

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

加藤丈典、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晩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、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(FIO₂ 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、早期および晚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/mm³、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 ± 8.9 mg/dl vs 14.5 ± 8.1 mg/dl)、クレアチニン(1.09 ± 0.45 mg/dl vs 0.99 ± 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 ± 22.0 ml vs 41.2 ± 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 ± 217 ng/ml、12 時間(2 回目投与直前) 427 ± 196 ng/ml、14 時間(2 回目 2 時間後) 1040 ± 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、投与方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)

治療後の動脈管閉鎖持続、治療後の動脈管再開、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、投与方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(FiO₂ 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 ± 0.23 vs 1.43 ± 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晩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)。

元々の群分けはランダム法(封筒法)で行われたが、連続する10例が両群に5例ずつ入るようにされていた。詳細は上記研究の構造化抄録を参照。同研究の対象55例のうち本研究の21例が選ばれた過程は記載なし。インドメタシン群11例、偽薬群10例。偽薬群 vs インドメタシン群で出生体重 $1,134.3 \pm 150.3$ vs $1,395.2 \pm 92.2$ g、在胎期間 29.6 ± 0.7 vs 31.1 ± 0.6 とやや偽薬群で小さく未熟な傾向があるが、有意差なし。その他の周産期因子に両群間の有意差なし。

暴露要因(介入・危険因子)

水分制限(120 ml/kg/24hrあるいは光線療法中は150 ml/kg/hr)や利尿薬(フロセミド 1 mg/kg 静注)1回投与を行った24時間後、0.3 mg/kgのインドメタシンか偽薬(生食)を単回静脈内投与。研究中の水分量やナトリウム投与量は一定。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

血液は薬剤投与直前、投与後12時間、投与後24時間で採取。尿は投与前24時間、投与後0-12時間、投与後12-24時間の尿量測定及び検体採取。血清及び尿の電解質、BUN、Cr、尿のカリクレインを測定。クレアチンクリアランス、FENa、FEK、FEClを算出。方法内にGFR算出法は未記載。

結果

インドメタシン群で薬剤投与0-12時間の尿量が偽薬群に比べ45%減少したが($p < 0.01$)、12-24時間の尿量は回復。FENaとFEClは薬剤投与12-24時間でインドメタシン群が偽薬群に比べそれぞれ59%、63%減少($p < 0.05$)。FEK、GFRは両群間に有意差なし。投与後24時間での血清Naにおいてインドメタシン群 132.5 ± 1.4 mEq/l、偽薬群 136.5 ± 1.8 mEq/lでインドメタシン群が有意に低かった($p < 0.05$)。血清K、Cl、BUN、Crは両群間に有意差なし。

以後は各群内での評価。尿カリクレインはインドメタシン群において薬剤投与前に比べ投与後は50%低下した($p < 0.01$)。偽薬群は投与前後で有意差なし。インドメタシン群では9/11において臨床症状、心エコーとも著明に改善した。偽薬群では著明な改善例はなかった。

結論

インドメタシン投与により尿量、FENa、FECl、血清Naが有意に低下したが、他の報告と異なり、GFRの低下は認めなかった。他の報告と事前の水分制限の期間や程度、インドメタシン投与量などが異なるためかもしれない。

またGFRが減らないのに尿量が減った理由として、インドメタシンがバソプレッシンの効果を増強させるためとしている。

コメント

他の研究から派生した研究。元の研究のランダム化方法が封筒法であり、また本研究における対象の選択方法が未記載であることより、本研究の信憑性を下げている。インドメタシン投与により尿量、FENa、FECl、血清Naが有意に低下したことは意味があるかもしれない。尿カリクレイン低下の意義は本文中の記載もなく不明。

署名

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 におけるインドメタシン静注投与の検討

目的

インドメタシン静注療法の動脈管閉鎖率、有害事象、死亡率への影響を検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

Cook Country Hospital(米国)

対象患者

1977年11月～1979年2月までに出生し48時間以上生存した体重2040g以下の児で、PDAに對し標準的な治療を行った後も心不全を認め、他に心肺以外の合併症がない児。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン群はインドメタシン 0.3mg/kg/dose を静注し、心雑音が消失するまで24時間毎に最高3回まで繰り返し投与。プラセボ群はインドメタシンと同量の生理食塩水を静注。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

投与24時間後に「治療成功」「治療失敗」に分ける。

成功 → CVD score が2点以下、かつ LA/Ao が0.2以上の低下を示す

失敗 → 成功に当てはまらない症例全て

副作用：痙攣、発疹、嘔吐、腹部膨満、血尿、血便の有無、眼底検査。薬剤投与後24、48、72時間後の尿量、Na、K、Cl、 HCO_3^- 、Ca、Cr、Bil、GOT、GPT、BUN、PT、APTT、CBCを評価。

結果

[1] 患者背景

院内出生356名のうち71名(20%)がPDAの心雑音を聴取し、研究の対象となったのが47名。その他、研究対象となった13名が院外から転院してきた。60名のうち5名が除外され、最終

55 名をインドメタシン群 28 名、プラセボ群 27 名に分けた。周産期背景に有意差なし。

[2] 副作用

- ・ 平均尿量、血清 Na 濃度：投与後 24、48 時間でインドメタシン群が有意に低値。一過性で 72 時間後には有意差なし。
- ・ インドメタシン群内での検討：投与 24 時間後の尿量は投与前より有意に減少(47.9 ± 24.8 ml/kg/day vs 77.6 ± 29.0 ml/kg/day, $p < 0.01$)。
- ・ インドメタシン群内での検討：投与 24 時間後の血清 Na 濃度は投与前より有意に低値 (134.4 ± 2.3 mEq/l vs 139.9 ± 4.5 mEq/l, $p < 0.05$)。
- ・ インドメタシン群内での検討：投与 24 時間後の血清 K 濃度は投与前より有意に高値 (6.42 ± 2.7 mEq/l vs 5.59 ± 0.21 mEq/l, $p < 0.05$)。
- ・ NEC 発症率は有意差なし(3/28 vs 2/27)。
- ・ 死亡率は有意差なし。

結論

インドメタシン静注投与は PDA の狭小化、閉鎖に有効だった。インドメタシン投与により、一過性の尿量減少、血清 Na 濃度低下、血清 K 濃度上昇を有意に認めた。短期の重篤な有害事象は認めなかった。

コメント

症例数は全体で 55 名と少ない。インドメタシン投与量は 0.3mg/kg と本邦のスタンダードより若干多い。しかし尿量低下、血清 Na、K 異常については参考になる。

署名

横山岳彦、熊谷健、金井祐二

英語タイトル

Decreased plasma glucose following indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus.

著者名

Yeh TF, Raval D, Lilien LD, Srinivasan G, Pildes RS.

雑誌名, 巻: 頁

Pediatr Pharmacol (New York). 1982;2(3):171-7.

日本語タイトル

未熟児 PDA におけるインドメタシン療法後の血中グルコース減少

目的

PDA を有する早産児における、インドメタシン経静脈投与による血中グルコースの変化を検討。

研究デザイン

二重盲検化ランダム化比較試験（封筒法,ブロックランダム化）

セッティング

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

対象患者

PDAを有する早産児 47 例

文献[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: インドメタシン群 28 例、コントロール群 27 例のうち、血糖測定が行われた 47 例。元研究の対象群は封筒法によるランダム化。連続する 10 例を 5 例ずつ各群に振り分けている。詳細は上記研究を参照。

暴露要因(介入・危険因子)

24 時間の水分制限(120 ml/Kg/24h、光線療法中は 150 ml/Kg/24h)およびフロセミド 1mg/Kg 静注 1 回施行後、インドメタシン 0.3 mg/kg もしくは同量の生食を静注。心雑音が消失するまで 24 時間ごとに最高 3 回まで繰り返し投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

血糖測定: Oxygen rate method (Beckman glucose analyzer-2)により測定。薬剤投与前・投与後 24、48、72 時間で血糖値を測定。

結果

対象 47 例、コントロール群 22 例、インドメタシン群 25 例

背景因子に有意差はなし。

治療前と治療後 72 時間の血糖: 両群間で有意差なし。

治療後 24 時間の血糖: インドメタシン投与群で有意な減少(70.8 ± 3.9 mgs% vs コントロール群 94.2 ± 3.4 mgs%, $p < 0.05$)。

治療後 48 時間の血糖: インドメタシン投与群で有意な減少(70.9 ± 5.9 mgs% vs コントロール群 90.4 ± 4.1 mgs%, $p < 0.01$)。

インドメタシン群において、24、48、72 時間後のいずれにおいても投与開始時と比較して血糖の低下がみられた。この変化はコントロール群では認められなかった。

血糖が 40 mgs%を下回ったのは、インドメタシン使用群で 3 例、コントロール群では 0 例であった。

結論

インドメタシン使用群で比較的長期に血糖低下が有意差をもって認められた。ただ、高用量にもかかわらず、低下した血中グルコース濃度は正常範囲内である。

コメント

他研究(単施設で行われたランダム化比較試験)を副作用-低血糖の面から検討した研究。

元研究のブロックランダム化は封筒法。元研究の対象の中から血糖測定を行った症例をピックアップして評価するという手法のため、結果的にはランダム化比較試験ではない。インドメタシン

投与量は 0.3 mg/kg と本邦での投与量に比較し高用量であるため、有害事象の評価は難しいと思われる。

署名

佐久間理奈、金井祐二

英語タイトル

Indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: double blind trial.

著者名

Rudd P, Montanez P, Hallidie-Smith K, Silverman M.

雑誌名, 巻:頁

Arch Dis Child. 1983 Apr;58(4):267-70.

日本語タイトル

極低出生体重児の PDA に対するインドメタシン療法

目的

極低出生体重児における PDA について、インドメタシンを経腸投与した際の効果・副作用を比較検討する。

研究デザイン

double blind trial(番号で無作為割り付け)

セッティング

ロンドンの NICU

対象患者

臨床的、または心エコーで未熟児 PDA と診断された極低出生体重児 30 例

暴露要因(介入・危険因子)

経鼻胃管からインドメタシン(0.2 mg/kg/dose)を投与。24 時間毎に評価し、PDA の徴候が全て消失するか、心雑音のみになるまで最大 3 回投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖、再開存、治療追加、手術、合併症、死亡数

結果

インドメタシン群 15 例、コントロール群 15 例

[1] 患者背景

在胎週数、出生体重、性別、院内出生率、診断日齢、RDS 発症数、水分投与量に差なし。

[2] 治療効果

インドメタシン群: 早期閉鎖 13/15、再開存 6/13

コントロール群: 早期閉鎖 3/15

[3] 合併症

低 Na 血症(Na < 125 mmol/l): インドメタシン群 2 人/コントロール群 2 人

消化管出血: コントロール群 1 人

結論

インドメタシン群、コントロール群に合併症発生に有意差なし。

コメント

対象数が少なく、施設名、対象時期も不明。経鼻胃管投与である。

署名

熊谷健、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が動脈管閉鎖率、副作用発現率に影響するかを検討する。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

イングランド 2 施設、フィンランド 2 施設、イスラエル 1 施設、シンガポール 1 施設、アメリカ 1 施設で行われた臨床研究 5 研究。論文発行は 1988 年から 2003 年の間。

対象患者

臨床症状、心エコーで未熟児 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)

インドメタシン療法の 1 コースとして連続 3 回以内までの投与(短期投与群)と連続 4 回以上の投与(長期投与群)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

治療後の PDA 開存維持、再開存、再度のインドメタシン投与、手術施行

死亡、CLD、IVH、尿量減少、血清 Cr 上昇、NEC、出血傾向、ROP、入院期間、神経的予後
結果

5 研究の計 431 症例を採用。

[1] 壊死性腸炎：長期投与群で有意に頻度が高い。(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]; NNT 13)

[2] 尿量減少：長期投与群で頻度が低い。(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)

[3] 血清 Cr 上昇：長期投与群で頻度が低い。(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)

[4] 新生児死亡：有意差なし。

[5] 修正 36 週の CLD：有意差なし。

[6] IVH：有意差なし。

結論

インドメタシンの連続 4 回以上の長期投与は腎障害を軽減する一方で、壊死性腸炎を増加する。慢性肺疾患、IVH、死亡などの予後を改善する効果は明らかでない。長期投与は現時点での標準的な治療としては推奨できない。

コメント

腎障害を軽減する機序は不明。神経学的予後も検討されていないが、壊死性腸炎という重篤な副作用が増加することは重要と考えられる。連続 4 回以上投与は現在の時点では避けるべき投与法と考えられる。

署名

青柳裕之、熊谷健、金井祐二

Clinical Question.22

英語タイトル

Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus.

著者名

Jim WT, Chiu NC, Chen MR, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, Chang JH.

雑誌名, 巻:頁