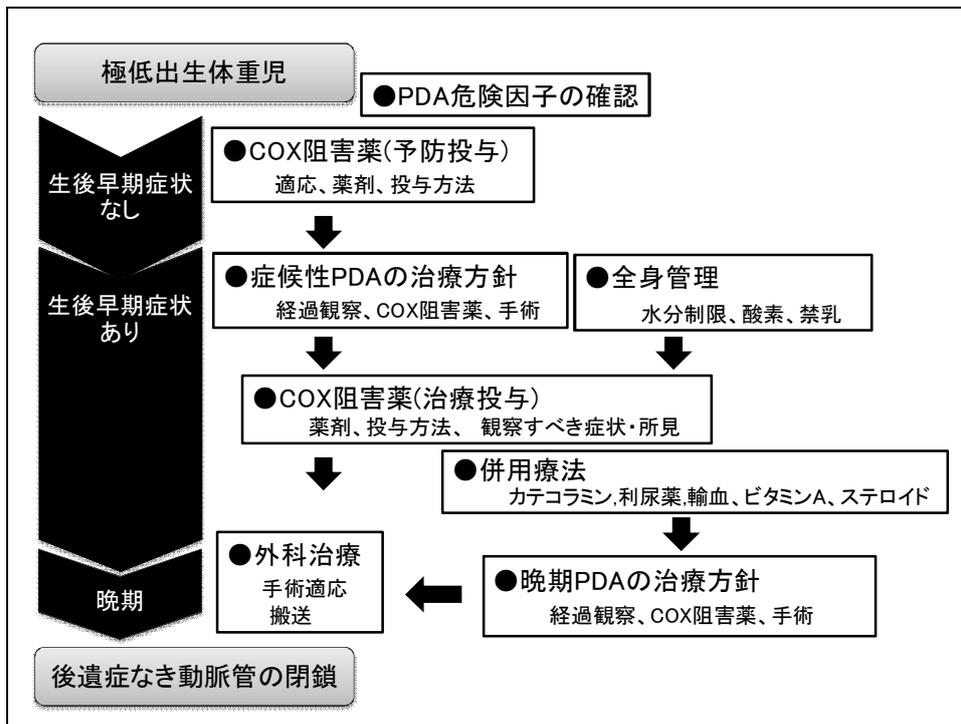


4.未熟児動脈管開存症と脳室内出血の予防

<未熟児動脈管開存症の診療フローチャート>



4.1) 未熟児動脈管開存症の予防的インドメタシン投与

4.1.1) インドメタシンの予防投与と選択的投与の比較

Clinical Question. 16

生後早期の予防的なインドメタシンの投与は、選択的投与に比べて効果的か？

推奨

[推奨 26]

未熟児動脈管開存症を予防するために、より未熟性が強い児に生後早期にインドメタシンを投与することは奨められる。ただし、動脈管閉鎖術の施行能力、在胎週数・出生体重毎の症候性動脈管開存症や脳室内出血の発症率などを、各施設で評価した上で、投与適応を検討することが大切である。

【推奨グレード A】

背景

未熟児動脈管開存症は、症候化すると様々な合併症を引き起こし、死亡の原因ともなりうる。シクロオキシゲナーゼ阻害薬であるインドメタシンは、プロスタグランジンの合成を抑制し、動脈管の閉鎖を促すと考えられている。一方でシクロオキシゲナーゼ阻害薬には、腎機能障害、壊死性腸炎、消化管出血などの副作用の報告があり、脳虚血障害の可能性も危惧されている。

インドメタシンの予防投与については多くの臨床試験が報告されており、本邦でも Neonatal Research Network (NRN Japan)により、神経発達予後まで追跡した研究が行われている。未熟児動脈管開存症の症候化や、重症脳室内出血に対する予防効果が示されているが、神経発達予後については不明な点も多い。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味を加えた結果、2編⁽¹⁾⁽²⁾とNRN Japanの研究2編⁽³⁾⁽⁴⁾を検討対象とした。Fowlieらのシステマティック・レビュー⁽¹⁾では早産児に対する予防的インドメタシン静脈内投与について19編の研究で、この研究以降に極低出生体重児の脳室内出血 (IVH) に対するインドメタシン予防投与について検討したKumarらのランダム化比較試験⁽²⁾が新たに報告されていることを確認した。さらに根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドラインでは、超低出生体重児におけるインドメタシンのIVH予防効果を評価したNRN Japanの研究⁽³⁾⁽⁴⁾と、これらのインドメタシン21編とイブプロフェン5編⁽⁵⁾⁽⁶⁾を対象として、新たにメタ分析を行った。

インドメタシンの短期的効果として、症候性未熟児動脈管開存症(症候性 PDA) (リスク比 0.44, 95%信頼区間[0.39, 0.50])、動脈管閉鎖術(リスク比 0.56, 95%信頼区間[0.42, 0.75])、肺出血(リスク比 0.76, 95%信頼区間[0.61, 0.95])、IVH (All Grade)(リスク比 0.90, 95%信頼区間[0.82, 0.98])、重症 IVH (GradeIII, IV)(リスク比 0.64, 95%信頼区間[0.52, 0.78])などで有意な減少を認めた。合併症や副作用としては、尿量減少(リスク比 1.51, 95%信頼区間[1.2, 1.8])を認めたのみで、慢性肺疾患(CLD)(リスク比 1.11, 95%信頼区間[0.95, 1.29])、壊死性腸炎 (NEC)(リスク比 1.08, 95%信頼区間[0.83, 1.42])、出血傾向(リスク比 0.74, 95%信頼区間[0.40, 1.38])などの発症率に差はなかった。

インドメタシンの長期的効果として、死亡(リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.81, 1.12])や、死亡あるいは脳性麻痺(リスク比 0.99, 95%信頼区間[0.86, 1.44])の減少は認めなかった。ただし、NRN Japan の研究⁽⁴⁾では、出生体重 400-599 g のサブグループにおいて、3-5 歳時の“脳性麻痺あるいは死亡” がインドメタシン投与群で減少しており、在胎 22-23 週のサブグループでも同様の傾向がみられた。精神発達予後に関しては、3 歳未満の児では Bayley Scales of Infant Development を用いた 2 編があり、メタ分析の結果、予後の改善を認めていない。3 歳以降の精神発達遅滞を扱った研究は、Vohr らの 1 編⁽⁷⁾のみであった。対象児は 431 人で、フォローアップ率も 85% 以上の、質の高い大規模ランダム化比較試験である。3 歳での Binet-Intelligent Scale(インドメタシン群 89.6 ± 18.92 、プラセボ群 85.0 ± 20.79 、 $p = 0.074$)、4 歳半での WPPSI-R(Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised) (full scale < 70) (リスク比 0.55, 95%信頼区間[0.28, 1.11])、PPVT-R(Peabody Picture Vocabulary Test-Revised) (full scale < 70) (リスク比 0.48, 95%信頼区間[0.27, 0.86])、8 歳での WISCIII(Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd edition) (full scale < 70) (リスク比 1.16, 95%信頼区間[0.63, 2.14])など詳細な検討がなされており、一部の指標で改善傾向を認めている。

その他のアウトカムとして、視力障害(リスク比 1.26, 95%信頼区間[0.50, 3.18])や、難聴(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.45, 2.33])に関しては、インドメタシン群とプラセボ群の間で差を認めなかった。

科学的根拠のまとめ

インドメタシンの予防投与は、短期的には、症候性未熟児 PDA 予防と動脈管閉鎖術の減少、重症 IVH や肺出血の発症予防に効果的である。副作用としては、尿量減少を認めるのみで、CLD、NEC、出血傾向などの発症率には有意な差を認めていない。その一方で、長期的には、死亡率や神経発達予後の改善を示すには至っていない。個々の研究レベルでは、NRN Japan による研究⁽⁴⁾が、在胎 24 週未満または出生体重 600g 未満のより出生体重が軽いサブグループにおけ

る脳性麻痺または死亡の減少を示している。また、Vohr らの研究⁷⁾では、長期的精神発達予後についての評価指標の一部で、改善傾向がみられている。

科学的根拠から推奨へ

インドメタシン予防投与の短期的効果として、症候性 PDA、動脈管閉鎖術、重症 IVH、肺出血の予防効果が示されており、これらの改善を目的として、インドメタシンを一律に投与することは奨められる。特に、動脈管閉鎖術を行えない施設や、重症 IVH の発症が多い施設における有効性は高いと考えられる。ただし、メタ分析において、IVH など短期的な予後の改善が示されているにもかかわらず、長期的発達予後の改善が認められていない点には留意する必要がある。これは、症例によっては不必要なインドメタシンの投与により、予後が悪化している可能性が、懸念されるためである。よって、一律のインドメタシン予防投与の是非も含めて、投与対象については、更なる検討が必要である。

根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドラインでは、具体的な投与対象基準にまで推奨を示すに至らなかった。しかしながら、一例として NRN Japan の研究結果を引用すると、在胎 27 週未満または出生体重 800g 未満の群で、重症 IVH が有意に減少しており、在胎 24 週未満または出生体重 600g 未満の群では、脳性麻痺または死亡した症例が有意に減少していた⁽⁴⁾。症例数の限られたサブグループ解析からではあるが、より未熟な児を対象にインドメタシンを予防投与することは、妥当な選択であると考えられる。

参考文献

1. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD000174.
2. Kumar Nair PA, Pai MG, Gazal HA, Da Costa DE, Al Khusaiby SM. Indomethacin prophylaxis for intraventricular hemorrhage in very low birth weight babies. *Indian Pediatr.* 2004 Jun; 41(6):551-8.
3. 平野慎也, 藤村正哲, 楠田聡, 青谷裕文. 超低出生体重児の脳室内出血および PDA の発症予防: ランダム化比較試験. *日本小児臨床薬理学会雑誌.* 2007; 20(1):98-102.
4. Hirano S, Fujimura M, Kusuda S, Aotani H; Neonatal Research Network Japan. Prevalence of cerebral palsy at 3-5 years of age who participated in an RCT for the prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in Japanese extremely low birthweight infants. Presented at: PAS 2008. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; 2008 May 3-6; Honolulu, HI.

5. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25; (1):CD004213.
6. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Poggi C, Guerrini P, Martano C, Rubaltelli FF; IntraVentricular Ibuprofen Study Group. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study. *Pediatrics*. 2005 Jun; 115(6):1529-35.
7. Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, Ment LR. School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics*. 2003 Apr; 111(4 Pt 1):e340-6.

4.1.2) 予防的なインドメタシンの投与方法

Clinical Question. 17

生後早期の予防的なインドメタシンの投与方法(投与量、投与方法、投与間隔)は何か？

推奨

[推奨 27]

未熟児動脈管開存症予防のために、インドメタシンで予防投与を行う場合、生後 6 時間以内に 0.1 mg/kg/dose を、6 時間の持続静注により投与することが奨められる。動脈管の閉鎖が得られない場合、24 時間毎に 3 回までの投与を考慮する。 【推奨グレード C】

背景

未熟児動脈管開存症に対してインドメタシンの予防的投与が行われ、脳室内出血の予防や重症化を防ぐ効果が検討されている。しかし、どのような投与方法がより効果的で、安全なのかは検討が十分とはいえない。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味を加えた結果、CQ に合致した質の高い臨床研究は見いだせなかった。今回検討した研究の中では、インドメタシン投与は生後 24 時間以内に 0.1-0.2 mg/kg/dose で、急速静注-20 分以上かけての静脈内投与を 12-24 時間毎に、計 3 回投与とした研究が多数であった。NRN Japan の研究⁽¹⁾⁽²⁾では、0.1 mg/kg/dose を 24 時間毎に 3 回、6 時間の持続静注で投与されていた。投与方法では、NRN Japan の研究において、持続静注による方法は副作用の乏尿を有意に増やさなかった。

科学的根拠のまとめ

より効果的な投与方法について検討された研究はなく、質の高い科学的根拠は見出せなかった。

科学的根拠から推奨へ

より効果的な投与方法については質の高い科学的根拠は見出せなかった。しかし、インドメタシンによる各ランダム化比較試験では、投与量、投与間隔、投与回数に大きな差はなかった。NRN Japan の研究では、投与時間が 6 時間と、より長時間に設定してあるが、投与量、間隔、回数は、他のランダム化比較試験と同様であった。生後早期は利尿が確立しておらず、乏尿の副作用を増

やさないために持続静注は考慮してもよいと考えられることや、日本においては、他に科学的根拠のある質の高い研究はないことより、NRN Japan の研究の投与方法を現状での推奨とする。

参考文献

1. 平野慎也, 藤村正哲, 楠田聡, 青谷裕文. 超低出生体重児の脳室内出血およびPDAの発症予防: ランダム化比較試験. 日本小児臨床薬理学会雑誌. 2007; 20(1): 98-102.
2. Hirano S, Fujimura M, Kusuda S, Aotani H; Neonatal Research Network Japan. Prevalence of cerebral palsy at 3-5 years of age who participated in an RCT for the prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in Japanese extremely low birthweight infants. Presented at: PAS 2008. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; 2008 May 3-6; Honolulu, HI.

4.1.3) インドメタシンの予防的投与におけるモニタリング

Clinical Question. 18

未熟児動脈管開存症において、予防的インドメタシン投与時に観察すべき臨床症状、血液検査異常は何か？

推奨

[推奨 28]

未熟児動脈管開存症に対する予防的インドメタシン投与時には、投与回数を問わず少なくとも尿量と血清クレアチニン値はモニタリングすべきである。 【推奨グレード A】

背景

未熟児動脈管開存症による脳室内出血予防目的にシクロオキシゲナーゼ阻害薬であるインドメタシンが投与されている。しかしシクロオキシゲナーゼ阻害薬には腎機能障害や出血傾向、敗血症などの副作用があるため予防的インドメタシン投与時に観察すべき臨床症状、検査異常は何であるかを検討した。

科学的根拠の詳細

<予防的インドメタシン投与とコントロールとの比較>

網羅的検索とそれに対する批判的吟味を加えた結果システマティック・レビュー2 編とランダム化比較試験 2 編を検討対象とした⁽¹⁾⁻⁽⁴⁾。インドメタシン投与群は尿量減少が出現する頻度が高かった(リスク比 1.90, 95%信頼区間[1.45, 2.47])⁽¹⁾。また血清クレアチニン高値を示す頻度に差は無いが(リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.47, 2.51])、血清クレアチニン値に臨床的意義の乏しい軽微な上昇を認める報告もあった⁽¹⁾。壊死性腸炎、腸穿孔、気胸、肺出血、血小板減少、敗血症には有意差を認めなかった。

科学的根拠のまとめ

未熟児動脈管開存症による脳室内出血予防に対するインドメタシン投与時には尿量減少、血清クレアチニン値の上昇がみられる。

科学的根拠から推奨へ

未熟児動脈管開存症による脳室内出血予防に対するインドメタシン投与時には尿量減少や臨床的な意義は乏しいが血清クレアチニン値の上昇がみられるためそれらのモニタリングは注意深くするべきである。

参考文献

1. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD000174.
2. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (2):CD003745.
3. Lai TH, Soong WJ, Hwang B. Indomethacin for the prevention of symptomatic patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1990 Jan-Feb; 31(1): 17-23.
4. Kumar Nair PA, Pai MG, Gazal HA, Da Costa DE, Al Khusaiby SM. Indomethacin prophylaxis for intraventricular hemorrhage in very low birth weight babies. *Indian Pediatr.* 2004 Jun; 41(6):551-8.

4.2) 未熟児動脈管開存症の治療的インドメタシン投与

4.2.1) 未熟児動脈管開存症の治療法の選択

Clinical Question. 19

症候性未熟児動脈管開存症において、手術、インドメタシン投与、経過観察(インドメタシン投与以外の内科的治療)の中で最も効果的な治療法は何か？

推奨

[推奨 29]

症候性未熟児動脈管開存症に対する初期治療として、インドメタシン投与は経過観察(インドメタシン投与以外の内科的治療)よりも奨められる。 【推奨グレード B】

背景

症候性未熟児動脈管開存症に対しての治療には、①経過観察(水分制限や利尿薬投与などの保存的管理)、②インドメタシンなどのシクロオキシゲナーゼ阻害薬投与による治療、③手術がある。インドメタシン投与のタイミングや手術を行う時期などに苦慮することも多く、いつ・どの治療法が選択されるかは施設間により異なる。これらの治療の中で症候性の未熟児動脈管開存症に対して最も効果的で望ましい治療方法は何であるかを検討した。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味を加えた結果、11 編を研究対象とした。

1.インドメタシン 対 経過観察

インドメタシンの投与と経過観察を比較した9編を検討対象とした⁽¹⁾⁻⁽⁹⁾。インドメタシン投与群は有意に動脈管閉鎖率が高く($p < 0.05$)⁽²⁾ ($p < 0.01$)^{(4),(6)-(9)}、手術の必要性を低下させた($p < 0.01$)⁽⁴⁾⁽⁸⁾。インドメタシン投与群と経過観察との間に生存率には有意差を認めなかった⁽⁵⁾(インドメタシン投与群 81.4% vs 経過観察群 78.5%, リスク比 1.01, 95%信頼区間[0.76, 1.33])⁽⁸⁾。精神運動発達には有意差を認めなかった⁽¹⁾⁽³⁾。

2.手術 対 経過観察

手術と経過観察とを比較した研究はランダム化比較試験 1 編⁽¹⁰⁾のみであり、人工換気期間は手術群で有意に短縮した($p < 0.05$)が、死亡率(リスク比 0.5, 95%信頼区間[0.06, 4.15])、

Chronic respirator lung の発症率(リスク比 0.5, 95%信頼区間[0.06, 4.15])に有意差を認めなかった。

3.手術 対 シクロオキシゲナーゼ(COX 阻害薬)

手術と COX 阻害薬を比較した研究はシステマティック・レビュー1 編⁽¹¹⁾のみであった。死亡率(リスク比 0.67, 95%信頼区間[0.34, 1.31])、慢性肺疾患(リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.83, 1.98])、壊死性腸炎(リスク比 0.95, 95%信頼区間[0.29, 3.15])、脳室内出血(リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.32, 2.18])の発症率に差を認めなかった。

手術群では COX 阻害薬投与群に比べて動脈管閉鎖率が有意に高かった(リスク比 0.04, 95%信頼区間 [0.01, 0.27])が、気胸と未熟児網膜症の発症率が有意に高かった(気胸:リスク比 2.68, 95%信頼区間[1.45, 4.93]、未熟児網膜症(リスク比 3.80, 95%信頼区間[1.12, 12.93])。)

科学的根拠のまとめ

インドメタシン投与は経過観察に比べ、有意に動脈管閉鎖率を上昇させ、手術の必要性を低下させた。一方で、死亡率や精神運動発達には有意差を認めなかった。

手術は経過観察に比べ死亡率、Chronic respirator lung 発症率に有意差を認めなかった。

手術は COX 阻害薬に比べて動脈管閉鎖率が有意に高かったが、死亡率および慢性肺疾患、壊死性腸炎、脳室内出血の発症率に差を認めなかった。気胸と未熟児網膜症の発症率は有意に高かった。

科学的根拠から推奨へ

生存率や長期予後を改善させるためにはどの治療法を選択すべきか、という質の高い科学的根拠は見出せなかった。インドメタシン投与は経過観察に比べて動脈管の閉鎖率が高く、手術が必要となる可能性を低下させる。また、死亡率や長期予後を悪化させる根拠も無い。まず試みられる標準的治療としてはインドメタシン投与が奨められる。

手術はもっとも確実に動脈管の閉鎖が期待できる治療法である。しかし、手術可能な施設が限定され、手術自体侵襲もあることから、現時点では初期治療として一律に手術を行うことは奨められない。

参考文献

1. Peckham GJ, Miettinen OS, Ellison RC, Kraybill EN, Gersony WM, Zierler S, Nadas AS. Clinical course to 1 year of age in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a multicenter randomized trial of indomethacin. *J Pediatr*. 1984 Aug;105(2):285-91.
2. Rudd P, Montanez P, Hallidie-Smith K, Silverman M. Indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: double blind trial. *Arch Dis Child*. 1983 Apr;58(4):267-70.
3. Yeh TF, Goldberg HR, Henek T, Thalji A, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus: causes of death and one-year follow-up. *Am J Dis Child*. 1982 Sep;136(9):803-7.
4. Mullett MD, Croghan TW, Myerberg DZ, Krall JM, Neal WA. Indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in prematures. *Clin Pediatr (Phila)*. 1982 Apr;21(4):217-20.
5. Merritt TA, Harris JP, Roghmann K, Wood B, Campanella V, Alexson C, Manning J, Shapiro DL. Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial. *J Pediatr*. 1981 Aug;99(2):281-6.
6. Yanagi RM, Wilson A, Newfeld EA, Aziz KU, Hunt CE. Indomethacin treatment for symptomatic patent ductus arteriosus: a double-blind control study. *Pediatrics*. 1981 May;67(5):647-52.
7. Neu J, Ariagno RL, Johnson JD, Pitlick PT, Cohen RS, Beets CL, Sunshine P. A double blind study of the effects of oral indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus who failed medical management. *Pediatr Pharmacol (New York)*. 1981;1(3):245-9.
8. Yeh TF, Luken JA, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus: a double-blind controlled study. *J Pediatr*. 1981 Jan;98(1):137-45.
9. Nestrud RM, Hill DE, Arrington RW, Beard AG, Dungan WT, Lau PY, Norton JB, Readinger RI. Indomethacin treatment in patent ductus arteriosus. A double-blind study utilizing indomethacin plasma levels. *Dev Pharmacol Ther*. 1980;1(2-3):125-36.
10. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr*. 1978 Oct;93(4):647-51.

11. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23; (1):CD003951.

4.2.2) 治療的インドメタシンの投与方法

Clinical Question.20

症候性未熟児動脈管開存症において、推奨されるインドメタシンの投与方法は何か？

推奨文

[推奨 30]

症候性未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与は、0.1-0.2 mg/kg/回を 12-24 時間毎に連続 3 回までの静脈内投与が奨められる。その際、急速静注は奨められない。

【推奨グレード B】

背景

本邦で未熟児動脈管開存症(未熟児 PDA)の治療薬として保険適応のあるシクロオキシゲナーゼ阻害薬(COX 阻害薬)はインドメタシンのみであるが、海外ではイブプロフェンも注目されている。本邦でのインドメタシンの投与量は 0.1 mg/kg または 0.2 mg/kg で投与時間は 1 時間未満、1 時間、6 時間または急速静脈内投与と様々であり施設間差異が大きいと言われている。どの投与方法かより効果的で安全なのか検討した。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、3 編のシステマティック・レビューと、4 編のランダム化比較試験を検討対象とした。Ohlsson らのシステマティック・レビュー⁽¹⁾では COX 阻害薬の投与方法はイブプロフェンは初回 10 mg/kg、その後 24 時間、48 時間後に 5 mg/kg 静注が多く、インドメタシンは 0.2 mg/kg を 12 時間毎に計 3 回静注が多かった。詳細を表 1. に示す。

【表 1】イブプロフェンとインドメタシンの投与方法の比較

	イブプロフェン			インドメタシン		
	量 (mg/kg)	間隔	経路	量 (mg/kg)	間隔	経路
Adaska (2005)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	24 時間	iv
Akisu (2001)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Aly (2007)	10/5/5	24 時間	po	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Chotigeat (2003)	記載なし	24 時間	po	不明	12 時間	iv
Gimeno (2005)	10/10/10	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Lago (2002)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Pezzati (1999)	10/5/5	24 時間	15 分 div	0.2/0.1/0.1	24 時間	15 分 div

Plavka (2001)	8/8/8	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	24 時間	iv
Su (2003)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Supapannachart (2002)	10/10/10	24 時間	po	0.2/0.2/0.2	12 時間	po or iv
Van Overmeire (1997)	10/5/5	24 時間	15 分 div	0.2/0.2/0.2	12 時間	15 分 div
Van Overmeire (2000)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Aranda (2005)	10/5/5	24 時間	不明	プラセボ	24 時間	不明
Mosca (1997)	10/5/5	24 時間	slow iv	0.2/0.1/0.1	24 時間	slow iv
Patel (1995)	10 or 5	不明	15 分 div	0.1	不明	15 分 div
Patel (2000)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2 0.2/0.25/0.25	12 時間	iv

未熟児 PDA の治療薬として科学的根拠のある COX 阻害薬はインドメタシンとイブプロフェンであるが、本邦で保険適応のある薬剤はインドメタシンのみである。

以下にインドメタシンの投与方法についての科学的根拠の詳細を示す。

1. 投与時期

症候性 PDA に対してインドメタシンの投与時期を比較した研究は 4 編⁽²⁾⁻⁽⁵⁾あった。しかし、早期投与群の結果はさまざまであり、合併症罹患頻度が増加するものや⁽⁴⁾⁻⁽⁵⁾、生後 6 ヶ月までの慢性肺疾患罹患率が低下するもの⁽³⁾であった。症候性 PDA の診断基準も研究によって異なり、心エコーが臨床で使用される以前の研究も含まれるため、治療適応の基準も精度・客観性に乏しく、本邦の現状にも合致しないため、科学的根拠は十分ではない。

2. 投与量

投与量を比較した質の高い研究は見いだせなかった。

3. 投与経路

静脈内投与と胃内投与・経腸投与などの経消化管投与を比較した質の高い研究は見いだせなかった。

4. 投与時間

持続静注(0.4 mg/kg を 36 時間かけて持続投与)と間欠的急速静注(初回 0.2 mg/kg 以後 0.1 mg/kg を 2 回、12 時間毎に急速静注)を比較したシステマティック・レビュー⁽⁶⁾では PDA の治療効果・副作用に差を認めなかった。尿量・神経学的予後の検討はなく、壊死性腸炎の発症 (リスク比 0.53, 95%信頼区間[0.03, 12.2])に差を認めなかった。しかし、間欠的急速静注では、エコーにおいて腎・脳・上腸間膜動脈のドプラー動脈血流速度が一時的に低下するという報告があった。

その他の静注時間(1 時間、6 時間など)を比較検討した質の高い研究はなかった。

5. 投与回数

インドメタシンの 3 回以内投与(Short 群)と 4 回以上投与(Prolonged 群)を比較したシステマティック・レビュー⁽⁷⁾では、動脈管閉鎖率、再開存率、動脈管閉鎖術施行率に差を認めなかった。

この研究におけるインドメタシン投与量を表 2. に示す。Prolonged 群の設定には、追加投与により総投与量が多いものと、Short 群より 1 回量が少なく総投与量と同じものが含まれた。尿量減少に関しては、2 編の研究で検討されており、リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.13, 0.6]であった。血清クレアチニンの上昇に関しては、3 編の研究で検討されており、リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.33, 0.77]であった。以上より、Prolonged 群では腎障害が軽度になるといえるが、Prolonged 群が総投与量の多い研究を除いて検討されているため、インドメタシンを 4 回以上投与することが腎障害を軽減するという科学的根拠は十分ではないと考える。壊死性腸炎は、4 編で検討され、総投与量に関わらず Prolonged 群で壊死性腸炎の頻度が有意に増加した(リスク比 1.87, 95%信頼区間[1.07, 3.27])。

【表 2】インドメタシンの投与方法の比較

	経路	初回日齢	Short*	Prolonged**
			dose(mg/kg)	dose(mg/kg)
Tammela (1999)	iv	3-4 日	0.2/0.1/0.1	0.1×7
Lee (2003)	iv	不明	0.2/0.2/0.2	0.1×6
Rennie (1991)	iv	不明	0.2/0.2/0.2	0.1×6
Hammerman (1990)	iv	9-10 日	0.2/0.2/0.2	Short +0.2×5
Rhodes (1988)	po	不明	0.15/0.15	Short +0.1×5

* 投与間隔はすべて 12 時間

** 投与間隔はすべて 24 時間

科学的根拠のまとめ

投与時期・投与量・投与経路・投与時間において、科学的根拠のある、より有効な投与方法は見出せなかった。投与回数については、4 回以上の連続投与でも効果・予後に差異はなく、壊死性腸炎の発症が増加した

科学的根拠から推奨へ

PDA の治療薬としてはインドメタシンとイブプロフェンが奨められるが、本邦での保険適応はインドメタシンのみであることから、インドメタシンが奨められる。その他の COX 阻害薬(メフェナム酸、スリンダク)については科学的根拠が見いだせず、推奨できない。

インドメタシンの投与方法は、多くの研究で 1 回量 0.1-0.2 mg/kg を採用していることから、現時点では 0.1-0.2 mg/kg /回を 12-24 時間毎投与が奨められる。静注用インドメタシンの添付文書には生後日齢により 0.1-0.25 mg/kg/回の投与方法が記載されているが、0.25 mg/kg/回の研究は少なく、0.2 mg/kg/回以下を推奨とした。

1 回の静注時間についての質の高い科学的根拠は見出せなかった。しかし、エコー所見のみではあるが、急速静注療法では脳・上腸間膜動脈等の血流が低下する報告があり、臓器血流が大きく変化する可能性がある。したがって、インドメタシンの静注療法について、急速静注は奨められない。投与回数は、12-24 時間間隔で連続 4 回以上投与しても効果に差異はなく、壊死性腸炎の発症が増加するため、12-24 時間間隔の連続投与は 3 回までが奨められる。

参考文献

1. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23; (1):CD003481.
2. Peckham GJ, Miettinen OS, Ellison RC, Kraybill EN, Gersony WM, Zierler S, Nadas AS. Clinical course to 1 year of age in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a multicenter randomized trial of indomethacin. J Pediatr. 1984 Aug; 105(2): 285-91.
3. Merritt TA, Harris JP, Roghmann K, Wood B, Campanella V, Alexson C, Manning J, Shapiro DL. Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial. J Pediatr. 1981 Aug; 99(2): 281-6.
4. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr. 2001 Feb; 138(2): 205-11.

5. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr.* 1983 Jun; 102(6):895-906.
6. Görk AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23; (1):CD006071.
7. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18; (2):CD003480.

4.2.3) 治療的インドメタシン投与におけるモニタリング

Clinical Question.21

未熟児動脈管開存症において、インドメタシンの使用中に観察すべき臨床症状、検査異常は何か？

推奨

[推奨 31]

症候性動脈管開存症に対するインドメタシン投与時には、投与回数を問わず少なくとも尿量、血糖値、血清ナトリウム値、血清クレアチニン値はモニタリングすることを奨める。

【推奨グレード B】

[推奨 32]

未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与時には投与回数を問わず壊死性腸炎・消化管穿孔の腹部膨満・血便・胆汁様胃液吸引・腹壁色の変化などの症状や超音波検査・X線写真での腸管壁内ガス像・門脈内ガス像・腹腔内遊離ガス像などの所見を注意して観察すべきである。

【推奨グレード C】

背景

未熟児動脈管開存症にはシクロオキシゲナーゼ阻害薬であるインドメタシンが投与されている。しかしシクロオキシゲナーゼ阻害薬には腎機能障害や出血傾向、低血糖、敗血症などの副作用があるため、治療的インドメタシン投与時に観察すべき臨床症状、検査異常は何であるかを検討した。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、6編を検討の対象とした。

1. 治療的インドメタシン投与 VS コントロール

5編のランダム化比較検討試験を検討対象とした⁽¹⁾⁻⁽⁵⁾。インドメタシン投与群は投与後の尿量が有意に減少し⁽¹⁾⁻⁽³⁾、投与後12-24時間での血清ナトリウムが有意に低下した⁽²⁾⁽³⁾。治療開始24時間、48時間で血糖値の低下が有意にみられ、40 mg/dl以下になった症例もあった⁽³⁾。しかし壊死性腸炎、敗血症、頭蓋内出血には有意差を認めなかった。

2. インドメタシン使用の prolonged 群 VS short 群

1 編のシステマティック・レビューを検討対象とした⁽⁶⁾。Prolonged 群(連続 4 回以上使用)では壊死性腸炎(リスク比 1.87, 95%信頼区間[1.07, 3.27])の頻度が有意に高く、尿量減少(リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.13, 0.6])、血清クレアチニン値の上昇(リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.33, 0.77])の頻度は有意に低かった。

科学的根拠のまとめ

症候性未熟児動脈管開存症に対する治療的インドメタシン投与時には尿量減少、血清ナトリウム値の低下、血糖値の低下がみられる。

科学的根拠から推奨へ

治療的投与におけるインドメタシンに関する検討では、症例数も少なくランダム化も曖昧な文献がほとんどであり質の高い科学的根拠は見出せなかった。

インドメタシン投与方法に関しては 1 回投与量が少なく、投与間隔が長いほうが腎障害を軽減できるが、重篤な副作用として壊死性腸炎の危険性が高まる。壊死性腸炎は、連続 4 回以上の投与で有意に増加するが、投与回数が少なくても発症しうる重篤な副作用と判断し、推奨に記載した。

以上より未熟児 PDA の治療的インドメタシン投与時は、尿量、血清クレアチニン、血清ナトリウム、血糖、壊死性腸炎の兆候は少なくとも注意深くモニタリングすべきである。

参考文献

1. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 2001 Feb; 138(2):205-11.
2. Betkerur MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS. Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics.* 1981 Jul; 68(1):99-102.
3. Yeh TF, Luken JA, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus: a double-blind controlled study. *J Pediatr.* 1981 Jan; 98(1):137-45.
4. Yeh TF, Raval D, Lilien LD, Srinivasan G, Pildes RS. Decreased plasma glucose following indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Pharmacol (New York).* 1982; 2(3):171-7.

5. Rudd P, Montanez P, Hallidie-Smith K, Silverman M. Indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: double blind trial. *Arch Dis Child*. 1983 Apr; 58(4): 267-70.
6. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18; (2):CD003480.

4.3) 未熟児動脈管開存症の外科治療

4.3.1) 外科治療の基準

Clinical Question.22

未熟児動脈管開存症においてより効果的な外科治療の基準(臨床症状、検査所見)は何か？

推奨

[推奨 33]

未熟児動脈管開存症において、循環、呼吸、栄養状態、腎機能、胸腹部 X 線および超音波検査所見などを指標とし、①経過観察、②内科的治療(水分制限、インドメタシン投与など)の禁忌・効果・副作用、③施設毎の手術の経験・問題点を、継続的に比較し手術適応の決定を奨める。

【推奨グレード C】

[推奨 34]

未熟児動脈管開存症による心不全があり、壊死性腸炎や腎不全を合併した状況では、施設毎の手術に関わる総合的リスクを考慮した上で、迅速に手術決定することを奨める。

【推奨グレード C】

背景

未熟児動脈管開存症の治療には、シクロオキシゲナーゼ阻害薬を中心とした内科的治療と手術がある。内科的治療の不成功例または適応外となった症例に手術を行うことが一般的となっているが、手術の適応は施設間で差が大きく、臨床症状や検査所見から得られる、より効果的な手術の基準は不明である。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味を加えた結果、Clinical question(CQ)に合致した質の高い臨床研究はなかった。その上で、コホート研究についても追加検索を行い、下記の検討を加えた。

1. 術前の前大脳動脈血流パターン

1 編の前向きコホート研究⁽¹⁾により検討され、症候性動脈管開存症を有する症例の動脈管

閉鎖前の前大脳動脈のドプラ血流パターンから算出する Resistance index (RI: (収縮期血流速度-拡張期血流速度)/収縮期血流速度)が 0.8 未満の群と、0.8 以上の群で比較し、0.8 以上の群にのみ重症頭蓋内出血の合併がみられたが、症例数が少なく、有意差は認めなかった(0/8 人 vs 4/32 人, $p=0.44$)。

2.手術施行日齢

1 編の後ろ向きコホート研究⁽²⁾により検討された。手術施行日齢を日齢 21 未満と日齢 21 以降の群で比較検討した。手術施行日齢 21 未満の群で有意に術後 24 時間の投与酸素濃度が低く(21% vs 28%, $p<0.05$)、抜管日齢が早かった(日齢 10 vs 日齢 35, $p<0.001$)が、気管支肺異形成の合併率(7/30 人 vs 6/28 人)に有意差は認めなかった。手術施行日齢 21 未満の群で有意に経腸栄養の確立が早く(日齢 37.5 vs 日齢 57, $p<0.001$)、修正 36 週の時点での体重が大きかった(1800g vs 1607g)。しかし、死亡率については有意差がなく、壊死性腸炎、頭蓋内出血、神経学的長期予後については検討がされていなかった。

科学的根拠のまとめ

術前の前大脳動脈血流の RI が 0.8 を超えると頭蓋内出血の合併が増加するとは言えなかった。また、手術施行日齢が 21 未満であると、経腸栄養の確立が早く、体重増加が早くなるが、気管支肺異形成、死亡を少なくするとは言えず、壊死性腸炎、頭蓋内出血、神経学的長期予後についてはデータが見出せなかった。それ以外の指標または治療方針が予後に及ぼす影響について、質の高い科学的根拠は見出せなかった。

科学的根拠から推奨へ

現在のところ、未熟児動脈管開存症の手術基準に関して質の高い科学的根拠は見出せなかった。手術適応の決定には、当該施設の治療成績が不可欠のため、施設毎で検討することが必要であり、上記の科学的根拠と＜根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症＞の総意形成会議などを踏まえ、一般的に未熟児動脈管開存症の重症度の指標と考えられている所見を推奨に挙げ、手術基準の指標として推奨した。また手術の時機を逸するべきではないと一般に考えられている状態も推奨に挙げ、迅速に手術を検討するよう推奨した。

CQ の性質上、ランダム化比較試験から推奨を導き出すのは困難であり、今後は観察研究も含めて検討することが必要と考える。

参考文献

1. Jim WT, Chiu NC, Chen MR, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, Chang JH. Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Ultrasound Med Biol.* 2005 Feb;31(2):197-202.
2. Jaillard S, Larrue B, Rakza T, Magnenant E, Warembourg H, Storme L. Consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jan;81(1):231-4.

4.3.2) インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症の治療の選択

Clinical Question.23

インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症について、経過観察・インドメタシン継続・外科治療で最も効果的な治療は何か？

推奨

[推奨 35]

インドメタシン抵抗性の晩期未熟児動脈管開存症および再開存例に対し、科学的根拠のある治療方法はない。よって以下の項目について検討を行い、方針を決定することを奨める。

【推奨グレード C】

- ・ 治療介入の必要性は肺血流量の増加、体血流量の減少、心不全の重症度を評価する。
- ・ 方針は、①経過観察、②シクロオキシゲナーゼ 阻害薬の継続、③動脈管閉鎖術のいずれかを選択する。
- ・ 肺血流量増加による呼吸障害、水分制限を必要とする心不全、体血流量減少による乏尿や腎機能異常などの症状を認めない場合は慎重な経過観察を奨める。
- ・ 肺血流量増加のため呼吸管理を必要とする場合、心不全のため水分制限を必要とする場合、体血流量減少のため乏尿ならびに腎機能異常を認める場合において、シクロオキシゲナーゼ阻害薬の使用により副作用を生じる場合は速やかに動脈管閉鎖術を決定することを奨める。

背景

インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症や再開存症例に対する治療方針は施設間により異なり、①経過観察、②インドメタシンなどのシクロオキシゲナーゼ阻害薬投与による治療の継続、③手術がある。しかし、これらの治療の選択基準、介入の指標について明確な根拠はなく、また、この3群間での治療成績や予後は明らかでない。これらの中でインドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症や再開存症例に対する最良な治療方針は何かを検討した。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、Clinical Question(CQ)に合致した質の高い臨床研究はなかった。

その上で、動脈管に対する内科的治療ないし手術に関して検討された 1 編のシステマティック・レビューを抽出した。内科的治療(水分制限、利尿薬、ジゴキシン)を行っても閉鎖が得られなかった動脈管に対し、動脈管閉鎖術とインドメタシン投与での比較検討が行われていた。

1. 動脈管閉鎖術 VS インドメタシン投与

検討対象となる研究は 1 編のみ⁽¹⁾であった。インドメタシン投与群に比べ、動脈管閉鎖術群では、死亡率:リスク比 0.67, 95%信頼区間 [0.34, 1.31] に有意差を認めなかった。慢性肺疾患(リスク比 1.28, 95%信頼区間 [0.83, 1.98])、脳室内出血 (リスク比 0.83, 95%信頼区間 [0.32, 2.18])、壊死性腸炎 (リスク比 0.95, 95%信頼区間 [0.29, 3.15]) の発症率に有意差を認めなかった。

動脈管閉鎖術群ではインドメタシン投与群に比べて動脈管閉鎖不成功率がリスク比 0.04, 95%信頼区間 [0.01, 0.27] と有意に低かったが、気胸と未熟児網膜症の発症率の頻度は高かった(気胸:リスク比 2.68, 95%信頼区間 [1.45, 4.93]、未熟児網膜症:リスク比 3.80, 95%信頼区間 [1.12, 12.93])。

2. 動脈管閉鎖術 VS 経過観察

検討対象研究は見いだせなかった。

3. インドメタシン VS 経過観察

検討対象研究は見いだせなかった。

科学的根拠のまとめ

科学的根拠となる研究は 1 編のみで、その研究では、内科的治療(水分制限、利尿薬、ジゴキシン)を行ったが閉鎖を得られなかった未熟児動脈管開存症に対し、動脈管閉鎖術とインドメタシンの治療方法が比較され、死亡率および慢性肺疾患、壊死性腸炎、脳室内出血の発症率に有意差を認めなかった。動脈管閉鎖率や気胸・未熟児網膜症の発症率は、動脈管閉鎖術群で有意に高かった。未熟児網膜症の発症リスクについては手術までの待機期間の可能性に言及しているが、実際の手術導入までの期間や治療方法等についての詳細な記載はなかった。手術と気胸についての詳細な記載はなかった。

経過観察群と比較検討された研究は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

1. 治療介入の基準

インドメタシン抵抗性の晩期末熟児動脈管開存症および再開存症例に対し、インドメタシン治療の継続、動脈管閉鎖術、経過観察のうち、いずれかが他の 2 つに比べて効果的であるという科学的根拠は不十分である。ゆえに、<根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症>の総意形成会議

などを踏まえて上記の推奨とし、治療の介入基準は肺血流量増加と体血流量減少、心不全の状態を以下の項目で評価し適応を決定することを奨める。

<肺血流量増加に関する評価項目>

多呼吸、陥没呼吸の出現、抜管不可能な呼吸器設定、胸部単純レントゲン写真における肺野の肺血管陰影の増強、心エコーにおける肺血流量増加所見(動脈管径の拡大、動脈管血流速度の pulsatile パターン、左室拡張末期径の拡大、左房径/大動脈径比 >1.4 、左肺動脈拡張期血流速度の上昇)

<心不全に関する評価項目>

Bounding pulse(脈圧の増大)、心雑音、心尖拍動、心胸郭比、希釈性低 Na 血症、血中 BNP 値上昇、血清乳酸値上昇

<体血流量減少に関する評価項目>

拡張期血圧の低下、乏尿、パルスドプラー法(前大脳動脈、中大脳動脈、腎動脈、上腸間膜動脈)での拡張期血流減少または逆流、代謝性アシドーシスの進行、血清 Cr 値の上昇

2. 治療方法の選択

治療の選択については以下の 6 点を理解し、決定することを奨める。

- ・無症候性の場合経過観察が可能であり、数週から数ヶ月に渡って自然閉鎖の可能性はある。
- ・経過観察による児の死亡率や罹患率は検討されていない。
- ・症候性と無症候性の診断根拠が明確でないため、治療の介入の必要性を評価する。
- ・動脈管閉鎖術の治療効果は優れており、かつ合併症の発症率が低い。
- ・晩期のインドメタシンの効果は低下し、かつ副作用として腎機能障害を有する。
- ・手術可能な施設が限られている。

3. まとめ

肺血流量増加、体血流量減少および心不全の重症度を、臨床症状や胸部単純レントゲン写真、エコー所見、血液検査から判定する。症状や異常所見のない場合は治療を行うよりも慎重な経過観察を行うことを奨める。症状があり、インドメタシンの効果に乏しい場合や副作用を認める場合は手術を選択する。

参考文献

1. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23; (1):CD003951.