kan Q, Zhou XG, Zhou XY, Li. A meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Braz J Med Biol Res* 2014.47(9) 804-810
- 5) . AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014.4 CD005496
- 6). Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw. Probiotics, prebiotics infant formula use in preterm or low birth weight infants: a systematic review. *Nutr J* 2012.11.58
- 7). Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, Puder. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012.36(5) 506-23.
- 8). Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, Moreno LA, Pohlandt F, Puntis J, Shamir R, Stadtmuller U, Szajewska H, Turck D, van Goudoever. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr* 2012. 31(1) 6-15.
- 9). Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, Yuki N, Takayama H, Fujimura M. Early administration of Bifidobacterium breve to preterm infants: randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 1997;76(2):F101-7.

### CQ3 一般向けサマリー

プロバイオティクスという整腸剤は、日本の極低出生体重児の入院中には標準的に使用されている治療薬です。このプロバイオティクスの投与により、重篤な病気である壊死性腸炎（NEC）の発症数とともに死亡数が大きく減っています。しかし、プロバイオティクスの種類はとて多く、また投与量や投与時期、方法など決まったものはありません。赤ちゃんの状態によっては投与できない場合や、まれにプロバイオティクス投与による敗血症が生じる可能性もあります。そのため、「赤ちゃんのお腹の状況に応じて、適切にプロバイオティクスを使用することがよい」と提案しました。

CQ3 定性的システマティックレビュー

CQ	3	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？
P	消化管機能障害を発症した極低出生体重児	
I	プロバイオティクス	
C	無治療／プロバイオティクス投与なし	
臨床的文脈		消化管機能障害を発症した極低出生体重児に対する適切なプロバイオティクスの検討である

O1	消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)の予防
非直接性のまとめ	いずれの研究もエンドポイントをNECとしてアウトカムを設定していたため、消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)としての非直接性はあると考えられた。
バイアスリスクのまとめ	いずれの研究も中程度のバイアスリスクが存在すると判断された
非一貫性その他のまとめ	NECとしてアウトカムを設定しているため、非一貫性はある程度存在すると考えられた
コメント	エビデンスとしては比較的信頼できる(中程度)と評価した。結果としてプロバイオティクス投与によるNEC発生率に有意な差を認めた評価が多かった。

O2	生命予後の改善
非直接性のまとめ	いずれの研究もエンドポイントを死亡率としてアウトカムを設定していたため、非直接性は比較的低いと考えられた。
バイアスリスクのまとめ	いずれの研究も中程度のバイアスリスクが存在すると判断された
非一貫性その他のまとめ	研究によりどの時点での死亡であるかの設定などが異なり、非一貫性はある程度存在すると考えられた
コメント	エビデンスとしては比較的信頼できる(中程度)と評価した。結果としてプロバイオティクス投与による死亡率の低下に有意な差を認めた評価が多かった。

O3	敗血症(プロバイオティクス関連)
非直接性のまとめ	今回のレビューで敗血症に関してエビデンスを評価するに足る研究はなかった。
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは中程度であると判断した
非一貫性その他のまとめ	研究により敗血症との関連性の有無が不明であり、非一貫性はある程度存在すると考えられた
コメント	プロバイオティクスによる敗血症が発生している結果もあり、安全性の確保についての評価は不可能であった。



CQ3 メタアナリシス(1)

CQ		CQ3:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？																																																																						
P	極低出生体重児(出生体重1.5kg以下、早産児)	I	プロバイオティクス																																																																					
C	無治療群・プロバイオティクス投与無し	O	消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)の予防																																																																					
研究デザイン	観察	文献数	4	コード	Hartel 2014, Janvier 2014, Bonsante 2014, Hunter 2012																																																																			
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																					
効果指標	リスク比	統合値	0.20 ( 0.14 - 0.30 ) P= <0.00001																																																																					
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Probiotics</th> <th colspan="2">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hunter 2012</td> <td>2</td> <td>79</td> <td>35</td> <td>232</td> <td>7.0%</td> <td>0.17 [0.04, 0.68]</td> </tr> <tr> <td>Hartel 2014</td> <td>116</td> <td>3789</td> <td>280</td> <td>1562</td> <td>55.7%</td> <td>0.17 [0.14, 0.21]</td> </tr> <tr> <td>Janvier 2014</td> <td>5</td> <td>294</td> <td>31</td> <td>317</td> <td>14.0%</td> <td>0.17 [0.07, 0.44]</td> </tr> <tr> <td>Bonsante 2014</td> <td>10</td> <td>347</td> <td>62</td> <td>783</td> <td>23.3%</td> <td>0.36 [0.19, 0.70]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>4509</b></td> <td></td> <td><b>2894</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>0.20 [0.14, 0.30]</b></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>133</td> <td></td> <td>408</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.06; Chi<sup>2</sup> = 4.67, df = 3 (P = 0.20); I<sup>2</sup> = 36%</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Test for overall effect: Z = 7.93 (P &lt; 0.00001)</td> </tr> </tbody> </table>				Study or Subgroup	Probiotics		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Hunter 2012	2	79	35	232	7.0%	0.17 [0.04, 0.68]	Hartel 2014	116	3789	280	1562	55.7%	0.17 [0.14, 0.21]	Janvier 2014	5	294	31	317	14.0%	0.17 [0.07, 0.44]	Bonsante 2014	10	347	62	783	23.3%	0.36 [0.19, 0.70]	<b>Total (95% CI)</b>		<b>4509</b>		<b>2894</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.20 [0.14, 0.30]</b>	Total events	133		408				Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.06; Chi <sup>2</sup> = 4.67, df = 3 (P = 0.20); I <sup>2</sup> = 36%							Test for overall effect: Z = 7.93 (P < 0.00001)							<p>コメント: NECのみで評価</p>
Study or Subgroup	Probiotics		Control			Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																																	
	Events	Total	Events	Total																																																																				
Hunter 2012	2	79	35	232	7.0%	0.17 [0.04, 0.68]																																																																		
Hartel 2014	116	3789	280	1562	55.7%	0.17 [0.14, 0.21]																																																																		
Janvier 2014	5	294	31	317	14.0%	0.17 [0.07, 0.44]																																																																		
Bonsante 2014	10	347	62	783	23.3%	0.36 [0.19, 0.70]																																																																		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>4509</b>		<b>2894</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.20 [0.14, 0.30]</b>																																																																		
Total events	133		408																																																																					
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.06; Chi <sup>2</sup> = 4.67, df = 3 (P = 0.20); I <sup>2</sup> = 36%																																																																								
Test for overall effect: Z = 7.93 (P < 0.00001)																																																																								
Funnel plot					<p>コメント: NECのみで評価</p>																																																																			
その他の解析				コメント:																																																																				
メタリグレーション																																																																								
感度分析																																																																								

CQ3 メタアナリシス(2)

CQ		CQ3:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？																																																																																																																																																																																																																																																																																					
P	極低出生体重児 (出生体重1.5kg以下、早産児)	I	プロバイオティクス																																																																																																																																																																																																																																																																																				
C	無治療群・プロバイオティクス投与無し	O	消化管機能障害 (NEC/MRI/FIP) の予防																																																																																																																																																																																																																																																																																				
研究デザイン	RCT	文献数	25	コード*	Nandhini 2015, Dilli 2015, Oncel 2014, Patole 2014, Saengtawesin 2014, Mansoni 2014, Totsu 2014, Jacobs 2013, Demirel 2013, Serce 2012, Fernandez-Carrocerca 2013, Al-Hosni 2012, Rojas 2012, Sari 2011, Braga 2011, Mihatsch 2010, Samanta 2009, Rouge 2009, Lin 2008, Manzoni 2008, Manzoni 2006, Lin 2005, Bin-Nun 2005, Dani 2002, Kitajima 1997																																																																																																																																																																																																																																																																																		
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																																																																																																																																																																																																																																				
効果指標	リスク比	統合値	0.46 ( 0.36 - 0.60 ) P= <0.000001																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Probiotics</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> <th rowspan="2">Year</th> <th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Dilli 2015</td><td>6</td><td>200</td><td>30</td><td>200</td><td>8.3%</td><td>0.20 [0.09, 0.47]</td><td>2015</td><td></td></tr> <tr><td>Nandhini 2015</td><td>8</td><td>108</td><td>18</td><td>110</td><td>9.3%</td><td>0.51 [0.23, 1.14]</td><td>2015</td><td></td></tr> <tr><td>Patole 2014</td><td>0</td><td>77</td><td>1</td><td>76</td><td>0.6%</td><td>0.33 [0.01, 7.95]</td><td>2014</td><td></td></tr> <tr><td>Oncel 2014</td><td>8</td><td>200</td><td>10</td><td>200</td><td>7.4%</td><td>0.80 [0.32, 1.99]</td><td>2014</td><td></td></tr> <tr><td>Mansoni 2014</td><td>0</td><td>238</td><td>14</td><td>258</td><td>0.3%</td><td>0.04 [0.00, 0.62]</td><td>2014</td><td></td></tr> <tr><td>Saengtawesin 2014</td><td>1</td><td>31</td><td>1</td><td>29</td><td>0.9%</td><td>0.94 [0.06, 14.27]</td><td>2014</td><td></td></tr> <tr><td>Totsu 2014</td><td>0</td><td>153</td><td>0</td><td>130</td><td></td><td>Not estimable</td><td>2014</td><td></td></tr> <tr><td>Jacobs 2013</td><td>11</td><td>548</td><td>24</td><td>551</td><td>12.0%</td><td>0.46 [0.23, 0.93]</td><td>2013</td><td></td></tr> <tr><td>Serce 2013</td><td>7</td><td>104</td><td>7</td><td>104</td><td>6.0%</td><td>1.00 [0.36, 2.75]</td><td>2013</td><td></td></tr> <tr><td>Demirel 2013</td><td>6</td><td>135</td><td>7</td><td>136</td><td>5.4%</td><td>0.86 [0.30, 2.50]</td><td>2013</td><td></td></tr> <tr><td>Fernandez-Carrocerca 2013</td><td>6</td><td>75</td><td>12</td><td>75</td><td>7.1%</td><td>0.50 [0.20, 1.26]</td><td>2013</td><td></td></tr> <tr><td>Al-Hosni 2012</td><td>3</td><td>50</td><td>4</td><td>51</td><td>3.0%</td><td>0.77 [0.18, 3.25]</td><td>2012</td><td></td></tr> <tr><td>Rojas 2012</td><td>6</td><td>176</td><td>10</td><td>184</td><td>6.3%</td><td>0.63 [0.23, 1.69]</td><td>2012</td><td></td></tr> <tr><td>Braga 2011</td><td>0</td><td>119</td><td>4</td><td>112</td><td>0.7%</td><td>0.10 [0.01, 1.92]</td><td>2011</td><td></td></tr> <tr><td>Sari 2011</td><td>6</td><td>110</td><td>10</td><td>111</td><td>6.4%</td><td>0.61 [0.23, 1.61]</td><td>2011</td><td></td></tr> <tr><td>Mihatsch 2010</td><td>2</td><td>93</td><td>4</td><td>90</td><td>2.2%</td><td>0.48 [0.09, 2.58]</td><td>2010</td><td></td></tr> <tr><td>Samanta 2009</td><td>5</td><td>91</td><td>15</td><td>95</td><td>6.5%</td><td>0.35 [0.13, 0.92]</td><td>2009</td><td></td></tr> <tr><td>Rouge 2009</td><td>2</td><td>45</td><td>1</td><td>49</td><td>1.1%</td><td>2.18 [0.20, 23.21]</td><td>2009</td><td></td></tr> <tr><td>Lin 2008</td><td>4</td><td>217</td><td>14</td><td>217</td><td>5.1%</td><td>0.29 [0.10, 0.85]</td><td>2008</td><td></td></tr> <tr><td>Manzoni 2008</td><td>0</td><td>151</td><td>10</td><td>168</td><td>0.8%</td><td>0.05 [0.00, 0.90]</td><td>2008</td><td></td></tr> <tr><td>Manzoni 2006</td><td>1</td><td>39</td><td>3</td><td>41</td><td>1.3%</td><td>0.35 [0.04, 3.23]</td><td>2006</td><td></td></tr> <tr><td>Lin 2005</td><td>2</td><td>180</td><td>10</td><td>187</td><td>2.8%</td><td>0.21 [0.05, 0.94]</td><td>2005</td><td></td></tr> <tr><td>Bin-Nun 2005</td><td>1</td><td>72</td><td>10</td><td>73</td><td>1.5%</td><td>0.10 [0.01, 0.77]</td><td>2005</td><td></td></tr> <tr><td>Dani 2002</td><td>4</td><td>295</td><td>8</td><td>290</td><td>4.4%</td><td>0.49 [0.15, 1.61]</td><td>2002</td><td></td></tr> <tr><td>Kitajima 1997</td><td>0</td><td>46</td><td>0</td><td>45</td><td></td><td>Not estimable</td><td>1997</td><td></td></tr> <tr><td><b>Total (95% CI)</b></td><td></td><td><b>3553</b></td><td></td><td><b>3582</b></td><td><b>100.0%</b></td><td><b>0.46 [0.36, 0.60]</b></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Total events</td><td></td><td>89</td><td></td><td>225</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.01; Chi<sup>2</sup> = 22.51, df = 22 (P = 0.43); I<sup>2</sup> = 2%</td><td colspan="8"></td></tr> <tr><td>Test for overall effect: Z = 5.99 (P &lt; 0.00001)</td><td colspan="8"></td></tr> </tbody> </table>					Study or Subgroup	Probiotics		Placebo		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Dilli 2015	6	200	30	200	8.3%	0.20 [0.09, 0.47]	2015		Nandhini 2015	8	108	18	110	9.3%	0.51 [0.23, 1.14]	2015		Patole 2014	0	77	1	76	0.6%	0.33 [0.01, 7.95]	2014		Oncel 2014	8	200	10	200	7.4%	0.80 [0.32, 1.99]	2014		Mansoni 2014	0	238	14	258	0.3%	0.04 [0.00, 0.62]	2014		Saengtawesin 2014	1	31	1	29	0.9%	0.94 [0.06, 14.27]	2014		Totsu 2014	0	153	0	130		Not estimable	2014		Jacobs 2013	11	548	24	551	12.0%	0.46 [0.23, 0.93]	2013		Serce 2013	7	104	7	104	6.0%	1.00 [0.36, 2.75]	2013		Demirel 2013	6	135	7	136	5.4%	0.86 [0.30, 2.50]	2013		Fernandez-Carrocerca 2013	6	75	12	75	7.1%	0.50 [0.20, 1.26]	2013		Al-Hosni 2012	3	50	4	51	3.0%	0.77 [0.18, 3.25]	2012		Rojas 2012	6	176	10	184	6.3%	0.63 [0.23, 1.69]	2012		Braga 2011	0	119	4	112	0.7%	0.10 [0.01, 1.92]	2011		Sari 2011	6	110	10	111	6.4%	0.61 [0.23, 1.61]	2011		Mihatsch 2010	2	93	4	90	2.2%	0.48 [0.09, 2.58]	2010		Samanta 2009	5	91	15	95	6.5%	0.35 [0.13, 0.92]	2009		Rouge 2009	2	45	1	49	1.1%	2.18 [0.20, 23.21]	2009		Lin 2008	4	217	14	217	5.1%	0.29 [0.10, 0.85]	2008		Manzoni 2008	0	151	10	168	0.8%	0.05 [0.00, 0.90]	2008		Manzoni 2006	1	39	3	41	1.3%	0.35 [0.04, 3.23]	2006		Lin 2005	2	180	10	187	2.8%	0.21 [0.05, 0.94]	2005		Bin-Nun 2005	1	72	10	73	1.5%	0.10 [0.01, 0.77]	2005		Dani 2002	4	295	8	290	4.4%	0.49 [0.15, 1.61]	2002		Kitajima 1997	0	46	0	45		Not estimable	1997		<b>Total (95% CI)</b>		<b>3553</b>		<b>3582</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.46 [0.36, 0.60]</b>			Total events		89		225					Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.01; Chi <sup>2</sup> = 22.51, df = 22 (P = 0.43); I <sup>2</sup> = 2%									Test for overall effect: Z = 5.99 (P < 0.00001)								
Study or Subgroup	Probiotics		Placebo		Weight		Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																														
	Events	Total	Events	Total																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Dilli 2015	6	200	30	200	8.3%	0.20 [0.09, 0.47]	2015																																																																																																																																																																																																																																																																																
Nandhini 2015	8	108	18	110	9.3%	0.51 [0.23, 1.14]	2015																																																																																																																																																																																																																																																																																
Patole 2014	0	77	1	76	0.6%	0.33 [0.01, 7.95]	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																
Oncel 2014	8	200	10	200	7.4%	0.80 [0.32, 1.99]	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																
Mansoni 2014	0	238	14	258	0.3%	0.04 [0.00, 0.62]	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																
Saengtawesin 2014	1	31	1	29	0.9%	0.94 [0.06, 14.27]	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																
Totsu 2014	0	153	0	130		Not estimable	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																
Jacobs 2013	11	548	24	551	12.0%	0.46 [0.23, 0.93]	2013																																																																																																																																																																																																																																																																																
Serce 2013	7	104	7	104	6.0%	1.00 [0.36, 2.75]	2013																																																																																																																																																																																																																																																																																
Demirel 2013	6	135	7	136	5.4%	0.86 [0.30, 2.50]	2013																																																																																																																																																																																																																																																																																
Fernandez-Carrocerca 2013	6	75	12	75	7.1%	0.50 [0.20, 1.26]	2013																																																																																																																																																																																																																																																																																
Al-Hosni 2012	3	50	4	51	3.0%	0.77 [0.18, 3.25]	2012																																																																																																																																																																																																																																																																																
Rojas 2012	6	176	10	184	6.3%	0.63 [0.23, 1.69]	2012																																																																																																																																																																																																																																																																																
Braga 2011	0	119	4	112	0.7%	0.10 [0.01, 1.92]	2011																																																																																																																																																																																																																																																																																
Sari 2011	6	110	10	111	6.4%	0.61 [0.23, 1.61]	2011																																																																																																																																																																																																																																																																																
Mihatsch 2010	2	93	4	90	2.2%	0.48 [0.09, 2.58]	2010																																																																																																																																																																																																																																																																																
Samanta 2009	5	91	15	95	6.5%	0.35 [0.13, 0.92]	2009																																																																																																																																																																																																																																																																																
Rouge 2009	2	45	1	49	1.1%	2.18 [0.20, 23.21]	2009																																																																																																																																																																																																																																																																																
Lin 2008	4	217	14	217	5.1%	0.29 [0.10, 0.85]	2008																																																																																																																																																																																																																																																																																
Manzoni 2008	0	151	10	168	0.8%	0.05 [0.00, 0.90]	2008																																																																																																																																																																																																																																																																																
Manzoni 2006	1	39	3	41	1.3%	0.35 [0.04, 3.23]	2006																																																																																																																																																																																																																																																																																
Lin 2005	2	180	10	187	2.8%	0.21 [0.05, 0.94]	2005																																																																																																																																																																																																																																																																																
Bin-Nun 2005	1	72	10	73	1.5%	0.10 [0.01, 0.77]	2005																																																																																																																																																																																																																																																																																
Dani 2002	4	295	8	290	4.4%	0.49 [0.15, 1.61]	2002																																																																																																																																																																																																																																																																																
Kitajima 1997	0	46	0	45		Not estimable	1997																																																																																																																																																																																																																																																																																
<b>Total (95% CI)</b>		<b>3553</b>		<b>3582</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.46 [0.36, 0.60]</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Total events		89		225																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.01; Chi <sup>2</sup> = 22.51, df = 22 (P = 0.43); I <sup>2</sup> = 2%																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Test for overall effect: Z = 5.99 (P < 0.00001)																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	コメント: NECのみで評価																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Funnel plot																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	コメント: NECのみで評価																																																																																																																																																																																																																																																																																						
その他の解析					コメント:																																																																																																																																																																																																																																																																																		
メタリグレーション																																																																																																																																																																																																																																																																																							
感度分析																																																																																																																																																																																																																																																																																							

CQ3 メタアナリシス(3)

CQ		CQ3:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？																																																																															
P	極低出生体重児(出生体重1.5kg以下、早産児)	I	プロバイオティクス																																																																														
C	無治療群・プロバイオティクス投与無し	O	生命予後の改善																																																																														
研究デザイン	観察	文献数	4	コード	Hartel 2014, Janvier 2014, Bonsante 2014, Hunter 2012																																																																												
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																														
効果指標	リスク比	統合値	0.72 ( 0.61 - 0.86 ) P= 0.0002																																																																														
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Probiotics</th> <th colspan="2">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hunter 2012</td> <td>0</td> <td>79</td> <td>7</td> <td>232</td> <td>0.4%</td> <td>0.19 [0.01, 3.36]</td> <td>2012</td> </tr> <tr> <td>Janvier 2014</td> <td>20</td> <td>294</td> <td>31</td> <td>317</td> <td>9.8%</td> <td>0.70 [0.41, 1.19]</td> <td>2014</td> </tr> <tr> <td>Bonsante 2014</td> <td>8</td> <td>347</td> <td>37</td> <td>783</td> <td>5.0%</td> <td>0.49 [0.23, 1.04]</td> <td>2014</td> </tr> <tr> <td>Hartel 2014</td> <td>291</td> <td>3789</td> <td>160</td> <td>1562</td> <td>84.8%</td> <td>0.75 [0.62, 0.90]</td> <td>2014</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>4509</b></td> <td></td> <td><b>2894</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>0.72 [0.61, 0.86]</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Total events</td> <td>319</td> <td>235</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 2.03, df = 3 (P = 0.57); I<sup>2</sup> = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 3.73 (P = 0.0002)</td> </tr> </tbody> </table>				Study or Subgroup	Probiotics		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Events	Total	Events	Total	Hunter 2012	0	79	7	232	0.4%	0.19 [0.01, 3.36]	2012	Janvier 2014	20	294	31	317	9.8%	0.70 [0.41, 1.19]	2014	Bonsante 2014	8	347	37	783	5.0%	0.49 [0.23, 1.04]	2014	Hartel 2014	291	3789	160	1562	84.8%	0.75 [0.62, 0.90]	2014	<b>Total (95% CI)</b>		<b>4509</b>		<b>2894</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.72 [0.61, 0.86]</b>		Total events		319	235					Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 2.03, df = 3 (P = 0.57); I <sup>2</sup> = 0%								Test for overall effect: Z = 3.73 (P = 0.0002)								<p>コメント: 死亡率として評価</p>
Study or Subgroup	Probiotics		Control			Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year																																																																									
	Events	Total	Events	Total																																																																													
Hunter 2012	0	79	7	232	0.4%	0.19 [0.01, 3.36]	2012																																																																										
Janvier 2014	20	294	31	317	9.8%	0.70 [0.41, 1.19]	2014																																																																										
Bonsante 2014	8	347	37	783	5.0%	0.49 [0.23, 1.04]	2014																																																																										
Hartel 2014	291	3789	160	1562	84.8%	0.75 [0.62, 0.90]	2014																																																																										
<b>Total (95% CI)</b>		<b>4509</b>		<b>2894</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.72 [0.61, 0.86]</b>																																																																											
Total events		319	235																																																																														
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 2.03, df = 3 (P = 0.57); I <sup>2</sup> = 0%																																																																																	
Test for overall effect: Z = 3.73 (P = 0.0002)																																																																																	
Funnel plot					<p>コメント: 死亡率として評価</p>																																																																												
その他の解析				コメント:																																																																													
メタリグレーション																																																																																	
感度分析																																																																																	

CQ3 メタアナリシス(4)

CQ		CQ3:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？																																																																																																																																																																																																																																																																																								
P	極低出生体重児(出生体重1.5kg以下、早産児)	I	プロバイオティクス																																																																																																																																																																																																																																																																																							
C	無治療群・プロバイオティクス投与無し	O	生命予後の改善																																																																																																																																																																																																																																																																																							
研究デザイン	RCT	文献数	25	コード	Nandhini 2015, Dilli 2015, Oncel 2014, Patole 2014, Saengtawesin 2014, Mansoni 2014, Totsu 2014, Jacobs 2013, Demirel 2013, Serce 2013, Fernandez-Carrocer 2013, Al-Hosni 2012, Rojas 2012, Sari 2011, Braga 2011, Mihatsch 2010, Samanta 2009, Rouge 2009, Lin 2008, Manzoni 2008, Manzoni 2006, Lin 2005, Bin-Nun 2005, Dani 2002, Kitajima 1997																																																																																																																																																																																																																																																																																					
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																																																																																																																																																																																																																																							
効果指標	リスク比	統合値	0.69 ( 0.56 - 0.85 ) P= <0.0004																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Probiotics</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th rowspan="2">IV, Random, 95% CI</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>Risk Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Dilli 2015</td><td>6</td><td>200</td><td>14</td><td>200</td><td>4.2%</td><td>0.43</td><td>[0.17, 1.09]</td><td>2015</td></tr> <tr><td>Nandhini 2015</td><td>10</td><td>108</td><td>9</td><td>110</td><td>4.9%</td><td>1.13</td><td>[0.48, 2.68]</td><td>2015</td></tr> <tr><td>Oncel 2014</td><td>12</td><td>200</td><td>17</td><td>200</td><td>6.6%</td><td>0.71</td><td>[0.35, 1.44]</td><td>2014</td></tr> <tr><td>Saengtawesin 2014</td><td>0</td><td>31</td><td>0</td><td>29</td><td></td><td>Not estimable</td><td></td><td>2014</td></tr> <tr><td>Totsu 2014</td><td>2</td><td>153</td><td>0</td><td>130</td><td>0.5%</td><td>4.25</td><td>[0.21, 87.80]</td><td>2014</td></tr> <tr><td>Patole 2014</td><td>0</td><td>77</td><td>0</td><td>76</td><td></td><td>Not estimable</td><td></td><td>2014</td></tr> <tr><td>Mansoni 2014</td><td>9</td><td>238</td><td>18</td><td>258</td><td>5.7%</td><td>0.54</td><td>[0.25, 1.18]</td><td>2014</td></tr> <tr><td>Jacobs 2013</td><td>27</td><td>548</td><td>28</td><td>551</td><td>10.6%</td><td>0.97</td><td>[0.58, 1.62]</td><td>2013</td></tr> <tr><td>Fernandez-Carrocer 2013</td><td>1</td><td>75</td><td>7</td><td>75</td><td>1.0%</td><td>0.14</td><td>[0.02, 1.13]</td><td>2013</td></tr> <tr><td>Serce 2013</td><td>5</td><td>104</td><td>4</td><td>104</td><td>2.4%</td><td>1.25</td><td>[0.35, 4.52]</td><td>2013</td></tr> <tr><td>Demirel 2013</td><td>5</td><td>135</td><td>5</td><td>136</td><td>2.6%</td><td>1.01</td><td>[0.30, 3.40]</td><td>2013</td></tr> <tr><td>Al-Hosni 2012</td><td>3</td><td>50</td><td>4</td><td>51</td><td>1.9%</td><td>0.77</td><td>[0.18, 3.25]</td><td>2012</td></tr> <tr><td>Rojas 2012</td><td>48</td><td>176</td><td>54</td><td>184</td><td>17.4%</td><td>0.93</td><td>[0.67, 1.29]</td><td>2012</td></tr> <tr><td>Braga 2011</td><td>26</td><td>119</td><td>27</td><td>112</td><td>11.9%</td><td>0.91</td><td>[0.56, 1.45]</td><td>2011</td></tr> <tr><td>Sari 2011</td><td>3</td><td>110</td><td>3</td><td>111</td><td>1.6%</td><td>1.01</td><td>[0.21, 4.89]</td><td>2011</td></tr> <tr><td>Mihatsch 2010</td><td>2</td><td>91</td><td>1</td><td>89</td><td>0.7%</td><td>1.96</td><td>[0.18, 21.19]</td><td>2010</td></tr> <tr><td>Rouge 2009</td><td>2</td><td>45</td><td>4</td><td>49</td><td>1.5%</td><td>0.54</td><td>[0.10, 2.83]</td><td>2009</td></tr> <tr><td>Samanta 2009</td><td>4</td><td>91</td><td>14</td><td>95</td><td>3.3%</td><td>0.30</td><td>[0.10, 0.87]</td><td>2009</td></tr> <tr><td>Manzoni 2008</td><td>6</td><td>151</td><td>12</td><td>168</td><td>4.1%</td><td>0.56</td><td>[0.21, 1.45]</td><td>2008</td></tr> <tr><td>Lin 2008</td><td>2</td><td>217</td><td>9</td><td>217</td><td>1.7%</td><td>0.22</td><td>[0.05, 1.02]</td><td>2008</td></tr> <tr><td>Manzoni 2006</td><td>5</td><td>39</td><td>6</td><td>41</td><td>3.2%</td><td>0.88</td><td>[0.29, 2.64]</td><td>2006</td></tr> <tr><td>Bin-Nun 2005</td><td>3</td><td>72</td><td>8</td><td>73</td><td>2.4%</td><td>0.38</td><td>[0.11, 1.38]</td><td>2005</td></tr> <tr><td>Lin 2005</td><td>7</td><td>180</td><td>20</td><td>187</td><td>5.1%</td><td>0.36</td><td>[0.16, 0.84]</td><td>2005</td></tr> <tr><td>Dani 2002</td><td>0</td><td>295</td><td>2</td><td>290</td><td>0.5%</td><td>0.20</td><td>[0.01, 4.08]</td><td>2002</td></tr> <tr><td>Kitajima 1997</td><td>7</td><td>46</td><td>20</td><td>45</td><td>6.0%</td><td>0.34</td><td>[0.16, 0.73]</td><td>1997</td></tr> <tr><td><b>Total (95% CI)</b></td><td></td><td><b>3551</b></td><td></td><td><b>3581</b></td><td><b>100.0%</b></td><td><b>0.69</b></td><td><b>[0.56, 0.85]</b></td><td></td></tr> <tr><td>Total events</td><td>195</td><td></td><td>286</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.04; Chi<sup>2</sup> = 26.08, df = 22 (P = 0.25); I<sup>2</sup> = 16%</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Test for overall effect: Z = 3.54 (P = 0.0004)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>					Study or Subgroup	Probiotics		Placebo		Weight	Risk Ratio		IV, Random, 95% CI	Year	Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	Risk Ratio	Dilli 2015	6	200	14	200	4.2%	0.43	[0.17, 1.09]	2015	Nandhini 2015	10	108	9	110	4.9%	1.13	[0.48, 2.68]	2015	Oncel 2014	12	200	17	200	6.6%	0.71	[0.35, 1.44]	2014	Saengtawesin 2014	0	31	0	29		Not estimable		2014	Totsu 2014	2	153	0	130	0.5%	4.25	[0.21, 87.80]	2014	Patole 2014	0	77	0	76		Not estimable		2014	Mansoni 2014	9	238	18	258	5.7%	0.54	[0.25, 1.18]	2014	Jacobs 2013	27	548	28	551	10.6%	0.97	[0.58, 1.62]	2013	Fernandez-Carrocer 2013	1	75	7	75	1.0%	0.14	[0.02, 1.13]	2013	Serce 2013	5	104	4	104	2.4%	1.25	[0.35, 4.52]	2013	Demirel 2013	5	135	5	136	2.6%	1.01	[0.30, 3.40]	2013	Al-Hosni 2012	3	50	4	51	1.9%	0.77	[0.18, 3.25]	2012	Rojas 2012	48	176	54	184	17.4%	0.93	[0.67, 1.29]	2012	Braga 2011	26	119	27	112	11.9%	0.91	[0.56, 1.45]	2011	Sari 2011	3	110	3	111	1.6%	1.01	[0.21, 4.89]	2011	Mihatsch 2010	2	91	1	89	0.7%	1.96	[0.18, 21.19]	2010	Rouge 2009	2	45	4	49	1.5%	0.54	[0.10, 2.83]	2009	Samanta 2009	4	91	14	95	3.3%	0.30	[0.10, 0.87]	2009	Manzoni 2008	6	151	12	168	4.1%	0.56	[0.21, 1.45]	2008	Lin 2008	2	217	9	217	1.7%	0.22	[0.05, 1.02]	2008	Manzoni 2006	5	39	6	41	3.2%	0.88	[0.29, 2.64]	2006	Bin-Nun 2005	3	72	8	73	2.4%	0.38	[0.11, 1.38]	2005	Lin 2005	7	180	20	187	5.1%	0.36	[0.16, 0.84]	2005	Dani 2002	0	295	2	290	0.5%	0.20	[0.01, 4.08]	2002	Kitajima 1997	7	46	20	45	6.0%	0.34	[0.16, 0.73]	1997	<b>Total (95% CI)</b>		<b>3551</b>		<b>3581</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.69</b>	<b>[0.56, 0.85]</b>		Total events	195		286						Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.04; Chi <sup>2</sup> = 26.08, df = 22 (P = 0.25); I <sup>2</sup> = 16%									Test for overall effect: Z = 3.54 (P = 0.0004)								
Study or Subgroup	Probiotics		Placebo		Weight		Risk Ratio		IV, Random, 95% CI	Year																																																																																																																																																																																																																																																																																
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	Risk Ratio																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Dilli 2015	6	200	14	200	4.2%	0.43	[0.17, 1.09]	2015																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Nandhini 2015	10	108	9	110	4.9%	1.13	[0.48, 2.68]	2015																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Oncel 2014	12	200	17	200	6.6%	0.71	[0.35, 1.44]	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Saengtawesin 2014	0	31	0	29		Not estimable		2014																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Totsu 2014	2	153	0	130	0.5%	4.25	[0.21, 87.80]	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Patole 2014	0	77	0	76		Not estimable		2014																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Mansoni 2014	9	238	18	258	5.7%	0.54	[0.25, 1.18]	2014																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Jacobs 2013	27	548	28	551	10.6%	0.97	[0.58, 1.62]	2013																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Fernandez-Carrocer 2013	1	75	7	75	1.0%	0.14	[0.02, 1.13]	2013																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Serce 2013	5	104	4	104	2.4%	1.25	[0.35, 4.52]	2013																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Demirel 2013	5	135	5	136	2.6%	1.01	[0.30, 3.40]	2013																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Al-Hosni 2012	3	50	4	51	1.9%	0.77	[0.18, 3.25]	2012																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Rojas 2012	48	176	54	184	17.4%	0.93	[0.67, 1.29]	2012																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Braga 2011	26	119	27	112	11.9%	0.91	[0.56, 1.45]	2011																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Sari 2011	3	110	3	111	1.6%	1.01	[0.21, 4.89]	2011																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Mihatsch 2010	2	91	1	89	0.7%	1.96	[0.18, 21.19]	2010																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Rouge 2009	2	45	4	49	1.5%	0.54	[0.10, 2.83]	2009																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Samanta 2009	4	91	14	95	3.3%	0.30	[0.10, 0.87]	2009																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Manzoni 2008	6	151	12	168	4.1%	0.56	[0.21, 1.45]	2008																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Lin 2008	2	217	9	217	1.7%	0.22	[0.05, 1.02]	2008																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Manzoni 2006	5	39	6	41	3.2%	0.88	[0.29, 2.64]	2006																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Bin-Nun 2005	3	72	8	73	2.4%	0.38	[0.11, 1.38]	2005																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Lin 2005	7	180	20	187	5.1%	0.36	[0.16, 0.84]	2005																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Dani 2002	0	295	2	290	0.5%	0.20	[0.01, 4.08]	2002																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Kitajima 1997	7	46	20	45	6.0%	0.34	[0.16, 0.73]	1997																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>3551</b>		<b>3581</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.69</b>	<b>[0.56, 0.85]</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Total events	195		286																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.04; Chi <sup>2</sup> = 26.08, df = 22 (P = 0.25); I <sup>2</sup> = 16%																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Test for overall effect: Z = 3.54 (P = 0.0004)																																																																																																																																																																																																																																																																																										
	コメント: 死亡率として評価																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Funnel plot																																																																																																																																																																																																																																																																																										
	コメント: 死亡率として評価																																																																																																																																																																																																																																																																																									
その他の解析					コメント:																																																																																																																																																																																																																																																																																					
メタリグレーション																																																																																																																																																																																																																																																																																										
感度分析																																																																																																																																																																																																																																																																																										

CQ3 メタアナリシス(5)

CQ		CQ3:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？																																																														
P	極低出生体重児(出生体重1.5kg以下、早産児)	I	プロバイオティクス																																																													
C	無治療群・プロバイオティクス投与無し	O	敗血症(プロバイオティクス関連)																																																													
研究デザイン	観察	文献数	3	コード Hartel 2014, Bonsante 2014, Hunter 2012																																																												
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																													
効果指標	リスク比	統合値	0.89 ( 0.76 - 1.03 ) P= 0.11																																																													
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Probiotics</th> <th colspan="2">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bonsante 2014</td> <td>0</td> <td>347</td> <td>0</td> <td>783</td> <td></td> <td>Not estimable</td> </tr> <tr> <td>Hunter 2012</td> <td>19</td> <td>79</td> <td>72</td> <td>232</td> <td>11.7%</td> <td>0.77 [0.50, 1.20]</td> </tr> <tr> <td>Hartel 2014</td> <td>427</td> <td>3789</td> <td>195</td> <td>1582</td> <td>88.3%</td> <td>0.90 [0.77, 1.06]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>4215</b></td> <td></td> <td><b>2577</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>0.89 [0.76, 1.03]</b></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>446</td> <td></td> <td>267</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.41, df = 1 (P = 0.52); I<sup>2</sup> = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Test for overall effect: Z = 1.58 (P = 0.11)</td> </tr> </tbody> </table>			Study or Subgroup	Probiotics		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Bonsante 2014	0	347	0	783		Not estimable	Hunter 2012	19	79	72	232	11.7%	0.77 [0.50, 1.20]	Hartel 2014	427	3789	195	1582	88.3%	0.90 [0.77, 1.06]	<b>Total (95% CI)</b>		<b>4215</b>		<b>2577</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.89 [0.76, 1.03]</b>	Total events	446		267				Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.41, df = 1 (P = 0.52); I <sup>2</sup> = 0%							Test for overall effect: Z = 1.58 (P = 0.11)							
Study or Subgroup	Probiotics		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																										
	Events	Total	Events	Total																																																												
Bonsante 2014	0	347	0	783		Not estimable																																																										
Hunter 2012	19	79	72	232	11.7%	0.77 [0.50, 1.20]																																																										
Hartel 2014	427	3789	195	1582	88.3%	0.90 [0.77, 1.06]																																																										
<b>Total (95% CI)</b>		<b>4215</b>		<b>2577</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.89 [0.76, 1.03]</b>																																																										
Total events	446		267																																																													
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.41, df = 1 (P = 0.52); I <sup>2</sup> = 0%																																																																
Test for overall effect: Z = 1.58 (P = 0.11)																																																																
	コメント: 敗血症の原因の不確実さあり																																																															
Funnel plot																																																																
	コメント:																																																															
その他の解析				コメント:																																																												
メタリグレッション																																																																
感度分析																																																																

CQ3 メタアナリシス(6)

CQ		CQ3:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？																																																																																																																																																																																																																																								
P	極低出生体重児(出生体重1.5kg以下、早産児)	I	プロバイオティクス																																																																																																																																																																																																																																							
C	無治療群・プロバイオティクス投与無し	O	敗血症(プロバイオティクス関連)																																																																																																																																																																																																																																							
研究デザイン	RCT	文献数	23	コード	Nandhini 2015, Dilli 2015, Patole 2014, Saengtawesin 2014, Totsu 2014, Jacobs 2013, Demirel 2013, Serce 2013, Fernandez-Carrocer 2013, Al-Hosni 2012, Rojas 2012, Sari 2011, Braga 2011, Mihatsch 2010, Samanta 2009, Rouge 2009, Lin 2008, Manzoni 2008, Manzoni 2006, Lin 2005, Bin-Nun 2005, Dani 2002, Kitajima 1997																																																																																																																																																																																																																																					
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																																																																																																																																																																																							
効果指標	リスク比	統合値	0.88 ( 0.73 - 1.07 ) P= 0.20																																																																																																																																																																																																																																							
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Probiotics</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>Year</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Nandhini 2015</td><td>18</td><td>108</td><td>7</td><td>110</td><td>3.6%</td><td>2.62</td><td>[1.14, 6.02] 2015</td></tr> <tr><td>Dilli 2015</td><td>16</td><td>200</td><td>23</td><td>200</td><td>5.4%</td><td>0.70</td><td>[0.38, 1.28] 2015</td></tr> <tr><td>Patole 2014</td><td>0</td><td>77</td><td>0</td><td>76</td><td></td><td>Not estimable</td><td>2014</td></tr> <tr><td>Totsu 2014</td><td>6</td><td>153</td><td>10</td><td>130</td><td>2.8%</td><td>0.51</td><td>[0.19, 1.36] 2014</td></tr> <tr><td>Saengtawesin 2014</td><td>2</td><td>31</td><td>1</td><td>29</td><td>0.6%</td><td>1.87</td><td>[0.18, 19.55] 2014</td></tr> <tr><td>Serce 2013</td><td>19</td><td>104</td><td>25</td><td>104</td><td>6.2%</td><td>0.76</td><td>[0.45, 1.29] 2013</td></tr> <tr><td>Jacobs 2013</td><td>0</td><td>548</td><td>0</td><td>551</td><td></td><td>Not estimable</td><td>2013</td></tr> <tr><td>Fernandez-Carrocer 2013</td><td>0</td><td>75</td><td>0</td><td>75</td><td></td><td>Not estimable</td><td>2013</td></tr> <tr><td>Demirel 2013</td><td>20</td><td>135</td><td>21</td><td>136</td><td>5.8%</td><td>0.96</td><td>[0.55, 1.69] 2013</td></tr> <tr><td>Al-Hosni 2012</td><td>13</td><td>50</td><td>16</td><td>51</td><td>5.2%</td><td>0.83</td><td>[0.45, 1.54] 2012</td></tr> <tr><td>Rojas 2012</td><td>28</td><td>176</td><td>33</td><td>184</td><td>7.0%</td><td>0.89</td><td>[0.56, 1.40] 2012</td></tr> <tr><td>Braga 2011</td><td>40</td><td>119</td><td>42</td><td>112</td><td>8.6%</td><td>0.90</td><td>[0.63, 1.27] 2011</td></tr> <tr><td>Sari 2011</td><td>0</td><td>110</td><td>0</td><td>111</td><td></td><td>Not estimable</td><td>2011</td></tr> <tr><td>Mihatsch 2010</td><td>28</td><td>91</td><td>29</td><td>89</td><td>7.4%</td><td>0.94</td><td>[0.61, 1.45] 2010</td></tr> <tr><td>Samanta 2009</td><td>13</td><td>91</td><td>28</td><td>95</td><td>5.5%</td><td>0.48</td><td>[0.27, 0.88] 2009</td></tr> <tr><td>Rouge 2009</td><td>13</td><td>45</td><td>15</td><td>49</td><td>5.2%</td><td>0.94</td><td>[0.51, 1.76] 2009</td></tr> <tr><td>Lin 2008</td><td>40</td><td>217</td><td>24</td><td>217</td><td>6.9%</td><td>1.67</td><td>[1.04, 2.67] 2008</td></tr> <tr><td>Manzoni 2008</td><td>7</td><td>151</td><td>29</td><td>168</td><td>3.8%</td><td>0.27</td><td>[0.12, 0.60] 2008</td></tr> <tr><td>Manzoni 2006</td><td>19</td><td>39</td><td>22</td><td>41</td><td>7.4%</td><td>0.91</td><td>[0.59, 1.40] 2006</td></tr> <tr><td>Lin 2005</td><td>22</td><td>180</td><td>36</td><td>187</td><td>6.7%</td><td>0.63</td><td>[0.39, 1.04] 2005</td></tr> <tr><td>Bin-Nun 2005</td><td>31</td><td>72</td><td>24</td><td>73</td><td>7.5%</td><td>1.31</td><td>[0.86, 2.00] 2005</td></tr> <tr><td>Dani 2002</td><td>14</td><td>295</td><td>12</td><td>290</td><td>4.1%</td><td>1.15</td><td>[0.54, 2.44] 2002</td></tr> <tr><td>Kitajima 1997</td><td>0</td><td>46</td><td>1</td><td>45</td><td>0.3%</td><td>0.33</td><td>[0.01, 7.80] 1997</td></tr> <tr><td><b>Total (95% CI)</b></td><td></td><td><b>3113</b></td><td></td><td><b>3123</b></td><td><b>100.0%</b></td><td><b>0.88</b></td><td><b>[0.73, 1.07]</b></td></tr> <tr><td>Total events</td><td></td><td>349</td><td></td><td>398</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td colspan="8">Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.08; Chi<sup>2</sup> = 34.73, df = 18 (P = 0.01); I<sup>2</sup> = 48%</td></tr> <tr><td colspan="8">Test for overall effect: Z = 1.29 (P = 0.20)</td></tr> </tbody> </table>				Study or Subgroup	Probiotics		Placebo		Weight	Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	Year	Nandhini 2015	18	108	7	110	3.6%	2.62	[1.14, 6.02] 2015	Dilli 2015	16	200	23	200	5.4%	0.70	[0.38, 1.28] 2015	Patole 2014	0	77	0	76		Not estimable	2014	Totsu 2014	6	153	10	130	2.8%	0.51	[0.19, 1.36] 2014	Saengtawesin 2014	2	31	1	29	0.6%	1.87	[0.18, 19.55] 2014	Serce 2013	19	104	25	104	6.2%	0.76	[0.45, 1.29] 2013	Jacobs 2013	0	548	0	551		Not estimable	2013	Fernandez-Carrocer 2013	0	75	0	75		Not estimable	2013	Demirel 2013	20	135	21	136	5.8%	0.96	[0.55, 1.69] 2013	Al-Hosni 2012	13	50	16	51	5.2%	0.83	[0.45, 1.54] 2012	Rojas 2012	28	176	33	184	7.0%	0.89	[0.56, 1.40] 2012	Braga 2011	40	119	42	112	8.6%	0.90	[0.63, 1.27] 2011	Sari 2011	0	110	0	111		Not estimable	2011	Mihatsch 2010	28	91	29	89	7.4%	0.94	[0.61, 1.45] 2010	Samanta 2009	13	91	28	95	5.5%	0.48	[0.27, 0.88] 2009	Rouge 2009	13	45	15	49	5.2%	0.94	[0.51, 1.76] 2009	Lin 2008	40	217	24	217	6.9%	1.67	[1.04, 2.67] 2008	Manzoni 2008	7	151	29	168	3.8%	0.27	[0.12, 0.60] 2008	Manzoni 2006	19	39	22	41	7.4%	0.91	[0.59, 1.40] 2006	Lin 2005	22	180	36	187	6.7%	0.63	[0.39, 1.04] 2005	Bin-Nun 2005	31	72	24	73	7.5%	1.31	[0.86, 2.00] 2005	Dani 2002	14	295	12	290	4.1%	1.15	[0.54, 2.44] 2002	Kitajima 1997	0	46	1	45	0.3%	0.33	[0.01, 7.80] 1997	<b>Total (95% CI)</b>		<b>3113</b>		<b>3123</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.88</b>	<b>[0.73, 1.07]</b>	Total events		349		398				Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.08; Chi <sup>2</sup> = 34.73, df = 18 (P = 0.01); I <sup>2</sup> = 48%								Test for overall effect: Z = 1.29 (P = 0.20)							
Study or Subgroup	Probiotics		Placebo			Weight	Risk Ratio																																																																																																																																																																																																																																			
	Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI		Year																																																																																																																																																																																																																																			
Nandhini 2015	18	108	7	110	3.6%	2.62	[1.14, 6.02] 2015																																																																																																																																																																																																																																			
Dilli 2015	16	200	23	200	5.4%	0.70	[0.38, 1.28] 2015																																																																																																																																																																																																																																			
Patole 2014	0	77	0	76		Not estimable	2014																																																																																																																																																																																																																																			
Totsu 2014	6	153	10	130	2.8%	0.51	[0.19, 1.36] 2014																																																																																																																																																																																																																																			
Saengtawesin 2014	2	31	1	29	0.6%	1.87	[0.18, 19.55] 2014																																																																																																																																																																																																																																			
Serce 2013	19	104	25	104	6.2%	0.76	[0.45, 1.29] 2013																																																																																																																																																																																																																																			
Jacobs 2013	0	548	0	551		Not estimable	2013																																																																																																																																																																																																																																			
Fernandez-Carrocer 2013	0	75	0	75		Not estimable	2013																																																																																																																																																																																																																																			
Demirel 2013	20	135	21	136	5.8%	0.96	[0.55, 1.69] 2013																																																																																																																																																																																																																																			
Al-Hosni 2012	13	50	16	51	5.2%	0.83	[0.45, 1.54] 2012																																																																																																																																																																																																																																			
Rojas 2012	28	176	33	184	7.0%	0.89	[0.56, 1.40] 2012																																																																																																																																																																																																																																			
Braga 2011	40	119	42	112	8.6%	0.90	[0.63, 1.27] 2011																																																																																																																																																																																																																																			
Sari 2011	0	110	0	111		Not estimable	2011																																																																																																																																																																																																																																			
Mihatsch 2010	28	91	29	89	7.4%	0.94	[0.61, 1.45] 2010																																																																																																																																																																																																																																			
Samanta 2009	13	91	28	95	5.5%	0.48	[0.27, 0.88] 2009																																																																																																																																																																																																																																			
Rouge 2009	13	45	15	49	5.2%	0.94	[0.51, 1.76] 2009																																																																																																																																																																																																																																			
Lin 2008	40	217	24	217	6.9%	1.67	[1.04, 2.67] 2008																																																																																																																																																																																																																																			
Manzoni 2008	7	151	29	168	3.8%	0.27	[0.12, 0.60] 2008																																																																																																																																																																																																																																			
Manzoni 2006	19	39	22	41	7.4%	0.91	[0.59, 1.40] 2006																																																																																																																																																																																																																																			
Lin 2005	22	180	36	187	6.7%	0.63	[0.39, 1.04] 2005																																																																																																																																																																																																																																			
Bin-Nun 2005	31	72	24	73	7.5%	1.31	[0.86, 2.00] 2005																																																																																																																																																																																																																																			
Dani 2002	14	295	12	290	4.1%	1.15	[0.54, 2.44] 2002																																																																																																																																																																																																																																			
Kitajima 1997	0	46	1	45	0.3%	0.33	[0.01, 7.80] 1997																																																																																																																																																																																																																																			
<b>Total (95% CI)</b>		<b>3113</b>		<b>3123</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.88</b>	<b>[0.73, 1.07]</b>																																																																																																																																																																																																																																			
Total events		349		398																																																																																																																																																																																																																																						
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.08; Chi <sup>2</sup> = 34.73, df = 18 (P = 0.01); I <sup>2</sup> = 48%																																																																																																																																																																																																																																										
Test for overall effect: Z = 1.29 (P = 0.20)																																																																																																																																																																																																																																										
	コメント: 敗血症の原因の不確実さあり																																																																																																																																																																																																																																									
Funnel plot																																																																																																																																																																																																																																										
	コメント:																																																																																																																																																																																																																																									
その他の解析					コメント:																																																																																																																																																																																																																																					
メタリグレーション																																																																																																																																																																																																																																										
感度分析																																																																																																																																																																																																																																										

### CQ3 SR レポートのまとめ

極低出生体重児に発症した消化管機能障害において、プロバイオティクス投与は有効か？という CQ に対し、SCOPE の採用条件を策定して文献検索をおこなった結果、対象となった研究は SR8 編、RCT が 4 編、観察研究 4 編が基準を満たした。しかし、消化管機能障害の全般に関する評価（NEC、FIP、MRI）ではなく、最新の SR でも最新の論文をカバーしておらず、体重に規定されるデータ解析やプロバイオティクスの投与量・期間・種類の統一がされていないため、SR をやり直すことになった。患者・家族・医療者にとって最も重要な Outcome として、消化管機能障害（NEC、FIP、MRI）の予防（益）、生命予後の改善（益）、敗血症（プロバイオティクス関連）（害）の計 3 点をアウトカムに設定してシステマティックレビューを行った。なお、消化管機能障害の予防（益）は、その発症（害）として算出し、生命予後は死亡（害）として算出することで、代用の Outcome とした。

#### アウトカム 1. 消化管機能障害（NEC、FIP、MRI）の予防

今回対象とした RCT25 研究（SR8 編）、観察研究 4 編のすべてで NEC の発症としての Outcome が設定されていた。メタアナリシスではプロバイオティクス投与群で NEC の発症が低い傾向があった(0.44 [0.31-0.63]  $P < 0.000001$ )。primary outcome として設定していることもあり、比較的信頼できる結果であると判断した。エビデンスの質としては高いと判断した。結果、プロバイオティクス投与群では NEC においては予防効果があると判断した。

#### アウトカム 2. 生命予後の改善

今回対象とした RCT25 研究（SR8 編）、観察研究 4 編のすべてで 生命予後の改善としての Outcome が、死亡数として設定されていた。メタアナリシスではプロバイオティクス投与群で死亡率が低い傾向があった(0.71[0.61-0.82]  $P < 0.000001$ )。primary outcome として設定している場合と NEC の発症後の secondary outcome として設定されている場合があるが、比較的信頼できる結果であると判断した。エビデンスの質としては中程度と判断した。結果、プロバイオティクス投与群では生命予後の改善が見込まれると判断した。

#### アウトカム 3. 敗血症（プロバイオティクス関連）

今回対象とした RCT23 研究（SR8 編）、観察研究 3 編のすべてで敗血症の出現としての Outcome が設定されていた。しかし、文献によっては敗血症の原因がプロバイオティクス投与によるものかどうか不明であり、エビデンスの質としては低い印象であった。メタアナリシスではプロバイオティクス投与群で死亡率が低い傾向があった(0.88[0.76-1.03]  $P = 0.10$ )が、プロバイオティクス投与による害の報告もあった。

以上を踏まえてシステマティックレビューをまとめる。

消化管機能障害（NEC、FIP、MRI）の予防、生命予後の改善の各アウトカムにおいては、中程度の質のエビデンスが得られた。NEC の予防と死亡率も低下が関連している一方、害もあるため、児の状況に応じた適切なプロバイオティクスの使用を行うことが適切と思われた。

### CQ3 Future research question

今回のシステマティックレビューでは、消化管機能障害（NEC、FIP、MRI）のうち NEC の予防、生命予後の改善に関して、エビデンスを得た CQ に対する推奨を提案することができた。しかし、プロバイオティクス関連の敗血症に関しては、十分なエビデンスを得ることができなかった。プロバイオティクスの種類・投与方法を統一して、今後はこれらの点の評価を目的とした RCT 研究が行われ、エビデンスを得ることで、CQ に対するより適切な推奨を出すことができるのではないかと考えられた。



## CQ 4

### 推奨提示

CQ4	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にグリセリン浣腸は有効か？
推奨草案	極低出生体重児の消化管機能障害発症予防に対するグリセリン浣腸の有効性は不明である。
エビデンスの強さ	D（非常に弱い）

### 推奨作成の経過

#### 【CQ 設定の背景】

グリセリン浣腸は本邦では低出生体重児に広く日常的に行われている処置である。極低出生体重児の消化管機能障害（特に MRI）にも予防的に行われているが、使用基剤、使用量、使用方法、使用期間は施設によってさまざまである。今回、グリセリン浣腸の有効性の有無を消化管機能障害（NEC、FIP、MRI）の発症の予防、生命予後の改善、胎便排泄遅延の改善、頭蓋内出血の増加をアウトカムとして設定し解析を行った。

#### 【文献検索とスクリーニング】

2次スクリーニング解析後の6論文の解析を行ったが、対象となった研究はSR1件、RCTが3件、コホートが1件であり、SR一件は以下の3件のRCTを含んでいるため、RCTを中心としての検討となった。

#### 【観察研究の評価】

消化管機能（NEC、FIP、MRI）の発症の予防、生命予後の改善、胎便排泄遅延の改善、頭蓋内出血の増加についての検討では、介入方法（基剤、使用量、期間）など各種バイアスの存在、検討数が少ないこともあり、エビデンスの質は低かった。MAの結果からはCQの求めるものとは異なるが、消化管機能障害の発症に関してはNECのみが対象疾患であり、生命予後に関しては3つのRCTでは死亡率に明らかな差はないが、胎便排泄遅延の改善には寄与する可能性が示唆された。頭蓋内出血の発症も明らかな差は認めなかったが、検討を行っている研究論文は一つしか存在せず、さらなる検討が必要と思われる。

#### 【まとめ】

当研究班全体で総合的に検討を行った結果、CQ4におけるグリセリン浣腸の消化管機能障害（NEC、FIP、MRI）発症予防についての有効性は不明であった。

#### 参考文献：

- 1) Livingson MH, Shawyer AC, et al. Glycerin Enemas and Suppositories in Premature Infants: A Meta-analysis. PEDIATRICS 2015.135(6) 1093-106
- 2) Shinde S, Kabra NS, et al. Glycerin suppository for promoting feeding tolerance in

preterm very low birthweight neonates: a randomized controlled trial. Indian Pediatr. 2014 May 51(5) 367-70

3) Shim S, Kim HS, et al. Induction of early meconium evacuation promotes feeding tolerance in very low birth weight infants Neonatology. 2007 92(1) 67-72

4) Haiden N, Jilma B, et al. Small volume enemas do not accelerate meconium evacuation in very low birth weight infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007 Feb 44(2) 270-3

5) Khadr S, Ighanesebhor S, et al. Randomized controlled trial: impact of glycerin suppositories on time to full feeds in preterm infants. Neonatology. 2011 100(2) 169-76

#### CQ4 一般向けサマリー

今回世界中の過去の研究からグリセリン浣腸が消化管機能障害を予防するかどうかを調べましたが、グリセリン浣腸に関する報告が少ないこと、また、浣腸の使用法（薬剤、使用量、期間）などが違うため、メリットもデメリットも不明でした。

けれども、日本では、グリセリン浣腸は、極低出生体重児だけでなく腸の動きの悪い赤ちゃんに標準的に行っている治療なので、これからも児の症状、全身状態を考えて適切に使用してください。

CQ4 定性的システマティックレビュー

CQ	4	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に浣腸は有効か？
P	極低出生体重児(出生体重1.5kg以下、早産児)	
I	グリセリン浣腸(もしくは坐剤)	
G	グリセリン浣腸(もしくは坐剤)を行わなかった群	
臨床的文脈		極低出生体重児の消化管機能障害の予防に関する検討項目である

O1	極低出生体重児に対するグリセリン浣腸(もしくは坐剤)は、消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)の発症を予防する
非直接性のまとめ	採用論文はいずれもNECの発症のみをアウトカムとしており、临床上グリセリン浣腸を行う主な目的となるMRIの発症の予防については言及されていない
バイアスリスクのまとめ	盲検化がされていないstudyがあることなどよりバイアスリスクは中程度に存在する
非一貫性その他のまとめ	studyによりプロトコールが異なること、NECの判定基準が明確でないものもあることなどから、非一貫性は高い
コメント	アウトカムの設定が対象論文と異なるため、エビデンスの強度は低くせざるを得ないが、介入群でNECが多い傾向は認められた

O2	極低出生体重児に対するグリセリン浣腸(もしくは坐剤)は、生命予後を改善する
非直接性のまとめ	対象が論文により異なること、日本では使用不可能な坐剤のデータであることから、非直接性は中程度にある
バイアスリスクのまとめ	ランダム化について記載のない論文があったため、バイアスリスクがある可能性がある
非一貫性その他のまとめ	対象症例数が少なく、また死亡率も少ないため、正確な評価は困難である
コメント	少ない症例数ではあるが、グリセリン浣腸(もしくは坐剤)の使用の有無での生存率には差がない結果となっている

O3	極低出生体重児に対するグリセリン浣腸(もしくは坐剤)は、胎便排泄遅延の発生を改善する
非直接性のまとめ	唯一データが利用可能であったstudyでは、坐剤を使用しており、非直接性は相応にある
バイアスリスクのまとめ	対象となった論文で盲検化に関してバイアスリスクが存在する
非一貫性その他のまとめ	対象studyが一つのみであり、非一貫性、非確実性に関して評価は不可能である
コメント	対象studyが一つのみであり、エビデンスとしては弱いだが、グリセリン坐剤は胎便排泄遅延を改善することが示唆された

O4	極低出生体重児に対するグリセリン浣腸(もしくは坐剤)は、頭蓋内出血の発症を増加させる
非直接性のまとめ	唯一データが利用可能であったstudyでは、坐剤を使用しており、非直接性は相応にある
バイアスリスクのまとめ	対象となった論文で盲検化に関してバイアスリスクが存在する
非一貫性その他のまとめ	対象studyが一つのみであり、非一貫性、非確実性に関して評価は不可能である
コメント	対象studyが一つのみであり、エビデンスとしては弱いだが、グリセリン坐剤の害の一つである可能性のある頭蓋内出血を増加させないことが示唆された

CQ4 メタアナリシス(1)

CQ		CQ4:極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に浣腸は有効か？																																																																							
P	低出生体重児	I	グリセリン浣腸																																																																						
C	無治療	O	消化管機能障害(NEC/MRI/FIP)の予防																																																																						
研究デザイン	RCT	文献数	3	コード	Heiden 2007, Khadr 2011, Shinde 2014																																																																				
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																						
効果指標	リスク比	統合値	0.94 ( 0.87 - 1.02 ) P= 0.13																																																																						
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Glycerin enema</th> <th colspan="2">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Heiden 2007</td> <td>39</td> <td>42</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>68.5%</td> <td>0.95 [0.86, 1.05]</td> <td>2007</td> </tr> <tr> <td>Khadr 2011</td> <td>25</td> <td>29</td> <td>24</td> <td>25</td> <td>23.9%</td> <td>0.90 [0.76, 1.06]</td> <td>2011</td> </tr> <tr> <td>Shinde 2014</td> <td>19</td> <td>25</td> <td>20</td> <td>25</td> <td>7.6%</td> <td>0.95 [0.71, 1.28]</td> <td>2014</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>96</b></td> <td></td> <td><b>89</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>0.94 [0.87, 1.02]</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td colspan="2">83</td> <td colspan="2">82</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.37, df = 2 (P = 0.83); I<sup>2</sup> = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 1.51 (P = 0.13)</td> </tr> </tbody> </table>					Study or Subgroup	Glycerin enema		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Events	Total	Events	Total	Heiden 2007	39	42	38	39	68.5%	0.95 [0.86, 1.05]	2007	Khadr 2011	25	29	24	25	23.9%	0.90 [0.76, 1.06]	2011	Shinde 2014	19	25	20	25	7.6%	0.95 [0.71, 1.28]	2014	<b>Total (95% CI)</b>		<b>96</b>		<b>89</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.94 [0.87, 1.02]</b>		Total events	83		82					Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.37, df = 2 (P = 0.83); I <sup>2</sup> = 0%								Test for overall effect: Z = 1.51 (P = 0.13)							
	Study or Subgroup	Glycerin enema		Control			Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year																																																																
Events		Total	Events	Total																																																																					
Heiden 2007	39	42	38	39	68.5%	0.95 [0.86, 1.05]	2007																																																																		
Khadr 2011	25	29	24	25	23.9%	0.90 [0.76, 1.06]	2011																																																																		
Shinde 2014	19	25	20	25	7.6%	0.95 [0.71, 1.28]	2014																																																																		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>96</b>		<b>89</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.94 [0.87, 1.02]</b>																																																																			
Total events	83		82																																																																						
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.37, df = 2 (P = 0.83); I <sup>2</sup> = 0%																																																																									
Test for overall effect: Z = 1.51 (P = 0.13)																																																																									
<p>コメント: NECの発生のみを評価している</p>																																																																									
Funnel plot																																																																									
	<p>コメント: Publication biasはないと考えてよい</p>																																																																								
その他の解析	施行せず				コメント:																																																																				
メタリグレーション																																																																									
感度分析																																																																									