

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

[仮推奨 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⁾で検討されている研究におけるシクロオキシゲナーゼ阻害薬(COX 阻害薬)の投与方法で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

『インドメタシンの投与方法』

未熟児動脈管開存症(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のだが、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

『インドメタシンの投与方法』

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なく、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

[仮推奨 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、血清ナトリウム値はモニタリングすべきである。 【推奨グレード B】

[仮推奨 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、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編を研究対象とした。

『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。

『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(症候性 PDA)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

[仮推奨 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】

[仮推奨 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。

『術前の前大脳動脈血流パターンの比較:RI(Resistance index)0.8 以上 VS 0.8 未満』

- 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。

『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、手術施行日齢 21 未満の群で有意に術後 24 時間の FiO₂ が低く、抜管日齢が早かったが気管支肺異形成の合併率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、修正 36 週の時点での体重が大きかった。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

[仮推奨 35]

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。

『動脈管閉鎖術 VS インドメタシン』

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]、ROP:リスク比 3.80, 95%信頼区間 [1.12, 12.93])。

『動脈管閉鎖術 VS 経過観察』

検討対象研究なし。

『インドメタシン VS 経過観察』

検討対象研究なし。

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なかった。

科学的根拠から推奨へ

『治療介入の基準』

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

『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がある。
- ・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。

『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.

5. 栄養管理

5.1) 母乳

Clinical Question.24

極低出生体重児を母乳で栄養することは、人工乳で栄養するよりも合併症の予防、予後の改善に効果的か？

推奨

[仮推奨 36]

母の選択・状況に基づき、母の母乳をできる限り与えることが奨められる。【推奨グレード C】

背景

正期産児を母乳で育てることの利点は、栄養・免疫・神経発達・医療経済・社会環境など様々な面から明らかにされ、早期産児でも同様の利点が得られると考えられている。さらに、極低出生体重児などの特に全身の未熟性の強い児においては、母乳中の成分により腸管の成熟が促されたり、免疫的に強化されたりと、壊死性腸炎(NEC)・感染症に対して予防的に働いていると考えられている。

科学的根拠の詳細

質の高いランダム化比較試験(RCT)はなく、コホート研究から検討した。

Hylanderらによる出生体重 1500g 未満の児 283 人を対象としたコホート研究⁽¹⁾では、出生体重 1500g 未満の児 283 名のうち、少しでも母の母乳が投与された群 123 名と人工乳のみで栄養された群 89 名を比較し、感染症・複数合併の感染症・敗血症/髄膜炎の発症率に有意差を認めた。

- ・感染症:母乳群 29.3%(36/123) 人工乳 47.2%(42/89) $p=0.01$
- ・複数合併の感染症:母乳群 3.3% 人工乳 8.0% $p=0.009$
- ・敗血症/髄膜炎:母乳群 19.5%(24/123) 人工乳 32.6%(29/89) $p=0.04$
- ・絶食期間、経静脈栄養期間、経腸栄養開始時期、出生体重復帰日齢、NICU 入院期間に有意差を認めなかった。

ロジスティック回帰分析でも、母乳を与えることが、感染症・敗血症/髄膜炎を減少させる独立した

因子であった(感染症:オッズ比 0.46 [95%信頼区間 0.24-0.87 p=0.016]、敗血症/髄膜炎:オッズ比 0.50 [95%信頼区間 0.25-1.02 p=0.056])。

母乳の摂取量と感染症の発症に明らかな相関はなかった。

Schanlerらが在胎 26-30 週の appropriate-for-gestational age の児 171 名を対象としたコホート研究²⁾では、(強化)母乳(母乳 50ml/kg/day 以上の混合栄養も含まれる)群 62 名と(早期産児用)人工乳群 41 名を比較した。

母乳群では、入院期間が有意に短く(母乳 73+-19 日 人工乳 88+-47 日 p=0.03)、経腸栄養確立が有意に早く(母乳 28+-7 日 人工乳 36+-17 日 p<0.1)、NEC の頻度が有意に少なく(母乳 1.6%(1/62) 人工乳 13%(6/46) p<0.01)、遅発性敗血症の頻度が有意に少なく(母乳 31%(19/62) 人工乳 48%(22/46) p=0.07、母乳 0.3+-0.5 回/児あたり 人工乳 0.6+-0.7 回/児あたり P=0.03)、血液培養陽性回数が有意に少なかった(母乳 0.5+-0.9 回/児あたり 人工乳 1.2+-1.7 回/児あたり p<0.01)。母乳群では酸素使用期間が有意に短かったが(母乳 19+-21 日 人工乳 33+-41 日 p=0.02)、母体ステロイド投与が母乳群に有意に多かった(母乳 69% (43/62) 人工乳 46% (19/46) p=0.004)。

一方、人工乳群では、体重増加率が有意に多く(母乳 22+-7g/kg/day 人工乳 26+-6g/kg/day p<0.01)、2kg 達成日齢が有意に早く(母乳 59+-13 日 人工乳 51+-12 日 p<0.01)、身長増加率が有意に多かった(母乳 0.79+-0.27cm/week 人工乳 1.00+-0.26cm/week p<0.001)。

全量経口摂取可能日齢、頭囲、死亡、人工呼吸期間、サーファクタント使用、気管支肺異形成、動脈管開存症、頭蓋内出血に有意差を認めなかった。

また、血液培養陽性回数と入院中の総母乳摂取量に有意な負の相関(r=-0.26 p=0.007)があったが、血液培養陽性回数と入院中の人工乳摂取量には有意な相関関係(r=-0.02 p=0.80)はなかった。

肌と肌のふれあい、面会回数、面会時間は母乳群で有意に多かったが、母親の被教育期間が有意に長い(母乳 15.0+-2.5 年 人工乳 12.9+-1.5 年 p=0.03)。

背景の在胎週数、出生体重、性別に有意差なかった。

長期的身体成長や神経発達予後について検討された研究は見いだせなかった。

科学的根拠のまとめ

極低出生体重児に母乳を投与することで、感染症・敗血症・NEC を減少させる。母乳の投与量と予防効果に相関関係があると言えるだけの科学的根拠は十分でない。

また、母子関係・早期退院にもよい影響を与える可能性があるが、母の教育レベルの影響を排除できておらず、この結果だけで科学的根拠とするには不十分である。

早期産児用人工乳で栄養すると、短期的身体成長を改善する可能性があるが、その差は大きくなく、その臨床的意義は不明である。

長期的成長・発達予後を検討した、質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

超低出生体重児のみで検討した質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

母乳と人工乳を比較したシステマティック・レビュー、RCT は見いだせず、コホート研究から推奨を作成した。長期的成長・発達予後改善を母乳栄養の利点とする科学的根拠は不十分である。しかし、母乳栄養により感染症・敗血症・NEC が減少すること、正期産児も含めて検討されている栄養学的・免疫学的・社会的な利点、母乳育児をすることによる母体への利点は、人工乳の短期的身体成長における多少の利点を上回ると考えられ、極低出生体重児においても、母乳育児が推奨される。ただし、児の栄養法は本来母親を中心に選択されるべきものである。そのために医療者は、母乳の利点や分泌促進、十分量の母乳が得られない際の補足法などについて十分な情報提供をし、母乳・人工乳のいずれにおいても母の選択を精神面、実践面で十分に支援することが必要である。また、補足法としてのもらい母乳(ドナーミルク)は現在国内で安定した供給がなく、実際は施設・体制に依る部分が大きいいため、推奨を検討しないこととした。

参考文献

1. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1998 Sep;102(3):E38. PubMed PMID: 9724686.
2. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics*. 1999 Jun;103(6 Pt 1):1150-7. PubMed PMID: 10353922.

5.2) 経腸栄養

Clinical Question.25

経腸栄養(母乳もしくは人工乳)を i) 生後早期から始め、ii) 早期に増量することは効果的か？

推奨

[仮推奨 37]

全身状態や消化管運動の評価に基づき、生後早期からの経腸栄養を開始することは奨められる。【推奨グレード C】

[仮推奨 38]

全身状態や消化管運動の評価に基づき、経腸栄養の早期確立の目的で生後早期から経腸栄養を増量していくことは奨められる。【推奨グレード B】

背景

経腸栄養を早く確立し、輸液から離脱することは、低栄養、感染症などの合併症予防の観点から有用であり、児の予後改善につながると考えられている。しかしその一方で、経腸栄養の速すぎると開始・増量は未熟な腸管への大きな負担となり、壊死性腸炎(NEC)のリスクとなり得ると考えられてもいる。

科学的根拠の詳細

i) 生後早期の経腸栄養 対 絶食

8 編の研究を対象とした Bombell らのシステマティック・レビュー¹⁾では、生後 4 日以内(早期)に 24ml/kg/day 未満の量で経腸栄養を開始した群と、生後 1 週間以上絶食とした群を比較している。メタ分析では NEC 発症と総死亡に有意差を認めなかった(NEC 発症 リスク比 1.07 [95%信頼区間 0.67, 1.70] リスク差 0.01 [95%信頼区間-0.03, 0.05])。短期的栄養・発育予後として、full-feeding に達する期間、出生体重に復するまでの期間も有意差を認めなかった。レビューに含まれる一部の文献では早期経腸栄養群で新生児期の体重増加が有意に多いこと、血液培養で証明された敗血症の頻度が低いことが報告されていた。長期的身体発育や神経発達予後について検討された研究はなかった。

ii) 急速増量 対 緩徐増量 および 早期より増量 対 遷延した増量

3 編の研究を対象とした McGuire らのシステマティック・レビュー²⁾では、経腸栄養増量スピードが 10-15ml/kg/day の緩徐群と、30-35ml/kg/day の急速群を比較している。メタ分析では