
英語タイトル

Indomethacin prophylaxis for intraventricular hemorrhage in very low birth weight babies.

著者名

Kumar Nair PA, Pai MG, Gazal HA, Da Costa DE, Al Khusaiby SM.

雑誌名, 巻:頁

Indian Pediatr. 2004 Jun;41(6):551-8.

日本語タイトル

極低出生体重児の脳室内出血に対するインドメタシン予防投与

目的

極低出生体重児において、低用量インドメタシンによる重大な脳室内出血(intraventricular hemorrhage: IVH)の抑制効果および合併症を検証。

研究デザイン

ランダム化比較試験。封筒法を実施。試験期間は 1998 年 3 月～2001 年 3 月

セッティング

1 カ国。1 施設 (第三次新生児集中治療室)。

対象患者

[1] 症例数等:

極低出生体重児 115 例。

[2] 採用基準:

試験実施施設で出生前ケアを受け、出生した患児。出生体重 750～1,250g、先天性の大奇形なし、インフォームドコンセント、ランダム化前に IVH なし。

[3] 除外基準:

在胎期間<26 週、出生時に重度の仮死(5 分アプガースコア<5)、染色体異常、初診時に子宮内または分娩時敗血症のエビデンス、血液学的特性または腎臓の特性からインドメタシン禁忌。

[4] 患者背景:

症例数 (インドメタシン群 56 例、プラセボ群 59 例)、平均出生体重 (989.5 ± 93.5g、995 ± 83.6g)、平均在胎期間 (27.8 ± 1.2 週、27.9 ± 1.4 週)。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン群 (インドメタシン 0.1 mg/kg/回を生後 6～12 時間に 1 回、さらに 24 時間ごとに 2 回 30 分以上かけて静脈内投与) とプラセボ群にランダム割付け。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 主要エンドポイント:

IVH の発現率。

[2] 副次エンドポイント:

壊死性腸炎、症候性 PDA、出血エピソード、腎不全、慢性肺疾患(chronic lung disease: CLD)、死亡の発現率。

結果

中間解析の結果から、それ以上のインドメタシンの投与は倫理的に不当と考えられたため、本試験は早期に中止された。

[1] 主要エンドポイント

IVH の発症率に有意な群間差は認められなかった。サブグループ解析では、出生体重 750～999g のグループで、インドメタシン群におけるグレード III～IV の IVH の発症率がプラセボに比し有意に高かった(インドメタシン群 6 例 vs プラセボ群 1 例、 $P=0.03$; リスク比 2.05, 95% 信頼区間[1.29, 3.26])。

[2] 副次エンドポイント

インドメタシン群ではプラセボ群に比し、CLD の発症率($P=0.005$; リスク比 1.79、95% 信頼区間[1.28, 2.5])および IVH 以外の出血エピソードの発症率($P=0.04$; リスク比 1.85, 95% 信頼区間[1.29, 2.67])が有意に高かった。

サブグループ解析では、出生体重 750～999g のグループで、インドメタシン群における CLD の発症率がプラセボ群を有意に上回った(10 例 vs 4 例; $P=0.04$; リスク比 1.84, 95% 信頼区間[1.08, 3.11])。出生体重 1,000～1,250g のグループでは、インドメタシン群における PDA の発症率がプラセボ群に比し有意に低かった(0 例 vs 6 例、 $P=0.02$)。その他のアウトカムには有意な群間差を認めなかった。

結論

極低出生体重児において、インドメタシンの予防投与はプラセボに比し IVH の発症を予防せず、逆に IVH、その他の出血エピソードおよび慢性肺疾患のリスクを増加させた。

コメント

これまでの研究のメタ分析が、インドメタシン投与の IVH 予防効果を示唆しているのに対して、本研究は、インドメタシン予防投与が 1000g 未満の超低出生体重児に対しては重症 IVH を有意に増加させると結論付けた研究であり、注目に値する。ただし、単施設での検討である点、中間解析で研究を中止している点、サブグループ解析での結論である点などは、考慮すべき点であり、この結果は、他の研究とあわせてうえて検討する必要がある。

署名

諫山哲哉、金井祐二

英語タイトル

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

著者名

平野慎也, 藤村正哲, 楠田聡, 青谷裕文.

雑誌名, 巻:頁

日本小児臨床薬理学会雑誌. 2007;20(1):98-102.

日本語タイトル

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

目的

重度脳室内出血の予防に対する、インドメタシン低用量 6 時間持続静注の有効性と安全性を評価する。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験

セッティング

21 の三次施設 NICU、日本。

対象患者

出生体重 400-999g で生後 6 時間以内の新生児

暴露要因(介入・危険因子)

試験薬として、インドメタシン(インドメタシン群 235 例)とプラセボ(コントロール群 234 例)を用いた。

生後 6 時間以内に試験薬 0.1 mg/kg/dose を 6 時間かけて持続静注し、その後、24 時間毎に 2 回、同様に追加投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

脳室内出血、動脈管開存率

結果

インドメタシン vs プラセボの順番で記載

[1] overall

日齢 28 以内の死亡

13/235 vs 16/234; リスク比 0.809, 95%信頼区間[0.398, 1.644].

日齢 28 以内の脳室内出血(全ての Grade)

76/235 vs 81/234; リスク比 0.93 [0.72, 1.21]

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

17/235 vs 37/234; リスク比 0.46, 95%信頼区間[0.27, 0.79]; NNT 12.

日齢 6 の PDA

42/230 vs 93/229; リスク比 0.450, 95%信頼区間[0.33, 0.62]; NNT 5.

PG 阻害薬を要した PDA

49/235 vs 108/234; リスク比 0.45, 95%信頼区間[0.34, 0.60]; NNT 4.

手術を要した PDA

17/235 vs 22/234; リスク比 0.77, 95%信頼区間[0.42, 1.41].

肺出血

10/235 vs 27/234; リスク比 0.369, 95%信頼区間[0.18, 0.75]; NNT 14.

壊死性腸炎

5/235 vs 9/234; リスク比 0.553, 95%信頼区間[0.19, 1.63].

脳室拡大

28/235 vs 45/234; リスク比 0.620, 95%信頼区間[0.40, 0.96]; NNT 14.

脳室周囲白質軟化症

9/235 vs 5/234; リスク比 1.79, 95%信頼区間[0.61, 5.27].

シャント or リザーバーを要する水頭症

3/235 vs 6/234; リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.13, 1.97].

乏尿(<0.5 ml/kg/hr)

44/235 vs 47/234; リスク比 0.93, 95%信頼区間[0.64, 1.35].

BUN or Cre の上昇

14/235 vs 16/234; リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.44, 1.74].

[2] subgroups

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

BW400-799g の群

12/126 vs 30/116; リスク比 0.37, 95%信頼区間[0.20, 0.69]; NNT 7.

BW800-999g の群

5/109 vs 7/118; リスク比 0.77, 95%信頼区間[0.25, 2.37].

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

在胎週数 22-26 の群

16/159 vs 35/158; リスク比 0.45, 95%信頼区間[0.26, 0.79]; NNT 9.

在胎週数 27-30 の群

1/76 vs 2/76; リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.05, 5.40].

結論

インドメタシンの予防投与により、重症脳室内出血(3 度 or 4 度)の発症率を減少させることができた。特に出生体重 800g 未満、または在胎 27 週未満のサブグループで有効性が高かった。

インドメタシン予防投与により日齢 6 での PDA の発症率や PG 阻害薬の追加投与は減少したが、手術の施行率には両群間で有意差を認めなかった。

また、インドメタシン予防投与による肺出血予防効果も確認された。

両群間で、その他の合併症(乏尿、NEC、PVL)に差はなかった。

コメント

コンピューターによる層別ランダム化と中央割り付けが行われている。両群間で患者背景に差はない。ITT 解析されている。利益相反はない。

署名

西原正泰、金井祐二

英語タイトル

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.

著者名

Hirano S, Fujimura M, Kusuda S, Aotani H

雑誌名, 巻:頁

PAS 2008. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; 2008 May 3-6; Honolulu, HI.

日本語タイトル

日本の超低出生体重児における、インドメタシンの脳室内出血予防効果を評価するランダム化比較試験に参加した患者の、3-5 歳時の脳性麻痺罹患率

目的

インドメタシンで新生児期の重度の脳室内出血を予防することが、3-5 歳時の脳性麻痺を減少させることに繋がるかどうか検討した。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験

セッティング

21 の三次施設 NICU、日本。

対象患者

出生体重 400-999g で生後 6 時間以内の新生児

暴露要因(介入・危険因子)

試験薬として、インドメタシン(インドメタシン群 235 例) とプラセボ(コントロール群 234 例)を用いた。

生後 6 時間以内に試験薬 0.1 mg/kg/dose を 6 時間かけて持続静注し、その後、24 時間毎に 2 回、同様に追加投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

脳室内出血、脳性麻痺

結果

[1] overall

3～5 歳での脳性麻痺

31/235 vs 32/234; リスク比 0.97, 95%信頼区間[0.61, 1.53].

死亡

22/235 vs 29/234; リスク比 0.76, 95%信頼区間[0.45, 1.28].

脳性麻痺 or 死亡

53/235 vs 61/234; リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.63, 1.19].

[2] subgroups

BW400-599g

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

2/22 vs 11/27; リスク比 0.22, 95%信頼区間[0.06, 0.90]; NNT 4.

脳性麻痺 or 死亡

7/22 vs 18/27; リスク比 0.48, 95%信頼区間[0.25, 0.93]; NNT 3.

GA22-23

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

2/23 vs 11/22; リスク比 0.17, 95%信頼区間[0.04, 0.70]; NNT 3.

脳性麻痺 or 死亡

9/23 vs 15/22; リスク比 0.57, 95%信頼区間[0.32, 1.03]; NNT 4.

結論

対象全体を解析すると、両群間で脳室内出血、脳性麻痺、死亡に有意差はなかった。

出生体重でグループ分けすると、400-599g のサブグループでは、インドメタシン群のほうがコントロール群より、脳性麻痺または死亡が少なかった。

コメント

コンピューターによる層別ランダム化と中央割り付けが行われている。両群間で患者背景に差はない。ITT 解析されていて、追跡率は 90.4%。利益相反はない。

署名

西原正泰、金井祐二

英語タイトル

Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants.

著者名

Shah SS, Ohlsson A.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD004213.

日本語タイトル

未熟児 PDA に対する予防的イブプロフェン療法

目的

未熟児 PDA に対する予防的イブプロフェン療法の効果と安全性を、プラセボ、無介入、その他のシクロオキシゲナーゼ阻害薬(インドメタシン、メフェナム酸など)と比較して検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

イタリアの 2 施設(2000 年報告)、イタリアの 1 施設(1996~1997 年)、フランスの 11 施設(2001 年)、ベルギーの 7 施設(1999~2001 年)の早産児。

対象患者

在胎 34 週未満の早産で、生後 24 時間以内の患児 672 例。

暴露要因(介入・危険因子)

非盲検、単盲検、二重盲検ランダム化比較試験。生後 2~24 時間以内に ibuprofen lysine を 10 mg/kg 投与し、その後、24 時間毎に 5 mg/kg を 2 回追加投与した群(335 例) vs 無介入またはプラセボ投与群(341 例)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管開存率、手術率、治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与率、IVH、死亡率、腎障害、消化管合併症、慢性肺疾患、神経発達予後。

結果

4 編の研究(n = 672)を対象にレビューを行った。イブプロフェン投与群ではコントロール群に比べ、日齢 3 の動脈管開存率が有意に減少した(リスク比 0.37, 95%信頼区間[0.29, 0.49]; リスク差 -0.29, 95%信頼区間[-0.35, -0.22]; NNT 3)。治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与率(リスク比 0.17, 95%信頼区間[0.11, 0.27]; リスク差 -0.27, 95%信頼区間[-0.35, -0.22]; NNT 4)、手術率(リスク比 0.34, 95%信頼区間[0.14, 0.81]; リスク差 -0.04, 95%信頼区間[-0.07, -0.01]; NNT 25)も有意に減少した。コントロール群の 60%の児は、日齢 3 までに動脈管が自然閉鎖した。

イブプロフェン群では、血清クレアチニン値が有意に上昇し(加重平均差 0.13 mg/dl, 95%信頼区間[0.08, 0.17])、乏尿が多かった(リスク比 1.38, 95%信頼区間[0.98, 1.96]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[0.00, 0.13])。入院中の死亡率(リスク比 0.99, 95%信頼区間[0.61, 1.58]; リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.05, 0.05])、グレード 3/4 の脳室内出血(リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.48, 1.26]; リスク差 -0.02, 95%信頼区間[-0.06, 0.02])、修正 36 週での慢性肺疾患(リスク比 1.10, 95%信頼区間[0.91, 1.33]; リスク差 0.04, 95%信頼区間[-0.03, 0.11])、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔、経腸栄養の確立に要する期間については、有意差がなかった。神経発達の長期予後を評価している試験はなかった。ある 1 編の研究(n = 135)ではイブプロフェン投与群において、投与後 1 時間以内に NO 吸入療法を施した肺高血圧症が 3 例報告された(リスク比 7.11, 95%信頼区間[0.37,

134.91]; リスク差 0.05, 95%信頼区間[-0.01, 0.10])。

治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与率、血清クレアチニン値、壊死性腸炎については異質性を認めた。

結論

予防的イブプロフェン療法には、日齢3の動脈管開存率、治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与率、手術率を減少させる効果がある。死亡率、脳室内出血、慢性肺疾患、壊死性腸炎、消化管出血などについては有意差を認めなかった。神経発達予後はデータがなく未検討である。副作用として、わずかな血清クレアチニン値の上昇と尿量減少を認めた。また、肺高血圧症を引き起こす懸念が示された。無介入でも60%の児が自然閉鎖することを考えると、現状では、多くの児を副作用のリスクに曝してまで、予防投与を行うメリットは見出せない。

コメント

ランダム化比較試験を系統的・網羅的に検索している。一次研究の選択基準はCQ2のPICOと合致する。盲検化の有無について検討している。また、個々の一次研究の結論は一致している部分が多い。以上から、結果は信頼できると考えられる。予防投与がPDAの症候化を抑制することは明らかである。一方で、手術率のNNTが25であることに加え、死亡率や他の疾患の罹患率を減少させる効果もあまり期待できないことを考え合わせると、症候化したPDAに対して選択的に介入するという治療方針でも良いように思われる。もっとも、今後、神経発達の長期予後に及ぼす効果が明らかになれば、予防投与の是非について再検討する必要があるだろう。

署名

西原正泰、金井祐二

英語タイトル

IntraVentricular Ibuprofen Study Group. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study.

著者名

Dani C, Bertini G, Pezzati M, Poggi C, Guerrini P, Martano C, Rubaltelli.

雑誌名, 巻:頁

Pediatrics. 2005 Jun;115(6):1529-35.

日本語タイトル

未熟児脳室内出血の予防を目的としたイブプロフェン療法:多施設ランダム化試験

目的

イブプロフェン予防投与により脳室内出血の発症と重症化する割合が低下するかを検証する。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験

セッティング

7つの三次施設 NICU、イタリア。

対象患者

28週未満で生後6時間未満の未熟児 155例

暴露要因(介入・危険因子)

生後6時間以内に10 mg/kgのイブプロフェンを投与し、その24時間と48時間後にそれぞれ5 mg/kgを投与した群(イブプロフェン群)77例 vs プラセボ群 78例

主なアウトカム評価(エンドポイント)

脳室内出血

結果

グレード2から4の脳室内出血の発症は、イブプロフェン群とプラセボ群の間で差がなかった(リスク比 1.247, 95%信頼区間[0.644, 2.414]; リスク差 0.041, 95%信頼区間[-0.082, 0.164])。動脈管開存率は日齢3でのみイブプロフェン群の方がプラセボ群より低下した(リスク比 0.308, 95%信頼区間[0.141, 0.676]; リスク差 -0.204, 95%信頼区間[-0.324, -0.084])。死亡率(リスク比 0.760, 95%信頼区間[0.421, 1.372]; リスク差 -0.062, 95%信頼区間[-0.193, 0.070])、血清クレアチニン上昇(> 1.5 mg/dl)(リスク比 1.519, 95%信頼区間[0.261, 8.843]; リスク差 0.013, 95%信頼区間[-0.042, 0.069])に差はなかった。

結論

イブプロフェン予防投与に、脳室内出血の発症を抑える効果を認めなかった。この治療法を推奨する根拠はない。

コメント

20%の減少効果を期待し、 α level = 20%、power = 0.8でサンプルサイズの計算が行われている。封筒法でランダム化されているが、割り付けはセンター化されているようだ。患者背景として、イブプロフェン群はプラセボ群より在胎週数が短かった(25.3 ± 1.2 vs 25.9 ± 1.1 , $p = 0.001$)。割り付けされた後、5例がデータ収集の不備を理由に解析対象から除外されている。利益相反はない。

署名

西原正泰、金井祐二

英語タイトル

School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial.

著者名

Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, Ment LR.

雑誌名, 巻:頁

Pediatrics. 2003 Apr;111(4 Pt 1):e340-6.

日本語タイトル

Indomethacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial における極低出生体重児の学齢期アウトカム

目的

脳室内出血 (intraventricular hemorrhage: IVH)とインドメタシン投与の、8歳時での認知能、言語能力、学習障害に対する影響を検証。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験のサブ解析

(元試験は Ment LR et al. Pediatrics. 1994;93(4):543-50., Ment LR et al. J Pediatr. 1994;124(6):951-5.に発表)。

セッティング

1カ国。3施設 (病院、メディカルセンター)。登録期間は1989年9月1日～1992年8月30日。

対象患者

- ・ 症例数等: 元試験参加者のうち、8歳の評価が可能であった328例。
- ・ 元試験採用基準: 出生体重600～1,250g、出生後6時間までに入院し、6時間前後にIVHが認められない。
- ・ 患者背景:

【インドメタシン群】 症例数 (IVH 20例、非IVH 145例)、男児 (45%、57%)、平均出生体重 (962 ± 154g、951 ± 184g)、平均在胎期間 (27.8 ± 1.7週、27.8 ± 2.0週)。

【生食群】 症例数 (IVH 28例、非IVH 135例)、男児 (68%、48%)、平均出生体重 (960 ± 162g、983 ± 170g)、平均在胎期間 (27.5 ± 1.4週、28.6 ± 2.1週)。

暴露要因(介入・危険因子)

IVHの有無、インドメタシン投与の有無で4群に分割

主なアウトカム評価(エンドポイント)

- ・ 神経および感覚神経の状態。
- ・ 認知能、教育テストの結果 (The Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition [WISC-III]、The Peabody Picture Vocabulary Test-Revised [PPVT-R]、The Peabody Individual Achievement Test-Revised [PIAT-R]、tappingテストにより評価)。
- ・ 子供の機能状態と行動に対する母親の認識 (The Vineland Adaptive Behavior Scales Survey Form [Vineland]、The Child Behavior Checklist [CBCL]により評価)。
- ・ 資源利用

結果

・ 神経および感覚神経の状態

神経学的に正常だったのは、インドメタシン群 (IVH 63%, 非 IVH 92%)、生食群 (72%, 94%) とともに、IVH 例で非 IVH 例に比し有意に少なかった ($P < 0.0001$)。

脳性麻痺はインドメタシン群 (32%, 6%)、生食群 (20%, 5%) とともに、IVH 例が非 IVH 例に比し、有意に多かった ($P < 0.0001$)。聾に関しても、インドメタシン群 (16%, 0.7%)、生食群 (4%, 3%) とともに、IVH 例が非 IVH 例に比し、有意に多かった ($P = 0.02$)。眼鏡使用に関しては、IVH の影響はみられなかった ($P = 0.40$)。

・ 認知能、教育テストの結果

WISC-III の Verbal IQ ($P = 0.01$)、Performance IQ ($P = 0.002$)、Full-scale IQ ($P = 0.002$)、PIAT-R はいずれもインドメタシン群、生食群ともに非 IVH 例で IVH 例に比し有意に高得点となった。

tapping テストにおいて、コントラストのエラー ($P = 0.026$) およびエラーの総数 ($P = 0.05$) が非 IVH 例で有意に少なかった。

・ 子供の機能状態と行動に対する母親の認識

Vineland のいずれのドメインにおいても、非 IVH 例に比し、IVH 例でスコアが劣る傾向がみられたが、有意差がみられたのは、日常生活能のドメインのみ ($P = 0.03$)。

CBCL スコアに関しては、IVH の影響はみられず。

・ 資源利用

インドメタシン群 (IVH 79%, 非 IVH 49%)、生食群 (62%, 47%) とともに、IVH 例は非 IVH 例に比し、学問的なサポートあるいは治療を受けている患者が多く ($P = 0.009$)、治療回数は約 2 倍 ($P < 0.001$)。自立教室 ($P = 0.01$)、話し方や言語の治療 ($P = 0.05$) を受けている患者も多かった。

・ その他

アウトカム (WISC-III、PPVT-R、PIAT-R) の予測因子を回帰分析にて検討した結果、インドメタシン、在胎期間はアウトカムに影響を及ぼさず、IVH グレード 3~4、脳室周囲白質軟化症、脳室拡大、男児、母親の教育レベル、家庭で話されている言語が予測因子であることがわかった。

結論

極低出生体重児で生まれ、8 歳まで生存した児童において、IVH、脳室拡大、脳室周囲白質軟化症などの生物学的因子が学齢期アウトカムに有意な影響を及ぼしただけでなく、母親の教育レベルや家庭で話されている言語などの社会や環境因子もアウトカムに寄与していた。

極低出生体重児にとって、IVH の発症は、8 歳時での認知、言語、学習障害のリスクファクターである。

コメント

インドメタシン投与と IVH の、それぞれのアウトカムへの影響を評価するために、4 群比較を行っ

ている。

また、8歳時IQの予測因子を求めるために、重回帰分析を行っている。

署名

諫山哲哉、金井祐二

Clinical Question.17

英語タイトル

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

著者名

平野慎也，藤村正哲，楠田聡，青谷裕文。

雑誌名, 巻:頁

日本小児臨床薬理学会雑誌. 2007;20(1):98-102.

日本語タイトル

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

目的

重度脳室内出血の予防に対する、インドメタシン低用量6時間持続静注の有効性と安全性を評価する。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験

セッティング

21の三次施設NICU、日本。

対象患者

出生体重400-999gで生後6時間以内の新生児

暴露要因(介入・危険因子)

試験薬として、インドメタシン(インドメタシン群 235例)とプラセボ(コントロール群 234例)を用いた。

生後6時間以内に試験薬 0.1 mg/kg/dose を6時間かけて持続静注し、その後、24時間毎に2回、同様に追加投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

脳室内出血、動脈管開存率

結果

インドメタシン vs プラセボの順番で記載

[1] overall

日齢 28 以内の死亡

13/235 vs 16/234; リスク比 0.809, 95%信頼区間[0.398, 1.644].

日齢 28 以内の脳室内出血(全ての Grade)

76/235 vs 81/234; リスク比 0.93 [0.72, 1.21]

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

17/235 vs 37/234; リスク比 0.46, 95%信頼区間[0.27, 0.79]; NNT 12.

日齢 6 の PDA

42/230 vs 93/229; リスク比 0.450, 95%信頼区間[0.33, 0.62]; NNT 5.

PG 阻害薬を要した PDA

49/235 vs 108/234; リスク比 0.45, 95%信頼区間[0.34, 0.60]; NNT 4.

手術を要した PDA

17/235 vs 22/234; リスク比 0.77, 95%信頼区間[0.42, 1.41].

肺出血

10/235 vs 27/234; リスク比 0.369, 95%信頼区間[0.18, 0.75]; NNT 14.

壊死性腸炎

5/235 vs 9/234; リスク比 0.553, 95%信頼区間[0.19, 1.63].

脳室拡大

28/235 vs 45/234; リスク比 0.620, 95%信頼区間[0.40, 0.96]; NNT 14.

脳室周囲白質軟化症

9/235 vs 5/234; リスク比 1.79, 95%信頼区間[0.61, 5.27].

シャント or リザーバーを要する水頭症

3/235 vs 6/234; リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.13, 1.97].

乏尿(<0.5 ml/kg/hr)

44/235 vs 47/234; リスク比 0.93, 95%信頼区間[0.64, 1.35].

BUN or Cre の上昇

14/235 vs 16/234; リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.44, 1.74].

[2] subgroups

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

BW400-799g の群

12/126 vs 30/116; リスク比 0.37, 95%信頼区間[0.20, 0.69]; NNT 7.

BW800-999g の群

5/109 vs 7/118; リスク比 0.77, 95%信頼区間[0.25, 2.37].

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

在胎週数 22-26 の群

16/159 vs 35/158; リスク比 0.45, 95%信頼区間[0.26, 0.79]; NNT 9.

在胎週数 27-30 の群

1/76 vs 2/76; リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.05, 5.40].

結論

インドメタシンの予防投与により、重症脳室内出血(3度 or 4度)の発症率を減少させることができた。特に出生体重 800g 未満、または在胎 27 週未満のサブグループで有効性が高かった。

インドメタシン予防投与により日齢 6 での PDA の発症率や PG 阻害薬の追加投与は減少したが、手術の施行率には両群間で有意差を認めなかった。

また、インドメタシン予防投与による肺出血予防効果も確認された。

両群間で、その他の合併症(乏尿、NEC、PVL)に差はなかった。

コメント

コンピューターによる層別ランダム化と中央割り付けが行われている。両群間で患者背景に差はない。ITT 解析されている。利益相反はない。

署名

西原正泰、金井祐二

英語タイトル

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.

著者名

Hirano S, Fujimura M, Kusuda S, Aotani H

雑誌名, 巻:頁

PAS 2008. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; 2008 May 3-6; Honolulu, HI.

日本語タイトル

日本の超低出生体重児における、インドメタシンの脳室内出血予防効果を評価するランダム化比較試験に参加した患者の、3-5 歳時の脳性麻痺罹患率

目的

インドメタシンで新生児期の重度の脳室内出血を予防することが、3-5 歳時の脳性麻痺を減少させることに繋がるかどうか検討した。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験

セッティング

21 の三次施設 NICU、日本。

対象患者

出生体重 400-999g で生後 6 時間以内の新生児

暴露要因(介入・危険因子)

試験薬として、インドメタシン(インドメタシン群 235 例) とプラセボ(コントロール群 234 例)を用いた。

生後 6 時間以内に試験薬 0.1 mg/kg/dose を 6 時間かけて持続静注し、その後、24 時間毎に 2 回、同様に追加投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

脳室内出血、脳性麻痺

結果

[1] overall

3~5 歳での脳性麻痺

31/235 vs 32/234; リスク比 0.97, 95%信頼区間[0.61, 1.53].

死亡

22/235 vs 29/234; リスク比 0.76, 95%信頼区間[0.45, 1.28].

脳性麻痺 or 死亡

53/235 vs 61/234; リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.63, 1.19].

[2] subgroups

BW400-599g

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

2/22 vs 11/27; リスク比 0.22, 95%信頼区間[0.06, 0.90]; NNT 4.

脳性麻痺 or 死亡

7/22 vs 18/27; リスク比 0.48, 95%信頼区間[0.25, 0.93]; NNT 3.

GA22-23

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

2/23 vs 11/22; リスク比 0.17, 95%信頼区間[0.04, 0.70]; NNT 3.

脳性麻痺 or 死亡

9/23 vs 15/22; リスク比 0.57, 95%信頼区間[0.32, 1.03]; NNT 4.

結論

対象全体を解析すると、両群間で脳室内出血、脳性麻痺、死亡に有意差はなかった。

出生体重でグループ分けすると、400-599g のサブグループでは、インドメタシン群のほうがコントロール群より、脳性麻痺または死亡が少なかった。

コメント

コンピューターによる層別ランダム化と中央割り付けが行われている。両群間で患者背景に差はない。ITT 解析されていて、追跡率は 90.4%。利益相反はない。

署名

西原正泰、金井祐二

Clinical Question.18

英語タイトル

Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants.

著者名

Fowlie PW, Davis PG.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD000174.

日本語タイトル

早産児の生存率や罹患率予防のための、経静脈的インドメタシン療法

目的

早産児への予防的な経静脈的インドメタシン投与が PDA や脳室内出血(IVH)の罹患率や死亡率を減少させるかどうかを検討した。また、その介入による副作用の有無についても検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

アメリカ 12 編、アルゼンチン 1 編、イギリス 1 編、カナダ 1 編、メキシコ 1 編、タイ 1 編、サウジアラビア 1 編、国際共同研究(カナダ、USA、オーストラリア、ニュージーランド、香港) 1 編。

対象患者

在胎 37 週未満の早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

生後 24 時間以内のインドメタシンの経静脈的投与、対照群はプラセボあるいは無投与。

初期投与量は、0.1 mg/kg(7 編、2011 名)と 0.2 mg/kg(12 編、858 名)。

2 回目と 3 回目投与量は 0.1 mg/kg が 14 編、0.2 mg/kg が 4 編。

投与回数は 15 編で 3 回、他 1・4・5・6 回がそれぞれ 1 編。

投与間隔については 12 時間毎が 10 編、24 時間毎が 8 編。

投与時間の記載については 1 編の 5~10 分。

投与経路は全て静脈内投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

新生児死亡率、IVH、神経学的予後(脳性麻痺、聾、盲、発達遅延)、PDA、気胸、人工呼吸器使

用期間、酸素依存期間、慢性肺疾患、壊死性腸炎、腎機能、出血、ROP、敗血症、入院期間。

結果

採用されたのは 19 編。

- [1] 気胸： 2 群間に有意差なし(5 編 リスク比 0.75, 95%信頼区間[0.50, 1.13])。
- [2] 肺出血： 2 群間に有意差なし(4 編 n=1591 リスク比 0.84, 95%信頼区間[0.66, 1.07])。有意差はないが、インドメタシン予防投与群に少ない傾向。
- [3] IVH(all grades)： 予防投与群で有意に減少(14 編 n=2532, リスク比 0.88, 95%信頼区間[0.80, 0.98], リスク差 -0.04, 95%信頼区間[-0.08, -0.01]、NNT 25)。メタ分析で異質性あり(p = 0.01)。
- [4] IVH(Grade3と4)： 予防投与群で有意に減少(14 編 n=2588, リスク比 0.66, 95%信頼区間[0.53, 0.82])。重症 IVH の減少は研究参加の前に IVH の存在がスクリーニングされて除外されているということを示しているかもしれない。
- [5] Grade1 IVH の進行： 2 群間に有意差なし(2 編 n=88, リスク比 0.80, 95%信頼区間[0.44, 1.47])。
- [6] NEC： 2 群間に有意差なし(12 編 n=2401, リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.82, 1.46])。
- [7] 消化管穿孔： 2 群間に有意差なし(1 編(TIPP) n=1571, リスク比 1.12, 95%信頼区間[0.71, 1.79])。
- [8] 乏尿： インドメタシン予防投与群で有意に増加(8 編 n=2115, リスク比 1.90, 95%信頼区間[1.45, 2.47], リスク差 0.06, 95%信頼区間[0.04, 0.08]、NNH 16)。
- [9] クレアチニン値： 2 編(Ment)でクレアチニン値が 159 $\mu\text{mol/L}$ より高くなった児の数も各々の群で報告されている。1 編(Couser)ではクレアチニン値が 1.8 mg/dL 以上になった児の数が報告されている。併せたメタ分析では 2 群間に有意差なし(4 編 n=618, リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.47, 2.51])。
- [10] 日齢 3 の平均 Na、K、Cr 値と最初の 4 日間の尿量： 1 編(Mahony)で 2 群間に有意差なし。
- [11] 出生後 7 日間の平均血中 Na 値： 1 編(Vincer) 日齢 3、4 の Na 値がインドメタシン予防投与群で有意に高い。1 編(Rennie) 日齢 1、2 の最大クレアチニン値がインドメタシン予防投与群で有意に高い。ナトリウム値は有意差なし。1 編(Krueger) input/output ratio を指標にインドメタシン予防投与群において、投与後 24 時間に有意な尿量減少あり。投与後 24-48 時間には尿量の有意差なし。1 編(Ment 1988) 臨床的に有意な腎機能異常なしと報告しているが、データ記載なし。1 編(Bada) 血中クレアチニン、Na、浸透圧、尿量の統計学的有意な変化を示しているが、その差が異常ではない、すなわち臨床的重要性がないと言及している。
- [12] 血小板減少： Mentらによる 3 編で 5 万/ μL 未満になった症例数が報告されている。1 編(Couser)では 5 万/ μL 以下になった症例数に差がないと報告されているが、血小板数測定が一律ではなく、主治医の判断で必要例のみ行われている。

メタ分析では2群間に有意差なし(4編 n=618, リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.11, 2.22])。

[13] 臨床的に過度の出血: 2群間に有意差なし(5編 n=1776, リスク比 0.74, 95%信頼区間[0.40, 1.38])。

[14] 敗血症: 2群間に有意差なし(4編 n=413, リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.56, 1.09])。

結論

インドメタシン予防投与群に有意差のあったもの: IVH 減少 尿量減少

コメント

- ・ TIPP study(n=1200 以上)が強い影響を持っている項目が多い。
- ・ インドメタシン予防投与により IVH が減少しているため、IVH の減少はもはやインドメタシンの副作用というだろうか。
- ・ 尿量減少は腎機能の指標となる検査値には影響しない。しかし、循環管理の面を考えると有意なものにとらえた方が良いか。
- ・ IVH も肺出血も total の発生率がおそらく日本と比べて高い。
- ・ 敗血症はインドメタシン予防投与群に少なくなる可能性があるか(リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.56,1.09])。

署名

山口直人、金井祐二

英語タイトル

Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants.

著者名

Cooke L, Steer P, Woodgate P.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD003745.

日本語タイトル

未熟児における無症候性 PDA に対するインドメタシン投与

目的

未熟児の無症候性 PDA においてインドメタシン治療は死亡率と罹患率を減らすか?

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

採用研究 3 編 除外研究 5 編

Mahony 1982 アメリカ(NHLBI) 臨床徴候による PDA 診断 n=49

Hammerman 1987 アメリカ(シカゴ大学) コントラストエコーによる PDA 診断 n=26

Weesner 1987 アメリカ(ノースカロライナバプテスト病院) コントラストエコーによる PDA 診断 n=27

対象患者

在胎 34 週未満の早産で、生後 24 時間以内の患児 672 例

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシンを経口または経静脈的に投与。

0.1-0.3 mg/kg/dose のインドメタシンかプラセボを 3 回、12~24 時間毎に投与。

対照群はプラセボもしくは無治療。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

新生児死亡率、入院中の死亡、CLD、ROP、IVH、Grade3 以上の IVH、脳内嚢胞病変、エコー診断された症候性 PDA、インドメタシン治療された PDA、動脈管閉鎖術、NEC、人工呼吸期間、神経学的予後(脳性麻痺、聾、盲、発達遅延)、入院期間、輸血を必要とした・必要としない出血、消化管穿孔、腎障害。

結果

IVH(全ての grade): 2 編(Weesner 1987, Mahony 1982)で検討されており、それぞれの検討で両群に有意差は認めなかった。メタ分析でも同様であった。リスク比 1.21, 95%信頼区間[0.62, 2.37]。

NEC: 1 編(Mahony 1982)で検討されており、両群に有意差は認めなかった。リスク比 0.41, 95%信頼区間[0.05, 3.68]。

消化管穿孔・腎障害・出血性合併症を検討した研究はなかった。

サブグループ解析を行うには十分なデータがなかった。

結論

無症候性 PDA に対するインドメタシン投与で IVH・NEC の発症率に差は認められなかった。

コメント

- ・ 研究数が少なく、いずれも古い研究である。
- ・ 対象患者数の少ない研究が多い。
- ・ 検討項目が少ない。

署名

山口直人、金井祐二

英語タイトル

Indomethacin for the prevention of symptomatic patent ductus arteriosus in very

low birth weight infants.

著者名

Lai TH, Soong WJ, Hwang B.

雑誌名, 巻:頁

Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi. 1990 Jan-Feb;31(1):17-23.

日本語タイトル

極低出生体重児の症候性 PDA 予防のためのインドメタシン投与

目的

極低出生体重児に対する経口インドメタシン予防投与が症候性 PDA の発症率を低下させるかどうかを調べる

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

Veterans General Hospital-Taipei の PICU。研究期間は、1988 年 8 月から 1989 年 4 月。

対象患者

出生体重 750-1500g で以下の条件を満たすもの、

血小板 > 75,000/ μ l、クレアチニン < 1.5 mg/dl、appropriate for gestational age、凝固異常・先天異常がない。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン 0.2 mg/kg(Taiwan Beer 1 ml に溶解)を、生後 24、36、60 時間の 3 回経口投与。コントロール群は生理食塩液 1ml を経口投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

症候性 PDA、脳室内出血、気管支肺異形成、一過性消化管出血、壊死性腸炎、乏尿、死亡。

血清電解質(Na、K)、血清 Cre 値、血清 BUN 値。

結果

対象症例数: インドメタシン群 15 症例、コントロール群 17 症例。

症候性 PDA はインドメタシン群で有意に低かった。インドメタシン群 2 例(14.3%)、コントロール群 9 例(56.3%), $p < 0.05$ 。

0-24 時間の水分投与量/尿量比はインドメタシン群で有意に高値であった(1.567 vs 1.127, $p < 0.05$)。

その他のアウトカムは、統計学的有意差なし。

インドメタシン投与群にのみ一過性乏尿を 1 例、一過性消化管出血を 2 例認めたが、統計学的な有意差はなかった。

結論

インドメタシンの経口投与での検討であり、経静脈投与と同じ検討はできない。しかし予防投与が、