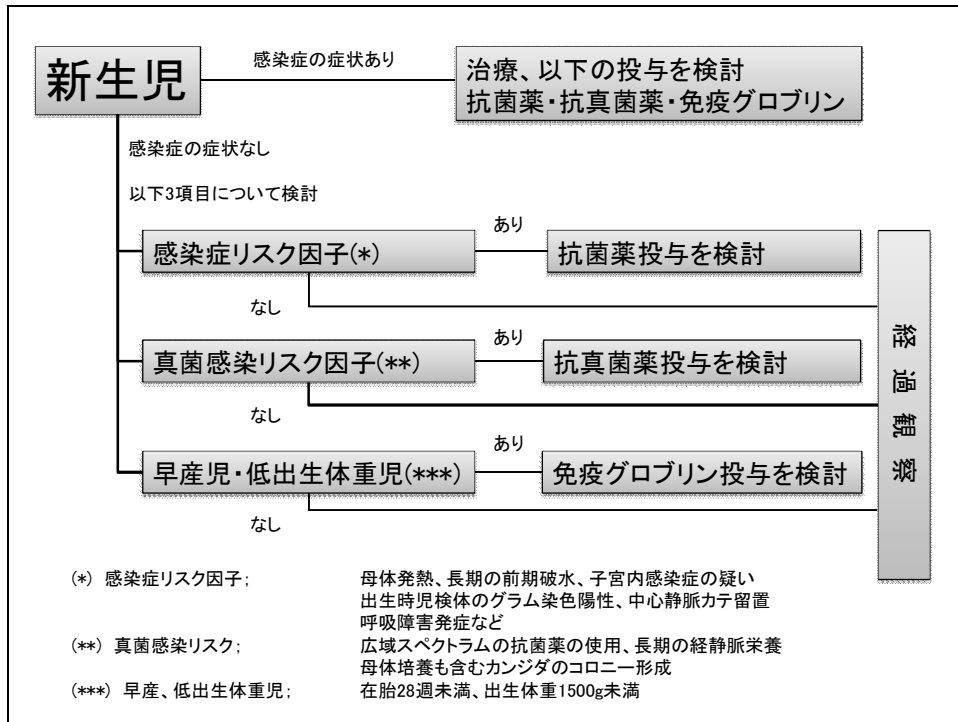


6. 新生児感染症の予防と治療

<早産児の感染症の診療フローチャート>



6.1) 抗菌薬の使用

Clinical Question.29

新生児への生後早期の予防的な抗菌薬投与は、短期予後（死亡率、感染症発症率など）、長期予後（1歳6ヶ月時の神経学的予後など）の改善に効果的か？より効果的な投与方法（抗菌薬の選択、投与期間）は何か？

推奨

[推奨 45]

新生児感染症予防を目的として、一律に出生時から予防的抗菌薬投与を行うことは推奨されない。

【推奨グレード B】

ただし、早産児で感染症や敗血症の高リスク群（母体発熱、長期の前期破水、子宮内感染の疑い、出生時児検体のグラム染色陽性、中心静脈カテーテル留置の児、呼吸障害発症の児など）の選別を行ったうえで、抗菌薬の予防的投与を検討することは奨められる。

【推奨グレード B】

[推奨 46]

投与する抗菌薬は、新生児期によくみられる感染症の特異的な特徴に加えて、母体情報、それぞれの施設における臨床材料からの分離菌の動向、薬剤感受性、出生時児検体のグラム染色結果などを参考に総合的に決定されるべきである。バンコマイシンを一律に投与することは推奨されない。

【推奨グレード C】

[推奨 47]

予防的抗菌薬投与を行う際には、投与前に血液培養を採取し、血液培養の結果に応じて、抗菌薬の変更もしくは中止の判断をして、48-72 時間までの短期間の投与とすることが望ましい。

【推奨グレード C】

背景

新生児の感染防御能は細胞性免疫および液性免疫ともに未発達であり、早産児ほど顕著である。NICUに入院する早産低出生体重児およびハイリスク新生児は呼吸循環機能や消化管機能などが十分に発達していないうえに、さまざまな障害が生じるので、生命を維持するために気管チューブ、中心静脈カテーテルや胃チューブなどを長期に使用しなければならない。このようにNICUは極めて感染が生じやすい環境であると考えられる。加えて、感染症が発症すると急激に進行し、重症化する可能性が極めて高い。このような状況において、抗菌薬は細菌感染症の児の治療にはかかせない薬剤ではあるが、適正に使用しなければ、耐性菌の発生、そして耐性菌による感染に関与する。

科学的根拠の詳細

1. 感染症の高危険群への予防投与の効果

Jardine らのシステマティック・レビュー⁽¹⁾では、中心静脈カテーテル留置した早産児あるいは低出生体重児に対する予防的抗菌薬投与について、3 編の研究を分析している。敗血症確診症例(血液培養陽性)、臨床的敗血症症例(臨床所見、検査所見による診断)は、有意に減少したが(リスク比 0.38, 95%信頼区間[0.18,0.82]、リスク比 0.40, 95%信頼区間[0.20,0.78])、死亡率は有意差を認めなかった(リスク比 0.68, 95%信頼区間[0.31,1.51])。

また、Lodhaらのシステマティック・レビュー⁽²⁾も、中心静脈カテーテルを留置(末梢経皮的中心静脈カテーテル含む)した早産児に対する予防的抗菌薬投与に関する検討で、3 編の研究を分析しているが、このうち 2 編は前述の Jardine らの研究⁽¹⁾で取り上げた研究と同じものである。この研究の特徴は、予防的に投与する抗菌薬として、バンコマイシンとアモキシリンとを分けて検討しているところで、バンコマイシンを使用した 2 編で、敗血症の発症率は有意に減少(リスク比 0.13, 95%信頼区間[0.04,0.46])したが、死亡率に関しては有意差を認めなかった。一方、アモキシリンを使用した 1 編では、敗血症の発症率、死亡率共に有意差なく、血液培養陽性率のみ有意な減少を認めた(リスク比 0.48, 95%信頼区間[0.24,0.95])。

2. 感染症の低危険群への予防投与の効果

Tagareらによるランダム化比較検討試験(RCT)⁽³⁾では、感染症の危険の少ない早産児(生後 12 時間以内の入院例で、破水 24 時間以上、母体発熱、胎児ジストレス、陽圧換気以上の蘇生、6 時間以上の呼吸窮迫持続、人工換気管理などを全て有さない児)を対象に予防投与(5 日間)の有効性を検討している。出生後 5 日間の抗菌薬投与を行った予防投与群(n=69)と非投与群(n=71)とで比較を行っている。死亡率と臨床的敗血症(症状と血算、CRP などの血液検査から判断)の発症率は両群間に有意な差を認めず、これは、出生体重 1500g 以下の児に限定しての検討でも同様であった。また、臨床的敗血症は 40 例で、そのうち、血液培養陽性例は 11 例で、有意に予防投与群に血液培養陽性例が多かった(1/18 例 vs 10/22 例、p=0.002)。壊死性腸炎(NEC)の発症率には、有意差を認めなかったが、やや予防投与群に多い傾向があった(9/69 例 vs 3/71 例、p=0.062)。

3. バンコマイシンの予防投与の効果

Craft らのシステマティック・レビュー⁽⁴⁾は、抗菌薬の中で特にバンコマイシンに注目して予防投与の有効性を検討したもので、5 編の研究を分析している。感染の危険性の高い早産児(出生体重 1500g 以下、あるいは、中心静脈カテーテル留置、あるいは、経静脈栄養施行中など)を対象に、バンコマイシンの予防的投与の有効性が、対照群(予防的投与なし)と比べて検討されている。

バンコマイシン投与群で、敗血症全体の発症率(リスク比 0.11, 95%信頼区間[0.05, 0.24])、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌(CNS)敗血症の発症率(リスク比 0.33, 95%信頼区間[0.19, 0.59])が有意に減少した。一方、死亡率(リスク比 0.79, 95%信頼区間[0.4, 1.58])や聴力障害(リスク比 0.33, 95%信頼区間[0.05, 2.07])に関しては両群間で有意差を認めなかった。

4. 予防投与に使用した抗菌薬の種類を検討

2 編のシステマティック・レビューにて検討されていた。

Mtitimila らの研究⁽⁵⁾は、早発型敗血症(生後 48 時間以内の発症)に対する治療についてのもので、2 編の RCT、127 例で検討している。単剤投与群と 2 剤併用群との比較であったが、生後 28 日以内の死亡率では両群間に有意差がなかった(リスク比 0.75, 95%信頼区間[0.19, 2.9])。

Gordon らの研究⁽⁶⁾は、遅発型敗血症(生後 48 時間以降の発症)に対する治療についてのもので、1 編のみ分析している。24 例に対するβラクタム単剤の群とβラクタム+アミノグリコシド 2 剤併用の群での比較であり、死亡率について有意差を認めなかった(リスク比 0.17, 95%信頼区間[0.01, 3.23])。

いずれの研究も対象は早産児に限ったものではなく、在胎週数や出生体重によるサブグループ解析は有用ではなかった。

5. 投与期間の検討

Auritia らの研究⁽⁷⁾は、1 施設の RCT であるが、感染症の危険因子を有する在胎 32 週以下の早産児を対象に、生後 3 日間の予防投与群と入院時 1 回のみ予防投与群とを比較しているが、早発型敗血症発症(リスク比 1.07, 95%信頼区間[0.57, 2.02])、遅発型敗血症発症(リスク比 0.66, 95%信頼区間[0.34, 1.28])、全感染症(リスク比 0.84, 95%信頼区間[0.58, 1.23])、感染症による死亡率(リスク比 0.94, 95%信頼区間[0.24, 3.06])のいずれも統計学的に有意な差を認めなかった。

Cotten らの研究⁽⁸⁾は、後方視的コホート研究ではあるが、超低出生体重児を対象としたもので、5693 例の大規模多施設研究で、初期抗菌薬予防投与期間と壊死性腸炎(NEC)発症との関連性をロジスティック回帰分析を用いて検討している。5 日以上予防的抗菌薬投与は、“NEC あるいは死亡”(調整オッズ比 1.50, 95%信頼区間[1.22, 1.83]、NNH 22)、NEC 単独(調整オッズ比 1.34, 95%信頼区間[1.04, 1.73]、NNH 54)、死亡(調整オッズ比 1.86, 95%信頼区間[1.45, 2.39]、NNH 21)の全てにおいて有意な増加を認めた。4 日以上予防的抗菌薬投与と同様に検討しても、5 日以上の場合よりオッズ比が小さくはなるが、同様の傾向を認めた。

科学的根拠のまとめ

抗菌薬の予防投与は、早産児あるいは低出生体重児で、特に中心静脈カテーテル留置の児において、感染症の発症率、血液培養陽性率の有意な低下を認めた。ただし、死亡率の改善を示すには至っておらず、長期的な神経学的予後の検討はなされていない。特に、中心静脈カテーテル留置の児で懸念される遅発型敗血症の代表的原因菌である CNS に有効性の高いバンコマイシンに絞った検討においても、死亡率の改善は認めていない。

抗菌薬の選択については、単剤投与と 2 剤投与とではどちらが有効性が高いかは明らかではない。また、特定の抗菌薬の有効性を示す質の高い科学的根拠は認めなかった。

抗菌薬の投与期間については、後方視的コホート研究ではあるが、多施設大規模研究で、ロジスティック回帰分析を用いて 4-5 日以上予防的抗菌薬投与と NEC 発症率、死亡率、“NEC あるいは死亡の率”とに有意な相関を認めている点は注目に値する。

科学的根拠から推奨へ

中心静脈カテーテル留置された早産児など、感染症の高リスク群において、抗菌薬の予防投与が、感染症や敗血症の発症率を改善することは示されているが、感染症による死亡率や長期的神経学的予後を改善する効果は認められておらず、一律の予防的抗菌薬投与は奨められない。特に、予防的抗生剤投与による耐性菌の出現に関する検討は乏しく、その意味からも、広く一律の予防的抗菌薬投与は奨められない。

一方で、感染症あるいは敗血症の減少効果は認められていることから、早産児で感染症や敗血症の高リスク群（母体の感染徴候、長期の前期破水、子宮内感染の疑い、出生時児検体のグラム染色陽性、中心静脈カテーテル留置、呼吸障害発症児など）の選別を行った上で、抗菌薬の予防的投与を検討することが奨められる。

抗菌薬の選択については、特定の抗菌薬や、抗菌薬の組み合わせを支持する質の高い科学的根拠がないため、新生児期によくみられる感染症の特異的な特徴に加えて、母体情報、それぞれの施設における臨床材料からの分離菌の動向、薬剤感受性、出生時の児検体のグラム染色結果などを参考に総合的に決定されるべきであると考えられる。また、安全性、耐性菌の出現についても留意する必要がある。バンコマイシンの一律の投与は推奨しない。

投与期間についても、大規模多施設コホート研究におけるロジスティック回帰分析から、4-5 日以上の初期抗菌薬投与と NEC 発症や死亡との関係が示唆されているため、予防投与は出来る限り短期間に留めるべきと考えられる。血液培養陰性を確認するまで 48-72 時間とするのが妥当な選択であると考え、治療前の血液培養の採取を推奨することとした。

参考文献

1. Jardine LA, Inglis GD, Davies MW. Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters. Cochrane

- Database of Syst Rev. 2008; (1): CD006179.
2. Lodha A, Furlan AD, Whyte H, Moore AM. Prophylactic antibiotics in the prevention of catheter-associated bloodstream bacterial infection in preterm neonates: a systematic review. *J Perinatol*. 2008; 28: 526–533.
 3. Tagare A, Kadam S, Vaidya U, Pandit A. Routine antibiotic use in preterm neonates: a randomised controlled trial. *J Hosp Infect*. 2010; 74: 332-336.
 4. Craft AP, Finer NN, Barrington KJ. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD001971.
 5. Mtitimila EI, Cooke RW. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (4): CD004495.
 6. Gordon A, Jeffery HE. Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3): CD004501.
 7. Auriti C, Ravà L, Di Ciommo V, Ronchetti MP, Orzalesi M. Short antibiotic prophylaxis for bacterial infections in a neonatal intensive care unit: a randomized controlled trial. *Journal of Hospital Infection*. 2005;59:292–298.
 8. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK Jr; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009; 123: 58-66.

6.2) 抗真菌薬の使用

Clinical Question.30

新生児への生後早期の予防的な抗真菌薬投与は、短期予後(死亡率、感染症発症率など)、長期予後(1歳6ヶ月時の神経学的予後など)の改善に効果的か？より効果的な投与方法(抗真菌薬の選択、投与量、投与経路)は何か？

推奨

[推奨 48]

深在性真菌感染予防のために、予防的抗真菌薬投与は一律には奨められない。

【推奨グレード A】

ただし真菌感染のリスク因子(広域スペクトラムの抗菌薬の使用、長期の経静脈栄養、母体培養も含むカンジダのコロニー形成例)を持つ児には使用を考慮しても良い。

【推奨グレード C】

[推奨 49]

予防的抗真菌薬投与期間は、経腸栄養が確立し輸液を中止するまで、もしくは生後4週間程度とすることが奨められる。

【推奨グレード C】

[推奨 50]

予防的抗真菌薬の選択において、より奨められる抗真菌薬の根拠はない。ただし予防的抗真菌薬投与が必要な場合、使用実績の多いフルコナゾール静脈内投与を奨める。

【推奨グレード C】

[推奨 51]

深在性真菌感染予防のために、予防的フルコナゾール投与を行う場合、1回投与量 3-6mg/kg、48時間毎(生後2週間以内は72時間毎も可)の投与を奨める。ただし、3mg/kgと6mg/kgの投与量に効果の違いは見出せない。

【推奨グレード C】

背景

深在性真菌感染症は、早産児において、死亡の原因ともなりうる重篤な疾患の一つであるが、特徴的な臨床症状に乏しく、また検査でも探知しづらいため、早期診断が困難なことが多い。そのため、深在性真菌感染症を減少させる目的で、予防的抗真菌薬投与がいくつかの施設において行われている。しかし、死亡率や長期予後は改善するのか、どの薬剤がより効果的か、より効果的な投与量や投与方法は何か、などの検討は十分になされていない。

科学的根拠の詳細

検索した研究に対する批判的吟味の結果、4編を採用して検討した。

1. 予防的抗真菌薬全身投与(フルコナゾール予防投与群) 対 プラセボもしくは投薬なし(コントロール群)

極出生体重児を対象としてシステマティック・レビュー⁽¹⁾および二重盲検ランダム化比較試験(RCT)⁽²⁾各々1編ずつで検討した。

Clerihewらの研究⁽¹⁾は、深在性真菌感染を減らすNNTは11、95%信頼区間[7,33]であった(リスク比0.48, 95%信頼区間[0.31, 0.73]、リスク差-0.09, 95%信頼区間[-0.14, -0.03])。しかし、死亡率は2群間で有意差を認めなかった。また、フルコナゾール予防投与群は副作用や有害事象を認めず、真菌の耐性化も認めなかった。

Manzoniらの研究⁽²⁾は、コロニー形成は有意に減少した(6mg/kg vs 3mg/kg vs コントロールで9.8% vs 7.7% vs 29.2%で、投与有無で比較すると $p < 0.001$)が、すでにコロニーが形成されている児での深在性真菌感染の発症は減少しなかった(6mg/kg vs 3mg/kg vs コントロールで2.7%(コントロール群との比較では $p = 0.005$) vs 3.8%(コントロール群との比較で $p = 0.02$) vs 3.2%)。

いずれの検討においても、フルコナゾール予防投与は深在性真菌感染を有意に減少させた。

長期予後に関しては、Clerihewらの研究⁽¹⁾では改善を認めず、Manzoniらの研究⁽²⁾では検討されていなかった。

2. 予防的非吸収性抗真菌薬経口投与(ナイスタチンもしくはミコナゾール) 対 プラセボもしくは投薬なし

極低出生体重児と在胎32週未満の児を対象としたAustinらのシステマティック・レビュー⁽³⁾では、予防投与群では真菌感染は、リスク比0.19, 95%信頼区間[0.14, 0.27]、リスク差-0.19, 95%信頼区間[-0.22, -0.16]、NNT=5)で、超低出生体重児のみを対象としたサブグループ解析では、リスク比0.12, 95%信頼区間[0.06, 0.26]と有意に減少していたが、死亡率は有意に減少しなかった(リスク比0.88, 95%信頼区間[0.72, 1.06]、リスク差-0.02, 9%信頼区間[-0.06, 0.01])。

ミコナゾール単独の研究が1編のみ採用されており、ミコナゾール単独では、リスク比1.32、95%信頼区間[0.46, 3.75]であった。

注意しなくてはいけないのは、本検討は異質性の高いものであったことである。副作用、有害事象、真菌の耐性化の検討はなされていなかった。長期予後に関しても検討されていなかった。

3. 予防的非吸収性抗真菌薬の経口もしくは局所投与 対 予防的吸収性抗真菌薬の経口投与

ナイスタチン(非吸収性抗真菌薬)群とフルコナゾール(吸収性抗真菌薬)群との比較をおこなっ

たシステマティック・レビューが 2 編^{(1),(3)}と、RCT⁽⁴⁾が 1 編あった。

Clerihew ら、Austin ら⁽¹⁾⁽³⁾はともに同じ研究を対象としていた。深在性真菌感染および死亡率に有意な差は認められなかった。

Violaris らの研究⁽⁴⁾では、有意差をもってナイスタチン群の死亡率が高く(0/38 例 vs 6/42 例:p =0.03)、途中で試験中止となっていた。死因は、敗血症(2 例)、壊死性腸炎もしくは消化管穿孔(4 例)で、いずれも深在性真菌感染と関係がなかった。その他副作用、有害事象は認めなかった。真菌の耐性化、長期予後に関しては検討されていなかった。

4.異なる予防的抗真菌薬の、全身投与での比較

検討された研究はなかった。ただし、治療目的が異なる抗真菌薬の全身投与での比較を行った Clerihew ら⁽⁵⁾のシステマティック・レビューによると、1 編、21 例を対象としており、アンホテリシン B とフルコナゾールの治療的全身投与した場合の死亡率の比較がなされていた。両者では死亡率に有意差はなかった(リスク比 0.68, 95%信頼区間[0.20, 2.33], リスク差-0.13, 95%信頼区間[-0.53, 0.27])。

5.抗真菌薬の予防投与についての異なる投与量や投与方法での検討

Clerihew らのシステマティック・レビュー⁽¹⁾にて検討されていた。2 編を対象とし、それぞれ投与量、方法の組み合わせが異なり、メタ解析はされていなかった。検討されていた各々の研究は、1 編は【フルコナゾール 3mg/kg を最初の 2 週間は 3 日毎、次の 2 週間は 2 日毎、最後の 2 週間は毎日投与】と【フルコナゾール 3mg/kg を週 2 回、6 週間投与】を比較しており、もう 1 編は【フルコナゾール 3mg/kg を 48 時間毎、日齢 30 まで投与、ただし極低出生体重児は日齢 45 まで】と【フルコナゾール 6mg/kg を 48 時間毎、日齢 30 まで投与、ただし極低出生体重児は日齢 45 まで】を比較しており、いずれの研究も深在性真菌感染・退院前死亡・耐性真菌の出現に有意差はなく、有害事象も認められず、長期予後の検討はされていなかった。

Manzoni の研究⁽²⁾において、フルコナゾールの 6mg/kg 投与と 3mg/kg 投与が比較されており、統計学的検討はなされていないが、深在性真菌感染の頻度や死亡率に差を認めなかった。

6.投与期間についての検討

投与期間に関して検討された研究は見出せなかった。

ここでは、今回検討に採用した文献における投与期間と投与間隔をまとめた。

研究	投与期間および投与間隔
Manzoni2007 ⁽¹⁾	最初の 2 週間は 3 日ごとに、その後 1 日おきに、日齢 30(1000g 未満の時は日齢 45)まで投与。ただし、退院、もしくは真菌感染(疑いも含む)のため抗真菌剤の全身投与を開始した場合はその時点まで。
Clerihew2007 ⁽²⁾	
Cabrera2002	不明
Kaufman2001	生後 6 週間もしくは点滴が抜けるまで、最初の 2 週間は 3 日毎、次の 2 週間は 2 日毎、最後の 2 週間は毎日投与
Kaufman2005	生後 6 週間もしくは点滴が抜けるまで regimen A(フルコナゾール 3mg/kg を最初の 2 週間は 3 日毎、次の 2 週間は 2 日毎、最後の 2 週間は毎日投与)、regimen B(フルコナゾール 3mg/kg を週 2 回)
Kicklighter2001	生後 30 日(1000g 未満は 45 日)まで、2 日毎投与
Manzoni2007a,b	生後 30 日(1000g 未満は 45 日)まで、2 日毎投与
Parikh2007	4 週間まで。最初の 1 週間は 3 日毎、その後 4 週間まで毎日投与
Violaris1998	生後 5 日から経腸栄養が確立するまでもしくは深在性真菌感染と診断されるまで
Austin2009 ⁽³⁾	
Ozturk2006	不明
Sims1988	生後 1 週間までに開始し、抜管まで
Violaris1998	生後 5 日から経腸栄養が確立するまでもしくは深在性真菌感染と診断されるまで
Wainer1992	不明
Violaris2010 ⁽⁴⁾	生後 1 週間以内に開始し経腸栄養が確立するまで

科学的根拠のまとめ

予防的抗真菌薬(フルコナゾール、ナイスタチン、ミコナゾール)投与では、深在性真菌感染を減少させる効果について科学的根拠を認めた。しかし、コロニー形成から深在性真菌感染への進行、死亡率、長期的な神経学的予後を改善させる科学的根拠は見いだせなかった。

吸収性抗真菌薬(フルコナゾール)と非吸収性抗真菌薬(ナイスタチン)の深在性真菌感染を防ぐ効果に差はなかったが、ナイスタチン群に深在性真菌感染と関係のない死亡が有意に多い報告があった。

吸収性抗真菌薬を異なる投与量、投与方法で比較した検討では、少ない投与量でも効果が変わらない科学的根拠を示している。

投与期間は大部分の研究で、生後 4-6 週間もしくは輸液中止時(経腸栄養確立時)までであった。48-72 時間間隔での投与が多く、特に生後 2 週間までは 72 時間投与とするものが多かった。投与期間、投与間隔は、いずれも科学的根拠は不十分であった。

科学的根拠から推奨へ

予防的抗真菌薬投与は深在性真菌感染を減らすという科学的根拠が認められた。特に、フルコナゾール予防投与が深在性真菌感染を減らす NNT は 11 であり比較的高かった⁽¹⁾。しかし、死亡率の改善や長期予後の改善については科学的根拠が乏しい。そのため一律に投与するには科学的根拠が乏しいが、リスク因子を持つ児には使用を検討しても良いと考えた。

より効果的な予防的抗真菌薬であるが、それに対する科学的根拠は乏しい。フルコナゾール(吸収性抗真菌薬)経口投与とナイスタチン(非吸収性抗真菌薬)経口もしくは局所投与の比較はなされていたが、その効果に統計学的有意差はなかった。また予防目的での異なる抗真菌薬全身投与を比較した研究は見いだせなかったが、治療的投与を検討している Clerihew らのシステマティック・レビュー⁽⁵⁾においても、アンホテリシン B とフルコナゾールの全身投与の比較では、治療効果に有意差は認められないため、予防投与として奨められる抗真菌薬を言及するのは難しい。ただしフルコナゾール静脈内投与は多くの研究で検討されており、深在性真菌感染を減らし、重篤な有害事象もない。そのため抗真菌薬予防投与が必要な場合、フルコナゾール静脈内投与が推奨できると考えた。ナイスタチンに関しては真菌感染と関係のない死亡を増やす可能性があり推奨できない。ミコナゾールに関しては Austin ら⁽³⁾のシステマティック・レビューにおいて検討され、ナイスタチンの研究とのメタアナリシスでは有意差をもって深在性真菌感染を減らしていたが、ミコナゾール単独の研究では有意差をもって減らせていなかった。そのため推奨できない。アンホテリシン B に関しては予防的投与での検討はなく、治療的投与でもフルコナゾールと同等の効果であり⁽⁵⁾、フルコナゾールよりも奨められる質の高い科学的根拠はないと考えた。

投与量に関しては、フルコナゾールを使用する場合、6mg/kg と 3mg/kg の効果に差はなく、少ない量の投与を検討しても良いと考えた。

効果的な投与方法についての科学的根拠を見いだせなかったが、多くの文献において採用されていた投与期間と投与間隔をまとめて推奨とした。

参考文献

1. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4): CD003850.
2. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, Tridapalli E, Corona G, Giovannozzi C, Farina D, Arisio R, Merletti F, Maule M, Mosca F, Pedicino R, Stronati M, Mostert M, Gomirato G; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections; Italian Society of Neonatology. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2483-2495.
3. Austin N, Darlow BA, McGuire W. Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4): CD003478.
4. Violaris K, Carbone T, Bateman D, Olawepo O, Doraiswamy B, LaCorte M. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for prophylaxis of systemic fungal infection in very low birth weight infants. *Am J Perinatol.* 2010; 27: 73-78
5. Clerihew L, McGuire W. Systemic antifungal drugs for invasive fungal infection in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (1): CD003953.

6.3) 免疫グロブリンの使用

Clinical Question.31

新生児への予防的な免疫グロブリン投与は、短期予後(死亡率、入院日数など)、長期予後(1歳6か月時の神経学的予後など)の改善に効果的か？

推奨

[推奨 52]

敗血症と重症感染症の発症率低下を目的として、在胎 28 週未満の早産児または極低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与を検討する事は奨められる。 【推奨グレード B】

[推奨 53]

感染症が疑われる新生児に対する免疫グロブリン投与は奨められる。 【推奨グレード B】

背景

新生児の感染防御能は細胞性免疫および液性免疫ともに未発達であり、早産児ほど顕著である。満期産児では母体由来の IgG が存在するが、在胎 29 週未満の早産児では母体由来の IgG が非常に少ない。新生児集中治療室に入院する早産児、低出生体重児およびハイリスク新生児は呼吸循環機能や消化管機能などが十分に発達していないために、生命を維持するために気管チューブ、中心静脈カテーテル、胃チューブなどを長期に使用しなければならない。このようなデバイスを経由して感染症が発症すると急激に進行し、重症化する可能性が極めて高い。

科学的根拠の詳細

1. 予防投与の効果

Ohlsson ら⁽¹⁾は、在胎 37 週未満の早産児と出生体重 2500g 未満の低出生体重児に対する予防的免疫グロブリン投与に関する 20 編の研究を対象にシステマティック・レビューを行った。介入群で敗血症と重症感染症の罹患率が有意に低下した(敗血症:リスク比 0.85, 95%信頼区間 [0.74, 0.98], リスク差 -0.03, 95%信頼区間[-0.05, 0.00], NNT 33、重症感染症:リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.74, 0.98], リスク差 -0.04, 95%信頼区間[-0.06, -0.02], NNT 25, 95%信頼区間[17, 50])。しかし、主要評価項目であるこの 2 つのアウトカムに関しては、I² ≥ 50%と異質性が認められた。すべての原因による死亡率、感染による死亡率、壊死性腸炎(NEC)、気管支肺異形成(BPD)、脳室内出血(IVH)、入院期間に統計学的有意差はみられ

なかった。

なお、在胎週数や出生体重によるサブグループ解析は有用ではなく、投与量による違いは検討されていなかった。

2. 感染症が疑われる新生児への効果

Ohlssonら⁽²⁾は、日齢 28 未満に感染症が疑われる新生児(早産児のみではない)に対しての免疫グロブリン投与に関する 10 編の研究を対象にシステマティック・レビューを行った。感染が疑われた新生児への免疫グロブリン投与は、プラセボと比較して有意に死亡率を減少させ(リスク比 0.58, 95%信頼区間[0.38, 0.89])、早産児の入院期間を短縮させた(平均差-3.77 日, 95%信頼区間[-6.6, -0.94])。また、後に感染が証明できた新生児への免疫グロブリン投与はプラセボと比較して有意に死亡率を減少させが、(リスク比 0.55, 95%信頼区間[0.31, 0.98])、早産児では入院期間を短縮させなかった(加重平均差 1.39 日, 95%信頼区間[-12.18, 14.96])。長期予後の検討として、2 歳時の精神運動発達遅延(リスク比 1.22, 95%信頼区間[0.12, 11.95])と 3rd centile 未満の身体発育(体重、身長、頭囲)(リスク比 0.92, 95%信頼区間[0.18, 4.65])に差を認めなかった。2 歳までの感染回数に関しても差がなかった(リスク比 0.41, 95%信頼区間[0.08, 2.07])。

なお、在胎週数や出生体重によるサブグループ解析は有用ではなく、投与量による違いは検討されていなかった。

科学的根拠のまとめ

早産児かつ/または低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与は、敗血症と重症感染症の発症率低下に効果を認めたが、いずれも異質性のある検討であるため、注意を要する。しかし、死亡率や感染に起因する合併症(NEC、BPD、IVH)の発症率低下には効果がなかった。日齢 28 未満に感染症が疑われる新生児に対する免疫グロブリン投与は、死亡率を有意に減少させ、早産児では入院期間を短縮させた。

また、後に感染が証明できた新生児への免疫グロブリン投与でも有意に死亡率を減少させた。しかし、後に感染が証明できた早産児の入院期間や 2 歳時の精神運動発達遅延の頻度・身体発育不良の有無・2 歳までの感染回数には差を認めなかった。

科学的根拠から推奨へ

免疫グロブリン予防投与による敗血症と重症感染症の発症率の改善に関する科学的根拠は

示されたが異質性の高い検討であり、死亡率の改善や感染に起因する合併症の発症低下に関する科学的根拠は示されなかった。clinical question に述べられている短期予後、長期予後には強く言及していない。よって、早産児または低出生体重児に対する免疫グロブリンの予防投与を強く推奨する科学的根拠は乏しい。しかし、感染症の高リスクと考えられる群において、予防投与を検討する事は推奨されると考え、より週数の若い、出生体重の小さい児を対象と考えた。推奨グレードは「B」とした。

感染症が疑われる新生児に対する免疫グロブリン投与は、死亡率を有意に減少させ、早産児では入院期間を短縮させる効果を認めた。また、後に感染が証明できた新生児への免疫グロブリン投与は有意に死亡率を減少させ、正期産児の入院期間を短縮させる効果を認めたが、早産児の入院期間短縮の効果は認めなかった。後に感染が証明できた新生児への免疫グロブリン投与に関する長期予後では、2歳時の精神運動発達遅延、2歳時の3rd centile未満の成長(体重、身長、頭囲)、2歳までの感染回数の増加のいずれに関しても効果を認めなかった。死亡率や入院期間のような短期予後に関しては科学的根拠が示されており、感染症が疑われる新生児への免疫グロブリン投与は推奨される。短期予後の改善は得られたが、長期予後の改善までには至らず、推奨はグレードBとした。

参考文献

1. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth-weight-infants. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (5): CD000361.
2. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (3): CD001239.