

症候性 PDA 発症率を低下させることに関しては重要であろう。副作用についても症例数を増やしての検討が必要と考えられる。

コメント

症例数が少ないものの、予防的インドメタシン経口投与について報告された貴重な研究である。出生時の予防的インドメタシン経口投与が極低出生体重児の症候性 PDA 発症率を有意に低下させ、生後 24 時間以内の尿量の一時的な減少以外には臨床的に重要な副作用はみられなかったと報告されているが、症例数が少ないため、合併症の評価に関しては、更なる研究が必要と考えられる。とくに一過性消化管出血はインドメタシン群 2 例、コントロール群 0 例であり、症例数を増やした場合に有意差が出てくる可能性が考えられる。

署名

滝敦子、熊谷健、金井祐二

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ける重症(3,4度)脳室内出血の発症予防のためのインドメタシン少量投与の有効性と合併症を調べる。

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

オマーン Royal hospital の NICU。1998 年 3 月から 2001 年 3 月までの 3 年間。

対象患者

出生体重 750-1250g の早産児。

除外対象: 在胎 26 週未満、脳室内出血、重症仮死(5 分後 Apgar score<5)、染色体異常症、敗血症、凝固系異常、腎機能障害。

暴露要因(介入・危険因子)

出生後 6-12 時間以内に 0.1mg/kg のインドメタシンを 30 分かけて経静脈投与。脳室内出血

を認めなければ、さらに 24 時間毎に 2 回投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 一次アウトカム: 脳室内出血発症。

[2] 二次アウトカム: 壊死性腸炎、症候性 PDA、出血のエピソード、腎機能障害、慢性肺疾患、死亡。

結果

対象 115 症例 インドメタシン群 56 例 vs コントロール群 59 例。

750-999g、1000-1250g で出生した 2 群にわけて検討。

- ・ 脳室内出血発症 両群で有意差なし。
- ・ 3,4 度の重症脳室内出血は 750-999g の超低出生体重児のインドメタシン投与群において有意に発症率が高かった($p = 0.03$)。
- ・ 慢性肺疾患発症率はインドメタシン群で有意に高かった($p = 0.005$)。
- ・ 超低出生体重児では脳室内出血以外の出血のエピソードもインドメタシン群が多かった ($P = 0.04$)。
- ・ PDA 発症率はインドメタシン群で低かったが、出生体重 1000-1250g の児においてしか有意差はなかった ($p = 0.02$)。

研究筆者の結論: インドメタシン予防投与は極低出生体重児において脳室内出血の防御にはならなかった。脳室内出血だけでなく、ほかの出血性疾患や慢性肺疾患の発症率も増加した。このデータに基づいてインドメタシンの使用を続けることは倫理的に正当ではないと考え、この研究は終了となった。

結論

投与方法、投与時間、投与量、研究対象など十分に参考になる研究である。しかしコントロールの脳室内出血、死亡率も本邦に比べ高く、このまま結果を採用するのは不適切と考えられる。

コメント

この研究以前の研究は、白人あるいはアフリカ系アメリカ人を対象としたデータであり、この研究はアジアアラブの新生児を対象とした初めての研究として紹介されている。結果としては、これ以前の研究とは異なり、インドメタシン投与群において、脳室内出血、慢性肺疾患、出血性疾患の発症率が高くなっている。しかし、対象となった 26 週以上の超低出生体重児における死亡率が 38%(19/50)、脳室内出血発症率が 60%(30/50)と高率であり、また 26 週未満の早産児の蘇生を行っていないことなど、我が国とは医療水準が異なると考えられ、この結果をそのまま我が国にあてはめることはできないであろう。

署名

滝敦子、熊谷健、金井祐二

Clinical Question.19

英語タイトル

Clinical course to 1 year of age in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a multicenter randomized trial of indomethacin.

著者名

Peckham GJ, Miettinen OS, Ellison RC, Kraybill EN, Gersony WM, Zierler S, Nadas AS.

雑誌名, 巻:頁

J Pediatr. 1984 Aug;105(2):285-91.

日本語タイトル

早産児の PDA の 1 歳までの臨床経過: インドメタシン療法の多施設無作為化試験の結果

目的

早産児の PDA に対するインドメタシン静注療法がもたらす副作用と修正1歳での死亡率、健康状態、神経学的発達に関して検討。

研究デザイン

Randomized clinical trial

セッティング

1979年4月から1981年4月までの間にアメリカの13の新生児センター出生もしくは搬送された早産。

対象患者

出生体重1750g以下の児4519例のうち体重500g未満、先天奇形、染色体異常、24時間以内の死亡、日齢14以上の入院、両親の非同意例を除外した3559例を観察した。このうち、超音波検査または臨床徴候から症候性動脈管開存症と診断された症例が752例あり、腎機能障害、血小板減少、出血傾向、NEC、IVH、両親の非同意例を除いた421例を研究の対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

Strategy 1:

PDAを診断した時点でインドメタシンを初期量0.2 mg/kgを静注。以後、生後48時間以内ならば0.1 mg/kg、日齢2-7は0.2 mg/kg、日齢8以降は0.25 mg/kgを12時間間隔で初回も合わせて最大3回使用(閉鎖すれば途中で投与中止)、その後血行動態に影響を及ぼすPDAを認めた場合は手術。

Strategy 2:

PDAを診断した時点でプラセボを静注(動脈管が閉鎖するまで最大3回静注)、その後血行動態に影響を及ぼすPDAを認めた場合にインドメタシンを初期量0.2 mg/kgを投与。以後、生後48時間以内ならば0.1 mg/kg、日齢2-7は0.2 mg/kg、日齢8以降は0.25 mg/kgを12

時間間隔で初回も合わせて最大 3 回使用(閉鎖すれば途中で投与中止)、その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合は手術。

Strategy 3:

PDA を診断した時点でプラセボを静注(動脈管が閉鎖するまで最大3回投与)、その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合は手術。

詳細は引用文献を参照(J pediatr. 1983;102(6):895-906.)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

修正 1 歳までの累積死亡率、死亡原因、呼吸系疾患での入院回数、気管支炎での外来受診回数、1 歳時の肺に対する薬物治療、在宅酸素必要症例数、うっ血性心不全、ジギタリス/利尿薬使用、動脈管残存、筋緊張、けいれんに対する薬物治療、水頭症、Bayley Mental Index、Bayley Motor Index、腎障害での入院回数、血尿、蛋白尿、血清クレアチニン値、消化管疾患による入院回数、癥痕性水晶体後線維症(未熟児網膜症)、斜視。

結果

トライアル開始から修正 1 歳までの累積死亡率は 21%で 3 群間で有意差を認めなかった。死亡原因としては肺機能障害が最も多かった。3 群間で死亡原因に関する統計学的有意差は認めなかった。

気管支炎で外来受診する頻度や肺に対する薬物治療や酸素を必要とする有病率に 3 群間で有意差を認めなかった。

うっ血性心不全での入院率、その他の心血管系の転帰におけるインドメタシン早期使用による差は見出されなかった。

有意差は認めなかったが Strategy 1(インドメタシン早期静注投与群)で Bayley スコアが低い傾向を認めた。

重度の癥痕性水晶体後線維症(grade 4 もしくは 5)の有病率は Strategy 3 と比較して Strategy 1 で低値であったが、有意差は認めなかった($p = 0.06$; リスク比 0.15, 95%信頼区間[0.02-1.21]; NNT 17)。

結論

症候性 PDA に対する治療として

- ① インドメタシン優先→効果なければ手術
- ② 内科的治療優先→効果なければインドメタシン→効果なければ手術
- ③ 内科的治療優先→効果なければ手術

の 3 者を比較しており、CQ5 の PICO に近い内容。(厳密には異なる)

PDA に対して、どの治療法を選んでも、死亡率に有意差がなく、死亡原因の肺機能不全、IVH、NEC、敗血症の頻度も有意差を認めなかった(死亡原因として評価されており、全体の発症率ではないことに注意が必要)。

①群では③群と比較して、重度の癥痕性水晶体後線維症の有病率が低い傾向にあった。一方、1 歳時の Bayley スコアは 3 群間で有意差を認めなかったが、①で低い傾向があった。

コメント

この研究から、どの治療法が推奨されるかの結論は評価が難しいと考えられる。

署名

坂野公彦、金井祐二

英語タイトル

Indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: double blind trial.

著者名

Rudd P, Montanez P, Hallidie-Smith K, Silverman M.

雑誌名, 巻:頁

Arch Dis Child. 1983 Apr;58(4):267-70.

日本語タイトル

極低出生体重児の PDA に対するインドメタシン治療: 二重盲検試験

目的

インドメタシンの効果を確かめるための二重盲検試験

研究デザイン

二重盲検試験

セッティング

ロンドンの Hammersmith 病院

対象患者

1500g 未満で出生した児 241 人のうち 34 人(14.1%)が典型的な PDA を発症した。そのうち黄疸の 2 名と試験開始前に治療されていた 2 名を除く 30 名が対象となった。

暴露要因(介入・危険因子)

経鼻胃管よりインドメタシン 0.2 mg/kg を投与し、24 時間毎に評価して PDA の徴候が全て消失するか、心雑音のみになるまで最大 3 回まで 0.2 mg/kg を追加投与する治療法、インドメタシン製剤に似せたプラセボも同方法で投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖、再開存、治療追加、手術、合併症、死亡数。

動脈管閉鎖は臨床症状の消失、または雑音以外の臨床症状の消失をもって閉鎖とした。

結果

投与後動脈管閉鎖はインドメタシン群では 13/15 人(87%)、コントロール群では 3/15 人(20%)で統計学的有意差を認めた($p < 0.001$)。そのうち永続的な閉鎖はインドメタシン群では 7/15 人(47%)、コントロール群では 2/15 人(13%)であった($p < 0.05$)。再開存はインドメ

タシン群のみ 6/13 人であった。

コントロール群では早期自然閉鎖は 2/15 人で、残り閉鎖しなかった 11 人(2 人は死亡)にインドメタシン投与を行い、6/11 人が閉鎖した。

合併症はインドメタシン群で低 Na 血症(< 125 mmol/l)が 2 人、コントロール群で低 Na 血症が 2 人と消化管出血 1 人みられた。インドメタシン群とコントロール群で合併症の割合に差はなかった。

死亡数はインドメタシン群 2/15 人、コントロール群 2/15 人。

動脈管に対しての手術閉鎖はインドメタシン群 2/15 人、コントロール群 1/15 人。

結論

インドメタシンの経鼻胃管からの投与の有効性を示すランダム化比較試験である。インドメタシンは症候性 PDA に対して効果があるといえる。

コメント

再開存例が多い。手術例はインドメタシン群に多い(1/15 vs 2/15)。症状の消失を主たるアウトカムとして短期予後を評価している。動脈管の閉鎖、再開存といっているが、評価方法は臨床症状である。合併症の頻度に差が無いが、サンプルサイズが小さい。

署名

甲斐明彦、金井祐二

英語タイトル

Intravenous indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus: causes of death and one-year follow-up.

著者名

Yeh TF, Goldberg HR, Henek T, Thalji A, Pildes RS.

雑誌名, 巻:頁

Am J Dis Child. 1982 Sep;136(9):803-7.

日本語タイトル

PDA の早産児に対してのインドメタシンの経静脈投与/死亡原因と 1 年間のフォローアップ

目的

インドメタシン経静脈投与の長期予後に関する検討

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

1977 年の 11 月から 1979 年の 2 月、シカゴの Cook County Hospital.

対象患者

1977年11月から1979年2月までに出生した出生体重2040g未満の児。バウンディングパルスと心雑音にてPDAを診断し、LA/Aoが1.3以上またはCVDスコアが3以上のものが対象となった。

除外項目は①血清総ビリルビン > 10mg/dl、②BUN > 20mg/dl、③動脈管閉鎖例、④ショック、⑤頭蓋内出血、⑥NEC、⑦出血性疾患とした。封筒法によるランダム割付。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン 0.3 ml/kg(1 mgを生食1 mlで希釈)と生食によるプラセボを経静脈的に投与。心雑音の消失まで24時間の間隔を空けて最高3回まで投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

- ① 死亡症例に対するの病理所見
- ② 生存例38人中フォロー可能であった30人に対するのHospital courseとGeneral Health
- ③ Physical Development(身長、頭囲、体重)
- ④ Neurological Assessment
- ⑤ Intellectual Development

結果

- ① インドメタシン群とプラセボ群でBPD、肺炎、肺性心、脳室内出血、核黄疸、局所的脳軟化、DIC、NEC、水晶体後線維症、CMV感染、敗血症などに差を認めなかった。
- ② インドメタシン群13例、コントロール群17例で、インドメタシン群の1例、コントロール群の4例が手術を受けていた。人工換気日数、酸素投与日数、体重が2040gになるまでの期間、入院期間に両群間で差を認めなかった。コントロール群4例、インドメタシン群4例がBPDを発症し、コントロール群4例、インドメタシン群5例で繰り返す下気道感染による再入院を必要とした。眼底出血と血管の引きつれはコントロール群で2例、インドメタシン群で1例認め、インドメタシン群の1例で水晶体後線維症を認めた。これらに有意差を認めなかった。
- ③ 修正1歳時の頭囲、身長、体重に両群間で有意差を認めなかった。
- ④ プラセボ群の7例(41%)、インドメタシン群の5例(38%)に神経学的後遺症を残した。両群間に有意差を認めなかった。コントロール群の7例(41%)、インドメタシン群の3例(23%)に脳波異常を認めた。両群間に有意差を認めなかった。
- ⑤ MDI, PDIに両群間で有意差無し。コントロール群の4例(24%)、インドメタシン群の3例(23%)でMDIかPDIが80未満であった。統計学的有意差は無し。重度のハンディキャップもコントロール群の4例(24%)、インドメタシン群の3例(23%)で統計学的有意差は無し。

結論

1歳時までの長期予後を見ている研究である。体格や神経学的予後に両群間で有意差を認めなかった。この研究からはインドメタシンの投与は長期予後を改善させないし、悪化もさせないといえる。

コメント

封筒法による割付である。両群間のベースラインは同等であり、脱落症例の検討もされている。追跡率も両群間に差を認めない。単一施設からの報告であり、症例数が少ない。二重盲検化しているかどうか、マスキングが適切に行われているかが不明であった。

署名

甲斐明彦、金井祐二

英語タイトル

Indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in prematures.

著者名

Mullett MD, Croghan TW, Myerberg DZ, Krall JM, Neal WA.

雑誌名, 巻:頁

Clin Pediatr (Phila). 1982 Apr;21(4):217-20.

日本語タイトル

早産児の動脈管治療におけるインドメタシン

目的

生後早期にインドメタシンを投与することが、動脈管治療に有効かどうかを検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

米国の単施設研究。1982年発行。

対象患者

出生体重 1750g 未満で、PDA に伴う収縮期雑音を認めた早産児 53 名。研究終了したのが 47 名。除外基準:腎機能異常($UN > 20$ mg/dl)、消化管異常、高ビリルビン血症(> 12 mg/dl)、出血傾向。

暴露要因(介入・危険因子)

0.2 mg/kg のインドメタシンを 24 時間間隔で 2 回経口投与。1 例は経直腸投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖、動脈管閉鎖術。

結果

治療群の 50%(12/24)が動脈管閉鎖し、プラセボ群の 8.7%(2/23)に比べ、有意差を認めた。
($P < 0.01$, リスク比 5.7, リスク差 0.41)

インドメタシン投与に伴うかもしれない重大な副作用として、輸血を要する消化管出血および NEC を認めた。プラセボ投与群ではいずれも認めなかった。

プラセボ群の52.1%(12/23)が症候性PDAに対する手術を必要とした。治療群で手術を必要としたのは16.6%(4/24)で、有意差を認めた($P < 0.01$, リスク比 0.32, リスク差 -0.36)。

結論

- ・ 動脈管閉鎖および動脈管閉鎖術の頻度低下にインドメタシンは有効であると考えられる。
- ・ 一方で24例中2例に重大な副作用(消化管出血およびNEC)が生じており、頻度的に無視できるものではないと考えられる。

コメント

- ・ 死亡率, PVL, IVH, CLDなどの二次アウトカムの検討がなされていない。
- ・ 経口投与製剤しかなかった時期の検討。
- ・ 多施設研究ではないが、ランダム割付は信頼でき二重盲検されている。

署名

坂野公彦、金井祐二

英語タイトル

Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial.

著者名

Merritt TA, Harris JP, Roghmann K, Wood B, Campanella V, Alexson C, Manning J, Shapiro DL.

雑誌名, 巻: 頁

J Pediatr. 1981 Aug;99(2):281-6.

日本語タイトル

極低出生体重児におけるPDAの早期閉鎖:比較試験

目的

PDAに対して「早期」に薬物的介入を行うことで、死亡率やBPDの罹患率に与える影響を検討する。

研究デザイン

準ランダム化比較試験(ID番号の下1ケタを用いて割り振り)

セッティング

アメリカの単施設研究

対象患者

重症RDS(酸素需要が高い、多呼吸、陥没呼吸、呼吸時呻吟、air bronchogramのX線所見で定義)で換気不全($FiO_2 > 0.6$ で $PaO_2 < 50$ もしくは無呼吸)を有し、生後数時間で人工換気開始を要した体重1350g未満の32名の新生児のうち、PDAに伴う左右シャントを呈した26名。

PDA 所見(収縮期雑音、bounding pulse、心尖拍動、CTR>0.6)を有する場合、もしくは LA/Ao>1.2 か大動脈の逆流が認められる場合(計 22 名)に、治療を行った。

除外基準: 血清 T-Bil>10 mg/dl、UN>25 mg/dl、Cr>1.2 mg/dl、Plt<5 万/mm³、NEC、出血症状

暴露要因(介入・危険因子)

早期治療群: インドメタシン 0.2 mg/kg の経静脈投与。PDA が持続する場合は 24 時間ごとに 3 回まで反復投与。治療反応が認められる場合(注)中止。

内科治療群: 水分制限 and/or フロセミド 1~2 mg/kg を 12 時間ごとに投与。治療不応で肺血流増加が認められる場合はインドメタシン投与または手術を行った。

注: 特徴的な心雑音の消失、脈の正常化、心尖拍動の正常化、肺血流量減少(CTR の軽減もしくは LA/Ao<1.0)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡率、BPD。

結果

死亡率: 早期治療群(インドメタシン投与群)は 1/11(9.1%)で、内科治療群は 4/13(30.8%)で、有意差は認めないが、早期治療群で低い傾向にあった(P=0.1, リスク比 0.29, 95%信頼区間[0.04, 2.27])。

早期治療群死亡 1 例の病理所見は、RDS、IVH、ICH、PDA 認めず。内科治療群死亡 4 例の病理所見は、動脈管結紮術を行った 1 例を除いてすべて PDA を認めた。

BPD: 早期治療群は 2/11(18.2%)で、内科治療群は 8/12(66.7%)で、有意に早期治療群で BPD の発症が低かった(P<0.003, リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.07, 1.02]、NNT 3)。

結論

PDA に対して早期にインドメタシンでの治療を行うことは、死亡率の改善、BPD 発症率の低下に影響を与える可能性があると考えられる。

コメント

- ・ ランダム化の手法が不十分。
 - ・ intention to treat analysis は行われている。
 - ・ プラセボとの比較試験ではなく、治療担当医に目隠しされていない。
 - ・ 症例数が少なめなため、死亡率、BPD とともにリスク比の 95%信頼区間が 1 をまたいでいる。
- 上記のような欠点はあるが、PDA に対する早期のインドメタシン介入を行うことは、死亡率の改善、BPD 発症率の低下に影響を与える可能性があると考えられる。

署名

坂野公彦、金井祐二

英語タイトル

Indomethacin treatment for symptomatic patent ductus arteriosus: a double-blind control study.

著者名

Yanagi RM, Wilson A, Newfeld EA, Aziz KU, Hunt CE.

雑誌名, 巻:頁

Pediatrics. 1981 May;67(5):647-52.

日本語タイトル

症候性 PDA に対するインドメタシン治療: 二重盲検比較試験

目的

RDS と症候性 PDA の早産児に対するの経腸インドメタシン投与の効果と副作用を調べた。

研究デザイン

Double-Blind Control Study

セッティング

Prentice Woman's Hospital と Children's Memorial Hospital、米国シカゴ。Phase 1 は 1977 年 2 月から 12 月, phase 2 は 1979 年 3 月まで。

対象患者

症候性 PDA を LA/Ao が 1.3 以上で持続的な呼吸サポートを要するものと定義した。症候性 PDA と診断した児に対しては水分制限、ジギタリスの投与、フロセミドの投与を行い 24 時間経過観察した上で、まだ症候性であるとすると診断された児を対象とした。クレアチニンが 2mg/dl 以上、血小板 6 万/ μ l 以下、間接ビリルビンが 12mg/dl 以上, PT, PTT が異常値を示すものは除外した。

呼吸管理を要した 277 例の RDS の児のうち、69 例(25%)が症候性 PDA と診断され、そのうち 33 例が phase 1、36 例が phase 2 であった。その中で水分制限、ジギタリス、フロセミド投与で改善しなかったのが phase 1 で 21 例(64%)、phase 2 で 24 例(67%)であった。この 45 例の中で、ランダム化する前に死亡したのが 1 例、4 例が研究中に死亡(このうち 3 例はコントロール群であった)、1 例が親の同意の撤回があり、研究から脱落した。これらの 6 例を除いた 39 例(Phase1 が 17 症例、phase2 が 22 症例)が二重盲検試験を最後までやり遂げた。

暴露要因(介入・危険因子)

0.2 mg/kg のインドメタシンまたはプラセボを胃管より投与。

Phase 1 では症候性が続く場合に 24 時間後に 2 回目、48 時間後に 3 回目の投与を行った。

Phase 2 では 2 回目の投与を 8 時間後に、3 回目の投与を 16 時間後に行った。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

症状の改善(心雑音の減弱や消失)、超音波所見(LA/Ao の改善)、人工換気日数、酸素投与期間尿量、血清 Na、血清 Cre、血小板数、PT、上部消化管出血。

結果

phase1

コントロール群の 9 例中 4 例、インドメタシン群の 8 例中 6 例で PDA の改善を認めた。統計学的有意差はなし。コントロール群、インドメタシン群のそれぞれ 2 例が入院中に死亡した。酸素投与日数、人工換気日数にも両群間で有意差無し。

phase2

コントロール群の 9 例中 1 例、インドメタシン群の 13 例中 11 例に症状の改善を認めた。統計学的有意差あり。コントロール群の 4 例が入院中に死亡した。酸素投与日数、人工換気日数ともにインドメタシン群が有意差をもって短かった。

結論

症候性 PDA に対してのインドメタシン治療は有効である。

コメント

下記問題点のある研究である。

- ・ 症例数が少ない、単一施設での検討、時代が古い。
- ・ 研究中の死亡症例が除外されてしまっている。
- ・ phase 2 ではコントロール群とインドメタシン群がマッチしていない(インドメタシン群の方が有意に体重が大きく、在胎期間が長かった)。

署名

甲斐明彦、金井祐二

英語タイトル

A double blind study of the effects of oral indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus who failed medical management.

著者名

Neu J, Ariagno RL, Johnson JD, Pitlick PT, Cohen RS, Beets CL, Sunshine P.

雑誌名, 巻:頁

Pediatr Pharmacol (New York). 1981;1(3):245-9.

日本語タイトル

内科的治療に不応の PDA を有する早産児における、経ロインドメタシン投与の有効性に関する二重盲検試験

目的

インドメタシン治療が、PDA および人工換気日数に与える影響について検討する。

研究デザイン

準ランダム化比較試験

セッティング

米国の単施設研究

対象患者

2年間にスタンフォード大学 NICU に RDS と診断され入院(総数 231 名)し、臨床的に PDA と診断された 52 名(22.5%)のうち、水分制限に反応しなかった 25 名がプロトコルの対象となった。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン 0.25 mg/kg/回の経口投与およびプラセボ投与

投与に対する反応が不良な場合(注 1)、12~24 時間後に同量を追加投与

反応が乏しい場合は、追加投与の 48 時間後に、上記の投与方法でもう一方の試薬を用いて 1クール追加

注 1: PDA の臨床症状(心雑音、bounding pulse、心尖拍動)が続き、心エコーでの LA/Ao が低下しない場合を「反応不良」とした。

除外基準: 血清 Cr>1.5mg/dl その他、plt、尿量、Ht、便や胃残の潜血反応をモニターした。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA に対する反応性(注 2)

注 2: 心雑音消失、LA/Ao 低下、bounding pulse 軽減、肺血管陰影もしくは心胸郭比の明らかな改善のいずれかを認めた場合、反応良好と定義。

結果

25 例中 4 例は記録が不十分であったため、21 例で解析された。

単回(もしくは 1 クール)投与の結果: インドメタシン投与群はプラセボ群に比し、PDA の反応性が有意に良好であった(72.7% vs 20.0%; リスク比 3.64, 95%信頼区間[1.0, 13.2]; NNT 2; リスク差 0.53; χ^2 検定での P=0.048)。

対応薬剤投与後の結果: インドメタシン投与(4 例中 4 例有効)はプラセボ投与(2 例中 1 例有効)に比べて PDA への反応性が有意に良好であった。

単回投与(もしくは 1 クール)および対応薬剤投与後を総合した結果: インドメタシン投与群は PDA の反応性は有意に良好であった(80.0% vs 25%; リスク比 3.2, 95%信頼区間[1.16, 8.80]; NNT 2; リスク差 0.55; χ^2 検定での P=0.014)。

インドメタシン反応群では人工換気日数が平均 448hr(7.5~1634hr)、非反応群では平均 694hr(18~1904hr)であり、インドメタシン投与が人工換気日数を増加させる影響は少ないと考えられた。

単回(もしくは 1 クール)投与例の、非反応群 11 例のうち、5 例が以下の理由でプロトコル逸脱となった

- ・ 2 例は血清 Cr>1.5 mg/dl(うち 1 例がインドメタシン、1 例がプラセボ)。
- ・ 1 例は便潜血陽性(プラセボ)。
- ・ 1 例は呼吸不全(インドメタシン 2 回投与後)。

- ・ 1 例は解釈不能例(プラセボ 2 回投与後のインドメタシン投与で有効)。

結論

- ・ 95%信頼区間の範囲は広いが、1 は横切っておらず、PDA に対するインドメタシン投与の有効性は示唆される研究といえる。
- ・ また今回の投与量では明らかな副作用は認めなかった。

コメント

- ・ 二重盲検はされている様だが、ランダム化の手法についての記載がない。
- ・ 記録が不十分であった 4 例について記載が乏しい
- ・ インドメタシン群および治療群の背景比較の記載がない。
- ・ アウトカム評価が PDA のみであり、死亡率、IVH、NEC、ROP などに対する評価がない。人工換気日数はインドメタシン反応例と非反応例で比較検討しているため、PICO に合致しない。

署名

坂野公彦、金井祐二

英語タイトル

Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus: a double-blind controlled study.

著者名

Yeh TF, Luken JA, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes RS.

雑誌名, 巻:頁

J Pediatr. 1981 Jan;98(1):137-45.

日本語タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシン経静脈的投与 : 二重盲検試験

目的

- ① インドメタシンの動脈管閉鎖に対する効果
- ② 効果に影響する因子は何か
- ③ 副反応の頻度はどの程度か
- ④ インドメタシンは死亡率を改善させるか

研究デザイン

二重盲検ランダム化試験(封筒法)

セッティング

単施設研究、アメリカ

対象患者

1977 年 11 月から 1979 年 2 月までに出生した出生体重 2040g 未満の児。バウンディングパ

ルスと心雑音にて PDA を診断し、LA/Ao が 1.3 以上または CVD スコアが 3 以上のものが対象となった。

除外項目は① 血清総ビリルビン > 10 mg/dl、② BUN > 20mg/dl、③ 動脈管閉鎖例、④ ショック、⑤ 頭蓋内出血、⑥ NEC、⑦ 出血性疾患とした。

15 カ月で計 60 名がエントリーした(院内出生 356 名中 61 名で PDA を示唆する心雑音を認めた。うち 47 名がエントリー基準を満たした。院外出生児でエントリー基準を満たしたのは 13 名であった) 5 名が除外された(1 名は日齢 82、2 名は薬剤投与前に心雑音消失、1 名は薬剤投与の失敗)

55 名中、27 名がプラセボ群、28 名がインドメタシン治療群に割り振られた。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン 0.3 ml/kg(1 mg を生食 1 ml で希釈)と生食によるプラセボを経静脈的に投与。心雑音の消失まで 24 時間の間隔を空けて最高 3 回まで投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1] 1 次アウトカム: PDA 所見の改善

「臨床症状の改善+エコー所見の改善+心雑音の消失」

「臨床症状の改善+エコー所見の改善+心雑音あり」

「エコー所見の改善のみ」

「改善なし」

の 4 群に分けて比較。

[2] 2 次アウトカム: 人工換気、手術、死亡率、BPD の罹患率、有害事象

結果

[1] PDA 所見の改善: LA/Ao(治療群 1.02 ± 0.21 vs プラセボ群 1.36 ± 0.42 , $p < 0.001$)、LVDD(治療群 1.04 ± 0.30 vs プラセボ群 1.24 ± 0.30 , $p < 0.01$)、CVD score(治療群 1.32 ± 1.68 vs プラセボ群 4.22 ± 1.95 , $p < 0.001$)すべてにおいて、有意に治療群で改善が認められた。

「臨床症状の改善+エコー所見の改善+心雑音の消失」および「臨床症状の改善+エコー所見の改善+心雑音あり」が治療群で有意に多かった。(治療群 89.3% vs プラセボ群 22.2%, リスク比 4.0, 95%信頼区間[1.9, 8.2])

[2]

手術: 治療群で有意に手術が少なかった。(治療群 3.5% vs プラセボ群 25.9%, リスク比 0.13, 95%信頼区間[0.018, 1.046])

生存率: 治療群とプラセボ群の間に生存率は有意差を認めなかった。(治療群 81.4% vs プラセボ群 78.5%, リスク比 1.01, 95%信頼区間[0.76, 1.33])

BPD: 治療群とプラセボ群の間に BPD の発症率は有意差を認めなかった。(治療群 32.1% vs プラセボ群 22.2%, リスク比 1.44, 95%信頼区間[0.59, 3.51])

NEC: 治療群とプラセボ群の間に NEC の発症率は有意差を認めなかった。(治療群 10.7% vs

プラセボ群 7.4%, リスク比 1.44, 95%信頼区間[0.26, 7.99])

結論

PDA に対してインドメタシン治療群が有意に治療効果を認めている結果となっているが、二次アウトカム(生存率、BPD、NEC)では有意差を認めないという結果であった。

コメント

良い点: 二重盲検のランダム化比較試験欠点: 封筒法によるランダム割付、単施設研究、症例数がやや少ない。

署名

高野勉、坂野公彦、金井祐二

英語タイトル

Indomethacin treatment in patent ductus arteriosus. A double-blind study utilizing indomethacin plasma levels.

著者名

Nestrud RM, Hill DE, Arrington RW, Beard AG, Dungan WT, Lau PY, Norton JB, Readinger RI.

雑誌名, 巻:頁

Dev Pharmacol Ther. 1980;1(2-3):125-36.

日本語タイトル

PDA に対してのインドメタシン治療。二重盲検試験

目的

- ① PDA による左右シャントによる循環障害のある早産児に対してインドメタシン療法を二重盲検試験にて行う。
- ② 血清インドメタシンレベルと臨床的反応の相関を検討する。

研究デザイン

Ramdomized double-blind study

セッティング

1977年3月から1978年7月までの間にアーカンソー大学もしくはセントビンセント病院新生児センターで入院管理した早産児。

対象患者

うっ血性心不全に対しては水分制限、利尿薬の投与、ヘマトクリットを40%以上に保つという標準的な管理を行ったが、うまくいかなかった児を対象とした。それらの児で、以下の条件を満たした23例

- (1) Dubowitz スコアにより出生時の在胎週数が35週未満。

(2) 臨床所見、レントゲン、心臓超音波、心臓カテーテル検査にて動脈管を介する多量の左右短絡が存在する。

(3) 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dl 未満で適切な尿量を維持している。

(4) 血清間接ビリルビン値が 10 mg/dl 未満。

(5) 肺出血、消化管出血を認めない。血小板数が 100,000 /mm³ 以上。

暴露要因(介入・危険因子)

乱数表を用いて 2 群に分けた。治療群(12 例)インドメタシン 0.2 mg/kg に生理食塩水を加えて 1 ml とし、胃チューブより投与、生食 1 ml で後押し。プラセボ群(11 例)生食を経鼻チューブを用いて投与、生食 1 ml で後押し。必要に応じて 12 時間毎、計 3 回投与を行った。

どちらの群に属するかどうかの情報は薬剤師により厳重に管理された。薬剤最終投与後 24 時間以内に実験責任者によって効果判定されるまではどちらの群に属していたかどうか明かされなかった。

研究途中での脱落症例は 1 例も認めなかった。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

短期的な臨床効果として、最終投与より 24 時間後以内の心雑音の消失、肺浮腫の改善、心拍数の正常化をみた。

結果

治療群は 12 例中 7 例で効果あり。プラセボ群は 11 例中 2 例で効果を認めた。(p = 0.06; リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.25-1.05]; NNT 3)

治療群の 6 例で血清インドメタシン濃度を測定したが、頂値、頂値到達時間、半減期はインドメタシンの効果の有無に関わらず著しいばらつきをみせた。

効果あり(4 例): 血清インドメタシン濃度(頂値) 465 ng/ml(135-3100 ng/ml)、頂値到達時間 2.0h(1.0-3.0h)、半減期 2.0h(1.0->24h) 中央値(最小値-最大値)。

効果なし(2 例): 血清インドメタシン濃度(頂値) 373 ng/ml(275-470 ng/ml)、頂値到達時間 2.3h(1.0-3.5h)、半減期 4.0h(2.0-6.0h) 中央値(最小値-最大値)。

結論

治療群ではプラセボ群と比して動脈管に対する効果を認める症例が多い傾向にあったが、統計学的に有意差を認めるまでは至らなかった。血清インドメタシン濃度は症例ごとのばらつきが多く、動脈管に対する効果との明確な関連性を見出すことはできなかった。

コメント

対象患者の割付はランダム化、患者の治療内容の目隠しは適切に行われているが、アウトカムの効果判定が臨床症状のみで行われている。

同量のインドメタシンを経腸投与しても、個体間で血清インドメタシン濃度の推移にばらつきが多く、また必ずしもインドメタシン血中濃度が高く維持できたからといって、動脈管閉鎖への効果が増強するものではないことを示唆しており、興味深い報告である。

署名

甲斐明彦、金井祐二

英語タイトル

Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants.

著者名

Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I.

雑誌名, 巻:頁

J Pediatr. 1978 Oct;93(4):647-51.

日本語タイトル

早産児の症候性 PDA の早期閉鎖におけるランダム化比較試験

目的

体重 1500g 以下の早産児の PDA に対して、手術もしくは内科的治療を行った児のアウトカムの比較検討

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

米国の単施設研究。1975 年 3 月～1977 年 1 月に行った研究。

対象患者

Vanderbilt NICU に入院した 1500g 以下の早産児のうち、症候性 PDA に進行した児で(症候性 PDA のエントリー基準: 心尖拍動、collapsing pulses、特徴的心雑音、Xp で心拡大および肺血管陰影増強、左房もしくは左室径拡大)、生後 1 週に大きな左右シャントを有し、人工換気が行われている児。

除外基準: 少なくとも 48 時間の内科的治療が行われていない児。呼吸条件が改善傾向の児。凝固異常があり交換輸血を要した児、呼吸器感染、重大な縦隔気腫、敗血症、髄膜炎、IVH、緊急に動脈管閉鎖術を要した児。

暴露要因(介入・危険因子)

MM 群: 内科的治療を継続する。もしも心不全や肺浮腫が進行しコントロールできなくなり、児の生命が脅かされる場合は動脈管閉鎖術を行う。

SC 群: 動脈管閉鎖術を行う。術前の凝固機能が悪い場合は交換輸血を行う。手術は NICU から約 100 m 離れた室温 28 度の手術室に保育器で移動して行う(30 分～60 分間)。術中加温パッドとラジアントウォーマーを用い児の体温を 36.2 度以上に維持する。術後は人工換気を再開し、胸腔ドレーンを留置し、術中の出血は補充する。術後管理は MM 群の管理と同様に行う。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡率、人工換気日数、CLD。

結果

SC 群 10 例。MM 群 15 例。

死亡率は、SC 群 10%(1/10)と MM 群 20%(3/15)で統計学的有意差なし。SC 群の死亡は敗血症、MM 群は IVH 2 例と SVC 血栓 1 例。人工換気日数は SC 群が MM 群に比し、有意に短縮した。(P<0.05)

肺合併症として、SC 群で気胸 1 例、Interstitial air dissection 2 例、感染 3 例、Chronic respirator lung 1 例、出血 1 例であった。MM 群では Interstitial air dissection 2 例、感染 5 例、Chronic respirator lung 3 例であった。NEC は SC 群 0 例に対し、MM 群 3 例であった。Retrolental fibroplasia は SC 群 1 例に対し、MM 群 4 例であった。

結論

症候性 PDA に対して、手術は内科的治療(インドメタシン以外の治療)より有効である可能性を示した研究であると考えられる。

コメント

- ・ 人工換気期間というアウトカムの有意差のみで、この研究では手術の有用性を述べているが、死亡率には有意差は認めない。
- ・ 介入が手術であるため、医療従事者に盲検ができない。(抜管時期決定に Bias が生じた可能性は否定できない)
- ・ 上記のような弱点はあるが、合併症発生率においても、MM 群の方が上回っている項目が多い。(IVH、NEC、Chronic respirator lung)

署名

坂野公彦、金井祐二

英語タイトル

Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants.

著者名

Malviya M, Ohlsson A, Shah S.

雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD003951.

日本語タイトル

症候性の未熟児 PDA に対しての手術治療と COX 阻害薬による治療との比較

目的

症候性 PDA に対して手術と COX 阻害薬による内科的治療とを比較する。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

1983年のGersonyらの研究のみが対象となった。この研究はアメリカの13施設で行われたランダム化比較試験。

対象患者

在胎37週未満、または2500g未満で出生し、生後28日以内に臨床的に、または超音波検査にて症候性PDAと診断された早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

症候性PDAに対する初期治療として手術をしたものとCOX阻害薬を投与したものとを比較する。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカムとして、入院期間中の死亡率。

二次アウトカムとして新生児死亡率(生後28日以内の死亡)、乳児死亡率、動脈管治療の失敗、CLD発症率、初期治療失敗後の手術、人工換気日数、酸素投与日数、IVH発症率、PVL発症率、NEC発症率、消化管出血、血小板減少、消化管穿孔、腎不全、経腸栄養の確立日齢、ROP、気胸、敗血症(確診)、敗血症(疑診)、神経学的後遺症、入院期間を検討した。

結果

死亡率、CLD、出血、NEC、敗血症、クレアチニン値、IVHの発症に差を認めなかった。(①死亡率: リスク比 0.67, 95%信頼区間[0.67, 1.31]; リスク差 -0.07, 95%信頼区間[-0.20, 0.05]; ②CLD: リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.83, 1.98]; リスク差 0.09, 95%信頼区間[-0.06, 0.24]; ③出血(肺出血、消化管出血、DIC): リスク比 1.54, 95%信頼区間[0.68, 3.51]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[-0.05, 0.17]; ④NEC: リスク比 0.95, 95%信頼区間[0.29, 3.15]; リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.08, 0.07]; ⑤敗血症: リスク比 1.14, 95%信頼区間[0.62, 2.09]; リスク差 0.03, 95%信頼区間[-0.10, 0.16]; ⑥1.8 mg/dl以上のクレアチニン上昇: リスク比 0.57, 95%信頼区間[0.14, 2.30]; リスク差 -0.03, 95%信頼区間[-0.10, 0.04]; ⑦IVH: リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.32, 2.18]; リスク差 -0.02, 95%信頼区間[-0.11, 0.08])

人工換気日数や入院期間(手術群で94日、インドメタシン群で83日)に関しても有意差を認めなかった。

手術群では気胸の発症率が統計学的に有意に高かった。リスク比 2.68, 95%信頼区間[1.45, 4.93]; リスク差 0.25, 95%信頼区間[0.11, 0.38]; NNT 4。

また、手術群ではROPⅢ度、Ⅳ度の発症がインドメタシングループに比べて有意に高かった。リスク比 3.80, 95%信頼区間[1.12, 12.93]; リスク差 0.11, 95%信頼区間[0.02, 0.20]; NNT 9。

手術群ではインドメタシングループに比べて治療不成功率が有意に低かった。リスク比 0.04,