

JEBNeo

# 早産児動脈管開存症の 予防・治療のための 診療ガイドライン

Clinical Practice Guidelines for Prevention  
and Treatment of Patent Ductus Arteriosus  
of Preterm Infants by JEBNeo

2025年\_\_月\_\_日

第0.5版

# Contents

タイトルページ .....	3
タイトル .....	3
作成主体（学会名等） .....	3
版・発行年月日 .....	3
本ガイドラインの引用方法 .....	3
前付 .....	4
推奨の強さとエビデンスの確実性の程度の評価 .....	4
ガイドラインサマリー .....	4
PDA ガイドラインの全体像（PDA 予防・治療と関連因子） .....	8
用語・略語一覧 .....	9
(I) 作成組織・作成方針 .....	10
1. 作成組織 .....	10
2. 作成経過 .....	11
(II) スコープ .....	13
1. 疾患トピックの基本的特徴 .....	13
2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項 .....	14
3. システマティックレビューに関する事項 .....	14
4. 推奨決定から公開に向けた最終調整、導入方針まで .....	16
(III) 推奨と CoSTR（科学的根拠と治療勧告コンセンサス）のまとめ .....	16
CQ1-1 EvUp : インドメタシン予防投与 .....	17
CQ1-2 EvUp : イブプロフェン予防投与 .....	18
CQ2 EvUp : 早産児の hsPDA に対する初期治療 .....	19
CQ6B1 EvUp : 治療としてのイブプロフェン経口投与 .....	21
CQ6B2 EvUp : 高用量イブプロフェン療法 .....	23
CQ7-1 EvUp : ビデオ補助下胸腔鏡手術の治療選択 .....	24
CQ7-2 EvUp : 外科的閉鎖術の選択 .....	25
CQ8 EvUp : カテーテル治療 .....	26
CQ12 Full SR : COX 阻害薬中のフロセミド併用 .....	28

CQ13 EvUp :カテコラミンの使用 .....	29
(IV) 公開後の取り組み.....	30
1. 公開後の組織体制.....	30
2. 導入.....	30
3. 普及・活用・効果の評価 .....	31
4. 改訂.....	31
(V) 付録.....	31
1. 参考資料.....	31
2. 作業資料.....	35
参考文献.....	36

## タイトルページ

### タイトル

# **JEBNeo 早産児動脈管開存症の予防・治療のための診療ガイドライン**

*Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants by Japan Evidence-Based Neonatology (JEBNeo)*

### 作成主体（学会名等）

日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会 科学的根拠に基づく新生児医療診療グループ (JEBNeo)

Japan Evidence-Based Neonatology (JEBNeo) of the Committee for Standardization of Medicine of the Japan Society for Neonatal Health and Development

### 版・発行年月日

第 0.5 版 発行日未定

### 本ガイドラインの引用方法

JEBNeo 早産児動脈管開存症の予防・治療のための診療ガイドライン. 第 0.5 版. 2025 年. 新生児成育医学会 医療の標準化委員会 Japan Evidence-Based Neonatology (JEBNeo).

Japan Evidence-Based Neonatology (JEBNeo). JEBNeo Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Ver 0.5 2025.

## 前付

### 推奨の強さとエビデンスの確実性の程度の評価

各推奨には、推奨の強さ・エビデンスの確実性の程度は、以下の表のとおり、それぞれ 2 段階、4 段階で評価している。

推奨の強さ	エビデンスの確実性
強い	高い
弱い	中程度
	低い
	とても低い

注釈：Minds では、エビデンスの確実性の程度は強弱で表現されているが、推奨の強さと区別し、国際的な GRADE との対応も考慮して、本ガイドラインでは、高低で表現する。

### ガイドラインサマリー

以下に、今回検討された 10 個の臨床的疑問（CQ: Clinical Questions）の内容と推奨を表としてまとめる。それぞれの推奨に関する科学的根拠や推奨に至った経過の詳細は、科学的根拠と治療勧告コンセンサス（CoSTR: Consensus on Science and Treatment Recommendations）として CQ 毎に別にまとめてあり、そちらを参照されたい。本文書には、「(III) 推奨」の章に、CoSTR summary としてまとめを記載している。なお、多くの CQ は、既存の SR を使用してエビデンスアップデート（EvUp: Evidence Update）を行ったものであり、一部は最初から系統的レビュー（Full SR: Full Systematic Review）を行ったものである。CQ 番号は、今後の改訂で、本ガイドラインで検討されていく予定の CQ も含めて番号が順番に割り当てられており、今回のガイドラインの CQ としては、番号がとびとびになっているものがある。

### 今回のガイドラインで検討した CQ と推奨

CQ 1-1 EvUp: インドメタシン予防投与	
タイトル	早産児に対するインドメタシン予防投与の効果と安全性について
CQ	生後 24 時間以内の在胎 32 週未満の早産児に対し、動脈管開存に伴う臨床症状や検査所見に関係なく、一律にインドメタシンを投与することは 予後の改善に寄与するか？
推奨	早産児に対してインドメタシンを予防投与するかどうかは、患者背景や各施設の状況（重症脳室内出血・肺出血の頻度・動脈管閉鎖術の施行能力）を考慮して検討することを提案する。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性） 予防投与とは生後 24 時間以内に動脈管開存症の臨床症状と検査所見に関わらず一律に投与することである。
著者	須賀健一*、竹田知洋、庄野実希、小野壮登、大塚博樹、内藤喜樹、藤本健志、山本裕

CQ 1-2 EvUp: イブプロフェン予防投与	
タイトル	早産児へのイブプロフェン予防投与の効果と安全性について
CQ	生後 24 時間以内の在胎 32 週未満の早産児に対し、動脈管開存に伴う臨床症状や検査所見に関係なく、一律にイブプロフェンを投与することは、予後の改善に寄与するか？
推奨	早産児に対してイブプロフェン予防投与は行わないことを提案する。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性) 予防投与とは生後 24 時間以内に動脈管開存症の臨床症状と検査所見に関わらず一律に投与することである。
著者	須賀健一*、竹田知洋、庄野実希、小野壮登、大塚博樹、内藤喜樹、藤本健志、山本裕
CQ 2 EvUp: 早産児の hsPDA に対する初期治療	
タイトル	早産児の動脈管開存症に対する初期治療
CQ	在胎 37 週未満で出生した早産児の hsPDA に対する生後早期 (7 日以内) の COX 阻害薬は、待機的管理と比較して予後改善に寄与するか？
推奨	動脈管開存症を有する早産児に対して、生後早期 (7 日以内) の COX 阻害薬の投与を一律には行わないことを提案する。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性) 児の状態・各施設の状況・在胎週数・日齢・超音波所見・合併症のリスクを考慮した上で、症例毎に COX 阻害薬の適応を検討することを提案する。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)
著者	島貴史*、土持皓平、斎藤朋子、伊藤智夫、北村創矢
CQ 6B1 EvUp: 治療としてのイブプロフェン経口投与	
タイトル	早産児動脈管開存症に対する治療としてのイブプロフェン経口投与
CQ	動脈管開存症を有する早産児に対して、イブプロフェン経口投与はイブプロフェン静注療法に比べ、後遺症がなく動脈管を閉鎖するのに有効か。
推奨	動脈管開存症を有する早産児に対して、イブプロフェン経口製剤の使用をイブプロフェン経静脈投与以外の投与経路として検討してもよい。ただし、経口投与は適応外使用となるため、各施設で適応外使用の手続き後、患者家族へ説明し同意を得る必要がある。特に超早産児 (在胎 28 週未満) への経口投与は慎重に判断する。(弱い推奨、中等度のエビデンスの確実性)
著者	木下眞里*、矢部愛美、千葉洋夫、山口直人
CQ 6B2 EvUp: 高用量イブプロフェン療法	
タイトル	早産児動脈管開存症に対する高用量イブプロフェン療法
CQ	血行動態的に有意な動脈管開存症 (Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus : hsPDA) もしくは症候性早産児動脈管開存症に対して、高用量イブプロフェン療法は通常量イブプロフェン療法に比べ、壊死性腸炎や腎機能障害などの合併症がなく動脈管を閉鎖するのに有効か？

推奨	動脈管開存症を有する早産児に対して、高用量イブプロフェン投与を行わないことを提案する。(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)
著者	波若秀幸*、劔持孝博、川本大樹
CQ 7-1 EvUp: ビデオ補助下胸腔鏡手術 (Video-assisted thoracoscopic surgery : VATS) の治療選択	
タイトル	早産児動脈管開存症に対するビデオ補助下胸腔鏡手術 (Video-assisted thoracoscopic surgery : VATS) の治療選択
CQ	早産児動脈管開存症の手術を必要とする児 (在胎 37 週未満) に対して、ビデオ補助下胸腔鏡手術 (Video-assisted thoracoscopic surgery : VATS) は、開胸手術と比較して、NICU からの死亡退院、術後合併症、遺残動脈管の発症を減少させるか。
推奨	早産児動脈管開存症に対する外科的閉鎖術の方法として、開胸手術かビデオ補助下胸腔鏡手術 (VATS) かの選択は、患者の状態、施設の体制や術者の習熟度に応じて決定することを提案する。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性). VATS: Video-assisted thoracoscopic surgery
著者	宮城 恵*、住川 拓哉、清水 彩
CQ7-2 EvUp: 外科的閉鎖術の選択	
タイトル	早産児動脈管開存症に対する外科的閉鎖術の選択について
CQ	早産児動脈管開存症に対して外科的閉鎖術を行う場合、結紮術とクリッピング術ではどちらが有効で害が少ないか?
推奨	早産児動脈管開存症に対する外科的閉鎖術の方法として、結紮術かクリッピング術かの選択は、患者の状態、施設や術者の習熟度に応じて決定することを提案する (弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)
著者	勝又薫*、青木宏諭、田仲健一、豊島勝昭
CQ 8-1 EvUp: カテーテル治療	
タイトル	早産児動脈管開存症における非薬物的治療 (カテーテル治療/外科治療) について
CQ	早産児動脈管開存症のカテーテル治療は外科治療と比べてどの程度有効で、どのような有害事象が見られるか?
推奨	早産児の動脈管開存症の非薬物治療において、カテーテル治療は外科治療と比べて動脈管閉鎖率や有害事象率に差があるという根拠はない。カテーテル治療か外科治療かの選択は、患者の病状や個々の施設の体制と術者の経験に応じて、各々の有害事象に注意しながら、多診療科チーム (小児循環器科・心臓血管外科・新生児科・麻酔科など) で検討し、治療方針を決定していくことを提案する。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性) ※ガイドライン策定時点では、日本先天性心疾患インターベンション学会・日本小児循環器学会・日本新生児育成医学会の合同委員会から施設・術者認定基準が定められている。
著者	田尾克生*、大塚直哉
CQ 12 Full SR: COX 阻害薬使用中のフロセミド併用	

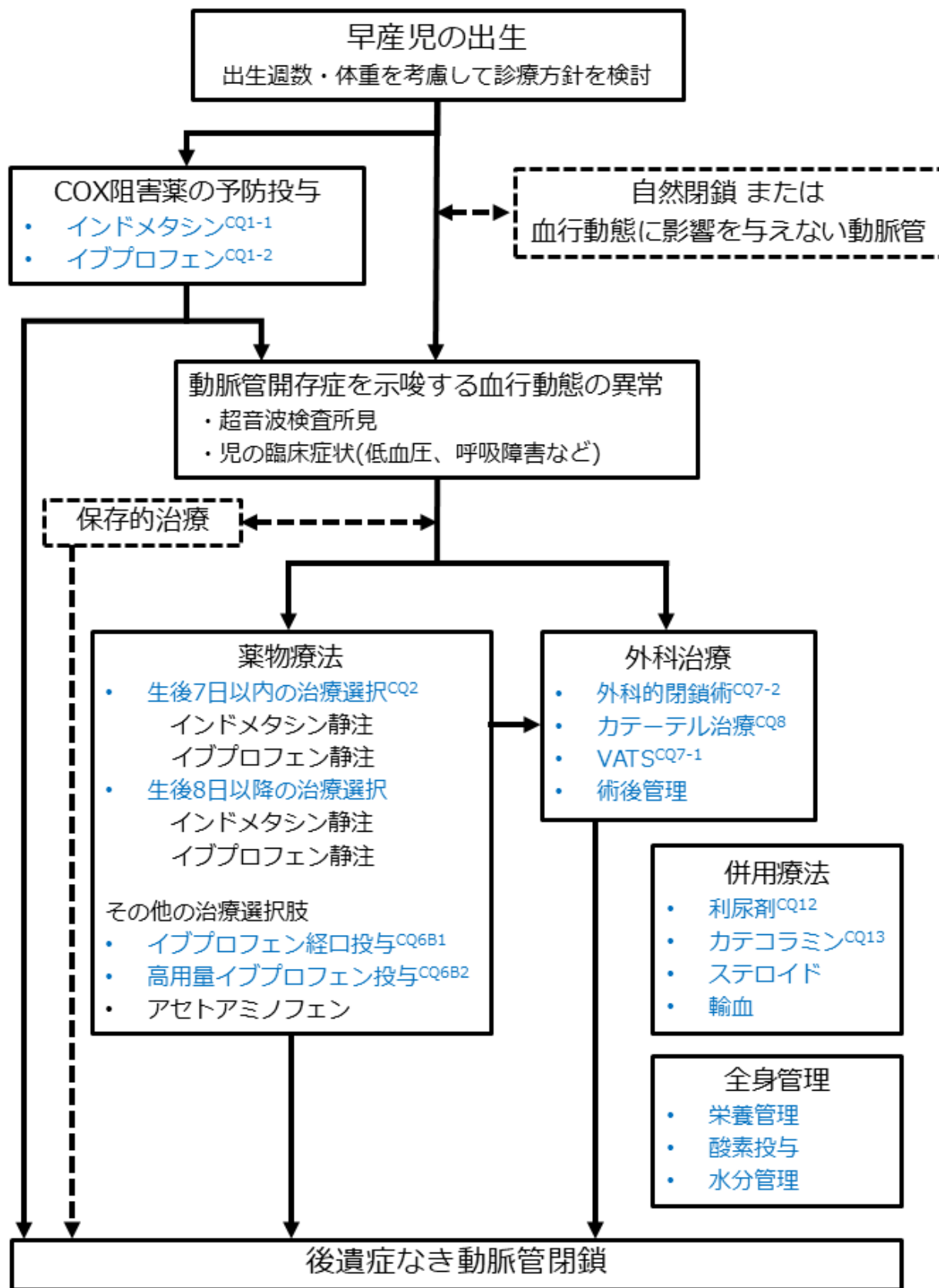
タイトル	早産児動脈管開存症に対する COX 阻害薬使用中におけるフロセミドの併用について
CQ	早産児動脈管開存症に対する COX 阻害薬使用中に、フロセミドの併用はフロセミドを投与しないことに比べてより効果的か？
推奨	COX 阻害薬使用中の早産児動脈管開存症の児において、一律にはフロセミドを投与しないことを提案する（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）
著者	寺田有佑*、北岡寛己、野崎昌俊、増谷聡

#### CQ 13 EvUp: カテコラミンの使用

タイトル	早産児動脈管開存症に対するカテコラミンの使用
CQ	早産児動脈管開存症の児に対するカテコラミンの使用は、早産児動脈管開存症による合併症を軽減し、閉鎖率を上昇させるか？
推奨	動脈管開存症を有する早産児に対してカテコラミンを一律には投与しないことを提案する（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）
著者	神澤 孝洋*、中村 奈見、神谷 雄作、武岡 真美、市川 泰広、鈴木 健吾



# PDAガイドラインの全体像



本ガイドラインで扱うCQは推奨の可否に関わらず青色で示す。  
さらに第0.5版に収載済みのCQは右肩に番号を示す。

## 用語・略語一覧

ADOLOPMENT: Adaptation, Adoption, De Novo Development

BPD: bronchopulmonary dysplasia; 気管支肺異形成

CLD: chronic lung disease; 新生児慢性肺疾患

COI: conflict of interest; 利益相反

CoSTR: Consensus on Science and Treatment Recommendations; 科学的根拠と治療勧告コンセンサス

COX: Cyclooxygenase ; シクロオキシゲナーゼ

cPVL: cystic periventricular leukomalacia; 嚢胞性脳室周囲白質軟化症

CQ(s): Clinical Question(s); 臨床的疑問

EvUp: evidence update; エビデンスアップデート

GL: guidelines; ガイドライン

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; 推奨の評価・作成・検証のためのグレード

hsPDA: hemodynamically significant patent ductus arteriosus; 血行動態的に有意な動脈管開存症

IVH: intraventricular hemorrhage; 脳室内出血

MA: meta-analysis; メタ解析

NEC: necrotizing enterocolitis; 壊死性腸炎

PDA: patent ductus arteriosus; 動脈管開存症

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

RCT: randomized controlled trial; ランダム化比較試験

SR: systematic review; 系統的レビュー

sIVH: severe intraventricular hemorrhage; 重症脳室内出血

sROP: severe retinopathy of prematurity; 重症未熟児網膜症

VATS: Video-Assisted Thoracoscopic Surgery; ビデオ補助下胸腔鏡手術

## ( I ) 作成組織・作成方針

### 1. 作成組織

#### 作成主体

日本新生児成育医学会

Japan Society for Neonatal Health and Development

#### 診療ガイドライン統括委員会

日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会 担当委員

The Committee for Standardization of Medicine of the Japan Society for Neonatal Health and Development

(付録に担当委員リスト掲載)

#### 診療ガイドライン作成グループ

日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会 科学的根拠に基づく新生児医療グループ (JEBNeo)  
早産児動脈管開存症診療ガイドライン作成班

The Group for Developing Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants (PDA-GL group) by Japan Evidence-Based Neonatology (JEBNeo) of the Committee for Standardization of Medicine of the Japan Society for Neonatal Health and Development (付録にメンバーリスト掲載)

JEBNeo PDA-GL group メンバーは、統括委員会メンバーと、全国の新生児医療関係者から公募され、応募してきた有志の多職種メンバーから構成される。文献検索専門家は JEBNeo から参加を依頼したメンバーから構成される。

#### システマティックレビューチーム

診療 GL 作成グループと同じ (JEBNeo)

#### 外部評価委員会

2026 年分の CoSTR 作成が終了した後に依頼予定 (2026 年度)

#### 診療ガイドライン作成事務局

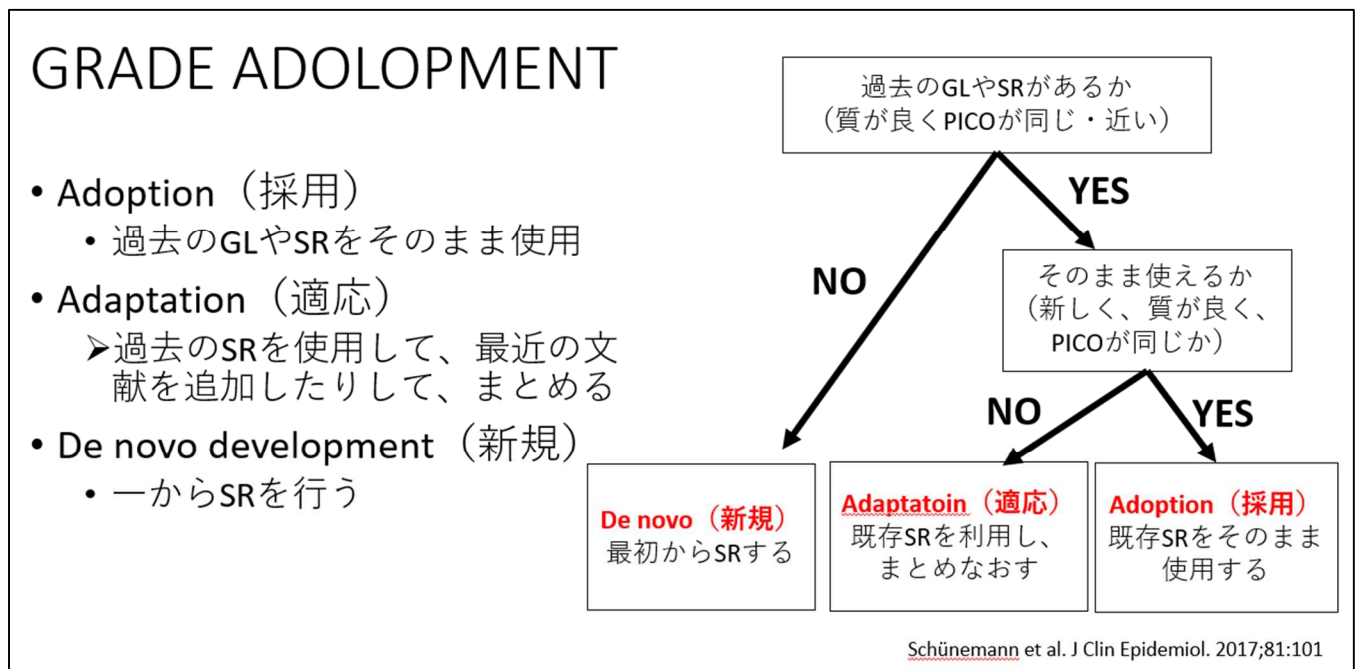
日本新生児成育医学会 事務局

Secretariat of the Japan Society for Neonatal Health and Development

## 2.作成経過

### 2.1.作成方針

世界標準となっている GRADE による系統的レビューと診療 GL の作成方法<sup>1-3</sup>と Minds 診療 GL マニュアル ver3.0 2020<sup>4</sup>に従って作成する。特に、GRADE の ADOLOPMENT の手法（下図）を取り入れ、質が良い既存の系統的レビューがある CQ では、最新の対象論文を文献検索し追加で検討したうえで、既存の系統的レビューを使用して推奨を作成する<sup>3</sup>。



### 2.2.使用上の注意

本診療 GL は、早産児の動脈管開存症の予防・治療における科学的エビデンスに基づいて推奨を作成しているが、医療訴訟などで使用されることは意図していない。多くの臨床的疑問 (Clinical Questions: CQs) において、推奨のもととなるエビデンスが乏しく、エビデンスがある場合でも、海外からのデータに基づくものが多く、それらのエビデンスの日本における外的妥当性、また個々の施設や患者に対する外的妥当性は不明なことが多い。診療を行う地域や施設により利用できる物的人的資源には差があり、対象患者も、様々な背景や病状を有していることから、推奨をそのまま当てはめるのが不適切な場合も多い。本診療 GL の推奨は、平均的な患者における比較的妥当と考えられる診療方法を提示することで、診療の参考にしてもらうことを目的としているのであり、個々の患者の状態や各施設・医療者の事情や方針などに基づく他の診療方針を否定するものではないことに注意が必要である。

### 2.3.COI

GL 作成メンバーに、本診療 GL 作成に関わる開示すべき COI はない。

## 2.4.作成資金

- 日本新生児成育医学会による事務・資金援助。

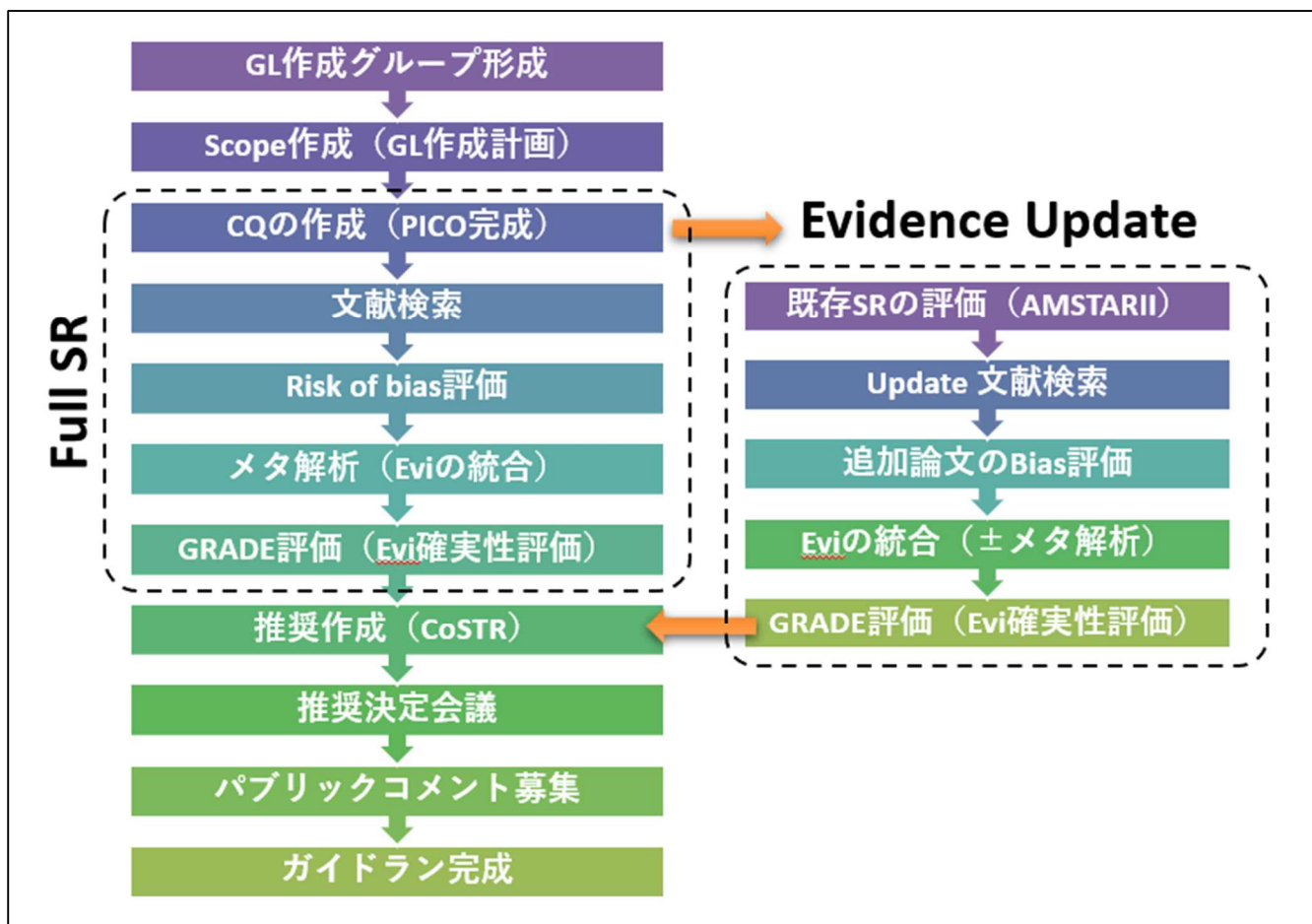
## 2.5.組織編成

以下の統括委員会、診療ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチームからなり、それぞれのメンバーリストは付録に掲載している。

- 診療ガイドライン統括委員会：日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会 早産児動脈管開存症診療ガイドライン作成担当委員
- 診療ガイドライン作成グループ：日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会 科学的根拠に基づく新生児医療診療ガイドライン作成グループ（JEBNeo: Japan Evidence-Based Neonatology）
- システマティックレビューチーム：診療ガイドライン作成グループと同じ（JEBNeo）

## 2.6.作成工程

質が良い既存の系統的レビュー（SR）があるかどうかで、下記の図のように最初から系統的レビュー（Full SR）を行うか、既存のSRを使用してエビデンスアップデート（Evidence update: EvUp）を行うか、を選択した。既存のSRを用いる場合は、AMSTAR II を用いて、既存のSRの質の評価を行った。



なお、2024年に10個のCQに関して検討を行い、今回、本ガイドラインを0.5版として公表する。2025年に残りのCQを検討する予定であり、その結果を踏まえて2026年度に本ガイドラインの完成版を1.0版として公表予定である。

## (Ⅱ) スコープ

### 1. 疾患トピックの基本的特徴

#### 1.1. 臨床的特徴

【概念】早産児動脈管開存症 (Patent Ductus Arteriosus (PDA) in Preterm Infants) は、胎児期に必要な動脈管が出生後に閉鎖せず開存し続け、全身循環に悪影響を及ぼす早産児特有の疾患である。特に在胎週数や出生体重が小さいほど発症頻度と重症度が高い。

【病因】動脈管の閉鎖には出生後の血中酸素分圧上昇とプロスタグランジン E (PGE) 低下が必要であるが、早産児ではこれらの反応性が未熟なため、機能的閉鎖および器質的閉鎖が遅延する。肺疾患によるPGE高値、低酸素血症、未熟な動脈管壁構造など多因子が発症に関与する。

【診断】心雑音、多呼吸、尿量減少、代謝性アシドーシス、肺出血などの臨床症状と、心エコー検査による動脈管開存、肺血流増加、左室・左房の拡大、体血流減少所見を組み合わせで診断する。早産児では臨床症状が明らかでなくとも、心エコー検査により血行動態的に意義のあるPDA (hemodynamically significant PDA: hsPDA) と診断し、治療介入を考慮することがある。

【治療】利尿薬投与や水分制限で自然閉鎖を期待する保存的管理、早産児の重症度に応じてCOX阻害薬 (インドメタシン、イブプロフェン) による薬物療法、さらに外科的閉鎖術、カテーテル閉鎖術が選択される。カテーテル閉鎖術は認定施設・術者に限定されて施行される。

【予後】重症の早産児PDAは、心不全、肺出血、脳室内出血 (IVH)、腎不全、死亡などの原因となる。適切な管理により、これら合併症の予防と予後改善に寄与する。

#### 1.2. 疫学的特徴

日本新生児臨床研究ネットワーク (NRN-J) のデータベース解析 (2017年) によれば、出生体重1500g未満の極低出生体重児において41%が早産児PDAの治療を受け、36%がCOX阻害薬で閉鎖し、5%が外科治療で閉鎖されていた。出生体重や在胎週数が小さいほど、動脈管閉鎖遅延および重症化のリスクは高い。

#### 1.3. 疾患トピックの診療の全体的な流れ

- 出生直後より、早産児の適切な呼吸循環管理・全身管理を行う。
- 肺出血・脳室内出血などのリスクが高い超低出生体重児では、心エコー所見に関わらず、予防的にCOX阻害薬を投与することがある。
- 無症状で、動脈管の自然閉鎖を期待できる場合には、利尿薬投与や水分制限などの保存的管理を行い、経過観察する。

- 症候性または hemodynamically significant PDA (hsPDA) が認められた場合には、COX 阻害薬（インドメタシン、イブプロフェン）による治療介入を検討する。hsPDA の判断には、動脈管径、左肺動脈末期血流速度、左房拡大、腎動脈逆流などの心エコー指標を用いる。
- 薬物療法に不応の場合や、重症心不全、循環不全、合併症（肺出血、腎不全、壊死性腸炎など）が認められる場合には、外科的閉鎖術（結紮術またはクリッピング術）を検討する。
- カテーテル閉鎖術は、認定施設・術者に限定して施行されている。
- 外科的閉鎖術やカテーテル閉鎖術の術後は循環動態を厳重にモニタリングし、特に結紮術後症候群（post-ligation cardiac syndrome: PLCS）の発症に留意する。

## 2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

診療 GL がカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	早産児動脈管開存症の診断・治療のための診療ガイドライン
(2) 目的	早産児の動脈管開存症（PDA）に対する科学的根拠に基づく診断・治療法を提示することにより、血行動態の安定化による心不全、肺出血、脳室内出血、腎不全、死亡などの合併症の減少および長期予後の改善を目指す。
(3) トピック	早産児における動脈管開存症（PDA）の診断、全身管理、保存的管理、薬物治療（COX 阻害薬）、外科的閉鎖術、カテーテル閉鎖術に関する事項。
(4) 診療 GL がカバーする視点	本診療ガイドラインは、患者個人の視点（individual patient perspective）に立ち、個々の早産児の循環状態に応じた診断・診療方針を重視して作成する。
(5) 想定される利用者、利用施設	日本の早産児医療に関わる医療者（新生児科医、小児科医、心臓血管外科医、小児循環器医師、看護師、助産師、薬剤師、臨床工学技士）および患者家族。特に NICU（新生児集中治療室）を有する施設を想定する。
(6) 既存の診療 GL との関係	本診療ガイドラインは、2010 年に作成された「根拠と総意に基づく早産児動脈管開存症の治療ガイドライン（J-PreP）」の後継であり、最新の科学的根拠（Cochrane レビュー、国内外のエビデンス）を踏まえて全面改訂を行う。
(7) 診療 GL がカバーする範囲	在胎 32 週未満で出生した早産児における、出生直後から退院前までの動脈管開存症（PDA）の診断と治療に関する事項を対象とする。
(8) 重要臨床課題	重要臨床課題 1：薬物治療（インドメタシン、イブプロフェン）の適応と方法
	重要臨床課題 2：保存的管理と経過観察
	重要臨床課題 3：外科的閉鎖術・カテーテル治療の適応、術式、術後管理
	重要臨床課題 4：結紮術後症候群（PLCS）への対応

## 3. システマティックレビューに関する事項

### システマティックレビューに関する事項

<p><b>(1) 実施スケジュール</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 文献検索に約 1 カ月</li> <li>● 文献の選出に約 2 カ月</li> <li>● エビデンス総体の評価と統合に 約 2 カ月</li> </ul>
<p><b>(2) エビデンスの検索</b></p>	<p>(1) エビデンスタイプ：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 既存の診療ガイドライン（診療 GL）、SR/メタ解析（MA）論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見出された場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。</li> <li>● 個別研究論文としては、ランダム化比較試験（RCT）、非ランダム化比較試験（non-RCT）、観察研究を検索の対象とする。</li> </ul> <p>(2) データベース：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 個別研究論文については、MEDLINE、医中誌 Web、CENTRAL</li> <li>● SR/MA 論文については、MEDLINE、医中誌 Web、CDSR</li> <li>● 既存の診療 GL については、Guidelines International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse（NGC）、医中誌 Web</li> </ul> <p>(3) 検索の基本方針：</p> <p>介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本でときに C も特定する。O については特定しない。</p> <p>(4) 検索対象期間：</p> <p>原則として、すべてのデータベースについて、データベース設立時から検索日までの文献を対象とする。</p>
<p><b>(3) 文献の選択基準、除外基準</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 採用条件を満たす診療 GL、SR/MA 論文が存在する場合は、それを第一優先とする。検索日が 1 年以上経過している診療 GL や SR/MA 論文は、新しい RCT が出ていないか確認する。</li> <li>● 採用条件を満たす診療 GL、SR/MA 論文がない場合は、個別研究論文を対象として最初から SR を実施する（de novo SR）。</li> <li>● de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。</li> <li>● 採用条件を満たす RCT がない場合、あるいはあってもそれに基づくエビデンスの質が低い場合には non-RCT（介入研究）、または観察研究（対照群があるもの）を対象とすることを検討する。</li> </ul>
<p><b>(4) エビデンスの評価と統合の方法</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● RCT のバイアスリスク評価には Cochrane の評価ツール（RoB, RoB2）を利用し、観察研究のバイアスリスク評価には ROBINS-I を用いる。エビデンス総体の評価には GRADE アプローチの方法に基づく。</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 効果指標の統合は、質的な統合を行った上で、適切な場合は量的な統合も実施する。</li> </ul>
--	--

#### 4. 推奨決定から公開に向けた最終調整、導入方針まで

推奨作成から公開に向けた最終調整、公開までに関する事項	
(1) 推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 最初の推奨案の決定は、診療 GL 作成グループのパネル会議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。</li> <li>● 次に、早産児 PDA 診療に関連する多診療科（新生児科・小児循環器科・心臓血管外科）の診療に関わる多職種 of 15 名程度のパネリストからなる推奨決定会議を開催し、修正 Delphi 変法を用いて最終推奨案を決定する。</li> <li>● 推奨の決定は、エビデンスの評価と統合で作成された資料を参考に、「アウトカム全体にわたる総括的なエビデンスの確実性」、「望ましい効果と望ましくない効果のバランス」、「患者・市民の価値観と希望」、「資源の利用（コスト）」などを考慮して行う。具体的には、システマティックレビューによって作成された評価シートや GRADE EP 表（Evidence profile table）などを参考に、GRADE EtD（Evidence to decision）フレームワークを用いて、推奨とその強さを決定する。</li> <li>● 医療経済評価は可能な範囲で実施する</li> </ul>
(2) 最終調整	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 追加すべき事項（活用方法、評価方法など）を記載し、草案を作成する</li> <li>● 草案への、パブリックコメント、外部評価を募集する</li> <li>● 上記評価を参考にして、診療 GL を最終調整する。</li> </ul>
(3) 外部評価の具体的方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 外部評価委員が個別にコメントを提出する。</li> <li>● 診療 GL 作成グループは、パブリックコメントや外部評価委員の各コメントに対して診療 GL の内容を変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> </ul>
(4) 公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、診療 GL 統括委員会が公開の最終決定をする。</li> <li>● 公開の方法は、診療 GL 作成グループと診療 GL 統括委員会が協議の上決定する。</li> </ul>

### （Ⅲ）推奨と CoSTR（科学的根拠と治療勧告コンセンサス）のまとめ

本ガイドラインの各 CQ の内容・推奨・担当著者を、一覧として以下に表としてまとめている。表中の\*印は、責任著者（corresponding author）である。なお、それぞれの推奨に関する科学的根拠や推奨に至っ

た経過の詳細は、科学的根拠と治療勧告コンセンサス（CoSTR）として CQ 毎に別にまとめてあるためそちらを参照されたい。

## CQ1-1 EvUp :インドメタシン予防投与

早産児に対するインドメタシン予防投与の効果と安全性について

### 臨床的疑問

生後 24 時間以内の在胎 32 週未満の早産児に対し、動脈管開存に伴う臨床症状や検査所見に関係なく、一律にインドメタシンを投与することは 予後の改善に寄与するか？

### 推奨

早産児に対してインドメタシンを予防投与するかどうかは、患者背景や各施設の状況（重症脳室内出血・肺出血の頻度・動脈管閉鎖術の施行能力）を考慮して検討することを提案する。（弱い推奨、低いエビデンスの確実性）

予防投与とは生後 24 時間以内に動脈管開存症の臨床症状と検査所見に関わらず一律に投与することである。

### 著者

須賀健一\*、竹田知洋、庄野実希、小野壮登、大塚博樹、内藤喜樹、藤本健志、山本裕

### CoSTR summary

生後 24 時間以内の在胎 32 週未満の早産児に対するインドメタシンの予防投与（動脈管開存の臨床症状や検査所見に関わらない一律の投与）の効果と安全性に関しては、2010 年に Flowlie らによって行われた Cochrane Systematic Review に掲載された systematic review（SR）がある（Flowlie 2010）<sup>5</sup>。ここでは、在胎 37 週未満の早産児に対して生後 24 時間以内に一律にインドメタシンを投与する群と無治療またはプラセボ群を比較する RCT 19 編（n=2872）のメタ解析が行われている。この SR ではインドメタシン予防投与により、症候性動脈管開存症、動脈管結紮術、重症脳室内出血を減少させるが、Major outcome の死亡または神経発達障害には有効性がないことが報告された。今回、この systematic review の update を実施した。

平野ら（平野慎也 2007）<sup>6</sup> による日本での RCT を含む新規の RCT 3 編を加えて、計 22 編（n=3353）のメタ解析を行った。メタ解析の結果、在胎 32 週未満の早産児に対して生後 24 時間以内にインドメタシンを予防投与することは、動脈管結紮術（N=9, n=2260, RR 0.56 [95%CI 0.42, 0.75]）、肺出血（N=6, n=2130, RR 0.74 [95%CI 0.59, 0.92]）、重症脳室内出血（N=17, n=3241, RR 0.65 [95%CI 0.53, 0.79]）のリスクを低減することが示された。しかし壊死性腸炎、新生児慢性肺疾患に加えて、Major outcome である死亡、神経発達障害には有効性は示されなかった。

サブグループ解析で生後 6 時間以内の予防投与と生後 6~24 時間の予防投与で重症脳室内出血、動脈管結紮術の頻度に差はなく、脳室内出血予防については 6 時間以降の投与でより有効性が高かったため、予防投与の定義は生後 24 時間以内とした。今回の Update で肺出血への有効性が示されたが、その他のアウトカムでは結果に大きな変化は見られなかった。Flowlie 2010 と同様に重症脳室内出血、肺出血、動脈管結紮術への有効性が示されたものの、死亡と神経発達障害への効果は示されなかった。対象研究の多くが 2000 年代前半のものが中心でありイベント頻度が異なることから、現在の日本の新生児医療の現場におけるインドメタシン予防投与の効果は今回の SR よりも低く見積もるべきであると考えられる。さらに予防投与の対象となる児の中に動脈管が自然閉鎖する例も多く含まれることや、日本では心臓超音波検査を用いて hsPDA に対して選択的にインドメタシンあるいはイブプロフェンを投与する施設も多いことを踏まえると一律に予防投与することは推奨できないと考えられた。

以上から推奨文は、重症脳室内出血などのリスクが高い早産児に限定して、重症脳室内出血や肺出血の頻度、動脈管閉鎖術の施行能力などの施設の状況を踏まえて検討することとした。

## CQ1-2 EvUp : イブプロフェン予防投与

早産児へのイブプロフェン予防投与の効果と安全性について

### 臨床的疑問

生後 24 時間以内の在胎 32 週未満の早産児に対し、動脈管開存に伴う臨床症状や検査所見に関係なく、一律にイブプロフェンを投与することは、予後の改善に寄与するか？

### 推奨

早産児に対してイブプロフェン予防投与は行わないことを提案する。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)

予防投与とは生後 24 時間以内に動脈管開存症の臨床症状と検査所見に関わらず一律に投与することである。

### 著者

須賀健一\*、竹田知洋、庄野実希、小野壮登、大塚博樹、内藤喜樹、藤本健志、山本裕

### CoSTR summary

生後 24 時間以内の在胎 32 週未満の早産児 (出生体重 1750g 未満) に対するイブプロフェンの予防投与 (動脈管開存の臨床症状や検査所見に関わらない一律の投与) の効果と安全性に関しては、2020 年に Ohlsson らによって行われた Cochrane Database of Systematic Review に収載された systematic

review がある (Ohlsson, A. 2020) <sup>7</sup>。本研究では、9 件の RCT (14 編、1070 人) のメタ解析が行われている。今回、この systematic review の update の文献検索を実施したが、新規の RCT はなかったためこの systematic review を使用した。

イブプロフェン予防投与は対照群と比較して、動脈管結紮術を減らし (N=7, n=925, RR 0.46 [95%CI 0.22, 0.96], I<sup>2</sup>=0%)、重症脳室内出血も減らす可能性 (N=7, n=925, RR 0.67 [95%CI 0.45, 1.00], I<sup>2</sup>=34%) があることが示された。Major outcome である死亡には有効性は示されなかった。神経発達障害をアウトカムとする研究はなかった。乏尿 (N=4, n=747, RR 1.45 [95%CI 1.04, 2.02], I<sup>2</sup>=0%) と消化管出血 (N=5, n=281, RR 1.45 [95%CI 1.04, 2.02], I<sup>2</sup>=0%) は増加した。1 件の RCT においてイブプロフェン投与後に NO 吸入を必要とする急性肺高血圧症を発症した症例が 3 例報告され、研究が途中で中止された。対照群のうち 58%の動脈管は自然閉鎖した。

従来、予防投与は国内では生後 6 時間以内と定義されていたが、今回の systematic review においてイブプロフェン、インドメタシンのいずれにおいてもサブグループ解析で生後 6~24 時間の投与と比べて生後 6 時間以内の投与の有益性は示されず、米国やカナダのガイドラインにおいても予防投与は生後 24 時間以内とされていることから、本ガイドラインにおいても生後 24 時間以内と定義した。

上記のようにイブプロフェン投与の合併症として投与後の急性肺高血圧症が報告されているため、イブプロフェン投与後 24 時間以内に起こる急性肺高血圧症について追加で文献検索を行った。これまで 23 例が報告されており、17 例 (74%) に一酸化窒素吸入療法を要し、5 例 (22%) が死亡していた。インドメタシンではこのような重篤な急性肺高血圧症の報告はなかった。

イブプロフェンはインドメタシンと比較するとエビデンスの確実性は低く、急性肺高血圧症や腎障害などの不利益が有益性を上回っており、日本国内でも現時点でイブプロフェン予防投与は行われていないことも踏まえて、イブプロフェン予防投与しないことを提案することとした。

## CQ2 EvUp : 早産児の hsPDA に対する初期治療

早産児の動脈管開存症に対する初期治療

### 臨床的疑問

在胎 37 週未満で出生した早産児の hsPDA に対する生後早期 (7 日以内) の COX 阻害薬は、待機的管理と比較して予後改善に寄与するか？

### 推奨

動脈管開存症を有する早産児に対して、生後早期 (7 日以内) の COX 阻害薬の投与を一律には行わないことを提案する。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)

児の状態・各施設の状態・在胎週数・日齢・超音波所見・合併症のリスクを考慮した上で、症例毎に COX 阻害薬の適応を検討することを提案する。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)

## 著者

島貴史\*、土持皓平、斎藤朋子、伊藤智夫、北村創矢

## CoSTR summary

在胎 37 週未満で出生した早産児の hsPDA に対して、生後早期 (7 日以内) の COX 阻害薬の投与と待機的管理を比較した場合の予後については、Mitra らによる SR で比較検討が行われている (Mitra 2020a)<sup>8</sup>。この SR では、臨床症状と心エコーを組み合わせて診断された hsPDA を有する早産児 (妊娠 37 週未満で出生) または低出生体重児 (体重 2,500g 未満) を対象とした 14 件の RCT、乳児 910 名を対象としている。メタ解析の結果、早期・超早期の hsPDA に対する COX 阻害薬投与と待機的管理の比較で、早産児の死亡 (入院中の死亡 N=6, RR 0.80 [95%CI 0.46, 1.39], 中等度のエビデンスの確実性; 7 日以内: N=7, RR 0.94 [95%CI 0.58, 1.53], 中等度のエビデンスの確実性) やその他の重大なアウトカムで統計学的有意差が示されなかった。この結果から著者らは早産児の hsPDA に対する生後早期の COX 阻害薬投与は待機的管理と比較して死亡及びその他の有害なアウトカムを減らさないと述べている。

今回、上記の SR (Mitra 2020a) をもとに Evidence update を行った。上記 SR の検索実施日 (2019 年 5 月 31 日検索、2020 年 10 月 2 日アップデート検索) 以降の研究について、追加の文献検索を行った。同様の検索式を用いて検索し、基準に従ってスクリーニングを行ったところ、解析の追加対象となる研究が 5 件あった (Gupta 2024<sup>9</sup>; Hundscheid 2023<sup>10</sup>; Potsiurko 2022<sup>11</sup>; Rozé 2021<sup>12</sup>; Schindler 2021<sup>13</sup>)。また、PDA の診断に心エコーが使用されていない 2 件 (Kääpä 1983<sup>14</sup>; Krauss 1989<sup>15</sup>) は解析から除外した。結果、既存の SR で用いられた 14 研究のうち 2 研究を除外し、追加された 5 研究を含め、合計で 17 研究 (2235 症例) を対象としてメタ解析を実施した。

在胎 37 週未満で出生した hsPDA を有する早産児に対する生後 7 日以内・生後 3 日以内の COX 阻害薬の投与は、待機的管理と比較して主要アウトカムの死亡で統計学的有意差を認めなかった (生後 7 日以内, 死亡: N=5, RR 0.74 [95%CI 0.41, 1.35], 中等度のエビデンスの確実性; 生後 3 日以内, 死亡: N=9, RR 1.25 [95%CI 0.98, 1.61], 中等度のエビデンスの確実性)。一方で生後 3 日以内の COX 阻害薬の投与は動脈管結紮術を減少させた (N=8, RR 0.51 [95%CI 0.32, 0.80], 中等度のエビデンスの確実性)。在胎 29 週未満、生後 3 日以内を対象としたサブグループ解析でも、COX 阻害薬の投与は、待機的管理と比較して主要アウトカムの死亡で統計学的有意差を認めなかった (生後 3 日以内, 29 週未満, 死亡: N=6, RR 1.33 [95%CI 0.98, 1.80], 中等度のエビデンスの確実性)。一方で動脈管結紮術を有意に減少させた (N=6, RR 0.49 [95%CI 0.31, 0.79], 中等度のエビデンスの確実性)。アセトアミノフェンと待機的管理の比較では主要アウトカムの死亡及びその他の重大なアウトカムで統計学的有意差を認めなかった (死亡: N = 2, RR 1.09 [95%CI 0.63, 1.89], 非常に低いエビデンスの確実性)。

COX 阻害薬の使用には、益と害の両方があるが、今回の解析ではそれぞれの絶対効果は小さく、主要アウトカムの死亡で統計学的有意差は見られなかった。生後 3 日以内の COX 阻害薬は 37 週未満、29 週未満で動脈管結紮術を減少させた。COX 阻害薬の効果は、益と害の両方があるため、全体的なエビデンスの確実性は重大なアウトカムの中で最も低い評価（非常に低いエビデンスの確実性）を採用した。

以上より、「動脈管開存症を有する早産児に対して、生後早期（7 日以内）の COX 阻害薬の投与を一律には行わないことを提案する。（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）」という推奨を出すという結論に至った。

ただし、今回の evidence update で新たに実施したメタ解析で生後 3 日以内の超早期の COX 阻害薬投与は動脈管結紮術を減少させることが示された。また、今回検討したほとんどの RCT では、hsPDA の基準は主に動脈管径とシャント血流の存在に基づいており、この方法では動脈管治療の必要性を十分に評価できていない可能性がある。また、待機的管理/プラセボ群への Open-label treatment/rescue treatment の影響で動脈管が閉鎖し、群間のアウトカムの差が見られなくなっている可能性も否定できない。日本で広く実施されている超早産児の脳室内出血予防を目指した循環管理方法では、PDA が症候化する前に介入されるため COX 阻害薬の使用時期がより早い、COX 阻害薬の投与量・回数は心エコー所見に基づいて調整されている（Isayama 2020<sup>16</sup> ; Tomotaki 2024<sup>17</sup>）など、メタ解析の対象となった研究とは様々な違いがある点に留意する必要がある。以上の事項を考慮して、推奨の中に「児の状態・各施設の状態・在胎週数・日齢・超音波所見・合併症のリスクを考慮した上で、症例毎に COX 阻害薬の適応を検討することを提案する。（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）」という表現を付記した。

（追記） CQ02 の CoSTR 作成が終了し公開準備の段階で、Evidence update の基となっていた論文である Mitra 2020a が 2025 年 6 月にアップデート版として公開された（Mitra 2025c）<sup>18</sup>。このアップデート版では、我々が行った Evidence update では除外された、PDA の診断に心エコーが使用されていない 2 つの研究（Kääpä 1983<sup>14</sup>; Krauss 1989<sup>15</sup>）を含めた解析となっていた。しかし、解析結果の解釈や提案する推奨内容に変更はなく、また推奨決定会議も既に終了していたため、今回のガイドライン改訂にあたって作成を完了していた CoSTR を、引き続き推奨の根拠として採用した。

## CQ6B1 EvUp : 治療としてのイブプロフェン経口投与

早産児動脈管開存症に対する治療としてのイブプロフェン経口投与

### 臨床的疑問

動脈管開存症を有する早産児に対して、イブプロフェン経口投与はイブプロフェン静注療法に比べ、後遺症がなく動脈管を閉鎖するのに有効か？

### 推奨

動脈管開存症を有する早産児に対して、イブプロフェン経口製剤の使用をイブプロフェン経静脈投与以外の投与経路として検討してもよい。ただし、経口投与は適応外使用となるため、各施設で適応外使用の

手続き後、患者家族へ説明し同意を得る必要がある。特に超早産児（在胎 28 週未満）への経口投与は慎重に判断する。（弱い推奨、中等度のエビデンスの確実性）

## 著者

木下眞里\*、矢部愛美、千葉洋夫、山口直人

## CoSTR summary

既存の SR として Ohlsson2020<sup>19</sup> の論文（5 研究、406 例を含む）では、早産児の症候性動脈管開存症に対しイブプロフェン経口投与はイブプロフェン静注療法に比較し、イブプロフェン 3 回投与後の動脈管閉鎖失敗の頻度が有意に少なく（RR 0.38 [0.26, 0.56]）、イブプロフェン経口投与において動脈管閉鎖率が高いことが示された。死亡退院、重症 IVH、消化管合併症、神経発達障害（NDI、脳性麻痺、聾、盲）、CLD、気胸、肺出血、肺高血圧症、敗血症、動脈管結紮術、ROP、cystic periventricular leukomalacia（cPVL）の頻度に有意差を認めなかった。イブプロフェン経口投与で人工呼吸管理期間、入院期間が短くなる傾向を認めたが、有意差を認めなかった。血清クレアチニン値は Mean Difference  $-22.47 \mu\text{mol/L}$  [95%CI  $-32.4, -12.53$ ]、血清シスタチン C（Cys-C）値は Mean Difference  $-0.25 \text{ mg/dL}$  [95%CI  $-0.37, -0.13$ ] と、イブプロフェン経口投与でいずれも有意に低値であったが、腎障害として乏尿の有無に有意差を認めなかった。

今回の GL 作成に際して Ohlsson2020 を元に Update の文献検索を行い、追加論文は Edison2022<sup>20</sup> の 1 論文（11 例含む）であった。同研究では、単施設で在胎 35 週以下、出生体重 1800 g 未満の早産低出生体重児を対象としたイブプロフェン経口投与とイブプロフェン静注療法の比較検討が行われた。心臓超音波検査で hs-PDA と診断された 6 例にイブプロフェン経口投与、5 例にイブプロフェン静注療法が行われた。動脈管閉鎖率、死亡退院、CLD、消化管合併症、動脈管結紮術、ROP の頻度に有意差はなく、重症 IVH は認められなかった。なお、腎障害に関する検討は行われていなかった。

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合により、イブプロフェン経口投与はイブプロフェン静注療法に比べ、動脈管閉鎖率が有意に高い（RR 0.41 [95%CI 0.28, 0.59]）という結果が得られた。優先度の高いアウトカムとして選択した死亡退院、重症 IVH、消化管合併症、神経発達障害（NDI、聾、盲）、肺出血、腎障害（乏尿）の頻度に有意差はなく、優先度が低いアウトカムである動脈管結紮術、ROP、cPVL についても有意差を認めなかった。今回の検討で既存の SR との異なる結果は得られなかった。

まとめると、イブプロフェン経口投与は動脈管閉鎖率は高いが、超低出生体重児を対象とした研究は 1 つ（80 症例）と少なく、周産期合併症のリスクを評価するには不十分と考えられた。また、現時点で、国内においてイブプロフェン経口薬は症候性動脈管開存症の治療薬として承認されていない。これらの点を踏まえ、かつ投与する薬剤と経路に関して誤解を与えないような表現になるように検討し、上記の推奨とすに至った。

## CQ6B2 EvUp : 高用量イブプロフェン療法

### 早産児動脈管開存症に対する高用量イブプロフェン療法

#### 臨床的疑問

血行動態的に有意な動脈管開存症 (Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus: hsPDA) もしくは症候性早産児動脈管開存症に対して、高用量イブプロフェン療法は通常量イブプロフェン療法に比べ、壊死性腸炎や腎機能障害などの合併症がなく動脈管を閉鎖するのに有効か？

#### 推奨

動脈管開存症を有する早産児に対して、高用量イブプロフェン投与を行わないことを提案する。(弱い推奨、低いエビデンスの確実性)

#### 著者

波若秀幸\*、鈕持孝博、川本大樹

#### CoSTR summary

早産児動脈管開存症に対するイブプロフェン投与について、2013年に Ohlsson によって Systematic Review が行われており、2015年、2018年、2020年に update (Ohlsson 2020)<sup>19</sup> されている。その中で本 CQ の PICO に該当する、hsPDA もしくは症候性未熟児動脈管開存症と診断された早産児 (出生週数 37 週未満) に対する高用量イブプロフェン投与 (経口または静脈内投与で 15-20, 7.5-10, 7.5-10 mg/kg) と通常量イブプロフェン投与 (経口または静脈内投与で 10, 5, 5 mg/kg) の比較が行われている。今回のガイドライン作成に際して、Ohlsson 2020 をもとにアップデートの文献検索を行ったが、本 CQ に該当する文献は見つからなかった。Ohlsson 2020 の Systematic Review には 3 文献<sup>21-23</sup> が含まれている。メタ解析により早産児の症候性動脈管開存症に対する高用量イブプロフェン投与は通常量イブプロフェン投与と比較して、イブプロフェン 3 回投与後の動脈管閉鎖失敗の頻度が有意に少なく (N=3, 14/95 vs. 39/95, RR 0.37 [95%CI 0.22, 0.61])、高用量イブプロフェン投与において動脈管閉鎖率が高いことが示されている。また、有害なアウトカムにおいて、動脈管結紮術 (N=1, 2/35 vs. 2/35, RR 1.00 [95%CI 0.15, 6.71])、死亡退院 (N=2, 17/77 vs. 17/78, RR 1.02 [95%CI 0.58, 1.79])、重症 IVH (N=1, 2/35 vs. 4/35, RR 0.50 [95%CI 0.10, 2.56])、PVL (N=1, 3/35 vs. 2/35, RR 1.50 [95%CI 0.27, 8.43])、壊死性腸炎 (N=2, 8/65 vs. 8/65, RR 1.0 [95%CI 0.4, 2.5])、BPD (N=1, 16/35 vs. 10/35, RR 1.60 [95%CI 0.85, 3.02])、ROP (N=1, 2/35 vs. 1/35, RR 2.00 [95%CI 0.19, 21.06])、腎機能障害としての乏尿 (N=2, 5/60 vs. 3/60, RR 1.57 [95%CI 0.44, 5.63])、血清クレアチニン値 ( $\mu\text{mol/L}$ ) (N=1, Mean 53 vs. 44.2, Mean Difference 8.84 [95%CI -4.41, 22.09]) で有意差を認めなかったが、いずれも症例数は限定的であった。



エビデンスから推奨を作成する上で、高用量イブプロフェン投与によりイブプロフェン 3 回投与後の動脈管閉鎖失敗の頻度は低下するものの、これは重要性の高いアウトカムとは言えず、また動脈管結紮術を要する症例は減少させなかった。さらに、特に臨床において重要なアウトカムである壊死性腸炎や腎機能障害について検討しているのは 2 文献<sup>21,23</sup>のみで症例数も少なく、有害事象に関する安全性の根拠は不十分であることを踏まえて、高用量イブプロフェン投与を積極的に推奨するに値する十分な根拠はないと判断した。

## CQ7-1 EvUp : ビデオ補助下胸腔鏡手術の治療選択

早産児動脈管開存症に対するビデオ補助下胸腔鏡手術 (Video-assisted thoracoscopic surgery : VATS) の治療選択

### 臨床的疑問

早産児動脈管開存症の手術を必要とする児 (在胎 37 週未満) に対して、ビデオ補助下胸腔鏡手術 (Video-assisted thoracoscopic surgery : VATS) は、開胸手術と比較して、NICU からの死亡退院、術後合併症、遺残動脈管の発症を減少させるか。

### 推奨

早産児動脈管開存症に対する外科的閉鎖術の方法として、開胸手術かビデオ補助下胸腔鏡手術 (VATS) かの選択は、患者の状態、施設の体制や術者の習熟度に応じて決定することを提案する。(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)。

VATS: Video-assisted thoracoscopic surgery

### 著者

宮城 恵\*、住川 拓哉、清水 彩

### CoSTR summary

在胎 37 週未満の未熟児動脈管開存症の手術を必要とする児に対する治療として、ビデオ補助下胸腔鏡手術 (Video-assisted thoracoscopic surgery : VATS) は、開胸手術と比較して NICU からの死亡退院、術後合併症、遺残動脈管の発症を減少させるかというリサーチクエスチョンに対し、今回新たに Systematic review を行った。

在胎 37 週未満の未熟児動脈管開存症の VATS と開胸手術の比較研究を対象として PubMed と医学中央雑誌において文献検索を行った。検索の結果 92 文献が得られ、スクリーニングにより観察研究 4 文献<sup>24-27</sup>が抽出された。対象となった研究についてアウトカム別にみると VATS では「整容性」について創部の長さが有意に短く、満足度が高かった。また「遺残動脈管の発症」、「輸血」、「脊柱側彎症」の割合も低く、

「術後の体温（平均）」は有意に高熱に至らず低体温にもいたらなかったと報告されていた。しかしながら、「手術時間」は傾向にばらつきがあることに加えて、「VATS 術中の開胸への変更」等の症例が複数の論文で少数ながら報告されていた。「死亡退院」は両群で認められ、有意差はなかった。

また出生時と手術時の体重がより小さいほど死亡が多かったという報告もあった。医療者の経験がアウトカムに及ぼす影響については、症例数の増加に伴って総手術室滞在時間と実際の手術時間の平均が短縮したという報告があった。なお、国内での早産児への VATS の実施施設は限定的であり、超低出生体重児の死亡例も報告されていた。しかし、レビュー対象となった論文はいずれもサンプルサイズが少ない単施設における観察研究であることからエビデンスの確実性は非常に低く、推奨自体は弱い推奨に留まり、在胎 37 週未満の未熟児動脈管開存症の開胸手術か VATS かの選択は、患者の状態や施設の体制、習熟度を鑑みた慎重な判断が求められる。

## CQ7-2 EvUp : 外科的閉鎖術の選択

早産児動脈管開存症に対する外科的閉鎖術の選択について

### 臨床的疑問

早産児動脈管開存症に対して外科的閉鎖術を行う場合、結紮術とクリッピング術ではどちらが有効で害が少ないか？

### 推奨

早産児動脈管開存症に対する外科的閉鎖術の方法として、結紮術かクリッピング術かの選択は、患者の状態、施設や術者の習熟度に応じて決定することを提案する（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）

### 著者

勝又薫\*、青木宏諭、田仲健一、豊島勝昭

## CoSTR summary

未熟児動脈管開存症に対する外科的閉鎖術の方法として、結紮術とクリッピング術のいずれを選択すべきかについて既存の Systematic Review はないため、今回の推奨文作成にあたり一から SR を行った。当初は RCT を対象として網羅的文献検索を行ったが CQ に合致した RCT 研究は見いだせず、観察研究を対象を広げて改めた追加の文献検索を行った。スクリーニングの結果、5 件の観察研究が解析の対象となった。Mandhan らは未熟児動脈管開存症に対して結紮術が行われた群（33 名）とクリッピング術が行われた群（34 名）を比較し、手術時間がクリッピング術群で有意に短かったと報告した（Mandhan 2006）<sup>28</sup>。しかし術中出血、気胸、左反回神経麻痺、乳び胸、左横隔膜挙上、輸血の必要性については、両治療法の

間に有意差は認めなかった。他の 4 件の観察研究は、結紮術群とクリッピング術群で左反回神経麻痺の頻度を比較していたが、研究間で結果は一貫しておらず、また質の高い結果ではないため科学的根拠として採用しなかった。

未熟児動脈管開存症に対するより有効で安全な手術方法の選択に関して、結紮術とクリッピング術のいずれかがより優れていることを示唆する科学的根拠は見いだせなかった。手術方法の決定には患者の状態、施設や術者の手術への習熟度が重要であるため、施設ごとで検討すべきであるという上記推奨に至った。

## CQ8 EvUp :カテーテル治療

早産児動脈管開存症における非薬物的治療（カテーテル治療/外科治療）について

### 臨床的疑問

8-1:早産児動脈管開存症のカテーテル治療は外科治療と比べてどの程度有効で、どのような有害事象が見られるか？

8-2:早産児の動脈管開存症に対するカテーテル治療はどの程度有効でどのような有害事象が見られるか？

### 推奨

早産児の動脈管開存症の非薬物治療において、カテーテル治療は外科治療と比べて動脈管閉鎖率や有害事象率に差があるという根拠はない。

カテーテル治療か外科治療かの選択は、患者の病状や個々の施設の体制と術者の経験に応じて、各々の有害事象に注意しながら、多診療科チーム（小児循環器科・心臓血管外科・新生児科・麻酔科など）で検討し、治療方針を決定していくことを提案する。（弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性）

※ガイドライン策定時点では、日本先天性心疾患インターベンション学会・日本小児循環器学会・日本新生児成育医学会の合同委員会から施設・術者認定基準が定められている。

### 著者

田尾克生\*、大塚直哉

## CoSTR summary

<8-1 早産児動脈管開存症のカテーテル治療は外科治療と比べてどの程度有効で、どのような有害事象が見られるか？>

早産児動脈管開存症の治療で、薬物療法に不応例や薬物療法が行えない場合、これまでは外科治療が選択されていたが、近年になりカテーテル治療も実施され始めている。早産児動脈管開存症の治療におけるカテーテル治療の有効性については、カテーテル治療全般と外科治療を比較検討した既存の SR として、

Lam らによる Systematic Review がある (Lam 2015)<sup>29</sup>。本 SR は 2011 年までの研究が対象となっており現在使用されている Piccolo/ADO-II AS は扱われておらず、対象患者も 18 歳までの小児が対象となっていることから、今回の推奨作成にあたり既存の SR の検索式を用いて、対象を早産児に、使用デバイスは Piccolo/ADO-II AS に限定する修正を加え、新たに文献検索を実施した。

文献検索は観察研究も対象として実施した。得られた文献に対してスクリーニングを実施したところ、4 本の後方視的コホート研究が解析の対象となり、RCT は得られなかった。対象となった 4 本の研究は観察研究であるためエビデンスレベルは低く、両群間の患者背景が近づくように工夫された研究もあるが、比較した 2 群の対象患者は全く均質ではなかった。各々の研究で対象患者が異なっている為、アウトカム毎に比較した解析はせず各々の治療成績をまとめる形で結果を記載することとした。論文の質に関しては JBI Critical Appraisal Checklist for cohort studies を使用して評価した。

カテーテル治療と外科治療では、手技が大きく異なることから合併症も異なる。カテーテル治療では遺残シャント、デバイスの肺動脈や大動脈への逸脱・塞栓、心タンポナーデが合併症として報告され、外科手術では反回神経/横隔神経麻痺、Post ligation cardiac syndrome、気胸、乳び胸、縦隔気腫などを合併症として報告された。

Post ligation cardiac syndrome は外科治療後のみに見られ、カテーテル治療後の発症例はないと報告されている (Duboue 2024)<sup>30</sup>。また、今回のアウトカムには入っていないが、カテーテル治療のメリットとして治療後の呼吸状態の改善が早いとの報告があった (Rodríguez 2018)<sup>31</sup>。

今回まとめた研究において、治療成功率は外科治療では 100%であるのに対して、カテーテル治療では留置失敗例がある (Duboue 2024、Lenoir M 2021、Pamukcu 2018、)<sup>30,32,33</sup> が、両群間で有意差があるとの報告はなかった。

重大な合併症の割合を比較した研究では、合併症の頻度に両群間で差はないという報告 (Pamukcu 2018) と、カテーテル治療群で合併症が少ないとの報告がある (Duboue 2024)。カテーテル治療後に心タンポナーデやデバイスによる大動脈縮窄や肺動脈狭窄により手術を要した症例も報告されており (Pamukcu 2018)、カテーテル治療を実施する際には外科によるバックアップが必要である。

Piccolo/ADO-II AS を用いたカテーテル治療の成績についてのデータはまだ少なく、本邦においてははまだ発展途上の治療である。今回のまとめにおいてカテーテル治療における治療成功率が外科手術に大きく劣るという報告はなく、合併症に関しては少ない可能性も示唆されている (Duboue 2024)。本邦においても Piccolo/ADO-II AS を用いたカテーテル治療は既に保険収載されており、基準を満たした施設において、認定を受けた経験のある術者によるカテーテル治療は選択肢の一つとして考えても良いと考えられる。

<8-2 早産児の動脈管開存症に対するカテーテル治療はどの程度有効でどのような有害事象が見られるか? >

早産児の動脈管開存症に対するカテーテル治療の有効性、有害事象については、Bischoff AR らによる動脈管開存症に対するカテーテル治療の成功と安全性に関するシステマティックレビューがある (Bischoff

AR 2023)<sup>34</sup>。本 SR は体重 1.5kg 以下の児が対象で、カテーテル治療における使用デバイスも混在していた。今回の推奨作成にあたり、本邦での実情や CQ に合わせて、Bischoff AR 2023 より治療時体重 2 kg 以下、デバイスは国内で承認されている Amplatzer® Piccolo Occluder と、その旧名である ADO- II AS (Amplatzer Duct Occluder II Additional Size) に限定し文献を抽出し、Bischoff AR 2023 以降の文献について行った追加の文献検索で得られた文献とともに結果をまとめた。既存の SR からデバイスと治療時体重で絞られた 6 編<sup>35-40</sup>が残り、今回の追加検索で Manica 2022<sup>41</sup> が追加となった。7 編全て症例集積研究であった。今回は研究毎の対象患者が揃っていないため統計学的解析は行わなかった。

カテーテル治療は日齢 20 と日齢 40 を中心に実施されていた。治療時体重は研究毎にばらつきがあるが、1000g 未満の超低出生体重児に対しても実施されていた。カテーテル治療の治療成功率は多くの研究で、90%以上であった。主要な有害事象は概ね 10%前後で、治療関連死は 2 人でいずれも心タンポナーデであった。今回集めた研究における、動脈管の形状・径・長さ、治療時間・放射線照射時間、血管アクセスに関しては別途掲載した。

## CQ12 Full SR : COX 阻害薬中のフロセミド併用

早産児動脈管開存症に対する COX 阻害薬使用中におけるフロセミドの併用について

### 臨床的疑問

早産児動脈管開存症に対する COX 阻害薬使用中に、フロセミドの併用はフロセミドを投与しないことに比べてより効果的か？

### 推奨

COX 阻害薬使用中の早産児動脈管開存症の児において、一律にはフロセミドを投与しないことを提案する (弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)

### 著者

寺田有佑\*、北岡寛己、野崎昌俊、増谷聡

### CoSTR summary

在胎 37 週未満で出生し、未熟児動脈管開存症と診断され COX 阻害薬を使用した児 (P) に対して、フロセミドを併用する (I) ことがフロセミドを併用しない (C) ことに比べ動脈管閉鎖の失敗、死亡、急性腎障害を増加させるかをアウトカム (O) にしたリサーチクエスチョンを設定して今回新たにシステマティックレビュー (SR) を行った。<sup>42</sup>

COX 阻害薬使用中の未熟児動脈管開存症の早産児においてフロセミドの効果を比較している RCT を対象として MEDLINE、EMBASE、CINAHL、Cochrane CENTRAL、医中誌において文献検索を行った。

検索の結果 93 文献が得られ、スクリーニングにより解析対象論文 3 文献<sup>43-45</sup>が抽出され、患者数は 121 例であった。主要アウトカムに設定した動脈管閉鎖の失敗については 3 つの RCT より 116 例を対象にメタ解析を行い、相対リスクは 1.54 (95%CI 0.80, 2.98) (非常に低いエビデンスの確実性) であった。死亡については 1 つの RCT より 68 例を対象とし、相対リスク 0.71 (95%CI 0.17, 2.92) (非常に低いエビデンスの確実性)、急性腎障害については 1 つの RCT 63 例を対象とし、相対リスクは 4.96 (95%CI 1.80, 13.62) (非常に低いエビデンスの確実性) であった。その他の設定したアウトカムについては記載がなくメタ解析は行えなかった。サブグループ分析は急性腎障害についてのみ可能であり、在胎 29 週以上の相対リスクは 7.36 (95%CI 0.45, 119.38)、在胎 29 週未満での相対リスクは 4.67 (95%CI 1.58, 13.81) であった。いずれのアウトカムもエビデンスの確実性は非常に低かった。

本 SR によりフロセミド投与による動脈管閉鎖の失敗や死亡は増加せず、急性腎障害はとくに在胎 29 週未満の児において増加することが示唆された。

しかし、解析対象となった論文はいずれもサンプルサイズが少なくバイアスリスクが高いことからエビデンスの確実性は非常に低く、推奨自体は弱い推奨にとどまった。以上より当 CQ の推奨としては「COX 阻害薬使用中の未熟児動脈管開存症の児において、一律にはフロセミドを投与しないことを提案する」(弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性) とした。

なお、解析対象となった論文ではインドメタシンやフロセミドの使用法が現在国内で広く用いられている方法と乖離しており、治療後に再開通した動脈管については評価されておらず、腎機能への長期的な影響も検討されていないため、これらの結果を臨床に適応する際には注意を要する。また、当 CQ の推奨は COX 阻害薬投与中のフロセミド併用を一律に否定するものではないので、実際の臨床においては個別の病態や必要性に合わせご対応いただきたい。

## CQ13 EvUp :カテコラミンの使用

早産児動脈管開存症に対するカテコラミンの使用

### 臨床的疑問

早産児動脈管開存症の児に対するカテコラミンの使用は、早産児動脈管開存症による合併症を軽減し、閉鎖率を上昇させるか？

### 推奨

動脈管開存症を有する早産児に対してカテコラミンを一律には投与しないことを提案する (弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性)

### 著者

神澤 孝洋\*、中村 奈見、神谷 雄作、武岡 真美、市川 泰広、鈴木 健吾

## CoSTR summary

在胎 37 週未満で出生し、生後 1 か月以内に hsPDA または症候性 PDA を有する早産児 (P) に対して、カテコラミンを投与する (I) ことがカテコラミンを投与しない (C) ことと比較して、PDA に関連する合併症を軽減させ、PDA の閉鎖率を上昇させるか (O) を検討した。

インドメタシン投与を行なった早産児におけるドパミン療法については Barrington らの SR (Barrington 2002)<sup>46</sup>がある、しかし Barrington 2002 は今回の CQ の PICO とは一致せず、また予備の文献検索で同 SR 以降の新規 RCT も確認できなかったため、検索範囲は観察研究まで含め、新たに Systematic review を行った。PubMed を用いて検索し、RCT および non-RCT を対象に調査を行った。134 件の論文がスクリーニング対象となり、最終的に 3 件の RCT (計 85 名) が解析に含まれた<sup>47-49</sup>。PICO と一致する outcome は動脈管治療失敗と腎機能障害のみであった。

カテコラミン投与はプラセボと比較して動脈管閉鎖率 (N=3, Odds ratio (OR) 1.00 [95%CI 0.39, 2.57], 非常に低いエビデンスの確実性) と腎機能障害 (N=1, OR 0.48 [95%CI 0.12, 1.98], 非常に低いエビデンスの確実性) の発生率に差を認めず、エビデンスの確実性についてもいずれの Outcome も非常に低いという結果になった。

カテコラミン投与が死亡や神経合併症、壊死性腸炎などの PDA による主要なアウトカムへの影響を与えるかについては質の高い科学的根拠を見いだせなかった。カテコラミン投与はプラセボと比較して動脈管閉鎖率と腎機能障害の発生率に差を認めなかったが、いずれも科学的根拠は不十分であった。

以上から、本 SR の結果からは動脈管開存症を有する早産児に対してカテコラミン投与を積極的に支持するエビデンスは乏しく、カテコラミンを一律には投与しないことを提案するとした。得られたエビデンスの質は非常に低く、弱い推奨とした。

## (IV) 公開後の取り組み

### 1. 公開後の組織体制

2025 年度に本ガイドラインの完成版を公開後は、本ガイドラインの統括委員会とガイドライン作成グループはいったん解散し、日本新生児成育医学会の医療の標準化委員会 (統括委員会の主・副担当者が委員である) が本ガイドラインの管理を行う。

### 2. 導入

新生児成育医学会の学会ホームページからガイドラインの推奨 (CoSTR) にアクセスできるようにする。また、新生児成育医学会などの各種関連学会で本ガイドラインの広報を行う。本ガイドラインを実際の臨床にどのように使用したらよいかをわかりやすく解説した解説本を作成する予定である。

### 3. 普及・活用・効果の評価

本ガイドライン公開後、次のガイドライン改定までに、早産児動脈管開存症の診療に関する調査を行うことで、本ガイドラインの普及・活用の評価を行う。また、効果に関しては、日本新生児臨床研究ネットワークの極早産児データベースのデータを解析することで、ガイドライン公開前後での早産児動脈管開存症の診療状況と予後への影響の評価が可能である。

### 4. 改訂

2025年度に今回検討できていないCQsの推奨を検討しており、それらのCQの追加を2026年度初めに行う予定である。その後は、5年毎の改訂を行っていく予定である。

## (V) 付録

### 1. 参考資料

#### ガイドライン作成グループ

名前		所属	立場	役割・担当
PDA GL 編集責任者				
豊島 勝昭	とよしま かつあき	神奈川県立こども医療センター 新生児科	医師	統括・編集・指導
諫山 哲哉	いさやま てつや	国立成育医療研究センター 新生児科	医師	統括・指導
PDA GL 主担当統括委員				
田中 広輔	たなか こうすけ	アラバマ大学バーミングハム校 小児科部門 東京大学医学部附属病院 小児科	医師	統括・指導・編集・ 文献検索責任者・シ ステム構築
北村 創矢	きたむら そうや	三重中央医療センター 新生児科	医師	編集
齋藤 朋子	さいとう ともこ	神奈川県立こども医療センター 新生児科	医師	統括・編集
PDA GL 副担当統括委員				
友滝 清一	ともたき せいいち	京都大学医学部附属病院 総合周産期母子医療セ ンター 新生児部門	医師	統括・ デルフィー会議



荒堀 仁美	あらほり ひとみ	大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学	医師	統括・編集・指導
藤岡 一路	ふじおか かずみち	神戸大学大学院 医学研究科 内科系講座 小児科学分野 こども急性疾患学部門	医師	統括
文献検索				
山崎 むつみ	やまざき むつみ	国立成育医療研究センター 政策科学研究部	研究員	文献検索専門家
渡辺 正彦	わたなべ まさひこ	国立成育医療研究センター 政策科学研究部	研究員	文献検索専門家
システム班				
米田 康太	よねだ こうた	帝京大学医学部附属病院小児科	医師	システム構築責任者・文献検索
今西 洋介	いまにし ようすけ	大阪大学公衆衛生学教室	医師	システム構築 (Slack 担当)
ガイドライン作成担当・SR 担当 (*は CQ リーダー)				
青木 宏諭	あおき ひ ろさと	奈良県立医科大学 小児科	医師	CQ7-2
市川 泰広	いちかわ やすひろ	横浜市立大学医学部 小児科学教室	医師	CQ13
伊藤 智夫	いとう と もお	秋田赤十字病院 新生児科	医師	CQ2
大塚 直哉	おおつか なおや	東京女子医科大学八千代医療センター 新生児科	医師	CQ8
大塚 博樹	おおつか ひろき	鹿児島市立病院 新生児内科	医師	CQ1-1, CQ1-2
小野 壮登	おの まさ と	長岡赤十字病院 新生児科	医師	CQ1-1, CQ1-2
勝又 薫*	かつまた かおる	神奈川県立こども医療センター 新生児科	医師	CQ7-2
神谷 雄作	かみや ゆ うさく	岡山医療センター 新生児科	医師	CQ13
川本 大樹	かわもと だいき	和歌山県立医科大学附属病院 新生児科	医師	CQ6b2
神澤 孝洋*	かんざわ たかひろ	名古屋大学医学部附属病院 小児科	医師	CQ13

北岡 寛己	きたおか ひろき	東京大学医学部附属病院 小児科	医師	CQ12
北村 創矢	きたむら そうや	三重中央医療センター 新生児科	医師	CQ2
木下 眞里 *	きのした まり	慶應義塾大学医学部小児科学教室	医師	CQ6b1
劔持 孝博	けんもつ たかひろ	横浜市立大学附属市民総合医療センター 新生児科	医師	CQ6b2
斎藤 朋子	さいとう ともこ	神奈川県立こども医療センター 新生児科	医師	CQ2
島 貴史*	しま たか し	福岡市立こども病院 新生児科	医師	CQ2
清水 彩	しみず あ や	大阪公立大学大学院看護学研究科	看護師	CQ7-1
須賀 健一 *	すが けん いち	自治医科大学さいたま医療センター 新生児科	医師	CQ1-1, CQ1-2
鈴木 健吾	すずき けん ご	神奈川県立こども医療センター 新生児科	医師	CQ13
住川 拓哉	すみかわ たくや	東京女子医科大学附属足立医療センター 新生児科	医師	CQ7-1
田尾 克生 *	たお かつ お	金沢医科大学 小児科	医師	CQ8
武岡 真美	たけおか まみ	三重大学医学部附属病院 小児科	医師	CQ13
竹田 知洋	たけだ と もひろ	日本赤十字医療センター 新生児科	医師	CQ1-1, CQ1-2
田仲 健一	たなか けん いち	熊本大学病院 小児科	医師	CQ7-2
千葉 洋夫	ちば ひろ お	国立病院機構仙台医療センター 小児科	医師	CQ6b1
寺田 有佑 *	てらだ ゆ うすけ	日本医科大学多摩永山病院, 東京都立小児総合医療センター	医師	CQ12
中村 奈見	なかむら なみ	愛知医科大学病院 小児科	医師	CQ13

野崎 昌俊	のぞき ま さとし	大阪母子医療センター 新生児科	医師	CQ12
波若 秀幸	はわか ひ でゆき	広島市立広島市民病院 周産期センター	医師	CQ6b2
藤本 健志	ふじもと たけし	埼玉医科大学総合医療センター 小児科	医師	CQ1-1, CQ1-2
増谷 聡	ますたに さとし	埼玉医科大学総合医療センター 小児科	医師	CQ12
宮城 恵*	みやぎ め ぐみ	東京都立大塚病院 小児・新生児科	医師	CQ7-1
矢部 愛美	やべ まな み	信州大学医学部小児医学教室	医師	CQ6b1
山口 直人	やまぐち なおと	川崎市北部地域療育センター	医師	CQ6b1
山本 裕	やまもと ゆたか	岐阜県総合医療センター 新生児内科	医師	CQ1-1, CQ1-2

### 推奨決定会議パネリスト

名前	なまえ	所属	立場・職種
友滝清一（司会）	ともたき せいいち	京都大学	新生児科医
諫山 哲哉（司会）	いさやま てつや	国立成育医療研究センター 新生児科	新生児科医
二井 光磨	にい みつまる	旭川医科大学	新生児科医
三浦 紀子	みうら のりこ	高知大学	新生児科医
北東 功	ほくとう いさお	聖マリアンナ医科大学	新生児科医
近藤 雅楽子	こんどう うたこ	東京都立墨東病院	新生児科医
大川 夏紀	おおかわ なつき	順天堂大学医学部附属静岡病院	新生児科医
難波 文彦	なんば ふみひこ	埼玉医科大学総合医療センター	新生児科医
中野 玲二	なかの れいじ	静岡県立こども病院	新生児科医
田中 広輔	たなか こうすけ	アラバマ大学バーミングハム校	新生児科医
冨野 広通	とみの ひろゆき	国立病院機構 佐賀病院	小児科医
豊島 勝昭	とよしま かつあき	神奈川県立こども医療センター	新生児科医
武井 黄太	たけい こうた	長野県立こども病院	小児循環器科医
杉山 央	すぎやま ひろし	大阪市立総合医療センター	小児循環器科医

小泉 淳一	こいずみ じゅんいち	岩手医科大学	小児心臓外科医
小林 絵里子	こばやし えりこ	富山県立大学	看護師
豊島 万希子	とよしま まきこ	神奈川県立こども医療センター	看護師
本田 勝亮	ほんだ かつあき	聖隷浜松病院	薬剤師
白神 美智恵	しらが みちえ	大阪大学病院	臨床心理士
村澤 裕一	むらさわ ゆういち	(NICU 患者家族)	患者家族

## 2. 作業資料

- 各 CQ の科学的根拠の詳細と推奨に至る過程は、CoSTR（科学的根拠と治療勧告コンセンサス：Consensus of Science and Treatment Recommendation）として CQ 毎に別にまとめてあるため、そちらを参照されたい。
- パブリックコメントまとめ
  - 後に記載予定。
- 外部評価まとめ
  - 後に記載予定。

## 参考文献

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. Apr 26 2008;336(7650):924–6. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
2. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A (editors). Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. (Available from <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook>).
3. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol*. Jan 2017;81:101–110. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.09.009
4. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部. 2021. .
5. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. Jul 7 2010;2010(7):CD000174. doi:10.1002/14651858.CD000174.pub2
6. 平野 慎, 藤村 正, 楠田 聡, 青谷 裕. 超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症予防(ランダム化比較試験). 原著論文. *日本小児臨床薬理学会雑誌*. 2007.12 2007;20(1):98-102.
7. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 27 2020;1(1):CD004213. doi:10.1002/14651858.CD004213.pub5
8. Mitra S, Scrivens A, von Kursell AM, Disher T. Early treatment versus expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. Dec 10 2020;12(12):CD013278. doi:10.1002/14651858.CD013278.pub2
9. Gupta S, Subhedar NV, Bell JL, et al. Trial of Selective Early Treatment of Patent Ductus Arteriosus with Ibuprofen. *N Engl J Med*. Jan 25 2024;390(4):314–325. doi:10.1056/NEJMoa2305582
10. Hundscheid T, Jansen EJS, Onland W, Kooi EMW, Andriessen P, de Boode WP. Conservative Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants-A Systematic Review and Meta-Analyses Assessing Differences in Outcome Measures Between Randomized Controlled Trials and Cohort Studies. *Front Pediatr*. 2021;9:626261. doi:10.3389/fped.2021.626261
11. Potsiurko S, Dobryansky D, Sekretar L, Salabay Z. Randomized Noninferiority Trial of Expectant Management versus Early Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Am J Perinatol*. Apr 2024;41(6):730–738. doi:10.1055/a-1782-5860
12. Roze JC, Cambonie G, Le Thuaut A, et al. Effect of Early Targeted Treatment of Ductus Arteriosus with Ibuprofen on Survival Without Cerebral Palsy at 2 Years in Infants with Extreme Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr*. Jun 2021;233:33–42 e2. doi:10.1016/j.jpeds.2020.12.008
13. Schindler T, Smyth J, Bolisetty S, et al. Early PARacetamol (EPAR) Trial: A Randomized Controlled Trial of Early Paracetamol to Promote Closure of the Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Neonatology*. 2021;118(3):274–281. doi:10.1159/000515415
14. Kaapa P, Lanning P, Koivisto M. Early closure of patent ductus arteriosus with indomethacin in preterm infants with idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand*. Mar 1983;72(2):179–84. doi:10.1111/j.1651-2227.1983.tb09693.x
15. Krauss AN, Fatica N, Lewis BS, et al. Pulmonary function in preterm infants following treatment with intravenous indomethacin. *Am J Dis Child*. Jan 1989;143(1):78–81. doi:10.1001/archpedi.1989.02150130088021
16. Isayama T, Kusuda S, Reichman B, et al. Neonatal Intensive Care Unit-Level Patent Ductus Arteriosus Treatment Rates and Outcomes in Infants Born Extremely Preterm. *J Pediatr*. May 2020;220:34–39 e5. doi:10.1016/j.jpeds.2020.01.069
17. Tomotaki S, Isayama T, Kobayashi T, et al. Proactive Diagnosis and Tailor-Made Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants with Routine Echocardiography in Japan: A post hoc Analysis of the PLASE Study. *Neonatology*. 2024;121(4):503–511. doi:10.1159/000538363
18. Mitra S, Scrivens A, Fiander M, Disher T, Weisz DE. Early treatment versus expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. Jun 23 2025;6(6):CD013278. doi:10.1002/14651858.CD013278.pub3
19. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev*. Feb 11 2020;2(2):CD003481. doi:10.1002/14651858.CD003481.pub8
20. Edison PE, Chen S, Yeo CL, et al. Pharmacokinetics of oral versus intravenous ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus: A pilot randomised controlled study. *J Paediatr Child Health*. Mar 2022;58(3):397–403. doi:10.1111/jpc.15720
21. Dani C, Vangi V, Bertini G, et al. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther*. Apr 2012;91(4):590–6. doi:10.1038/clpt.2011.284

22. Fesharaki HJ, Nayeri FS, Asbaq PA, Amini E, Sedaqat M. Different doses of ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus: a randomized clinical trial. *Tehran University Medical Journal*. 2012;70(8)
23. Pourarian S, Takmil F, Cheriki S, Amoozgar H. The Effect of Oral High-dose Ibuprofen on Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants. *Am J Perinatol*. Oct 2015;32(12):1158–63. doi:10.1055/s-0035-1551671
24. Chen H, Weng G, Chen Z, et al. Comparison of posterolateral thoracotomy and video-assisted thoracoscopic clipping for the treatment of patent ductus arteriosus in neonates and infants. *Pediatr Cardiol*. Apr 2011;32(4):386–90. doi:10.1007/s00246-010-9863-x
25. Stankowski T, Aboul-Hassan SS, Marczak J, Cichon R. Is thoracoscopic patent ductus arteriosus closure superior to conventional surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. Oct 2015;21(4):532–8. doi:10.1093/icvts/ivv185
26. Vanamo K, Berg E, Kokki H, Tikanoja T. Video-assisted thoracoscopic versus open surgery for persistent ductus arteriosus. *J Pediatr Surg*. Jul 2006;41(7):1226–9. doi:10.1016/j.jpedsurg.2006.03.002
27. Wei C, Staffa S, Zurakowski D, Saleeb S, Fynn-Thompson F, Emani SM. Comparison of outcomes following thoracoscopic versus thoracotomy closure for persistent patent ductus arteriosus. *Cardiol Young*. Oct 2020;30(10):1433–1438. doi:10.1017/S1047951120002206
28. Mandhan PL, Samarakkody U, Brown S, et al. Comparison of suture ligation and clip application for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Sep 2006;132(3):672–4. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.04.040
29. Lam JY, Lopushinsky SR, Ma IWY, Dicke F, Brindle ME. Treatment Options for Pediatric Patent Ductus Arteriosus: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. Sep 2015;148(3):784–793. doi:10.1378/chest.14-2997
30. Duboue PM, Padovani P, Bouteiller XP, et al. Post-ligation cardiac syndrome after surgical versus transcatheter closure of patent ductus arteriosus in low body weight premature infants: a multicenter retrospective cohort study. *Eur J Pediatr*. May 2024;183(5):2193–2201. doi:10.1007/s00431-024-05481-y
31. Rodriguez Ogando A, Planelles Asensio I, de la Blanca ARS, et al. Surgical Ligation Versus Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Very Low-Weight Preterm Infants: Which are the Real Benefits of the Percutaneous Approach? *Pediatr Cardiol*. Feb 2018;39(2):398–410. doi:10.1007/s00246-017-1768-5
32. Lenoir M, Wanert C, Bonnet D, et al. Anterior Minithoracotomy vs. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants. *Front Pediatr*. 2021;9:700284. doi:10.3389/fped.2021.700284
33. Pamukcu O, Tuncay A, Narin N, et al. Patent Ductus Arteriosus closure in preterms less than 2kg: Surgery versus transcatheter. *Int J Cardiol*. Jan 1 2018;250:110–115. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.020
34. Bischoff AR, Stanford AH, Aldoss O, et al. Left ventricular function before and after percutaneous patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Pediatr Res*. Jul 2023;94(1):213–221. doi:10.1038/s41390-022-02372-6
35. Baspinar O, Sahin DA, Sulu A, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in under 6 kg and premature infants. *J Interv Cardiol*. Apr 2015;28(2):180–9. doi:10.1111/joic.12196
36. Chien YH, Wang HH, Lin MT, et al. Device deformation and left pulmonary artery obstruction after transcatheter patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Int J Cardiol*. Aug 1 2020;312:50–55. doi:10.1016/j.ijcard.2020.02.065
37. Morville P, Akhavi A. Transcatheter closure of hemodynamic significant patent ductus arteriosus in 32 premature infants by amplatzer ductal occluder additional size-ADOIIAS. *Catheter Cardiovasc Interv*. Oct 1 2017;90(4):612–617. doi:10.1002/ccd.27091
38. Morville P, Douchin S, Bouvaist H, Dauphin C. Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus in premature infants weighing less than 1200 g. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. May 2018;103(3):F198–F201. doi:10.1136/archdischild-2016-312582
39. Narin N, Pamukcu O, Baykan A, Sunkak S, Ulgey A, Uzum K. Percutaneous PDA Closure in Extremely Low Birth Weight Babies. *J Interv Cardiol*. Dec 2016;29(6):654–660. doi:10.1111/joic.12352
40. Sathanandam SK, Gutfinger D, O'Brien L, et al. Amplatzer Piccolo Occluder clinical trial for percutaneous closure of the patent ductus arteriosus in patients  $\geq 700$  grams. *Catheter Cardiovasc Interv*. Nov 2020;96(6):1266–1276. doi:10.1002/ccd.28973
41. Manica JLL, Neves JR, Arrieta R, et al. Percutaneous Closure of Ductus Arteriosus in Preterm Babies: The Initial Brazilian Experience. *Arq Bras Cardiol*. Sep 2022;119(3):460–467. Fechamento Percutaneo do Canal Arterial em Pacientes Prematuros Abaixo de 2 Kg: Experiencia Inicial Brasileira. doi:10.36660/abc.20210818
42. Kitaoka H, Terada Y, Tanaka K, et al. Furosemide for patent ductus arteriosus during cyclooxygenase inhibitor therapy: A systematic review. *Pediatr Int*. Jan–Dec 2024;66(1):e15822. doi:10.1111/ped.15822
43. Lee BS, Byun SY, Chung ML, et al. Effect of furosemide on ductal closure and renal function in indomethacin-treated preterm infants during the early neonatal period. *Neonatology*. 2010;98(2):191–9. doi:10.1159/000289206
44. Romagnoli C, Zecca E, Papacci P, et al. Furosemide does not prevent indomethacin-induced renal side effects in preterm infants. *Clin Pharmacol Ther*. Aug 1997;62(2):181–6. doi:10.1016/S0009-9236(97)90066-7
45. Yeh TF, Wilks A, Singh J, Betkerur M, Lilien L, Pildes RS. Furosemide prevents the renal side effects of indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. Sep 1982;101(3):433–7. doi:10.1016/s0022-3476(82)80079-6

46. Barrington K, Brion LP. Dopamine versus no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin-treated preterm newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2002(3):CD003213. doi:10.1002/14651858.CD003213
47. Baenziger O, Waldvogel K, Ghelfi D, Arbenz U, Fanconi S. Can dopamine prevent the renal side effects of indomethacin? A prospective randomized clinical study. *Klin Padiatr.* Nov–Dec 1999;211(6):438–41. doi:10.1055/s-2008-1043829
48. Fajardo CA, Whyte RK, Steele BT. Effect of dopamine on failure of indomethacin to close the patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* Nov 1992;121(5 Pt 1):771–5. doi:10.1016/s0022-3476(05)81914-6
49. Seri I, Tulassay T, Kizsel J, Csomor S. The use of dopamine for the prevention of the renal side effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus. *Int J Pediatr Nephrol.* Dec 1984;5(4):209–14.