

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 pretermatures.

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」に薬物学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、呼気時呻吟、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 に対しての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 の早産児に対して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、経口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

Randomized 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

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成功率が有意に低かった。リスク比 0.04,

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い。

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 に対する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つい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 に対する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 に対するの治療の 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マティック・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つい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 ± 34.6 ml/kg/day vs 非早期投与群 124.2 ± 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、FiO₂ = 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 ± 25.9 時間 vs 早期投与群 17.3 ± 16.6 時間, P < 0.02)、それ以外の FiO₂(FiO₂ > 0.8, FiO₂ = 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