

出生体重 1500g 未満でのサブグループ解析 (n-CPAP 21 人、NIPPV 19 人) も行っているが、そこでも同様に、NIPPV 群で CLD36 は有意に減少し ($p=0.04$)、治療失敗による挿管の頻度も少ない傾向は保たれていた ($p=0.06$)。

結論

早産児の RDS の管理において、n-CPAP と比べて、NIPPV は挿管管理の頻度、修正 36 週での CLD の発症率を減少させるために有効である。ただし、以前より指摘されている消化管合併症 (主に消化管穿孔) に関して、NIPPV 群で 2 人の NEC を認めていることは注意が必要であり、ルーチンの使用のためには更なる検討が必要と考えられる。

コメント

両群とも SLE2000 を使用し、N-CPAP 群は PEEP 6-7cmH₂O で、NIPPV 群は、患者同調式 (つまり SNIPPV) で、換気回数 12-30/min、PIP 14-22cmH₂O、PEEP 6-7cmH₂O で検討された。

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

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.

タイトル

RDS を発症した早産児の持続的拡張圧呼吸法 (CDP : continuous distending pressure)。

目的

RDS を発症した早産児の持続的拡張圧呼吸法の有効性につき検討した。

研究デザイン

システマティックレビュー (対象は RCT あるいは準 RCT)。

セッティング

対象患者

呼吸障害を有する早産児を対象とした。

暴露要因 (介入・危険因子)

持続的拡張圧呼吸法 (CDP) 対 標準的治療 (酸素投与が主)。

注釈: CDP とは、CPAP (マスク、経鼻プロング、鼻咽頭チューブ、気管チューブを介する持続的に陽圧をかける呼吸法) に加えて、CNP (continuous negative pressure: 持続的陰圧呼吸法で、

胸腹部を覆って外から陰圧をかける)を含む。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタ解析

結果

6 編の研究を採用し、対象者は 355 人であった。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
死亡	6	355	0.52	0.32, 0.87	**
他の人工換気法の使用	5	314	0.72	0.56, 0.91	**
治療の失敗(他の人工換気法の使用あるいは死亡)	6	355	0.65	0.52, 0.81	**
気胸	6	355	2.64	1.39, 5.04	**
CLD28	3	260	1.22	0.44, 3.39	

注釈 *: 統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** : 統計学的に有意差がある。

CDP 全体でのメタアナリシスでは、CDP 群で死亡が有意に減少したが、CLD28 には明らかな差がなく、CLD36 に関しては検討されていなかった。その他の合併症としては、CDP 群で気胸の有意な増加を認めた。

n-CPAP のみに限定したサブグループ解析では、

CPAP 対 標準治療	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
死亡	2	199	0.52	0.23, 1.16	*
他の人工換気法の使用	2	209	0.65	0.47, 0.89	**
治療の失敗(他の人工換気法の使用あるいは死亡)	3	250	0.61	0.45, 0.81	**
新たな気胸	1	41	2.59	0.29, 22.88	
CLD28	2		1.04	0.35, 3.13	

治療的 n-CPAP 群は、有意に治療の失敗が少なく、死亡率も低い傾向にあった。CLD28 には両群間で、有意差がなく、「CLD28 or 死亡」は検討されていなかった。

CNP の研究のみに限定したサブグループ解析でも、治療の失敗の有意な減少を認めたが、CLD28 には差は認めなかった。

結論

治療的 CPAP 群は、治療の失敗(ほかの人工換気法の使用または死亡)に有意な減少を認め、IPPV による人工換気を減らせることができる。CLD28 では、有意差を認めず、CLD に対して有効とは言えなかった。合併症では、有意ではないが、気胸が多い結果であった。

コメント

n-CPAP 治療が、IPPV による人工呼吸管理を減らし、死亡を減らせることが示されているが、長期的予後については検討されていない。

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

Subramaniam P, Henderson Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. 2005 [updated 2005; cited]; Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001243/frame.html>.

タイトル

早産児における予防的経鼻持続陽圧呼吸法。

目的

極低出生体重児あるいは極早産児において、出生後すぐの予防的 n-CPAP 使用が、間欠的陽圧換気使用と比べて、CLD の発症率を減少させるか検討した。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象は RCT あるいは準 RCT)。

セッティング

Han 1987 の研究(対象患者 82 人)は、1980 年代の研究で、サーファクタントや出生前ステロイドを使用していない研究であった。Sandi 2004 の研究(対象 231 人)は、イタリアの多施設共同試験。

対象患者

在胎 32 週未満あるいは出生体重 1500g 未満の児を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

予防的 n-CPAP 群(出生後すぐに呼吸状態にかかわらず n-CPAP 装着)対 標準的治療群(出生後の児の状態を見て n-CPAP、IPPV などの治療を選択)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス。

死亡、IPPV 使用、CLD28、CLD36、呼吸管理の失敗(無呼吸、低酸素、高 CO₂ など)、IPPV 使用、肺空気漏出症候群、合併症(鼻損傷、哺乳不良、声門下狭窄、喉頭損傷)、IVH、CLD、NEC、ROP、ヘルスケア施設の利用、神経学的発達予後。

結果

2 編の研究を採用し、対象者は 312 人であった。全てのアウトカムに関して、両群間に有意差は認めなかった。ただし、CLD28、CLD36、全 IVH、重症 IVH に関しては、予防的 n-CPAP 群で増加する傾向を認めている。一方、NEC に関しては、n-CPAP 群で、減少する傾向を認めていた。その他のアウトカム、呼吸管理の失敗、ヘルスケア施設の利用、神経発達予後などを扱った研究はなかった。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
新生児死亡	2	312	1.29	0.45, 3.67	
CLD28	1	82	2.27	0.77, 6.65	*
CLD36	1	230	2.00	0.18, 21.75	
気胸	2	312	0.95	0.34, 2.60	
IPPV 使用	2	312	1.13	0.72, 1.79	
全 IVH	1	82	2.18	0.84, 5.62	*
重症 IVH	1	230	3.00	0.32, 28.42	*
PVL	1	230	0.33	0.04, 3.16	
NEC	2	312	0.56	0.22 1.44	*
ROP grade 3 or 4	2	312	0.67	0.13, 3.32	
敗血症	2	312	1.01	0.61, 1.67	
声門下狭窄	1	82	0.30	0.01, 7.23	
サーファクタント使用	1	231	1.04	0.64, 1.69	

注釈 * :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

* * :統計学的に有意差がある。

結論

研究と対象者数が少なく、予防的 n-CPAP が有効なのかどうかに関しては明らかではないが、CLD28、CLD36 の発症率を減らすどころか増加傾向であり、さらに、IVH も増加傾向を認めたこ

とから、一律の予防的 n-CPAP 使用は奨められない。

コメント

標準治療群の方でも、それぞれの研究で、33%、57.4%の児が n-CPAP を使用していた。現在、イングランドで、27-29 週を対象とした、予防的 n-CPAP の多施設大規模 RCT が終了し、結果の公表を待っている。さらに、オーストラリアでも 25-28 週を対象に研究が進行中である。

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

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.

タイトル

早産児の分娩時の呼吸管理に関する RCT。

目的

出生後早期に Sustained Inflation (SI:膨張の維持)を行い n-CPAP 管理とする方法が従来の方法と比較して有効か検討した。

研究デザイン

RCT。

セッティング

オランダの 1 施設 (Leiden University Medical Center)。

対象患者

25 週以上 33 週未満の早産児を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

SI 群: 口腔咽頭吸引、鼻吸引の後に呼吸が不十分であれば、T-piece ventilator を用いて、10 秒間、鼻咽頭チューブを介して 20cmH₂O に設定された圧をかける。呼吸が安定するまで、この作業を繰り返す。呼吸が安定すれば n-CPAP (5-6cmH₂O) 管理とする。まだ、無呼吸や呼吸の不安定性があれば、鼻咽頭チューブを介して NIPPV を数分間行う (PIP=20-25cmH₂O)。それでも呼吸状態不安定な時は挿管し人工呼吸器管理とする。

従来群: 口腔咽頭吸引、鼻吸引の後に呼吸が不十分であれば、自己膨張式バッグ & マスクを用いて、肺を開くために初期圧 30-40cmH₂O の高い圧をかけ、それ以降は 20cmH₂O 以上の圧がかからないように 30 秒間バッグ & マスク換気を行う。それでも呼吸状態不安定な時は挿管し人工呼吸器管理とする。

注釈

T-piece ventilator は、決められた吸気圧 (PIP) と PEEP をかけることができる装置で、その使

用中は、児のあいてる方の鼻孔と口をふさいで圧の漏れを防ぐ。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカム 72 時間以内の挿管率

二次アウトカム 分娩室での挿管、挿管人工呼吸管理とサーファクタント治療の必要、入院中死亡、慢性肺疾患、IVH、PVL、ROP、PDA、NEC。

結果

207 人を対象とし、SI 群 103 人、従来群 104 人であった。

下記の通り、SI 使用群において、BPD の発症率が減少している。その一方で、サーファクタント反復投与の頻度が従来群で多かった。

	SI 104 人	従来群 103 人	P 値
挿管しての人工呼吸器管理	18	37	0.2
サーファクタント反復投与	38	52	0.02
死亡	2	4	0.4
CLD28	22	34	0.05
中等度～重症 CLD28	9	19	0.04
治療の必要な PDA	21	16	0.4
NEC(stage 2 以上)	0	1	0.5
ROP(grade 3 以上)	0	1	0.5
重症 IVH(grade 3 or 4)	7	3	0.3
Cystic PVL	2	5	0.4

結論

蘇生時に SI を用いた呼吸管理は、従来のバッグ & マスクを用いた換気と比べて、CLD を減少させる点で有効である。

コメント

T-piece ventilator は、日本では一般的に使用されていない。CLD 減少は、早期 n-CPAP による効果と考えられる。有意差はないが、重症 IVH やや多い点は、注意が必要である。

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

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.

タイトル

早産児の抜管における経鼻間欠的陽圧換気法(NIPPV)対 経鼻持続陽圧呼吸法(n-CPAP)。

目的

IPPV 管理されている早産児の抜管後の呼吸管理として、NIPPV の方が、n-CPAP よりも有効か検討した。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象は RCT)。

セッティング

対象患者

気管内挿管管理されていた後に抜管する早産児を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

管後 NIPPV 管理 対 n-CPAP 管理(ともに、短い鼻プロングあるいは鼻咽頭チューブを使用)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス。

抜管後 1 週間以内の再挿管、絶食となるような腹部膨満、消化管穿孔、CLD28、CLD36、入院期間、無呼吸と徐脈の頻度。

結果

3 編の研究を採用し、対象者は、159 人であった。すべての研究で、NIPPV としては患者同調式のものを使用していた(つまり、SNIPPV:synchronized NIPPV)。

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%CI 2, 5])、再挿管の減少(NNT 9[95%CI 5,83])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い傾向にあることには注意が必要である。今回の 3 編においては、消化管穿孔の報告はなかった。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
抜管後の呼吸状態悪化	3	159	0.21	0.10, 0.45	**
再挿管	3	159	0.34	0.16, 0.97	**
腹満による絶食	3	136	1.76	0.77, 4.05	*
CLD36	2	118	0.73	0.49, 1.07	*
無呼吸(回/日)	1	54	-3.10	-7.92, 1.72	

入院期間(日)	2	118	MD	-16.76,	
			-5.48	5.79	

注釈 * :統計学的に有意ではないが、その傾向がある。

** :統計学的に有意差がある。

結論

抜管後の呼吸管理において、SNIPPV は、n-CPAP と比べて、抜管後の呼吸状態の悪化を減らし、再挿管率を減少させる。CLD36 に関しても減少させる可能性がある。一方で、SNIPPV は絶食を必要とするような腹部膨満をきたす傾向を認めており、以前の消化管穿孔との関連の指摘もあることから、腹部所見には注意して使用する必要がある。

コメント

本論文の Background の部分に書いてあるが、1985 年 Garland 等の Case Series の論文にて、NIPPV 使用と消化管穿孔の発生との関連性が指摘されていることには注意が必要である(Garland JS, et al. Pediatrics 1985; 25:175-81)。

署名

諫山哲哉 臼田東平

書誌情報

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

タイトル

早産児の抜管後早期の n-CPAP 装着。

目的

早産児で間欠的陽圧換(IPPV)から抜管する時、ヘッドボックスを使用するのと比べて、n-CPAP 使用をした方が効果的かどうかを検討する。

研究デザイン

システマティックレビュー(対象は RCT または準 RCT)。

セッティング

対象患者

早産児で、IPPV 管理からウィーニング中の児を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

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。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

メタアナリシス。

抜管失敗(無呼吸、呼吸性アシドーシス、酸素必要性の増加、さらなる人工呼吸器管理の必要性)、再挿管、CLD28

結果

9つの研究を採用し、対象者は726人であった。

	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
抜管後呼吸状態の悪化	9	726	0.62	0.51, 0.76	**
再挿管	9	726	0.87	0.69, 1.08	*
CLD28	5	433	1.00	0.81, 1.24	

注釈 * : 統計学的に

有意ではないが、その傾向がある。

** : 統計学的に有意差がある。

抜管後 n-CPAP を使用した群で、有意に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、更なる人工呼吸器管理の必要性)が少なく、再挿管率も少ない傾向があった。

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(生後14日より早いか遅いか)、出生体重2000g未満などでの解析では同様の傾向しか認めなかった。ただし、n-CPAP 圧の高低で分けて行った解析では、以下のように、CPAP 圧 < 5cmH₂O の研究で、抜管後の呼吸状態の悪化に関しても両群間で、有意差が消失し、CPAP 圧 ≥ 5cmH₂O の研究で、n-CPAP 群に、抜管後の呼吸状態の悪化の減少を有意に認め、CLD28 に関しても減少傾向を認めていた。

CPAP 圧 < 5cmH ₂ O	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
抜管後呼吸状態の悪化	2	179	1.09	0.69, 1.73	**
CPAP 圧 ≥ 5cmH ₂ O	研究	対象者	RR	95%CI	有意差
抜管後呼吸状態の悪化	5	300	0.49	0.37, 0.66	**
CLD28	4	283	0.86	0.67, 1.10	*

また、ヘッドボックス

群に救護的 n-CPAP 使用(ヘッドボックスで呼吸状態悪化した場合に n-CPAP を装着すること)を認めている研究に限ったサブグループ解析では、再挿管率に両群間で差を認めなかった(RR

1.04[95%CI 0.70, 1.53])。

結論

早産児の間欠的陽圧換気からの抜管に際しては、ヘッドボックス内酸素投与に比べて、n-CPAP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。ただし、使用する n-CPAP 圧は、5cmH₂O 以上の方が有効かもしれない。また、抜管後すぐに n-CPAP を使用しなくても、ヘッドボックス管理で、呼吸状態悪化時に n-CPAP 使用する方法（救護的 n-CPAP）は、抜管後すぐに n-CPAP を使用する方法と比べて、有効性は同等である可能性がある。

コメント

署名

諫山哲哉 臼田東平

4.未熟児動脈管開存症と脳室内出血

Clinical Question.16

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

早産児に対する予防的インドメタシン静脈内投与

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

USA が 12 編、アルゼチン、UK、カナダ、メキシコ、タイ、サウジアラビアが各 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)が 1 編。

対象患者

37 週未満の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

介入は、生後 24 時間以内のインドメタシンの経静脈的投与。コントロールは、プラセボの投与、あるいは無介入。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

フォローアップ期間の死亡率、神経学的予後(脳性麻痺、聾、盲、発達遅延)、脳室内出血、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、入院期間のうちのどれか一つでも評価している研究のみ採用。

結果

計 2872 症例からなる 19 編の研究を採用してメタ分析した。

[1] 一次アウトカム(長期的効果)

フォローアップ期間での死亡率(リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.81,1.12]; リスク差 -0.007, 95%信頼区間[-0.035,-0.021])、神経学的発達予後不良率(脳性麻痺、精神発達

遅滞、聾、盲；リスク比 0.98, 95%信頼区間[0.81,1.18])、ともにインドメタシン予防投与群と対照群とで統計学的有意差を認めなかった。また、長期予後不良群(死亡群または神経学的発達予後不良群)についても統計学的有意差は認めなかった(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.90, 1.15])。

神経学的発達予後不良群に含まれる個々の項目に関しても、脳性麻痺(リスク比 1.04, 95%信頼区間[0.77, 1.40])、精神発達遅滞(リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.79,1.17])、聾(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.45,2.33])、盲(リスク比 1.26, 95%信頼区間[0.50,3.18])のそれぞれで統計学的有意差を認めなかった。

[2] 二次アウトカム(短期的効果)

無症候性も含んだ PDA の発症率(リスク比 0.29, 95%信頼区間[0.22,0.38]；リスク差 -0.27, 95%信頼区間[-0.32, -0.21]；NNT 4)、症候性 PDA の発症率(リスク比 0.44, 95%信頼区間[0.38, 0.50]；リスク差 -0.24, 95%信頼区間[-0.28, -0.21]；NNT 4)、動脈管閉鎖術の施行率(リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.37, 0.71]；リスク差 -0.05, 95%信頼区間[-0.08, -0.03]；NNT 20)は、インドメタシン予防投与群で有意に減少した。

全ての脳室内出血発症率(リスク比 0.88, 95%信頼区間[0.80,0.98])、Grade 3と4の重症脳室内出血発症率(リスク比 0.66, 95%信頼区間[0.53, 0.82])、脳室周囲白質軟化症発症率(リスク比 0.44, 95%信頼区間[0.24,0.81])もインドメタシン予防投与群で有意に減少した。

生後28日での慢性肺疾患の発症率(リスク比 1.08, 95%信頼区間[0.92, 1.26])、修正36週時の慢性肺疾患の発症率(リスク比 1.06, 95%信頼区間[0.92, 1.22])についてはインドメタシン予防投与群と対照群で統計学的有意差は認めなかった。肺出血の発生率(リスク比 0.84, 95%信頼区間[0.66, 1.07])、気胸の発症率(リスク比 0.75, 95%信頼区間[0.50,1.13])に関しても統計学的有意差は認めなかったが、肺出血に関してはインドメタシン予防投与群で減少する傾向が認められた。

未熟児網膜症(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.92,1.12])、重症未熟児網膜症(リスク比 1.75, 95%信頼区間[0.92,3.34])の発症率に関しても、統計学的有意差を認めなかった。敗血症の発生率(リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.56, 1.09])に関しても、統計学的有意差を認めなかった。

インドメタシン投与の副作用として、乏尿の頻度はインドメタシン予防投与群で有意に増加した(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)が、血清 Cre 値の上昇に関しては、統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.47, 2.51])。一方、壊死性腸炎の発症率(リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.82,1.46])、消化管穿孔の発症率(リスク比 1.13, 95%信頼区間[0.71, 1.79])、血小板減少症の発症率(リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.11, 2.22])、臨床的に問題となる出血の発生率(リスク比 0.74, 95%信頼区間[0.40, 1.38])についてはインドメタシン予防投与群と対照群で統計学的有意差を認めなかった。

結論

早産児に対するインドメタシン予防投与は、短期的効果として、PDAの発症率の抑制、動脈管閉鎖術施行率の減少、脳室内出血発症率の減少、脳室周囲白質軟化症発症率の減少に有効であることが示された。ただし、長期的効果としてのフォローアップ期間における死亡率や神経学的発達予後(脳性麻痺、精神発達遅滞、聾、盲の発症率)には統計学的有意差を認められなかった。

また、インドメタシン予防投与による副作用に関しては、臨床的に重要ではない程度の乏尿をきたすが、壊死性腸炎、消化管穿孔、血小板減少症や出血傾向などの有害事象の増加は認めなかった。

コメント

一次研究の選択基準はCQ2のPICOと合致しており、ランダム化比較試験を系統的・網羅的に検索している。それぞれの1次研究の盲検化の有無・方法は検討されており、採用された研究の質は全体的に高い。フォローアップ率は、短期的効果の検討においては全ての研究で90%以上と適切であるが、長期的効果の検討(5編)においては、3編(1663症例)で90%以上と適切である一方で、2編(292症例)で70%台と低く、バイアスとなっている可能性はある。個々の一次研究の結論は一致している部分が多く、研究の均質性は高いと考えられる。以上から、結果はおおむね信頼できるものと考えられる。

採用研究のインドメタシン投与方法に関しては幅があり、投与経路はすべて経静脈投与であるが、投与量は0.1 mg/kg/doseあるいは0.2 mg/kg/doseで、その組み合わせや投与回数(1回から6回)はさまざまである。

インドメタシン予防投与は、一過性の乏尿以外は、大きな副作用もなく、比較的安全に使用できると考えられる。

この研究では、早産児へのインドメタシン予防投与は脳室内出血発生率の減少、脳室周囲白質軟化症発症率の減少に有効であるにもかかわらず、長期的には死亡率や神経学的発達予後(脳性麻痺、精神発達遅滞、聾、盲の発症率)に統計学的有意差を認めていない点には注意すべきである。この短期的効果と長期的効果の解離の原因は明らかではないが、インドメタシンの血管収縮作用を介しての脳虚血病変への関与などが考えられている。また、もともとの脳室内出血の発症頻度自体が低いことから、インドメタシンの脳室内出血予防効果が長期的予後に反映されにくい可能性も指摘されている。

このことから、現時点で、すべての早産児にインドメタシンを予防すべきかどうかに関しては結論が明らかではないと考えられる。

実際の現場への適応に当たっては、各施設ごとの動脈管閉鎖術の可否、動脈管閉鎖術率、脳室内出血や脳室周囲白質軟化症の頻度などを踏まえた上で、インドメタシン予防投与を行うかどうかを検討すべきと考えられる。

署名

諫山哲哉、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で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,