

6 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにより検討され、RDS のリスクが高い早産児が対象とされた。早期サーファクタント投与後の短期的人工換気群(サーファクタント投与後すぐに抜管して n-CPAP 装着)は、選択的サーファクタント投与後の持続的人工換気群に比較し、有意に空気漏出症候群(リスク比 0.46, 95%信頼区間[0.23, 0.93])と CLD28 の発症率(リスク比 0.43, 95%信頼区間[0.20, 0.92])の減少を認めた。一方、早期サーファクタント投与群で有意ではないが、治療を要する PDA の発症頻度が高い傾向にあった(リスク比 0.73, 95%信頼区間[0.30, 1.78])。IVH、新生児死亡には有意な差は認めなかった。

結論として、早期にサーファクタントを投与し、早期に抜管後 n-CPAP へ移行するべきとしているが、この研究では、サーファクタントの予防投与と選択的投与、n-CPAP 管理と CMV 管理という 2 つの比較が混在しているため、結果の解釈には注意が必要である。

3.RDS 児における n-CPAP 対 n-IPPV ⁽⁵⁾

1 編の単施設の RCT(対象 84 例)により検討された。RDS を発症した児の呼吸管理として、n-IPPV(経鼻式間欠的陽圧呼吸法)は n-CPAP に比較して、治療失敗により挿管になる頻度が有意に少なく(25%対 49%、 $p=0.04$)、CLD36 の発症率も有意に少なかった(2% 対 17%、 $p=0.03$)。気胸、IVH、消化管穿孔などの合併症には両群間で明らかな差を認めなかった。有意差はないが、n-IPPV 群のみ NEC の発症(2 /43 例)を認めていた。

4.RDS 児への治療的 CPAP 対 標準的治療(主に酸素投与) ⁽⁶⁾

3 編の RCT(n-CPAP が 1 編、mask CPAP が 2 編)を採用した 1 編のシステマティック・レビューにて検討された。RDS を発症している児が対象とし、治療的 CPAP 群は、酸素投与を主とした標準的治療に比較して、治療の失敗(他の人工換気法の使用または死亡)に有意な減少を認め(リスク比 0.61, 95%信頼区間[0.45, 0.81])、死亡率は低い傾向であった(リスク比 0.52, 95%信頼区間[0.23, 1.16])。CLD28 単独では明らかな差を認めず、その他の合併症に関しては、CPAP 群で、有意ではないが気胸がやや多い結果であった(リスク比 2.59, 95%信頼区間[0.29, 22.88])。

5.予防的 n-CPAP 対 選択的 n-CPAP/IPPV ⁽⁷⁾

2 編の RCT を採用した 1 編のシステマティック・レビューにて検討された。予防的 n-CPAP(呼吸状態にかかわらず生後早期に n-CPAP 装着)と、選択的 n-CPAP/IPPV(RDS を発症した児に対して選択的に CPAP、IPPV を使用)との比較で、予防的 n-CPAP 群で、有意ではないが CLD28 に増加傾向を認めた(リスク比 2.27, 95%信頼区間[0.77, 6.65])。死亡率、CLD36 には明らかな差を認めなかった。予防的 n-CPAP 群で、有意な差はなかったが、全 IVH、重症 IVH の増加傾向と NEC の減少傾向を認めた。

6. 出生早期の Sustained Inflation(SI) + n-CPAP 管理 対 マスクバギング + 選択的 IPPV ⁽⁸⁾

1 編の RCT により検討された。

生後早期の早産児の呼吸管理において、Sustained Inflation(SI)を用いて肺の虚脱を防ぎ n-CPAP 管理とする方法(SI 群)と、マスクバギングで呼吸が安定しない場合は、挿管して IPPV 管理とする方法(従来群)に比較し、SI 群の方が、中等症から重症の CLD28 を有意に減少させた(9/104 例 vs 19/103 例, $p=0.04$)。

7. 抜管後 n-IPPV 管理 対 n-CPAP 管理 ⁽⁹⁾

3 編の研究を採用し、159 例を対象とした。そのすべての研究で、n-IPPV としては患者同調式のもの(SNIPPV)を使用していた。抜管後の SNIPPV は、n-CPAP と比べて、有意に抜管後の呼吸状態悪化の減少(NNT 3, 95%信頼区間 [2, 5])、再挿管の減少を認め、CLD36 に関しても有意差はないが、減少傾向を認めた。ただし、SNIPPV 群において有意差はないが、腹部膨満による絶食が多かった。この 3 編においては、消化管穿孔の報告はなかった。

8. 抜管後すぐに n-CPAP 装着 対 抜管後ヘッドボックスにて酸素投与 ⁽¹⁰⁾

9 編の研究を採用し、726 例を対象とした。抜管後 n-CPAP を使用した群で、抜管後の呼吸状態の悪化(無呼吸、呼吸性アシドーシス、酸素増加の必要性、更なる人工換気の必要性)が有意に少なく(リスク比 0.62, 95%信頼区間[0.51, 0.76])、再挿管率も少ない傾向があった(リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.69, 1.08])。サブグループ解析の検討では、メチルキサンチン製剤の使用の有無、抜管時期の長短(生後 14 日より早いか遅いか)、出生体重 2000g 未満での解析でも同様の傾向であった。ただし、n-CPAP 圧の高低で分けて行った解析において、CPAP 圧 <5cmH₂O の研究で抜管後の呼吸状態の悪化に関して両群間で有意差が消失し、CPAP 圧 \geq 5cmH₂O の研究で、n-CPAP 群に、抜管後の呼吸状態の悪化の有意な減少を認め(リスク比 0.49, 95%信頼区間[0.37, 0.66])、CLD28 に関して減少傾向を認めた。

科学的根拠のまとめ

生後早期に人工換気が必要な早産児の呼吸管理で、挿管して人工換気を行うことと比較して、より早期に n-CPAP 管理を開始する方が、CLD の発症率の減少のためには有効である。n-CPAP 管理では、気胸の増加に注意が必要であるが、RDS のリスクの高い早産児では、早期にサーファクタントを投与することで気胸を減少させることが示唆されている。

呼吸障害の有無にかかわらず早産児全例に n-CPAP を使用する予防的 n-CPAP は、RDS のある児のみに n-CPAP を行う選択的 n-CPAP と比べて、慢性肺疾患の予防に有効であるという科学的根拠は乏しく、有意差はないが IVH の増加傾向を認めている。

n-IPPV 管理は、n-CPAP 管理と比べて、CLD を減少させる可能性が高い。n-IPPV 管理で、以前から関連性が指摘されていた消化管穿孔等の合併は今回の検討では多くなかった。また、n-IPPV は n-CPAP と比べて、抜管後の呼吸状態の悪化を防ぎ、再挿管率を減少させる効果があるが、絶食を必要とするような腹部膨満をきたす傾向がある。

早産児の間欠的陽圧換気からの抜管に際しては、酸素投与のみより n-CPAP を使用したほうが、抜管後の呼吸状態の悪化を減少させ、再挿管率を減少させられる可能性が高い。さらに n-CPAP 圧は 5cmH₂O 以上の高めの設定が有効かもしれない。

すべての研究において、長期神経学的予後についての比較検討はなかった。

科学的根拠から推奨へ

蘇生に引き続いて行う場合でも、生後早期から SI を用いた上に行う場合でも、n-CPAP は、挿管しての人工換気と比較して、CLD を減少させる効果がある。ただし呼吸障害にかかわらず早産児全例に予防的 n-CPAP を施行することは、気胸のリスクを増加させ、IVH を増加させる傾向があり、早産児全例に n-CPAP を行うことは奨められない。また、間欠的陽圧換気からの抜管に際しては、酸素投与のみよりは、経鼻式持続陽圧換気 (n-CPAP/n-IPPV) を使用したほうが、抜管後の呼吸状態悪化を減少させ、再挿管率も減少させる可能性が高い。

n-CPAP は、CLD を減少させることに有用ではあるが、n-CPAP が無効と考えられる呼吸障害の強い児に対しては、気管挿管しての人工呼吸管理が不可欠となる。また、今回の検討では、早期 n-CPAP 装着による鼻損傷の合併症の検討はなく、超低出生体重児など、鼻損傷のリスクが高いと考えられる症例では、CPAP 装着中の鼻孔、鼻中隔などの状態を注意深く観察する必要がある。

以上から、人工換気を必要とする早産児において、可及的速やかに早期抜管を目指し、抜管後に経鼻式持続陽圧換気を使用することは、後遺症なき生存を目指す呼吸管理法として奨められる。

略語、用語説明

CLD: 慢性肺疾患 (chronic lung disease)

CLD28: 日齢 28 での酸素必要投与。

CLD36: 修正 36 週での酸素必要投与。

CLD28*: 日齢 28 での酸素必要投与あるいは人工呼吸管理

CLD36*: 修正 36 週での酸素必要投与あるいは人工呼吸管理

CMV: 従来型人工換気 (conventional mandatory ventilation)

IPPV: IPPV: 間欠的陽圧換気 (intermittent positive pressure ventilation)

n-CPAP: 経鼻式持続陽圧換気 (呼吸) (nasal-continuous airway pressure)

NEC: 壊死性腸炎 (necrotizing enterocolitis)

n-IPPV: 経鼻式間欠の陽圧換気(nasal-intermittent positive pressure ventilation)

PIE: 間質性肺気腫(pulmonary interstitial emphysema)

RDS: 呼吸窮迫症候群(respiratory distress syndrome)

IVH: 脳室内出血(intraventricular hemorrhage)

PVL: 脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia)

NNT: 必要治療数(number needed to treat)

空気漏出症候群: PIE、気胸、縦隔気腫。

文献

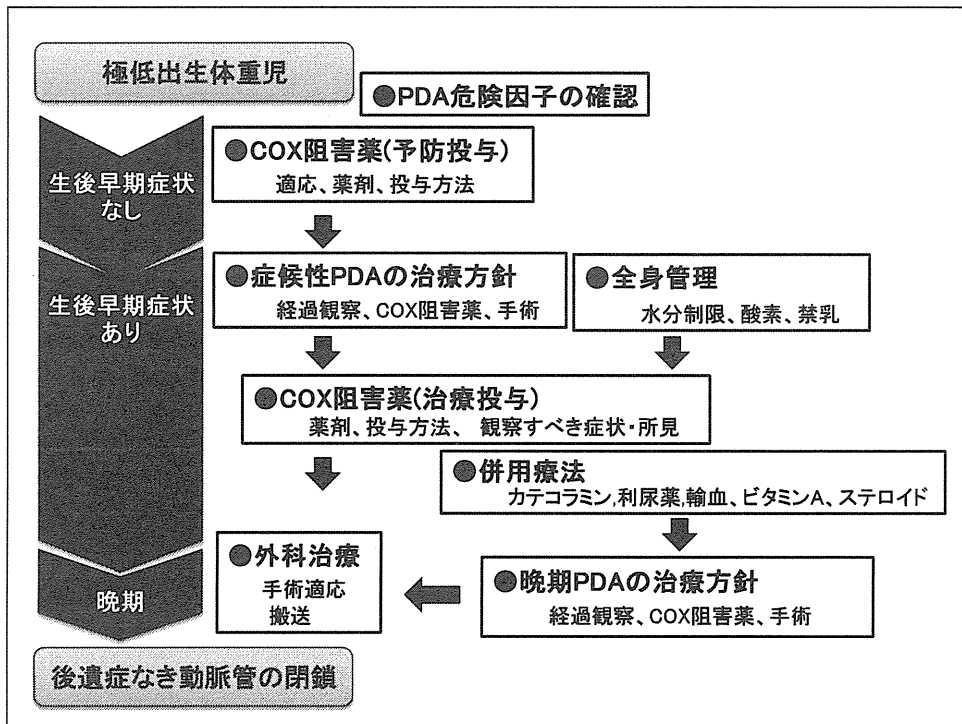
1. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med.* 2008 Feb 14;358(7):700-8.
2. Tooley J, Dyke M. Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics.* 2003 Oct;92(10):1170-4.
3. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010 May 27;362(21):1970-9.
4. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD003063.
5. Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr.* 2007 May;150(5):521-6, 6 e1.
6. Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(2):CD002271.
7. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD001243.
8. Te Pas AB, Walther FJ. A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants. *Pediatrics.* 2007 Aug;120(2):322-9.
9. Davis PG, Lemyre B, de Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure

ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. Cochrane Database Syst Rev. 2001(3):CD003212.

10. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003(2):CD000143.

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($p < 0.05$)⁽⁸⁾、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, Goldbarg 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。どの投与方法が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