

95%信頼区間[0.01, 0.27]; リスク差 -0.32, 95%信頼区間[-0.43, -0.21]; NNT 3。

PVLの発症率、血小板減少、消化管穿孔、経腸栄養の確立日齢、長期予後に関する検討はなされていなかった。

サブグループ解析もデータが集まらず行えなかった。

### 結論

未熟児の症候性 PDA に対しての初期治療として手術が望ましいか、薬物治療が望ましいのかはこの研究だけで結論することはできない。長期予後に関する検討が必要と考えられる。また、20 年以上も前に行われた研究結果を現在の治療に当てはめてよいかということに関しても問題があると考えられる。

最近の 3 つの観察研究にて手術によって CLD、ROP、神経学的発達の危険率が増加する可能性が言及されている。しかし、手術までの待ち時間や、手術する施設への搬送などが予後へ影響している可能性もありえる。

### コメント

現在の PDA に対しての治療のアプローチはまず内科治療を試みて、内科治療に対して動脈管が閉鎖しない場合に手術を行う方法が一般的である。

しかし未熟児 PDA に対しての治療の first line として手術を考えるべきという意見もある。手術侵襲や手術創が残るという問題と、長期予後と比較することは困難であり、手術がよいか内科治療がよいかという問題に結論を出すのは難しい。特に VATS PDA などの低侵襲手術が普及し、より安全で負担の少ない手術法が広まれば、それが画期的な PDA 治療法となるかもしれない。

### 署名

甲斐明彦、金井祐二

---

## Clinical Question.20

### 英語タイトル

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

### 著者名

Ohlsson A, Walia R, Shah S.

### 雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD003481.

### 日本語タイトル

未熟児 PDA に対する治療的イブプロフェン療法

## 目的

早産児の症候性 PDA に対する治療としてのイブプロフェンの効果及び安全性を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)と比較して検討した。

## 研究デザイン

ランダム化比較試験のシステムティック・レビュー

## セッティング

ポーランド(1 編)、トルコ(1 編)、エジプト(1 編)、タイ(2 編)、スペイン(1 編)、イタリア(3 編)、イギリス(2 編)、チェコ(1 編)、台湾(1 編)、ベルギー(2 編)においてランダム化比較試験がなされており、単一施設研究 12 編、多施設研究 3 編であった。研究発行年は 1995~2007 年であった。

## 対象患者

日齢 28 未満の新生児期に臨床的もしくは心臓超音波検査で診断された PDA をもつ、在胎 37 週未満の早産児もしくは出生体重 2500g 未満の低出生体重児。

## 暴露要因(介入・危険因子)

イブプロフェン 10 mg/kg を開始量として静注もしくは経口投与し、24・48 時間後に 5 mg/kg を静注もしくは経口投与(10 編)、あるいは 10 mg/kg を 24 時間ごとに 3 回経口投与(1 編)、あるいは 10 mg/kg を 24 時間ごとに 3 回静注(1 編)、あるいは 8 mg/kg を 24 時間ごとに 3 回静注(1 編)、あるいは 10 mg/kg もしくは 5 mg/kg を単回静注(1 編)、あるいは 24 時間ごとに 3 回経口投与(投与量は記載なし)(1 編)するか、

インドメタシン 0.2 mg/kg を 12 時間ごと(8 編) ないし 24 時間ごと(2 編)3 回静注、あるいは 0.2 mg/kg を開始量として静注し 24・48 時間後に 0.1 mg/kg を静注(2 編)、あるいは 0.2 mg/kg を開始量として静注し、12・24 時間後に日齢 2-7 の場合 0.2 mg/kg を静注、日齢 8 以上の場合 0.25 mg/kg を静注(1 編)、あるいは 0.1 mg/kg を単回静注(1 編)、あるいは 12 時間ごとに 3 回静注(投与量記載なし)(1 編)

## 主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカムは投与開始後 1 週間の時点での動脈管開存率とした。

2 次アウトカムは死亡率、動脈管の再開存率、治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬の投与率、動脈管閉鎖術施行率、人工呼吸器使用期間、酸素投与期間、慢性肺疾患、気胸、肺高血圧症、肺出血、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔、経管栄養が確立した時期、出生体重への復帰時期、乏尿(1ml/kg/h 未満)、治療後の血清/血漿クレアチニン値(mmol/L)、治療後の血清/血漿クレアチニン値(mmol/L)の増加、未熟児網膜症、敗血症、神経学的予後、入院期間などを調査した。

## 結果

計 740 症例からなる 15 編のランダム化比較試験を採用してメタ分析した。(メフェナム酸に関する研究は検索されなかった。)

イブプロフェン治療群はインドメタシン治療群と比して投与開始後 1 週間の時点の未熟児 PDA の頻度に統計学的な差異はなかった(リスク比 0.99, 95%信頼区間[0.78, 1.27]; リスク差

0.00, 95%信頼区間[-0.06, 0.06])。

治療後の血清クレアチニン値(加重平均差 -15.9 mmol/L, 95%信頼区間[-31.8, -0.04])と、乏尿の頻度(リスク比 0.22, 95%信頼区間[0.09, 0.51]; リスク差 -0.12, 95%信頼区間[-0.18, -0.06]; NNT 8)に関してはイブプロフェン治療群がインドメタシン治療群と比較して統計学的に有意に低かった。

死亡率(リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.44, 1.55])、  
動脈管再開存(リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.48, 3.38])、  
動脈管閉鎖術の施行率(リスク比 1.06, 95%信頼区間[0.69, 1.65])、  
人工呼吸管理期間(加重平均差 -1.96 日, 95%信頼区間[-4.97, 1.05])、  
酸素投与期間(加重平均差 7.68 日, 95%信頼区間[-0.10, 15.47])、  
肺出血(リスク比 1.23, 95%信頼区間[0.37, 4.10])、  
肺高血圧(リスク比 3.53, 95%信頼区間[0.15, 81.11])、  
日齢 28 の慢性肺疾患(リスク比 1.22, 95%信頼区間[0.37, 4.10])、  
修正 36 週の慢性肺疾患(リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.77, 2.10])、  
脳室内出血(リスク比 0.90, 95%信頼区間[0.44, 1.86])、  
脳室周囲白質軟化症(リスク比 1.34, 95%信頼区間[0.66, 2.71])、  
消化管穿孔(リスク比 0.19, 95%信頼区間[0.02, 1.51])、  
消化管出血(リスク比 0.97, 95%信頼区間[0.25, 3.70])、  
経腸栄養が確立するまでの期間(加重平均差 -0.70 日, 95%信頼区間[-1.89, 3.29])、  
出生体重への復帰時期(加重平均差 -0.18 日, 95%信頼区間[-2.59, 2.22])、  
未熟児網膜症(リスク比 0.73, 95%信頼区間[0.42, 1.26])、  
敗血症(リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.75, 2.19])、  
入院期間(加重平均差 -3.52 日, 95%信頼区間[-9.87, 2.83])

に関してはイブプロフェン治療群とインドメタシン治療群の間に統計学的な差異はなかった。

慢性肺疾患と肺高血圧に関しては、有意差はないもののイブプロフェン群で影響が大きい可能性が懸念された。

神経学的発達に関しては十分なデータが得られなかった。

3 研究 (69 人)ではイブプロフェン経口投与とインドメタシンを比較検討していたが PDA の頻度に関しては両者に統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.41, 95%信頼区間[0.68, 2.93]; リスク差 0.10, 95%信頼区間[-0.10, 0.30])。

## 結論

未熟児 PDA の治療としてのイブプロフェンとインドメタシンでは動脈管収縮効果に統計学的有意差を認めなかった。イブプロフェンはインドメタシンと比較して、乏尿や血清クレアチニン値上昇などの腎臓に関する副作用は少ない。統計学的有意差にはいたらなかったがイブプロフェン治療群でインドメタシンに比して慢性肺疾患や肺高血圧症のリスクは高い可能性が懸念され、今後の研究は望まれる。長期の神経学的予後については現時点では不明である。

### コメント

15 編、740 症例と症例数の多いイブプロフェンとインドメタシンの比較研究であり、質の高いシステマティック・レビューである。

イブプロフェンはインドメタシンと比較して、動脈管に対する効果は同等だが、腎障害のリスクは少ないというエビデンスを示している。

イブプロフェンがインドメタシン療法について長期的予後に関しても優位性があるかの検討、慢性肺疾患の増加や重篤な肺高血圧の副作用を起こしうるかどうかに関しての研究が今後待たれる。

なお副作用に関するアウトカムは採用している研究数が少ない項目(人工呼吸器使用期間・4 編、酸素投与期間・3 編、肺出血・3 編、肺高血圧・1 編、脳室周囲白質軟化症・4 編、消化管穿孔・3 編、消化管出血・4 編、経腸栄養が確立した時期・4 編、出生体重に復帰時期・2 編、未熟児網膜症・3 編、乏尿・3 編、入院期間・2 編)があり更なる研究が待たれる。

### 署名

田仲健一、金井祐二

---

### 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

未熟児 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

未熟児 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

ランダム化比較試験

### 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 施設の新生児センターにて出生もしくは搬送された早産児。

### 対象患者

出生体重 1750g 以下の児 3559 例(除外症例 出生体重 500g 以下、先天奇形、染色体異常、

生後 24 時間以内の死亡症例、日齢 14 を超えての研究施設への入院、両親から承諾が得られない場合)。

#### **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。

詳細は参考文献を参照(Gersony WM. 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(リスク比 0.152, 95%信頼区間 [0.019, 1.214]; NNT 17; p = 0.06)。

#### **結論**

今回の結果から、PDA に対して、まずは水分制限もしくは利尿薬を用いる通常の内科的治療を施

した上で、動脈管が血行動態に影響を及ぼす場合、インドメタシンの投与を行っていくことを推奨する。そのような治療により約3分の1の児がインドメタシンを使用せずに動脈管が閉鎖し、残りの約3分の2の児もインドメタシンの使用により、約70%が手術を回避できるだろう。

#### コメント

先の研究(Gersony WM. J Pediatr. 1983;102(6):895-906.)の追試研究。

インドメタシン早期投与群で 重度の瘢痕性水晶体後線維症の有病率が低い傾向にあったなど、インドメタシン使用に関する興味深い結果を報告している。

しかしながら、(1) 研究結果に有意差を認めていない状態でなぜ Strategy 2 を支持するような結論に至ったか、その経緯が不明、(2) インドメタシンの総使用量、初回投与開始時間に関する情報が欠けているなどの問題点が多い。

結論として、インドメタシン投与時期の違いによる1歳までの臨床経過に基づく効果判定は有意差を認めなかった。

#### 署名

山本裕、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

極低出生体重児の動脈管の早期閉鎖に関するコントロールトリアル

#### 目的

PDA に対するインドメタシン療法を早期投与群と非早期投与群(うっ血性心不全発症後にインドメタシン療法/手術)の2群に分けて行い、その後の臨床経過、特に慢性肺障害の罹患率、死亡率の差を検討。

#### 研究デザイン

ランダム化比較試験(カルテ番号による割付)

#### セッティング

University of Rochester School of Medicine and Dentistry

#### 対象患者

- ・ 生後 1 時間以内に重度の呼吸障害を呈した出生体重 1.35kg 以下の児 32 例が対象。
  - ・ 32 例中 26 例を下記の臨床的診断基準により PDA と診断。
    - (1) 収縮期心雑音、上腕動脈/股動脈のバウンディングパルス、心尖拍動、胸部レントゲン:心胸郭比 $>0.6$
    - (2) 上記がひとつでも該当しない場合: 超音波検査による LA/Ao の観察
    - (3) LA/Ao が 1.2 を超えない場合は臍動脈カテーテルから逆行性大動脈造影により PDA の確定診断。
- (22 例は臨床症状とレントゲンのみで、4 例は逆行性動脈造影で PDA と診断)
- ・ 各群に 13 例ずつ割付。
  - ・ 早期投与群の 1 例はインドメタシン療法の除外基準に合致したため除外、それを除く 12 例。非早期投与群は 13 例。

#### 暴露要因(介入・危険因子)

早期投与群は、PDA の診断をつけた時点でインドメタシン 0.2 mg/kg を静注し、動脈管の閉鎖が認められない場合は 24 時間ごとに最高 3 回まで繰り返し投与。

非早期投与群は輸液制限 and/or 利尿薬(フロセミド) 1-2 mg/kg を 12 時間おきに投与。

それぞれの群での治療(早期投与群:インドメタシン投与 vs 非早期投与群:輸液制限+利尿薬投与)後、24 時間毎に上記臨床症状の改善・消失かつ超音波検査での LA/Ao $<1.0$  の場合に効果ありと判定。

非早期投与群では、PDA による肺うっ血の状態になった際にインドメタシン療法や手術療法を施行。

#### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡率、6 ヶ月後までの慢性肺障害罹患率、人工呼吸管理期間、酸素暴露期間、動脈管閉鎖率、動脈管閉鎖術施行率

#### 結果

平均初回インドメタシン投与時間は早期投与群 48.8 時間、非早期投与群 167.4 時間であった。

人工呼吸管理期間は両群間で統計学的な有意差を認めなかった。

日齢 1 から 7 までの 1 日あたりの輸液量は日齢 4(早期投与群 149.5  $\pm$  34.6 ml/kg/day vs 非早期投与群 124.2  $\pm$  19.1 ml/kg/day)以外は統計学的な有意差を認めなかった。

酸素暴露期間は、FiO<sub>2</sub> = 0.6-0.79 の期間が早期投与群で統計学的には有意に短かったが(非早期投与群 37.4  $\pm$  25.9 時間 vs 早期投与群 17.3  $\pm$  16.6 時間, P  $<$  0.02)、それ以外の FiO<sub>2</sub>(FiO<sub>2</sub>  $>$  0.8, FiO<sub>2</sub> = 0.3-0.59)では統計学的な有意差を認めなかった。

死亡率は早期投与群 1/11 (9.1%) vs 非早期投与群 4/13 (30.8%)であるが、統計学的には有意差を認めなかった(P = 0.1)。

6 ヶ月後の慢性肺障害罹患率は、早期投与群 2/11 (18.2%) vs 非早期投与群 8/12 (66.7%)であり、早期投与群で有意に低下していた(p  $<$  0.003)。

早期投与群では 10/12 (83.3%)は単回投与で動脈管の閉鎖がみられた。また再開存例は

3/12 (25.0%)、1/12 (8.3%)例が手術を要した。

非早期投与群でインドメタシン療法の適応となったのは 11/13 例。そのうち 10/ 11 (90.9%)が単回投与で動脈管の閉鎖を認めた。また、再開存例 1/11 (9.1%)、手術を要した例 1/11 (9.1%)であった。

#### 結論

生後 1 時間以内に重度の呼吸障害を呈した出生体重 1.35kg 以下の児において、PDA に対するインドメタシンの早期投与は人工換気期間や死亡率に差は認められなかったが、酸素投与期間は有意に短く、6 カ月後の慢性肺疾患の罹患率も低かった。未熟児 PDA への効果に関しては、早期投与群で再開存率は比較的多いが、単回投与での閉鎖率や手術率は比較的少なかった。

#### コメント

症例数が 26 例と少ないこと、ランダム化の方法が完全ではないこと、PDA の診断基準や治療基準が現在と比較すると精度に乏しいことなどから、必ずしも質の高いランダム化比較試験であるとは言えないが、インドメタシンによって早期に PDA を治療することにより、生後 6 ヶ月までの慢性肺障害罹患率は有意に低下したという結論が導かれている。

#### 署名

加藤文典、金井祐二

---

#### 英語タイトル

Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome.

#### 著者名

Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P.

#### 雑誌名, 巻:頁

J Pediatr. 2001 Feb;138(2):205-11.

#### 日本語タイトル

新生児の呼吸窮迫症候群を合併する早産児における動脈管に対する、早期インドメタシン投与と晚期インドメタシン投与の比較

#### 目的

未熟児 PDA に対するインドメタシン治療の効果・副作用について早期投与と晚期投与を比較検討する。

#### 研究デザイン

前方視的ランダム化比較試験、封筒法

#### セッティング

ベルギー、4 施設の NICU

### 対象患者

在胎 32 週未満で出生し、呼吸窮迫症候群に罹患し、心エコー上動脈管が開存している日齢 3 の早産児 380 例中、中等度～重度動脈管シャントがある 127 例(33%)が治療群にランダムに振り分けられた(早期治療群: n = 64 vs 晩期治療群: n = 63)。

### 暴露要因(介入・危険因子)

#### [1] 早期投与群:

日齢 3、インドメタシン 0.2 mg/kg/dose, 15min div., 12 時間毎, 計 3 回

日齢 7、呼吸管理を要し、動脈管で中等度～重度のシャントが持続する場合、同様のインドメタシン投与を繰り返す。

#### [2] 晩期投与群:

日齢 7、呼吸管理を要し、動脈管で中等度～重度のシャントが持続する場合

インドメタシン 0.2 mg/kg/dose, 15min div., 12 時間毎, 計 3 回

ただし、日齢 3～7 に呼吸管理設定(FIO<sub>2</sub> か MAP)が 10%後退した場合にはレスキューとして日齢 7 を待たずに同様のインドメタシン投与を行う。

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖率、動脈管閉鎖術施行率、死亡率、罹患率(壊死性腸炎、腸管穿孔、頭蓋内出血、敗血症)、呼吸関連予後(慢性肺疾患罹患率(日齢 28 および修正 36 週)、呼吸管理日数(IMV, CPAP, 酸素投与))

### 結果

#### 【患者背景】

HFOV 施行(21/64 例 vs 11/63 例; p = 0.046)以外に臨床背景に両群間で有意差なし(出生体重、在胎週数、出生前インドメタシン・ステロイド投与、サーファクタント投与回数、平均気道内圧、吸入酸素濃度、頭蓋内出血罹患率)。治験開始時の心エコー所見については LA/Ao 比(1.56 ± 0.23 vs 1.43 ± 0.27; p = 0.010)以外に両群間で有意差なし(動脈管径、動脈管左右シャント最大流速、中等度もしくは重度のシャントを有する児の割合)。

#### 【治療の有効性】

動脈管閉鎖率(日齢 6)は早期治療群で有意に高い(47/64 (73%) vs 28/63 (44%), p = 0.0008)

動脈管閉鎖率(日齢 9)も早期治療群で有意に高い(58/64 (91%) vs 49/63 (78%), p = 0.047)

早期治療群では治療抵抗性であった 16 例中 7 例が 2 クール目の投与を受けた。

晩期治療群では 35 例中 25 例がインドメタシン投与を受けた。

晩期治療群で 1 例のみレスキュー治療として日令 4 にインドメタシン投与を受けた。

動脈管閉鎖術施行率に有意差なし(4.8% vs 6.4%, p = 0.983)。

早期治療群では計 70 クールのインドメタシンが投与され、晩期投与群では計 26 クールの投与であった(p = 0.0001)。

### 【副作用】

乏尿(1 ml/kg/hr 以下)を呈した症例は早期治療群で有意に多かった(14 例/3 例;  $p = 0.01$ )。

死亡率および重度合併症罹患率(壊死性腸炎、腸管穿孔、頭蓋内出血、敗血症)に有意差なし。

最低一つの合併症を有する児の割合は早期治療群で有意に高かった(15 例/5 例;  $p = 0.017$ )

Logistic 回帰分析によりインドメタシン早期治療( $p=0.041$ , OR 3.35, CI 1.05~10.66)、出生前インドメタシン投与( $p=0.045$ , OR 3.60, CI 1.03~12.58)、出生体重( $p=0.010$ , OR 0.09, CI 0.01~0.56)が重度合併症の independent significant factor であった。

### 【呼吸関連予後】

慢性肺疾患罹患率(日齢 28 および修正 36 週)、呼吸管理日数(IMV, CPAP, 酸素投与)については両群間で有意差なし。しかし、在胎週数 28 週未満の児では晚期治療群の方が日令 3~8 の吸入酸素濃度( $p = 0.013$ )および平均気道内圧( $p = 0.003$ )が有意に低かった。このサブグループ解析において在胎週数、HFOV 施行率、LA/Ao 比および動脈管径について両群間で有意差なし。

### 【動脈管閉鎖予測因子】

多重ロジスティック回帰分析により、日齢 6 における動脈管開存の independent significant factor は、

- ・ 晚期投与(オッズ比 9.28, 95%信頼区間[3.04, 28.36],  $p = 0.0001$ )、
- ・ 若い胎週数(オッズ比 1.75, 95%信頼区間[1.32, 2.33],  $p = 0.0001$ )、
- ・ 動脈管径(オッズ比 2.77, 95%信頼区間[1.39, 5.50],  $p = 0.004$ )、
- ・ 日齢 3 の動脈管における左右シャント流速(オッズ比 4.00, 95%信頼区間[1.25, 12.5],  $p = 0.020$ )、
- ・ 母体インドメタシン投与後 48 時間以内の出生(オッズ比 4.05, 95%信頼区間[1.04, 15.71],  $p = 0.043$ )

であった。

生後 2 週での動脈管開存では、

- ・ 晚期治療(オッズ比 5.27, 95%信頼区間[1.56, 17.85],  $p = 0.008$ )、
- ・ 在胎週数(オッズ比 1.57, 95%信頼区間[1.17, 2.10],  $p = 0.003$ )、
- ・ 日令 3 の動脈管シャントの重症度(オッズ比 5.95, 95%信頼区間[1.83, 19.37],  $p = 0.003$ )

### 結論

在胎 32 週未満出生でサーファクタント投与・人工呼吸管理を要する未熟

児では、インドメタシン早期投与は晚期投与に比べ、高い動脈管閉鎖率をもたらすが、副作用としての腎機能障害および重度新生児合併症の罹患率が増加し、呼吸管理に関して有意な差を認めなかった。

### コメント

インドメタシンの効果、副作用について、早期および晩期投与を比較した多施設ランダム化比較試験。ランダム化は封筒法だが、統計学的検討は ITT に基づいている。心臓超音波検査施行者は治療内容を知らされずに評価している。

患者背景として HFOV 施行率および LA/Ao 比が両群間で差を認めたが、動脈管閉鎖率に関しては多変量解析を用いて検討されている。

著者も述べているように、これらの結果からはインドメタシンの早期投与は積極的に勧められない。ただし、より長期にわたる予後の検討も必要と考えられた。

### 署名

新津健裕、金井祐二

---

### 英語タイトル

Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study.

### 著者名

Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS.

### 雑誌名, 巻:頁

J Pediatr. 1983 Jun;102(6):895-906.

### 日本語タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシンの効果 ～全国共同研究の結果～

### 目的

未熟児の症候性 PDA に対するインドメタシン投与の有効性

- (1) 投与時期の違い(診断早期の投与と一般的管理無効例に対する投与)による効果の比較
- (2) インドメタシン投与と手術との比較

### 研究デザイン

ランダム化比較試験

### セッティング

ハーバード大学医学部を中心として、13 の臨床センターと共同。1979 年 4 月から 1981 年 4 月までの 2 年間。

### 対象患者

[1] 期間中、対象施設に入院となった 1750g 以下の新生児 4519 例。

除外項目は、体重 500g 以下、先天奇形、染色体異常、生後 24 時間以内の死亡例、生後 14 日目以降の入院例、家族不同意の例。この結果、対象となった 3559 例において、生後 14 日まで毎日、以後退院まで 1 週間毎に、PDA の評価を行った。

・ 症候性 PDA の定義

連続性心雑音、もしくは収縮期心雑音、もしくは心雑音がなくても 48 時間呼吸管理を要した症例で、以下の項目を満たしたもの： 心臓過収縮、脈圧開大(バウンディング・パルス)、頻脈(> 170 bpm)、多呼吸(> 70 /m)、肝腫大(右季肋下 > 3 cm)、呼吸補助の必要、エコー所見として

LA/Ao > 1.15、胸部レントゲンの肺うっ血を伴う心拡大

・ 除外適応

BUN > 30mg/dl、血清 Cre > 1.8md/dl、8hr 尿量 < 0.6 ml/kg/hr、PLT < 60000/mm<sup>3</sup>、便潜血 > 3+、出血、壊死性腸炎疑いの所見、7 日以内の脳室内出血、両親の不同意

症候性 PDA と判断された 752 例のうち 44% が除外適応、残り 421 症例がエントリー。うち 16 例が、割付後に、先天奇形が発見されたため、閉鎖率、再開存率などの結果からは除外(全体のデータ解析には採用)。

[2] ランダム化

・ 第 1 段階(trial A)

9 例を一群として、インドメタシン投与群(3 例)とプラセボ群(6 例)に無作為割付。

・ 第 2 段階(trial B)

trial A でプラセボ投与され、かつ追加治療が必要と判断された児において、coordinating center において、インドメタシン追加投与群と手術群に無作為割付を行う(封筒法)。

trial A の割付でインドメタシンを投与され、かつ追加治療が必要とされた症例では、手術を行う。

trial A における割付の結果は、clinical center に対しては、治療後 1 年間の追跡調査が終わるまで公開しない。以上の割付の結果、治療群を下記の 3 群に分別し、結果を検討する。

(1) 一般的管理(水分制限、利尿薬、ジゴキシンなど)と同時にインドメタシン投与(regimen 1)

(2) 一般的管理のみでは効果不十分な時点(36-48 時間後に再評価)で、インドメタシン投与(regimen 2)

(3) 一般的管理のみでは効果不十分な時点(36-48 時間後に再評価)で、手術(regimen 3)  
(regimen3 は、プラセボ群の追加治療であり、インドメタシン無効例は含まれない)

**暴露要因(介入・危険因子)**

・ 薬液(インドメタシンもしくはプラセボ)の投与は、経静脈的に 12 時間間隔で 3 回実施。

・ インドメタシン投与量

初回投与量 0.2mg/kg/dose

追加投与量(治療開始時) 生後 48 時間以内 0.1 mg/kg/dose、生後 2-7 日 0.2 mg/kg/dose、生後 8 日目以降 0.25 mg/kg/dose

・ 経過中、除外適応もしくは動脈管閉鎖(雑音消失、呼吸管理離脱)があれば、1-2 回目までで中止

trial A において、2 時間、12 時間、14 時間で採血(血中濃度測定)。36-48 時間後に再評価。

以下に当てはまれば、追加治療の適応。

(1) 動脈管開存があり、生後 72 時間以上経過、呼吸管理、脈圧拡大(バウンディング・パルス)、心臓超音波検査もしくはレントゲン写真での有意な所見。

(2) 動脈管開存があり、7 日以上呼吸管理、呼吸状態の悪化傾向、72 時間以上呼吸器の weaning が出来ない。

- ・ 動脈管が閉鎖し追加治療が不要と判断された場合でも、1 週間、追跡検査を行う。
- ・ 一度閉鎖の後、48 時間以上経過してから再開存を認めた場合、3 回の投与クールをもう一度行う。
- ・ なお追加治療となった場合、trial A、trial B それぞれのプロトコールに従う。
- ・ どの段階においても、PDA に起因する急激な臨床像の悪化を認めた場合には、緊急に手術を行う。

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖率(治療後 48 時間、最終)、死亡率、有害事象、入院期間、呼吸管理の期間など  
**結果**

#### 【治療効果】

治療後 48 時間の動脈管閉鎖率は、インドメタシン投与群で 79%、プラセボ群で 28%。インドメタシン投与群の 26%で再開存を認めたが、18%は追加治療(手術)せずに最終的に閉鎖(8%が手術)。

追加治療なしの最終の動脈管閉鎖率はインドメタシン投与群で 79%、プラセボ群で 35%、有意差あり。

インドメタシン投与群、プラセボ群それぞれにおいて、動脈管閉鎖率は、出生体重、在胎週数、性別、人種による有意差はなし。一般的管理のみでの動脈管閉鎖率が高いのは、体重 1000g 以上、在胎 29 週以上の児。一方、インドメタシンによる閉鎖の効果が最も大きいのは、より体重の小さな児(出生体重<1000g)。インドメタシン投与による閉鎖率を治療開始時期で比較すると、生後 5 日目以降の投与が、もっとも閉鎖率が高い(5~10 日で 82%、>10 日で 83%)。1000g 以下の児において、生後 5 日以前の投与で、動脈管閉鎖率は、インドメタシン投与群 54%、プラセボ群 26%で有意差あり。死亡率、罹患率、人工換気率、入院期間には有意差なし。

#### 【有害事象】

治療 36 時間時点で、インドメタシン投与群で一過性の腎機能障害を認めた。

治療後 36 時間時点の BUN( $15.7 \pm 8.9$  mg/dl vs  $14.5 \pm 8.1$  mg/dl)、クレアチニン( $1.09 \pm 0.45$  mg/dl vs  $0.99 \pm 0.33$  mg/dl)は、プラセボ群と比べて、インドメタシン群が有意に高かった。尿量はインドメタシン群が有意に少なかった( $32.6 \pm 22.0$  ml vs  $41.2 \pm 25.2$  ml)。

#### 【インドメタシンの血中濃度】

インドメタシン初回投与の 2 時間後の濃度は、 $612 \pm 217$  ng/ml、12 時間(2 回目投与直前) $427 \pm 196$  ng/ml、14 時間(2 回目 2 時間後) $1040 \pm 469$  ng/ml。48 時間時点で動脈管が開存群と閉鎖群とのインドメタシン血中濃度を比較したところ、有意差はなかった。死亡率、

有害事象とも、濃度との関連はなかった。

#### 【投与時期によるインドメタシンの効果の違い】

診断後早期にインドメタシン投与を行う場合(regimen 1)と、一般的管理無効時にインドメタシン投与を行う場合(regimen 2)とで、48 時間後の動脈管閉鎖率を比較したところ、後者で低かった(79% vs 54%、有意差あり)。ただし、後者では 48 時間以降の追加治療なしでの閉鎖が 16%あり、最終の動脈管閉鎖率は 70%となり、前者とほぼ同等となる(前者では最終の動脈管閉鎖率も 79%)。

#### 【インドメタシン投与群と手術群の比較】

死亡率は 7%の差で有意差はなかった。気胸の合併は、手術群 39%とインドメタシン群 14%で有意差あり。人工換気の期間、入院期間は有意差なし。

以上の結果から総論として、

死亡率は、regimen 1-3 でほぼ同等(regimen 1: 17%、regimen 2: 18%、regimen 3: 14%)。

気胸の合併は、regimen 3 で、他の regimen より高い(regimen 1: 10%、regimen 2: 11%、regimen 3: 25%)。IVH 以外の出血に関して、regimen 1 で、他の regimen の 2 倍の頻度(regimen 1: 22%、regimen 2: 9%、regimen 3: 12%)。気管支肺異形成、脳室内出血、壊死性腸炎、敗血症の頻度では、有意差なし。人工換気の期間、どの regimen 間においても、有意差なし。入院期間は、regimen 3 で、regimen 1 より 6 日間長い(中央値; regimen 1: 73 日、regimen 2: 76 日、regimen 3: 79 日)。追加治療としての手術の必要性は、regimen 1、regimen 2 でほぼ同等(regimen 1: 21%、regimen 2: 27%)。

#### 結論

動脈管閉鎖率、死亡率は、診断時のインドメタシン投与群、一般的管理無効例に対する追加治療としてのインドメタシン投与群、手術群、いずれの治療でもほぼ同等の結果であった。

有害事象の検討において、インドメタシン早期投与群では、脳室内出血以外の出血が多く、手術群では、気胸が多いという結果であり、この 2 つの治療を選択する優位性は認められなかった。

#### コメント

採用研究数は 2 編、50 症例のみのメタ分析であり、1 編のランダム化比較試験は 1 編のみで、検討している項目が多い。このレビューをもって、投与法の優劣を判断する事は出来ない。結果も臓器血流の低下にのみ有意差を認めるというものであり、患者立脚型のアウトカムを検討項目としたより大きな臨床研究が期待される。

#### 署名

小林正樹、金井祐二

### 英語タイトル

Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants.

### 著者名

Görk AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB.

### 雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD006071.

### 日本語タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシン持続静注療法と間欠的急速静注療法の比較検討

### 目的

早産児の症候性 PDA に対する治療としてのインドメタシン静注療法の投与方法を検討した。持続静注療法と投与間隔をあけて繰り返す急速静注療法で効果と安全性を比較した。

### 研究デザイン

システマティック・レビュー

### セッティング

2002 年に発表されたノルウェーの 2 施設共同研究と 1995 年に発表された英国の 2 施設共同研究からメタ分析した。

### 対象患者

臨床症状や心エコー検査所見から PDA と診断した在胎 37 週未満かつ生後 28 日未満の早産児。

### 暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン総投与量 0.4 mg/kg を 36 時間かけて持続静注(持続静注群)、もしくは 12-24 時間の間隔を開けて初回 0.2 mg/kg、2 回目と 3 回目は 0.1 mg/kg の 3 回に分割して 1 分以内の急速静注(間欠静注群)で投与した。

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

治療後の動脈管開存持続、治療後の動脈管再開存、治療後の再度のインドメタシン療法や動脈管閉鎖術の施行、死亡、人工呼吸管理期間、酸素投与期間、慢性肺疾患、脳室内出血、尿量減少、血清の尿素窒素やクレアチニン上昇、壊死性腸炎、出血傾向、未熟児網膜症、入院期間、神経学的予後、治療期間中のドップラーエコー検査による中大脳動脈・腎動脈・上腸間膜動脈の血流速度の変化をメタ分析の検討項目にした。

### 結果

36 時間以外の時間設定の持続投与のランダム化比較試験研究はなかった。計 50 症例からなる 36 時間静注療法を間欠的急速静注療法と比較した 2 つの研究を採用してメタ分析した。動脈管の閉鎖率は、

日齢 2 リスク比 1.57, 95%信頼区間[0.54, 4.60]; リスク差 0.10, 95%信頼区間 [-0.13, 0.33]

日齢 5 リスク比 2.77, 95%信頼区間[0.33, 23.14]; リスク差 0.15, 95%信頼区間

[-0.13, 0.42]

で持続静注群と間欠静注群で差異はなかった。

治療後の動脈管再開存率 リスク比 2.77, 95%信頼区間[0.33, 23.14]; リスク差 0.09, 95%信頼区間[-0.08, 0.26]

新生児死亡率 リスク比 3.95, 95%信頼区間[0.20, 76.17]; リスク差 0.11, 95%信頼区間[-0.07, 0.29]

壊死性腸炎 リスク比 0.53, 95%信頼区間[0.03, 12.23], リスク差 -0.07, 95%信頼区間[-0.28, 0.14]

で持続静注群と間欠静注群で差異はなかった。

インドメタシン再投与の頻度、手術の頻度、死亡率、慢性肺疾患、未熟児網膜症、長期神経学的予後、尿量減少、血清の尿素窒素やクレアチニン上昇についてメタ分析しうる検討や記載はなかった。

脳・腎臓・上腸間膜のドップラー動脈血流速度では、間欠静注群は持続静注群に比して、一時的な低下を認めた。

治療開始後 2 時間時において腎動脈血流速度 MD -20.70%, 95%信頼区間[-38.74, -2.66]、上腸間膜動脈血流速度 MD -24.80%, 95%信頼区間[-47.06, -2.54]。治療 24 時間時の中大脳動脈血流速度 MD -19.30%, 95%信頼区間[-29.30, -9.30]であった。

### 結論

インドメタシンの持続静注療法は従来の間欠的な急速静注療法に比して、エコー検査における臓器血流速度の変化はより少ないが、動脈管収縮効果、動脈管再開存減少効果、壊死性腸炎の合併率や死亡率の低下などについては持続静注療法が間欠的な急速静注療法より優れているかは明らかでなかった。インドメタシンの持続静注療法は従来の間欠的な急速静注療法に代わるべき標準的な治療とは現時点ではいえない。

### コメント

採用研究数は 2 編、50 症例のみのメタ分析であり、1 編のランダム化比較試験は 1 編のみで、検討している項目が多い。このレビューをもって、投与法の優劣を判断する事は出来ない。結果も臓器血流の低下にのみ有意差を認めるというものであり、患者立脚型のアウトカムを検討項目としたより大きな臨床研究が期待される。

### 署名

小林正樹、金井祐二

---

### 英語タイトル

Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants.

### 著者名

Herrera C, Holberton J, Davis P.

### 雑誌名, 巻:頁

Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD003480.

### 日本語タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシン療法の投与期間延長による治療効果

### 目的

未熟児 PDA に対するインドメタシン静注療法の投与期間を延長することで動脈管閉鎖率や副作用発症率が変化するかを検討した。

### 研究デザイン

システマティック・レビュー

### セッティング

イスラエル、シンガポール、イギリス、アメリカ、フィンランド(各 1 編ずつ)においてランダム化比較試験がなされており、単一施設研究 3 編、多施設研究 2 編であった。研究発行年は 1991～2003 年であった。

### 対象患者

臨床症状、心臓超音波検査所見から PDA と診断された在胎 37 週未満の早産児。

### 暴露要因(介入・危険因子)

未熟児 PDA のインドメタシン療法の 1 コースとして、3 回以内までのインドメタシン(短期投与群)、もしくは 4 回以上のインドメタシン(長期投与群)を投与した。

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

治療後の動脈管開存持続、治療後の動脈管再開存、治療後の再度のインドメタシン療法や動脈管閉鎖術の施行、死亡、人工呼吸管理期間、酸素投与期間、慢性肺疾患、脳室内出血、尿量減少、血清クレアチニン上昇、壊死性腸炎、出血傾向、未熟児網膜症、入院期間、神経学的予後などを評価した。

### 結果

計 431 症例からなる 5 編の研究を採用してメタ分析した。PDA への効果については治療後の動脈管開存持続(リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.51, 1.33])、治療後の動脈管再開存(リスク比 0.63, 95%信頼区間[0.39, 1.04])、治療後の再度のインドメタシン療法や動脈管閉鎖術の施行(リスク比 0.95, 95%信頼区間[0.67, 1.34])は長期投与群と短期投与群で差異はなかった。

長期投与群は短期投与群と比して、壊死性腸炎(リスク比 1.87, 95%信頼区間[1.07, 3.27]; リスク差 0.08, 95%信頼区間[0.01, 0.15]; NNH 13, 95%信頼区間[7, 100])の頻度は高かったが、尿量低下(リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.13, 0.6]; リスク差 -0.19, 95%信頼区間[-0.28, -0.09]; NNT 5)、血清クレアチニンの上昇(リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.33, 0.77]; リスク差 -0.14, 95%信頼区間[-0.23, -0.06]; NNT 7)の頻度は低か

った。

新生児死亡(リスク比 1.36, 95%信頼区間[0.86, 2.15])、修正 36 週時の慢性肺疾患(リスク比 4.86, 95%信頼区間[-27.43, 37.03])、脳室内出血(リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.54, 1.28])について 長期投与群と短期投与群で差異はなかった。神経学的後遺症について評価している研究はなかった。

### 結論

このシステマティック・レビューには、長期投与群が、短期投与群より総投与量が多く設定されている研究と、総投与量が同じで 1 回量が短期投与群より少なく設定されている研究が含まれる。

長期投与群では腎障害が軽減するという結果であったが、尿量減少については 2 研究、血清クレアチニンの上昇については 3 研究で検討され、いずれも長期投与群は、総投与量が同じで 1 回量が短期投与群より少なく設定されている研究であった。総投与量が多い長期投与群を設定した研究では腎障害について検討されていない。したがって、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 編の研究で検討され、総投与量に関わらず長期投与群で壊死性腸炎の頻度が増加した。長期投与群で壊死性腸炎の頻度が増加し、動脈管閉鎖率、再開存率、手術施行率、慢性肺疾患、脳室内出血、新生児死亡に差を認めなかったことより、インドメタシンを連続 4 回以上投与することは奨められない。

### コメント

このメタ分析では、NEC 等のアウトカムで異質性を認めている。インドメタシン治療中の経腸栄養について触れているのは、1 編の研究のみであった。

### 署名

青柳裕之、小谷牧、金井祐二

---

## Clinical Question.21

### 英語タイトル

Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome.

### 著者名

Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P.

### 雑誌名, 巻:頁

J Pediatr. 2001 Feb;138(2):205-11.

### 日本語タイトル

## RDSを合併する早産児のPDAに対するインドメタシン早期・晩期投与の比較

### 目的

早産児 PDA に対するインドメタシン治療の効果・副作用について早期投与・晩期投与を比較検討する。

### 研究デザイン

前方視的ランダム化比較試験、封筒法。

### セッティング

ベルギーの 4 施設の NICU

### 対象患者

在胎 32 週未満で出生。RDS を罹患、心エコーで PDA が確認された日齢 3 の早産児 380 例。このうち、中等～重度の動脈管の短絡血流が認められる 127 例(33%)を早期治療群 64 例、晩期治療群 63 例にランダムに振り分けた。

### 暴露要因(介入・危険因子)

早期治療群：日齢 3 にインドメタシン 0.2 mg/kg/dose を 15 分で div。12 時間毎に計 3 回投与。日齢 7 に呼吸管理を要し、中等以上の動脈管の短絡血流が存在する場合同様のインドメタシン投与を繰り返す。

晩期治療群：日齢 7 にインドメタシン 0.2 mg/kg/dose を 15 分で div。12 時間毎に計 3 回投与。ただし、日齢 3～7 に呼吸管理設定(FiO<sub>2</sub> か MAP)が 10%以上悪化した場合にはレスキュー目的で日齢 7 までにインドメタシン治療を行う。

### 主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖率、動脈管閉鎖術施行率、死亡率、(NEC、腸管穿孔、IVH、敗血症)罹患率、呼吸関連(CLD 罹患率(日齢 28 および修正 36 週)、呼吸管理日数(IMV、CPAP、酸素投与)

### 結果

#### [1] 患者背景

HFOV 施行率(21 例 vs 11 例;  $p = 0.046$ )以外に両群間に有意差なし。

#### [2] 治療開始時

心エコーでの LA/Ao 比( $1.56 \pm 0.23$  vs  $1.43 \pm 0.27$ ,  $p = 0.010$ )以外に有意差なし。

#### [3] 治療有効性

日齢 6 の動脈管閉鎖率：早期治療群で有意に高い(73% vs 44%,  $p = 0.0008$ )。

日齢 9 の動脈管閉鎖率：早期治療群で有意に高い(91% vs 78%,  $p = 0.047$ )。

動脈管閉鎖術施行率：有意差なし(4.8% vs 6.4%,  $p = 0.983$ )。

インドメタシン投与回数：早期投与群で有意に多い(70 クール vs 26 クール,  $p = 0.0001$ )。

#### [4] 副作用

乏尿(1 ml/kg/hr 以下)：早期治療群で有意に多い(14 例 vs 3 例,  $p = 0.01$ )。

死亡率：有意差なし。

重度合併症罹患率(NEC、腸管穿孔、IVH、敗血症)：有意差なし。

最低一つの合併症の罹患：早期治療群で有意に多い(15例 vs 5例,  $p = 0.017$ )。

#### 結論

在胎 32 週未満出生でサーファクタント投与、人工呼吸管理を要する早産児では、インドメタシン早期投与は晚期投与に比べ動脈管閉鎖率が高い。副作用として腎機能障害・重度新生児合併症の罹患率が増加する。

#### コメント

インドメタシンの早期投与は積極的には勧められない。ただし、より長期にわたる予後の検討も必要。

#### 署名

新津健裕、熊谷健、金井祐二

---

#### 英語タイトル

Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus.

#### 著者名

Betkerur MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS.

#### 雑誌名, 巻:頁

Pediatrics. 1981 Jul;68(1):99-102.

#### 日本語タイトル

PDA を有する早産児におけるインドメタシンの効果、及びその腎機能や尿中カリクレイン排泄への影響

#### 目的

PDA を有する早産児においてインドメタシン(以下インドメタシン)投与が腎機能に与える影響、及びプロスタグランジンとレニン-アンギオテンシン系に密接に関連しているカリクレイン-キニン系への影響を調べる。

#### 研究デザイン

Double-blind trial

#### セッティング

Cook Country Children's Hospital(米国)の新生児部門

#### 対象患者

PDA を有する早産児 21 例(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;98(1):137-45. の対象であるインドメタシン群 28 例、偽薬群 27 例のうちの 21 例)。