

CQ 1-1 Evidence Update CoSTR:インドメタシン予防投与

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 1-1 Evidence Update CoSTR:インドメタシン予防投与	1
Contents.....	1
CoSTR title:	2
CoSTR authors and affiliations:	2
Version & date:	2
CoSTR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical Question (CQ)	2
PICOT	3
既存の推奨:	3
今回の推奨.....	4
Evidence update CoSTR summary.....	4
既存の SR に関して	5
今回の Update 追加論文に関して	7
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	9
Grade EP table	30
今回の推奨（案）再掲	33
エビデンスから推奨へ	33
Knowledge gap.....	35
参考文献リスト:	36
Supplement（補足資料）	38

CoSTR title:

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

CoSTR authors and affiliations:

須賀健一*	徳島大学病院地域小児科診療部
竹田知洋	日本赤十字医療センター新生児科
庄野実希	徳島県立中央病院小児科
小野壮登	長岡赤十字病院新生児科
大塚博樹	鹿児島市立病院新生児内科
内藤喜樹	鹿児島市立病院新生児内科
藤本健志	埼玉医科大学総合医療センター研究部門
山本裕	岐阜県総合医療センター新生児内科

*Corresponding author（責任著者）

Version & date:

Version 1.0, 2024 年 11 月 14 日更新

CoSTR citation:

日本語：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。

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。早産児の動脈管開存症の治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ1-1. 2024 年 11 月。

英語：Kenichi Suga*, Tomohiro Takeda, Miki Shono, Masato Ono, Hiroki Otsuka, Yoshiki Naito, Takeshi Fujimoto, Yutaka Yamamoto. The effects and safety of prophylactic indomethacin for preterm infants. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Patent Ductus Arteriosus of Preterm Infants. (CQ1-1) Nov 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (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？

PICOT

Population:

生後 24 時間以内の在胎 32 週未満の早産児（出生体重別の場合は 1750g 以下）

Intervention:

インドメタシンを一律に投与（経静脈投与(IV)）（動脈管開存の臨床症状や検査所見にかかわらず）

Comparators:

プラセボ or 予防投与なし

Outcomes:

死亡、神経発達障害、重症脳室内出血、脳室内出血、慢性肺疾患、動脈管結紮術、消化管穿孔、壊死性腸炎、肺高血圧、肺出血、乏尿

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

全ての無作為化比較試験を対象とする。Cluster randomized 試験、Quasi-randomized 試験、Cross over 試験、観察研究は除外する。言語は英語または日本語とする。

Definitions, other notes for PICOT:

hsPDA (hemodynamically significant patent ductus arteriosus): JEBNeo PDA の定義に従う。

神経発達障害(Neurodevelopmental Impairment(NDI)): 以下のいずれかを満たす場合とする。

(1.脳性麻痺、2.発達遅滞(DQ または IQ -2SD 未満)、3.盲、4.補聴器を要する難聴。)

新生児慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease(CLD)/ Bronchopulmonary Dysplasia(BPD)):修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。

重症脳室内出血 (Severe Intraventricular Hemorrhage (sIVH)): Papile grades III または IV

壊死性腸炎 (Necrotising Enterocolitis (NEC)): Bell 病期分類で 2a 以上

既存の推奨:

未熟児動脈管開存症を予防するために、生後早期にインドメタシンを投与することは奨められる。ただし、動脈管閉鎖術の施行能力、在胎週数・出生体重毎の症候性動脈管開存症や脳室内出血の発症率など

を、各施設で評価した上で、投与適応を検討することが大切である。（未熟児動脈管開存症診療ガイドラインチーム(J-PreP 2010)）

今回の推奨

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。

Evidence update 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 Fowlie らによって行われた Cochrane Systematic Review に収載された systematic review（SR）がある（Flowlie 2010）。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）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。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors. : Fowlie PW, Davis PG, McGuire W.

Title. : Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants.

Journal name. : Cochrane Database Syst Rev.

Year : 2010

Volume(Issue)/Pages. : 2010(7)

既存の SR の要約

背景： 動脈管開存症は早産児の死亡や合併症を引き起こす重要な問題である。インドメタシンなどのプロスタグランジン合成阻害剤は動脈管を閉鎖する作用があるが、副作用もある。インドメタシン予防投与は症候性動脈管開存症を呈さない可能性がある早産児も対象に含まれるため慎重な検討が必要である。

目的： 早産児に対するインドメタシン予防投与の死亡や合併症に対する効果を明らかにすること。

方法： 2010 年 5 月 20 日に CENTRAL、The Cochrane Library、MEDLINE、EMBASE、CINAHL を検索した。在胎 37 週未満の早産児を対象に、生後 24 時間以内の動脈管開存症の有無に関わらずにインドメタシンを予防投与する群とプラセボまたは無治療群を比較する無作為化対照試験を対象とした。標準的なコクランの方法を使用した。GRADE 評価は行われなかった。主要なアウトカムは死亡（退院時、直近）、重度の神経発達障害であった。

結果： 19 の研究（37 報告、2872 人）を対象とした。ほとんどの症例が極低出生体重児であったが、最も症例数の多い研究(1202 例含む)は超低出生体重児に限定されていた。ほとんどの研究は質が高いものであった。インドメタシン予防投与は症候性動脈管開存症(N=14, n=2193, RR 0.44, 95%CI [0.38-

0.51], $I^2=10\%$)、動脈管結紮術($N=8$, $n=1791$, RR 0.51, 95%CI [0.37-0.71], $I^2=0\%$)、重症脳室内出血($N=14$, $n=2588$, RR 0.66, 95%CI [0.53-0.82], $I^2=0\%$)を減少させた。一方で死亡($N=17$, $n=1567$, RR 0.96, 95%CI [0.81-1.12], $I^2=0\%$)、死亡または神経発達障害($N=3$, $n=1491$, RR 1.02, 95%CI [0.90-1.15], $I^2=0\%$)については有効性が示されなかった。

結論：インドメタシン予防投与は症候性動脈管開存症、動脈管結紮術、重症脳室内出血などの短期的予後は改善したものの、死亡や神経発達障害については有効性が示されなかった。

既存の SR の AMST AR 2 評価結果

1	PICO の要素	YES
2	方法の明示	YES
3	選択基準	YES
4	網羅的文献検索	Yes
5	研究選択	YES
6	データ抽出	YES
7	除外研究	YES
8	研究の詳細の記述	YES
9	ここの研究のバイアスリスク評価 RCT	YES
10	資金源	YES
11	メタ分析手法 RCT	YES
12	メタ分析バイアスリスク評価	YES
13	結果解釈バイアスリスク考慮	YES
14	異質性	YES
15	出版バイアス	NO
16	利益相反	YES

AMSTAR 2 では 15 項目中 1 項目が「No」、重要項目 7 項目中 1 項目で「No」

1) 含まれた RCT はすべて在胎 32 週未満であった

15) 出版バイアス評価が行われていない。

既存の SR の PICOT

Population:

在胎 37 週未満の早産児

Intervention:

生後 24 時間以内のインドメタシン予防投与（動脈管開存の有無に関わらず）

Comparators:

プラセボ or 無治療

Outcomes:

主要アウトカム

1. 死亡：（退院時, 直近）
2. 神経発達障害：（i）死亡または重度の神経発達障害（歩行困難な脳性麻痺 or Developmental quotient <70 or 視覚・聴覚障害）、ii）1 歳以降での確立した神経発達評価の点数、iii）確立した評価方法による認知能 or 学力）

副次アウトカム

1. 動脈管開存症：（i）症候性（ii）超音波診断（iii）結紮術 or カテーテル治療
2. 脳室内出血：（i）all grade (Papille 分類 I-IV 度)（ii）重症脳室内出血（Ⅲ-Ⅳ度）（iii）脳室内出血に関連する脳室拡大、水頭症、脳室周囲白質軟化症
3. 呼吸機能予後：（i）人工呼吸管理（ii）人工呼吸管理日数（iii）酸素投与日数（iv）気胸（v）慢性肺疾患(生後 28 日、修正 36 週)（vi）肺出血
4. 腎機能予後：（i）無尿 or 乏尿 (<0.5ml/kg/h)（ii）クレアチニン上昇（iii）電解質異常
5. 消化管合併症：（i）壊死性腸炎（ii）消化管穿孔（iii）輸液日数
6. 血液系合併症：（i）出血傾向（ii）血小板減少
7. 未熟児網膜症：（i）all stages（ii）>stage 3

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

ランダム化臨床試験

文献検索期間・検索日

CENTRAL (The Cochrane Library, Issue 5, 2010)

MEDLINE (1966 to April 2010)

EMBASE (1980 to April 2010)

CINAHL (1982 to April 2010)

検索日: 2010 年 5 月 20 日

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

[Supplement1 参照](#)

検索データベース

MEDLINE (PubMed)、医学中央雑誌

検索期間・検索日

MEDLINE: 検索期間 2010, May-3000.Dec; 検索日 2024. Nov.4

医中誌: 検索期間 -3000.Dec; 検索日 2024. Nov.4

対象論文条件

PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

MEDLINE 検索式ヒット数 408 編、1 次スクリーニング結果 5 編、2 次スクリーニング結果 1 編

医中誌: 検索式ヒット数 29 編、1 次スクリーニング結果 13 編、2 次スクリーニング結果 1 編

ハンドサーチ: 1 編、Mitra 2022 によるネットワークメタ解析を用いた Cochrane systematic review から

Update 追加論文

1. Jannatdoust 2014: MEDLINE から Include された。イランで行われた RCT。
2. 平野慎也 2007, 平野慎也 2013: 医学中央雑誌から Include された。本邦の NRN で行われた RCT。
3. Kumar Nair 2004: ハンドサーチにより Include された。Flowie2010 に Include されていなかったが、Mitra 2022 に Include されていたため今回対象とした。

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

対象研究のまとめ

Bada 1989	
セッティング	single site in USA
対象人数 介入/対照 (人)	70/71 (RCT)
対象者	出生体重 1500g 以下、Ⅱ度以上の IVH は除外
介入	インドメタシン (0.2; 0.1; 0.1 mg/kg); 初回 6 時間, 以後 12 時間ごと
対照群	Placebo
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 6/70 (8%) vs. 9/71 (13%), RR 0.68 (95%CI [0.25,1.80]), ARD -0.04 (95%CI [-0.14, +0.06]), NNT 24 (95%CI [-85, +35]).
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> All IVH: 27/70 (38%) vs. 37/71 (58%), RR 0.74 (95%CI [0.51, 1.07]), ARD -0.13 (95%CI [-0.29, +0.03]), NNT 7 (95%CI [-1, 16]). Severe IVH: 10/70 (14%) vs. 15/71 (21%), RR 0.67 (95%CI [0.32, 1.40]), ARD -0.06 (95%CI [-0.19, +0.05]), NNT 14 (95%CI [-12, 41]) 肺出血: 4/70 (6%) vs. 8/71 (11%), RR 0.51 (95%CI [0.15, 1.61], ARD -0.05 (95%CI [-0.14, +0.04]), NNT 18 (95%CI [-12, 47]) NEC: 6/70 (9%) vs. 7/71 (10%), RR 0.87 (95%CI [0.31, 2.45]), ARD -0.02 (95%CI [-0.10, +0.08], NNT 77 (95%CI [-493, 657])
結論/解釈	死亡、Severe IVH は減らさない。抄録のみ。

Bandstra 1988	
セッティング	single site in USA
対象人数 介入/対照 (人)	99/100 (RCT)
対象者	酸素需要のある出生体重 1300g 以下
介入	インドメタシン (0.2; 0.1; 0.1 mg/kg); 初回 12 時間以内, 以後 12 時間ごと
対照群	Placebo Control 群の PDA 治療 : 32/100 例 (32%) 研究外 PDA 治療のプロトコール : 症候性 PDA に対して IND1-2 回。
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 14/99 (14%) vs. 14/100 (14%), RR 1.01 [95%CI 0.50, 2.00], ARD 0.0 (95%CI [-0.09, 0.09]), NNT -707 (95%CI [-490, 476]) NDI: 14/78 (18%) vs. 15/74 (20%), RR 0.89 (95%CI [0.46, 1.71]), ARD -0.02 (95%CI [-0.14, 0.10], NNT 43 (95%CI [-188, 275])

セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> Severe IVH: 19/99 (19%) vs. 26/100 (26%), RR 0.73 (95%CI [0.04, 1.24], ARD -0.07 (95%CI [-0.18, 0.05]), NNT 19 (95%CI [-19, 6])). All IVH: 43/99 (43%) vs. 62/100 (62%), RR 0.70 (95%CI [0.53, 0.91]), ARD -0.18 (95%CI [-0.32, -0.05]), NNT 5 (95%CI [3, 20]) Ligation: 0/99 (0%) vs. 1/100 (1%), RR 0 (95%CI [0, NA]), ARD -0.01 (95%CI [-0.03, 0.009]), NNT 100 (95%CI [-95, 295]) 症候性 PDA 11/99 (11%) vs. 42/100 (42%), RR 0.26 (95%CI [0.14, 0.48]), ARD -0.31 (95%CI [-0.43, -0.19]), NNT 3 (95%CI [2, 5]) 肺出血 5/99 (5%) vs. 6/100 (6%), RR 0.84 (95%CI [0.87, 2.67]), ARD -0.009 (95%CI [-0.08, 0.05]), NNT -105 (95%CI [-598, 809]) NEC: 6/99 (6%) vs. 3/100 (3%), RR 2.00 (95%CI 0.51, 7.85], ARD 0.03 (95%CI [-0.03, +0.09], NNT -32 (95%CI [-94, 28]) Oliguria: 40/99 (40%) vs. 20/100 (20%), RR 2.00 (95%CI [0.51, 7.85]), ARD 0.20 (95%CI [0.08, 0.32]), NNT -5 (95%CI [-2, -8])
結論/解釈	<p>死亡と NDI に差はなし。</p> <p>予防的 IND は all IVH を減らし、症候性 PDA も減らした。</p>

Couser 1996	
セッティング	single site in USA
対象人数 介入/対照 (人)	43/47 (RCT)
対象者	600g<出生体重<1250g
介入	インドメタシン (0.2; 0.1; 0.1 mg/kg); 初回 24 時間以内, 以後 24 時間ごと
対照群	<p>Placebo</p> <p>対照群の PDA 治療: 17/47 例 (36%)</p> <p>研究外 PDA 治療のプロトコール: 症候性 PDA に対して IND または結紮術。</p>
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 1/43 (2%) vs. 1/47 (2%), RR 1.1 (95%CI [0.07, 16.9]), ARD 0.002 (95%CI [-0.06, 0.06]), NNT -505 (95%CI [-16098, 1508])
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> Severe IVH: 3/43 (7%) vs. 4/47 (8.5%), RR 0.82 (95%CI [0.19, 3.46]), ARD -0.01 (95%CI [-0.12, 0.09]), NNT 65 (95%CI [-403, 503]) Ligation: 4/43 (9%) vs. 8/47 (17%), RR 0.55 (95%CI [0.18, 1.69]), ARD -0.08 (95%CI [-0.21, 0.06]), NNT 13 (95%CI [-10, 36]) NEC: 1/43 (2%) vs. 2/47 (4%), RR 0.55 (95%CI [0.1-5.8]), ARD -0.01 (95%CI [-0.09, 0.05]), NNT 51 (95%CI [-144, 248]) Oliguria: 8/43 (18%) vs. 5/47 (10%), RR 1.7 (95%CI [0.62, 4.94]), ARD 0.08 (95%CI [-0.07, 0.23]), NNT 12 (95%CI [-10, 35]) 肺出血: 5/43 (11%) vs. 7/47 (14%), RR 0.78 (95%CI [0.37, 2.28]), ARD -0.03 (95%CI [-0.17, 0.11]), NNT 30 (95%CI [-100, 162])

結論/解釈	死亡と NDI に差なし。Severe IVH、Ligation も差なし。
-------	--

Domanico 1994	
セッティング	single site in USA
対象人数 介入/対照 (人)	52/48 (RCT)
対象者	出生体重 1250g 未満
介入	インドメタシン (0.2; 0.1; 0.1 mg/kg); 初回 12 時間以内, 以後 12 時間ごと
対照群	Placebo Control 群の PDA 治 : NA 研究外 PDA 治療のプロトコール : NA
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> Severe IVH: 6/52 (12%) vs. 11/48 (23%), RR 0.50 (95%CI [0.20, 1.26]), ARD -0.11 (95%CI [-0.26, 0.03], NNT 9 [95%CI -3, 20]
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 肺出血: 5/52 (10%) vs. 12/48 (25%), RR 0.38 (95%CI [0.14, 1.0], ARD -0.15 (95%CI [-0.3, 0.01]) Oliguria: 8/43 (18%) vs. 5/47 (10%), RR 1.7 (95%CI [0.62, 4.94]), ARD 0.08 (95%CI [-0.07, 0.23]), NNT -12 (95%CI [-35, 10])
結論/解釈	Severe IVH, 肺出血に差なし。抄録のみ。

Gutierrez 1987	
セッティング	single site in Argentina
対象人数 介入/対照 (人)	30/29 (RCT)
対象者	在胎週数 34 週以下、出生体重 1751g 以下
介入	インドメタシン (0.2; 0.1; 0.1 mg/kg); 初回 24 時間以内, 以後 12 時間ごと
対照群	Placebo
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 9/30 (30%) vs. 13/29 (45%), RR 0.67 (95%CI [0.34, 1.32]), ARD -0.14 (95%CI [-0.39, 0.10]), NNT 7 (95%CI [-4, 17])
セカンダリアウトカム	症候性 PDA: 5/30 (17%) vs. 10/29 (34%), RR 0.48 (95%CI [0.18, 1.24], ARD -0.18 (95%CI [-0.40, 0.04], NNT -6 (95%CI [-3, 25])
結論/解釈	死亡と症候性 PDA に差はなし。データは臨床試験登録情報から入手された。

Hanigan 1988	
--------------	--

セッティング	single site in USA
対象人数 介入/対照 (人)	15/17 (RCT)
対象者	750g≤出生体重≤1500 g、人工呼吸器あり
介入	インドメタシン (0.1 mg/kg×4回); 初回 12 時間, 24、48、72 時間
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療: 15/55 例 (27%) 研究外 PDA 治療のプロトコール: 症候性 PDA の児に超音波検査を行って判断。
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 13/56 (23%) vs. 8/55 (15%), RR 1.60 (95%CI [0.72, 3.54], ARD 0.09 (95%CI [-0.06, 0.23]), NNT -11 (95%CI [-30, 8])
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> Severe IVH: 3/56 (5%) vs. 3/55 (5%), RR 0.98 (95%CI [0.20, 4.66]), ARD -0.001 (95%CI [-0.09, 0.08]), NNT 1026 (95%CI [-87664, 89717]) All IVH: 6/56 (10%) vs. 11/55 (20%), RR 0.54 (95%CI [0.21, 1.34]), ARD -0.09 (95%CI [-0.23, 0.04]), NNT 10 (95%CI [-4, 26])
結論/解釈	死亡、Severe IVH は減らさない。

Krueger 1987	
セッティング	single site in USA
対象人数 介入/対照 (人)	54/56 (RCT)
対象者	出生体重 1300g 未満
介入	インドメタシン (0.2, 0.1, 0.1 mg/kg 3 回), 初 12-18 時間、2 回目 12 時間間隔、3 回目 24 時間間隔 (N=54)
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療: 11/53 例 (20%) 研究外 PDA 治療のプロトコール: 症候性 PDA に動脈血圧指標を加えて判断、インドメタシン or 結紮術。
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 2/15 (13%) vs. 4/17 (24%), RR 0.57 (95%CI [0.12, 2.67]), ARD -0.10 (95%CI [-0.36, 0.16]), NNT 10 [95%CI -15, 35]
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> Severe IVH: 1/15 (7%) vs. 5/17 (29%), RR 0.23 (95%CI [0.02, 1.77]), ARD -0.23 (95%CI [-0.47, 0.02]), NNT 4 (95%CI 0, 9) All IVH: 4/15 (27%) vs. 5/17 (29%), RR 0.91 (95%CI [0.30, 2.80]), ARD -0.03 (95%CI [-0.34, 0.28]), NNT 36 (95%CI [-376, 449]) NEC: 0/15 (0%) vs. 0/17 (0%)
結論/解釈	死亡、IVH は減らさない。

Mahony 1985	
セッティング	single site in USA
対象人数 介入/対照 (人)	54/56 (RCT)
対象者	出生体重 1300g 未満
介入	インドメタシン (0.2, 0.1, 0.1 mg/kg 3 回), 初 12-18 時間、2 回目 12 時間間隔、3 回目 24 時間間隔
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療 : 11/53 例 (20%) 研究外 PDA 治療のプロトコール : 症候性 PDA に動脈血圧指標を加えて判断、インドメタシン or 結紮術。
プライマリアウトカム	・ 死亡: 13/54 (40%) vs. 13/56 (50%), RR 1.04 [95%CI 0.53, 2.03], ARD 0.01 95%CI [-0.15, 0.16], NNT -116[95%CI -2265, 2032]
セカンダリアウトカム	・ Ligation: 1/54 (2%) vs. 6/56 (10%), RR 0.17 (95% [CI 0.02, 1.39]), ARD -0.08 (95%CI [-0.18, 7.1]), NNT 11 (95%CI [0, 22]). ・ All IVH: 12/54 (22%) vs. 17/56 (30%), RR 0.73 (95%CI [0.39, 1.38]), ARD -0.08 (95%CI [-0.24, 0.08]), NNT 12 (95%CI [-12, 37]), ・ NEC: 2/54 (3%) vs. 3/56 (5%), RR 0.69 (95%CI [0.12, 3.98]), ARD -0.01 (95%CI [-0.09, 0.06]), NNT 60 (95%CI [-223, 344])
結論/解釈	死亡、Ligation、IVH、NEC に差なし

Ment 1985	
セッティング	single site in USA
対象人数 介入/対照 (人)	24/24 (RCT)
対象者	出生体重 1250g 未満、no IVH
介入	インドメタシン (初回 0.2; 0.1 mg/kg x 4), 初回 6 時間、以後 12 時間ごと
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療 : NA 研究外 PDA 治療のプロトコール : NA
プライマリアウトカム	・ 死亡: 1/24 (4%) vs. 4/24 (17%), RR 0.25 (95%CI [0.03, 2.08]), ARD -0.13 (95%CI [-0.30, 0.04]), NNT 8 (95%CI [-3, 18])
セカンダリアウトカム	・ Severe IVH: 1/24 (4%) vs. 2/24 (8%), RR 0.50 (95%CI [0.05, 5.2]), ARD -0.04 (95%CI [-0.17, 0.09]), NNT 24 (95%CI [-54, 102])

	<ul style="list-style-type: none"> • All IVH: 6/24 (25%) vs. 14/24 (58%), RR 0.42 (95%CI [0.20, 0.92]), ARD -0.30 (95%CI [-0.50, 0.07]), NNT 3 (95%CI [1, 5]). • NEC: 1/24 (25%) vs. 1/24 (58%), RR 1.00 (95%CI [0.06, 15.0]), ARD 0 (95%CI [-0.11, 0.11]), NNT NA • Oliguria: 11/24 (4%) vs. 8/24 (8%), RR 1.38 (95%CI [0.67, 2.80]), ARD 0.13 (95%CI [-0.14, 0.40]), NNT -8 (95%CI [-25, 10])
結論/解釈	<p>死亡、Severe IVH、NEC に差なし。All IVH は減らす。</p> <p>尿量減少の懸念から初回量が 0.1mg/kg に変更された。諮問委員会の助言により、統計学的有意性が達成された時点で試験は中止された。</p>

Ment 1988	
セッティング	single site in USA
対象人数 介入/対照 (人)	19/17 (RCT)
対象者	出生体重 1250g 未満、no IVH
介入	インドメタシン (0.1mg/kg x3) 初回 6-12 時間 以後 24 時間ごと
対照群	<p>Placebo</p> <p>対照群の PDA 治療 : NA</p> <p>研究外 PDA 治療のプロトコール : NA</p>
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> • 死亡: 0/19 (0%) vs. 1/17 (6%), RR 0 (95%CI [0-NA], ARD -0.06 (95%CI [-0.17, 0.05]), NNT 17 (95%CI [-15, 49])
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> • Severe IVH: 0/19 (4%) vs. 3/17 (8%), RR 0 (95%CI [0, NA]), ARD -0.18 (95%CI [-0.36, 0.01]), NNT 6 (95%CI [0, 11]) • All IVH: 2/19 (10%) vs. 8/17 (47%), RR 0.22 (95%CI [0.05, 0.91]), ARD -0.37 (95%CI [-0.6, -0.09]), NNT 3 (95%CI [1, 5]), • Oliguria: 4/19 (21%) vs. 5/17 (29%), RR 0.72 (95%CI [0.23, 2.23]), ARD -0.08 (95%CI [-0.37, 2.00]), NNT 11 (95%CI [-29, 53])
結論/解釈	死亡、Severe IVH, Oliguria 差なし。All IVH は減らす。

Ment 1994a	
セッティング	single site in USA
対象人数 介入/対照 (人)	27/34 (RCT)
対象者	出生体重 1250g 未満、no IVH (Ⅱ度以上)
介入	インドメタシン (0.1mg/kg x3) 初回 6-12 時間 以後 24 時間ごと
対照群	Placebo

	対照群の PDA 治療 : NA 研究外 PDA 治療のプロトコール : NA
プライマリアウトカム	・ 死亡: 7/27 (26%) vs. 5/34 (15%), RR 1.8 (95%CI [0.63, 4.94]), ARD 0.11 (95%CI [-0.09, 0.32], NNT -9 (95%CI [-25, 7])
セカンダリアウトカム	・ Severe IVH: 5/27 (18%) vs. 4/34 (12%), RR 1.57 (95%CI [0.47, 5.30], ARD 0.07 (95%CI [-0.11, 0.24]), NNT -14 (95%CI [-54, 25]) ・ NEC: 0/27 (0%) vs. 1/34 (3%), RR 0 (95%CI [0, NA]), ARD -0.03 (95%CI [-0.09, 0.03]), NNT 34 (95%CI [-32, 99]) ・ Oliguria: 2/27 (21%) vs. 0/33 (0%), RR NA, ARD 0.07 (95%CI [-0.02, 0.17], NNT -14 (95%CI [-32, 5])
結論/解釈	死亡、Severe IVH, NEC、Oliguria 差なし。

Ment 1994b	
セッティング	single site in USA
対象人数 介入/対照 (人)	209/222 (RCT)
対象者	出生体重 1250g 未満、no IVH
介入	インドメタシン (0.1mg/kg x3) 初回 6-12 時間 以後 24 時間ごと
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療 : 46/222 (21%) 研究外 PDA 治療のプロトコール : NA
プライマリアウトカム	・ 死亡: 16/209 (8%) vs.29/222 (14%), RR 0.60 (95%CI [0.34, 1.06]), ARD -0.05 (95%CI [-0.11, 0.004]), NNT 18 (95%CI [-1, 28]) ・ NDI: 11/119 (9%) vs.19/114 (17%), RR 0.55 (95%CI [0.27, 1.11], ARD -0.07 (95%CI [-0.16, 0.01]), NNT 13 (95%CI [-2, 29])
セカンダリアウトカム	・ Severe IVH: 3/209 (1.4%) vs. 11/222 (4.9%), RR 0.29 (95%CI [0.08, 1.02], ARD -0.03 (95%CI [-0.07, 0.002], NNT 28 (95%CI [2, 54]). ・ All IVH:25/209 (12%) vs.40/222 (18%), RR 0.68 (95%CI [0.42, 1.05]), ARD -0.06 (95%CI [-0.12, 0.006], NNT 16 (95%CI [-2, 34]) ・ NEC: 2/209 (0.9%) vs. 0/222 (0%), RR 5.31 (95%CI [0.26, 109], ARD 0.009 (95%CI [-0.003, 0.023], NNT -105 (95%CI [-249, 39]) ・ Oliguria: 19/208 (9%) vs. 10/222 (4.5%), RR 6.1 (95%CI [-0.30, 121]), ARD 0.04 (95%CI [-0.001, 0.09], NNT -21 (95%CI [-43, 1]).
結論/解釈	死亡、Severe IVH, Oliguria 差なし。

セッティング	single site in USA
対象人数 介入/対照 (人)	40/40 (RCT)
対象者	出生体重 1250g 未満、no IVH
介入	インドメタシン (0.1mg/kg x3) 初回 12 時間 以後 12 時間ごと
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療 : NA 研究外 PDA 治療のプロトコール : NA
プライマリアウトカム	・ 死亡: 8/40 (8%) vs.14/40 (14%), RR 0.57 (95%CI [0.27, 1.21]), ARD -0.05 [95%CI -0.11, 0.004]), NNT 18 (95%CI [-1, 28]).
セカンダリアウトカム	・ Severe IVH: 6/40 (8%) vs.13/40 (14%), RR 0.46 (95%CI [0.19, 1.09], ARD -0.17 (95%CI [-0.35, 0.008]), NNT 6 (95%CI [0, 11]) ・ All IVH: 20/40 (50%) vs.22/40 (55%), RR 0.91 (95%CI [0.6, 1.38], ARD -0.05 (95%CI [-0.26, 0.17]), NNT 20 (95%CI [-67, 107]) ・ Ligation: 3/40 (8%) vs.3/40 (8%), RR 1.00 (95%CI [0.21, 4.66]), ARD 0 (95%CI [-0.11, 0.11]), NNT Inf [95%CI NA-Inf].
結論/解釈	死亡、IVH, Ligation で差なし。

Puckett 1985	
セッティング	Three sites in USA
対象人数 介入/対照 (人)	16/16 (RCT)
対象者	出生体重 1400g 未満、no IVH
介入	インドメタシン (0.2mg/kg x3) 初回 24 時間以内、 以後 12 時間ごと
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療 : NA 研究外 PDA 治療のプロトコール : NA
プライマリアウトカム	・ 死亡: 3/16 (19%) vs.3/16 (19%), RR 1 (95%CI [0.24, 4.23]), ARD 0 (95%CI [-0.27, 0.27]), NNT Inf (95%CI [NA, Inf])
セカンダリアウトカム	・ All IVH: 15/16 (94%) vs.10/16 (63%), RR 1.5 (95%CI [1.01, 2.24], ARD 0.31 (95%CI [0.04, 0.58], NNT 3[95%CI 0, 6]
結論/解釈	死亡と IVH に差なし

Rennie 1986

セッティング	Three sites in UK
対象人数 介入/対照（人）	24/26 (RCT)
対象者	出生体重 1750g 未満、no IVH
介入	インドメタシン (0.2mg/kg x3) 初回 24 時間以内、 以後 24 時間ごと
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療 : 1/18 例 (5.6%) 研究外 PDA 治療のプロトコール : 症候性 PDA 心エコーなし
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 5/24 (21%) vs.8/26 (31%), RR 0.68 (95%CI [0.26, 1.79]), ARD -0.1 (95%CI [-0.33, 0.14], NNT 10 (95%CI [-14, 34]).
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> All IVH: 10/24 (42%) vs.9/26 (35%), RR 1.2 (95%CI [0.59, 2.45]), ARD 0.08 (95%CI [-0.19, 0.34]), NNT -14 (95%CI [-68, 39]) Ligation : 0/24 (0%) vs.0/26 (0%), RR not estimated, ARD 0 [95%CI 0, 0], NNT not estimated. Oliguria: 3/24 (13%) vs.2/26 (8%), RR 1.63 (95%CI [0.3, 8.9], ARD 0.04 (95%CI [-0.12, 0.22], NNT -21 [95%CI -93, 51].
結論/解釈	死亡、IVH、Ligation、Oliguria に差なし

Schmidt 2001 (TIPP)	
セッティング	Multiple sites in Canada,USA, Hong Kong, Australia,and New Zealand.
対象人数 介入/対照（人）	601/601 (RCT)
対象者	500g<出生体重< 999g、PLT<5 万/μL は除外
介入	インドメタシン (0.1mg/kg x3) 初回 2-6 時間以内、 以後 24 時間ごと
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療 : 276/601 例 (46%) 研究外 PDA 治療のプロトコール : NA
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 125/601 (20%)vs.111/601 (18%), RR 1.04 (95%CI [0.83, 1.29], ARD 0.02 (95%CI [-0.02, 0.07], NNT -43 (95%CI [-125-39], NDI: 118/444 (27%) vs.117/457 (26%), RR 1.04 (95%CI [0.83, 1.29]), ARD 0.01 (95%CI [-0.05, 0.07], NNT -103 (95%CI [-706, 500])
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> Severe IVH: 52/601 (9%) vs.75/601 (12%), RR 0.69 (95%CI [0.50, 0.97], ARD -0.04 (95%CI [-0.07, -0.003], NNT 26[95%CI 2, 50] All IVH: 236/601 (39%) vs. 234/601 (39%), RR 1.01 (95%CI [0.88, 1.16]), ARD 0.001 (95%CI -[0.05, 0.05], NNT -300 (95%CI [-5283, 4682]

	<ul style="list-style-type: none"> • Ligation: 40/601 (7%) vs. 74/601 (12%), RR 0.54 (95%CI [0.37, 0.78], ARD -0.06 (95%CI [-0.09, -0.24], NNT 18 (95%CI [7, 27]) • CLD: 225/496 (45%) vs. 215/503 (43%), RR 1.06 (95%CI [0.92, 1.22], ARD 0.03 (95%CI [-0.04, 0.09], NNT -38 (95%CI [-127, 52]) • 肺出血: 89/601 (15%) vs. 98/601 (16%), RR 0.91 (95%CI [0.70, 1.18], ARD -0.01 (95%CI [-0.05, 0.03]), NNT 66 (95%CI [-115, 249]) • Perforation: 36/601 (7%) vs. 32/601 (4%), RR 1.13 (95%CI [0.7, 1.79], ARD 0.007 (95%CI [-0.02, 0.03], NNT -150 (95%CI [-739, 439]) • Oliguria/anuria: 44/601 (7%) vs. 22/601 (4%), RR 2 (95%CI [1.21, 3.29], ARD 0.04 (95%CI [0.01, 0.06], NNT -27 (95%CI [-46, -8])
結論/解釈	<p>死亡、NDI、CLD に差なし</p> <p>Severe IVH と Ligation は減らす</p>

Supapannachart 1999	
セッティング	single site in Thailand
対象人数 介入/対照 (人)	15/15 (RCT)
対象者	出生体重 1250g 未満、除外基準: 血小板減少、尿量低下
介入	インドメタシン (0.2, 0.1, 0.1 mg/kg); 初回 24 時間以内、以後 12 時間毎
対照群	<p>Placebo</p> <p>対照群の PDA 治療: 12/15 (60%)</p> <p>研究外 PDA 治療のプロトコール: 症候性 PDA のある児に心エコーをして判断</p>
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> • 死亡: 0/15 (0%) vs. 1/15 (7%), RR 0.33 (95%CI [0.01, 7.58], ARD -0.06 (95%CI [-0.19, 0.06], NNT 15 (95%CI [-13, 43])
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> • All IVH: 5/15 (33%) vs. 5/15 (33%), RR 1 (95%CI [0.36, 2.75]), ARD 0 (95%CI [-0.33, 0.33]), NNT Inf (95%CI [NA, Inf]) • Ligation: 1/15 (7%) vs. 5/15 (33%), RR 0.2 (95%CI [0.03, 1.51], ARD -0.27 (95%CI [-0.54, 0.003], NNT 4 (95%CI [0, 8]) • NEC: 0/15 (0%) vs. 1/15 (7%), RR 0.33 (95%CI [0.01, 7.58], ARD -0.06 (95%CI [-0.19, 0.06], NNT 15 (95%CI [-13, 43])
結論/解釈	死亡、IVH、Ligation、NEC に差なし

Vincer 1987	
セッティング	single site in Canada
対象人数 介入/対照 (人)	15/15 (RCT)

対象者	出生体重 1500g 未満
介入	インドメタシン (0.2mg/kg x3); 初回 12 時間以内, 以後 12 時間毎
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療 : NA 研究外 PDA 治療のプロトコール : NA
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 3/15 (20%) vs.2/15 (13%), RR 1.5 (95%CI [0.29, 7.73], ARD 0.06 (95%CI [-0.20, 0.33], NNT -15 (95%CI [-74, 45].
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> Severe IVH: 5/15 (33%) vs.4/15 (27%), RR 1.25 (95%CI [0.42, 3.77], ARD 0.06 (95%CI [-0.26, 0.39], NNT -15 (95%CI [-88, 58] All IVH: 11/15 (73%) vs.8/15 (53%), RR 1.38 (95%CI [0.78, 2.41], ARD 0.2 (95%CI [-0.14, 0.54], NNT -5 (95%CI [-13, 5] Ligation: 0/15 (%) vs.0/15 (%), RR Not estimated, ARD 0 (95%CI [0, 0], NNT Not estimated NEC: 2/15 (33%) vs.0/15 (0%), RR 5 (95%CI [0.26, 96.1], ARD 0.13 (95%CI [-0.04, 0.31], NNT -8 (95%CI [-17, 2]
結論/解釈	死亡、IVH、Ligation、NEC に差なし

Yaseen 1997	
セッティング	single site in UK
対象人数 介入/対照 (人)	14/13 (RCT)
対象者	出生体重 1750g 未満
介入	インドメタシン (0.2mg/kg x3); 初回 12 時間 以後 24 時間毎
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療 : 2/13 (15%) 研究外 PDA 治療のプロトコール : NA
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 1/14 (20%) vs.1/13 (13%), RR 0.93 (95%CI [0.06, 13.37], ARD -0.005 (95%CI [-0.20, 0.19], NNT 182 (95%CI [-6364, 6378]
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> Severe IVH: 1/14 (20%) vs.1/13 (13%), RR 0.93 (95%CI [0.06, 13.37], ARD -0.005 (95%CI [-0.20, 0.19]), NNT 182 (95%CI [-6364, 6378]). NEC: 0/14 (33%) vs.1/13 (27%), RR 0.31 (95%CI [0.01, 7.02]), ARD -0.08 (95%CI [-0.22, 0.07]), NNT 13 (95%CI [-11, 37]
結論/解釈	死亡、IVH、NEC に差なし

Kumar Nair 2004

セッティング	single site in Oman
対象人数 介入/対照 (人)	56/59 (RCT)
対象者	750g≤出生体重<1250g, 在胎 26 週以上
介入	インドメタシン (0.1mg/kg x3); 初回 6 時間 以後 24 時間毎
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療 : NA 研究外 PDA 治療のプロトコール : NA
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 11/56 (20%) vs.13/59 (13%), RR 0.89 (95%CI [0.44, 1.82]), ARD -0.02 (95%CI [-0.17, 0.12]), NNT 42 (95%CI [-217, 301])
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> severe IVH:6/56 (11%) vs.4/59 (7%), RR 1.58 (95%CI [0.47, 5.30]), ARD 0.04 (95%CI [-0.06, 0.14]), NNT -25 (5%CI [-92, 41]) All IVH: 27/56 (48%) vs.26/59 (44%), RR 1.09 (95%CI [0.74, 1.62]), ARD 0.04 (95%CI [-0.14, 0.22]), NNT -24 (95%CI [-130, 82]) NEC: 5/56 (9%) vs.6/59 (10%), RR 0.88 (95%CI [0.28, 2.72]), ARD -0.01 (95%CI [-0.12, 0.09]), NNT 80 (95%CI [-616, 777]) BPD: 16/56 (29%) vs.5/59 (8%), RR 3.37 (95%CI [1.32, 8.58]), ARD 0.20 (95%CI [0.06, 0.33]), NNT -5 (95%CI [-8, -2]) Oliguria/anuria: 3/56 (5%) vs.0/59 (0%), RR 7.37 (95%CI [0.39, 139]), ARD 0.05 (95%CI [-0.005, 0.11]), NNT -18 (95%CI [-39, 2])
結論/解釈	死亡、IVH、NEC に差なし。BPD は増えた。今回ハンドサーチから新たに Include された。

平野慎也 2007,平野慎也 2013

セッティング	20 sites in Japan
対象人数 介入/対照 (人)	235/234 (RCT)
対象者	400g≤出生体重<1000g, 在胎 22 週以上, 生後 6 時間以内 出生体重-2.0SD 以下 or Severe IVH は除外
介入	インドメタシン (0.1mg/kg x3); 初回 6 時間 以内,以後 24 時間毎
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療 : NA 研究外 PDA 治療のプロトコール : NA
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡 or 脳性麻痺:53/235 (9%) vs.61/234 (12%), RR 0.87 (95%CI [0.62, 1.19]), ARD -0.03 (95%CI [-0.11, 0.04]), NNT 28 (95%CI [-34, 91])

セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡: 22/235 (9%) vs.29/234 (12%), RR 0.76 (95%CI [0.45, 1.28]), ARD -0.03 (95%CI [-0.09, 0.03]), NNT 33 (95%CI [-29, 94]) ・ Severe IVH:16/235 (7%) vs.32/234 (14%), RR 0.50 (95%CI [0.28, 0.88]), ARD -0.06 (95%CI [-0.12, -0.01]), NNT 15 (95%CI [3, 26]) ・ NEC: 5/235 (2%) vs.9/234 (4%), RR 0.55 (95%CI [0.18, 1.65]), ARD -0.07 (95%CI [-0.04, 0.01]), NNT 59 (95%CI [-46, 162]) ・ Ligation:17/235 (7%) vs.22/234 (9%), RR 0.77 (95%CI [0.42, 1.41]), ARD -0.02 (95%CI [-0.07, 0.03]), NNT 46 (95%CI [-60, 152]) ・ 肺出血:10/235 (7%) vs.27/234 (9%), RR 0.37 (95%CI [0.18, 0.74]), ARD -0.05 (95%CI [-0.10, -0.006]), NNT 19 (95%CI [3, 37]) ・ Oliguria/anuria:44/235 (18%) vs.47/234 (20%), RR 0.93 (95%CI [0.64, 1.35]), ARD -0.01 (95%CI [-0.009, 0.06]), NNT 73 (95%CI [-312, 459])
結論/解釈	死亡 or 脳性麻痺、死亡、Ligation、NEC に差なし。Severe IVH は減らず。今回の Update で医学中央雑誌から Include された。日本の NRN で行われた多施設共同研究。言語は日本語。

Jannatdoust 2014	
セッティング	multi sites in Iran
対象人数 介入/対照 (人)	35/35 (RCT)
対象者	在胎 32 週以下、800g≤出生体重<1500g
介入	インドメタシン (0.2; 0.1; 0.1 mg/kg); 初回 2-12 時間, 24, 48 時間
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療 : NA 研究外 PDA 治療のプロトコール : NA
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ・ Severe IVH: 2/35 (6%) vs.3/35 (9%), RR 0.67 (95%CI [0.12, 3.74]), ARD -0.03 (95%CI [-0.14, 0.09]), NNT 35[95%CI -112, 183]
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ・ All IVH:7/35 (20%) vs.20/35 (57%), RR 0.35 (95%CI [0.17, 0.72]), ARD -0.37 (95%CI [-0.58, -0.16]), NNT 3 (95%CI [1, 4]) ・ 肺出血: 3/35 (2%) vs.8/35 (4%), RR 0.38 (95%CI [0.11, 1.30]), ARD -0.15 (95%CI [-0.31, 0.02]), NNT 7 (95%CI [-2, 15]) ・ 肺高血圧: 3/34 (9%) vs.10/35 (29%), RR 0.31 (95%CI [0.09, 1.03]), ARD -0.20 (95%CI [-0.37, -0.02]), NNT 5 (95%CI [-10, 1])
結論/解釈	死亡、IVH、NEC に差なし

ARD: absolute risk difference

NNT: number needed to treat

NA: not applicable

IVH: intraventricular hemorrhage

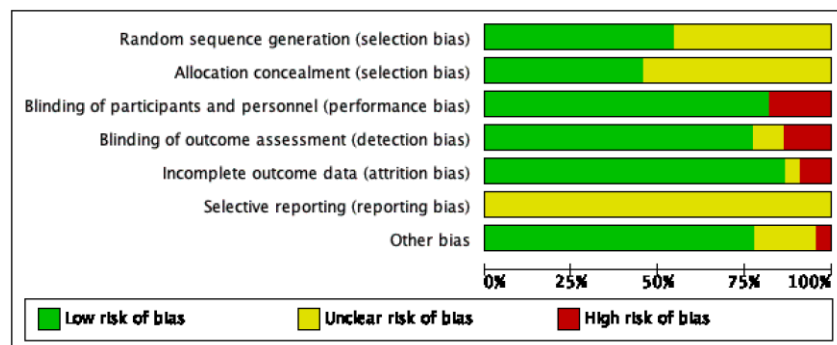
NDI: neurodevelopmental impairment

NEC: necrotizing enterocolitis

CLD: chronic lung disease

リスクバイアス評価

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

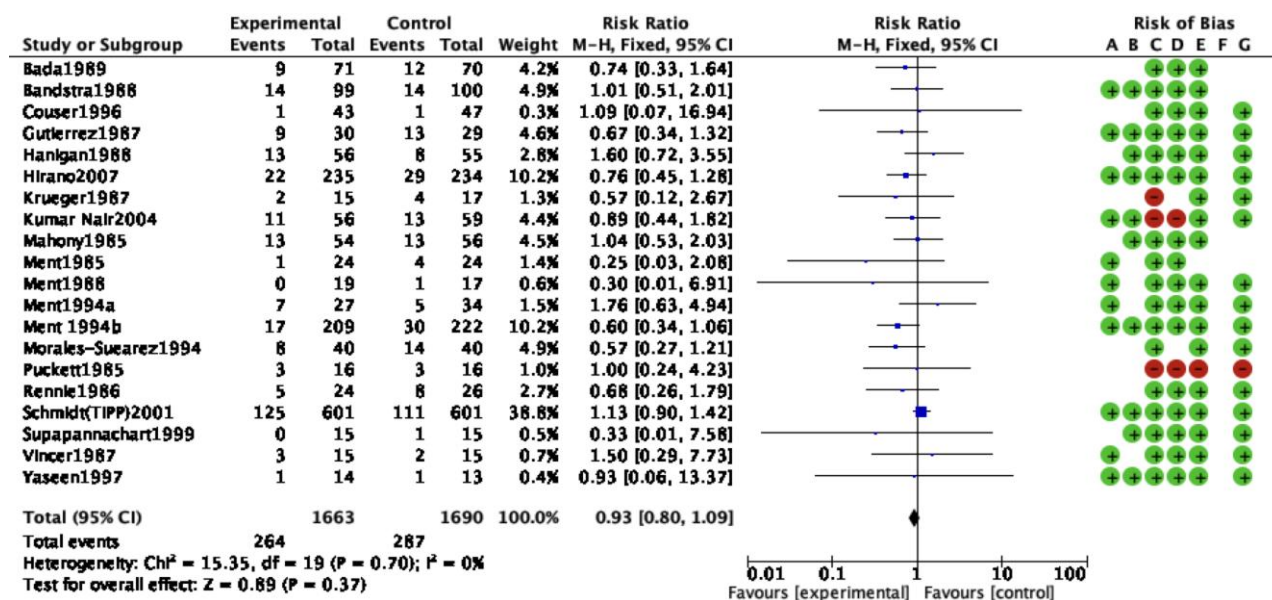


	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bada1989	?	?	+	+	+	?	?
Bandstra1988	+	+	+	+	+	?	?
Couser1996	?	?	+	+	+	?	+
Domanico1994	?	?	+	+	+	?	+
Gutierrez1987	+	+	+	+	+	?	+
Hanigan1988	?	+	+	+	+	?	+
Hirano2007	+	+	+	+	+	?	+
Jannatdoust2014	+	?	+	+	+	?	+
Krueger1987	?	?	+	?	+	?	+
Kumar Nair2004	+	+	+	+	+	?	+
Mahony1985	?	+	+	+	+	?	?
Ment1985	+	?	+	+	?	?	?
Ment1988	+	?	+	+	+	?	+
Ment1994a	+	?	+	+	+	?	+
Ment 1994b	+	+	+	+	+	?	+
Morales-Suarez1994	?	?	+	?	+	?	+
Puckett1985	?	?	+	+	+	?	+
Rennie1986	?	?	+	+	+	?	+
Schmidt(TIPP)2001	+	+	+	+	+	?	+
Supannachart1999	?	+	+	+	+	?	+
Vincer1987	+	?	+	+	+	?	+
Yaseen1997	+	+	+	+	+	?	+

Forest plot of comparison:

* Forest plot は Review Manager 5.4 版を使用して作成、Egger test は Stata 17 版を使用

死亡

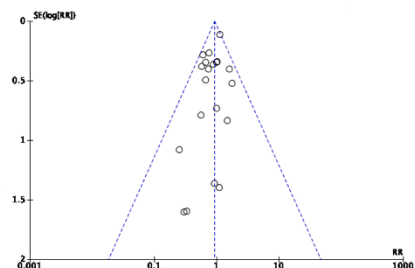


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

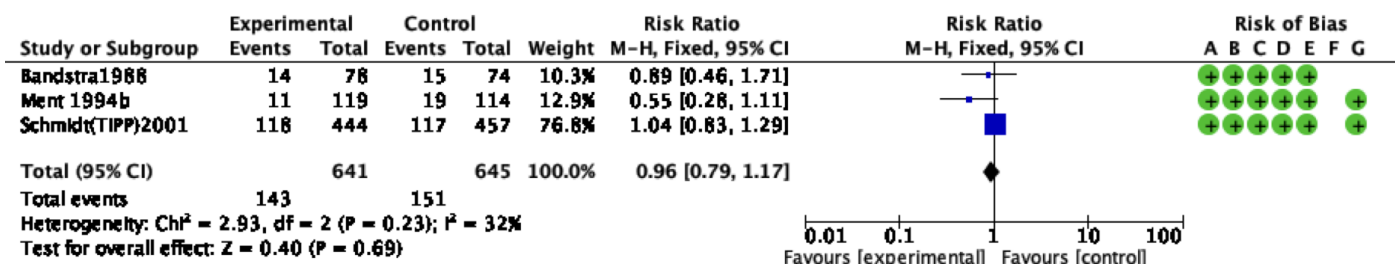
Fowle 2010 でも Intervention vs. Control = 231/1372 vs. 245/1397、

RR 0.96 [0.81, 1.12]と差はなかった。



Egger test $p=0.09$

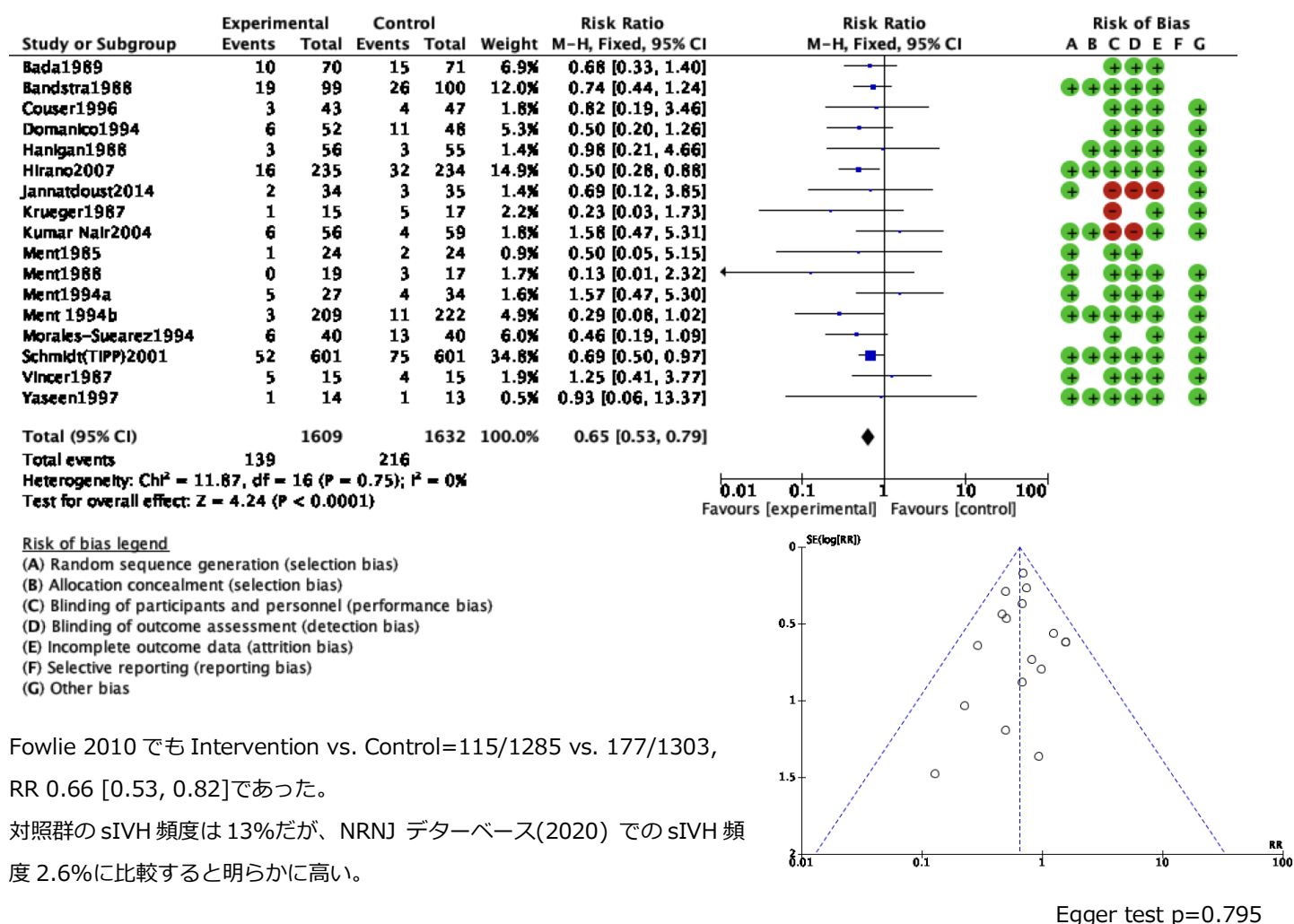
神経発達障害



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

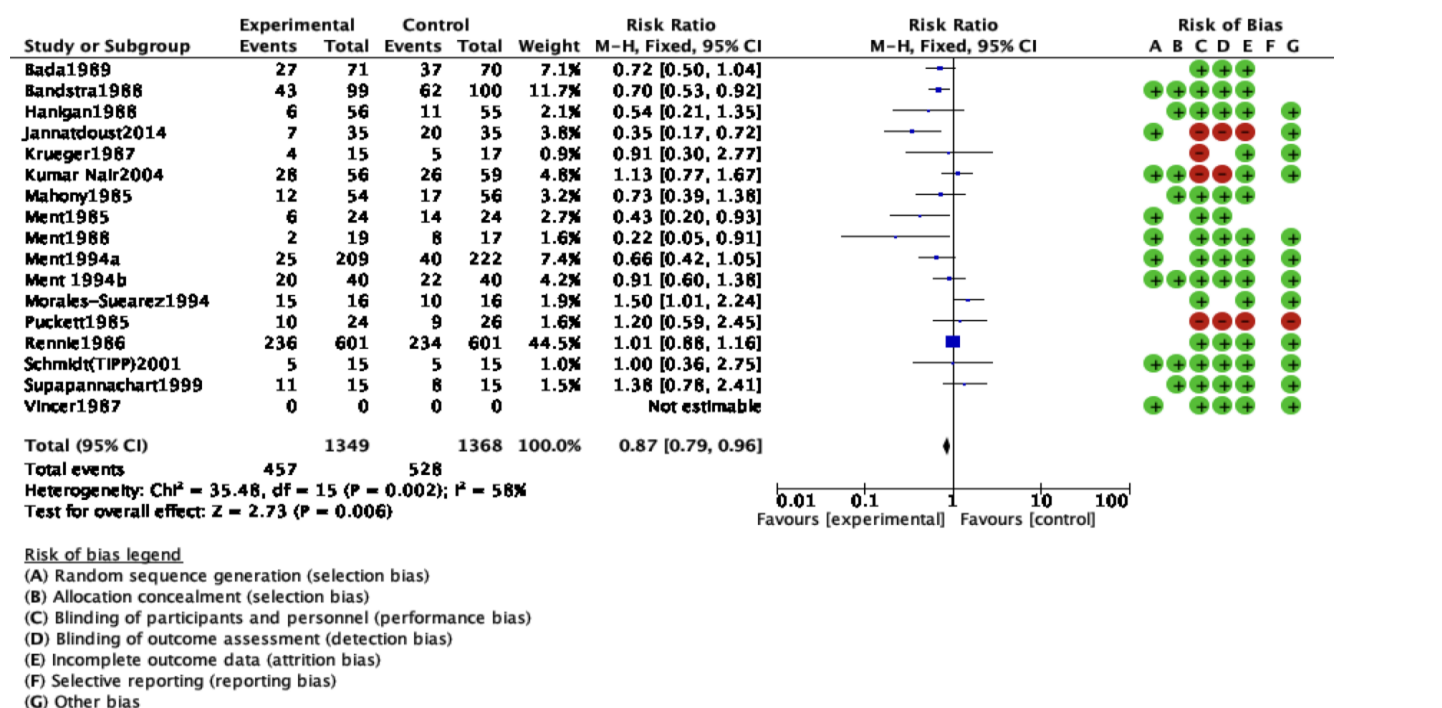
Severe IVH



Fowlie 2010 でも Intervention vs. Control=115/1285 vs. 177/1303,
 RR 0.66 [0.53, 0.82]であった。

対照群の sIVH 頻度は 13%だが、NRNJ データベース(2020) での sIVH 頻
 度 2.6%に比較すると明らかに高い。

All IVH

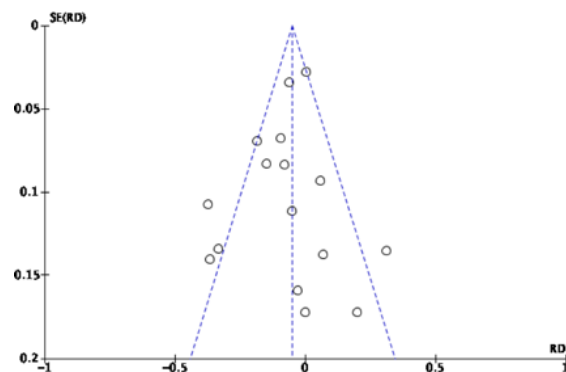


Fowle 2010 でも Intervention vs. Control = 422/1258 vs.

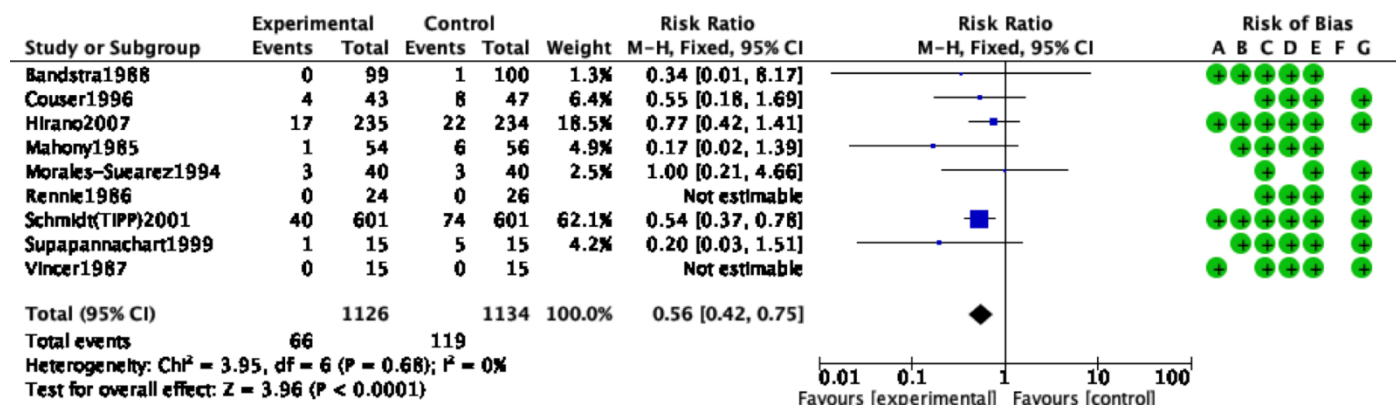
482/1274、RR 0.88 [0.80, 0.98]であった。

対照群の all IVH 頻度は 38.5%で、NRNJ データベース(2020)で all

IVH 頻度 11%に比較して明らかに高い。



動脈管結紮術

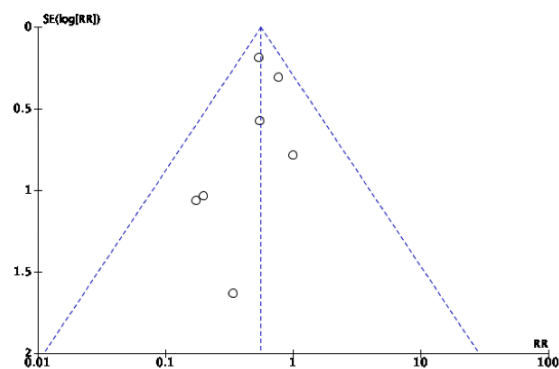


Fowle 2010 でも Intervention vs. Control = 49/891 vs. 97/900、RR

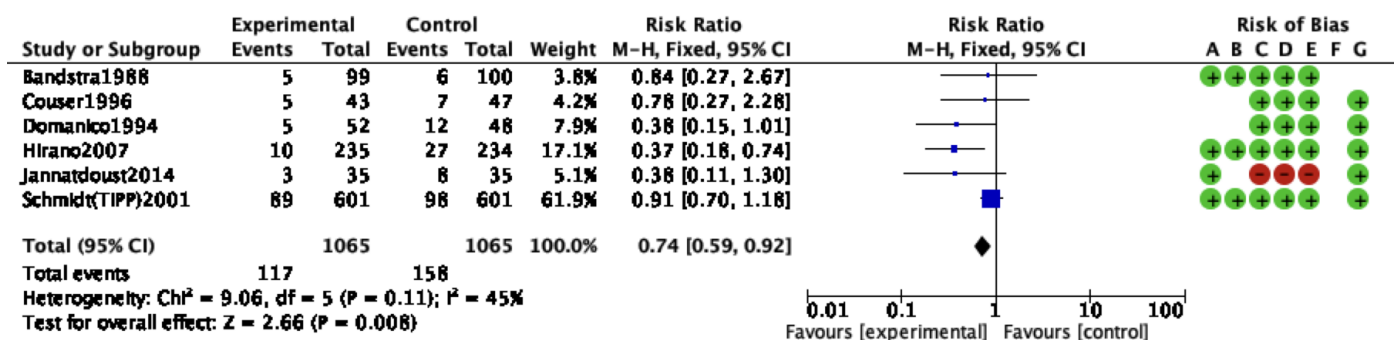
0.51 [0.37, 0.71]であった。

対照群の Ligation 率は 10%で、NRNJ データベース(2020)では 4.5%に比較

して明らかに高い。



肺出血

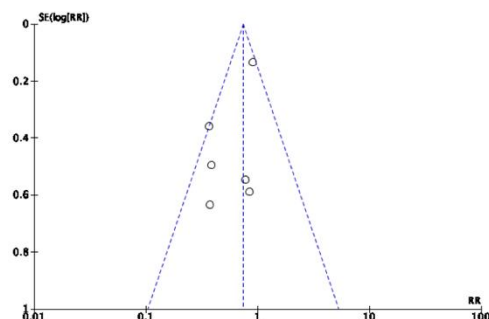


Risk of bias legend

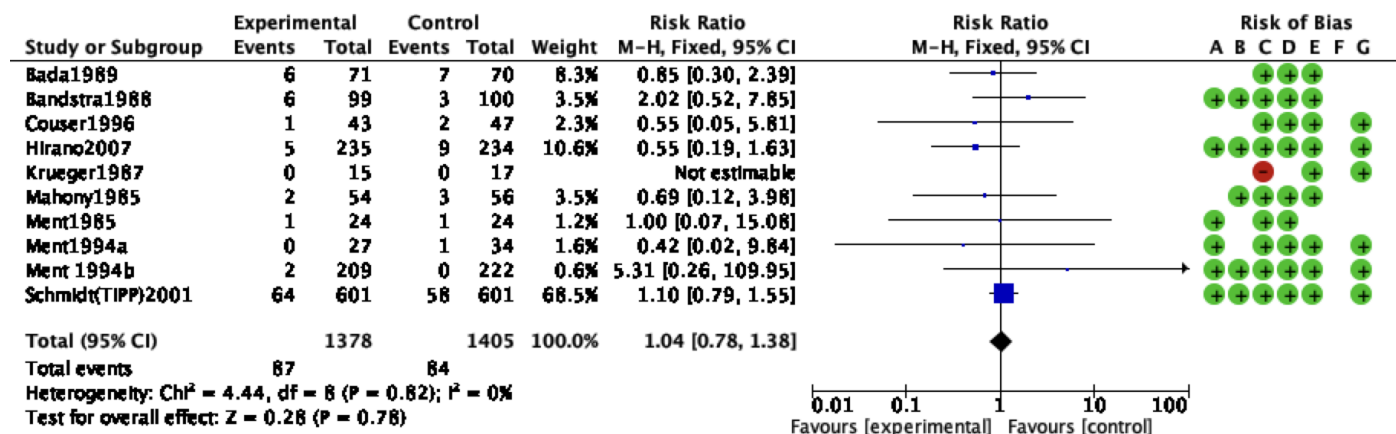
- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

Fowlie 2010 では、Intervention vs. Control = 104/795 vs. 123/796, RR 0.84 [0.66, 1.07] であったが、今回の Update で有意な差が出た。

対照群の肺出血頻度は 15% で、NRNJ データベース(2020)の肺出血頻度 4% より明らかに高い。

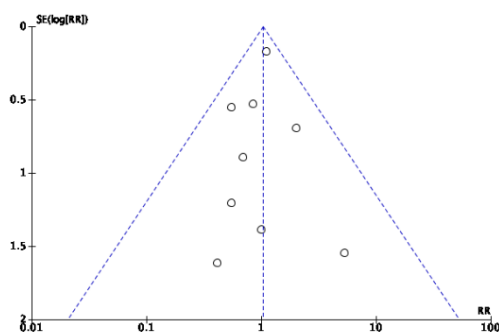


壊死性腸炎

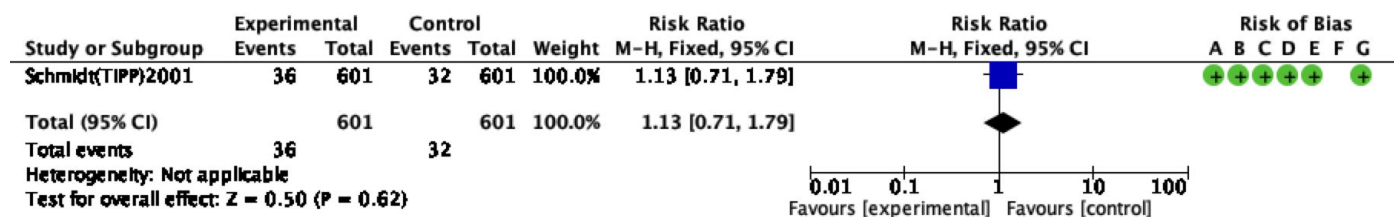


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias



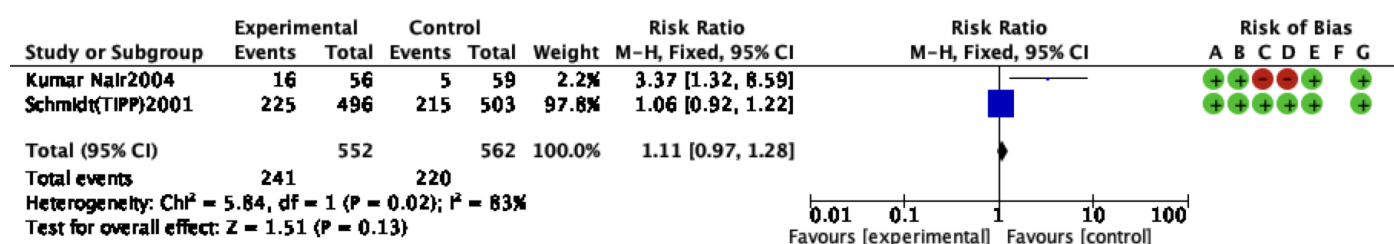
消化管穿孔



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

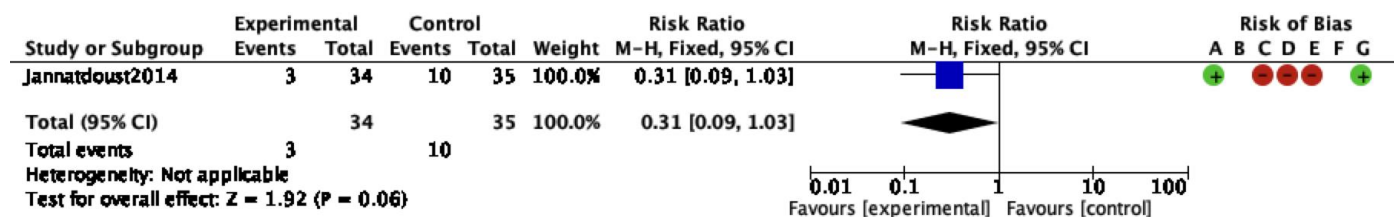
慢性肺疾患



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

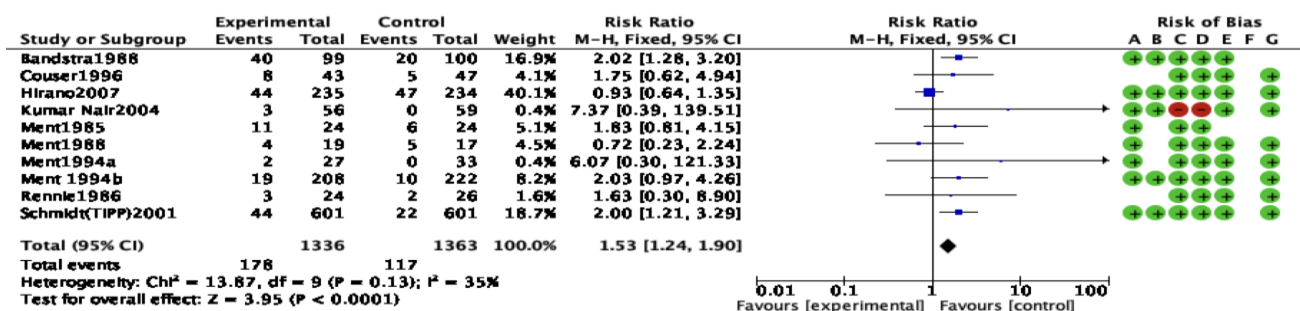
肺高血圧



Risk of bias legend

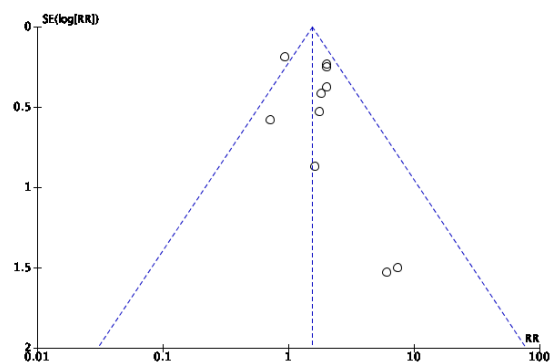
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

乏尿



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias



Eager test p=0.27

サブグループ解析は [Supplement 2](#) を参照。

Grade EP table

Prophylactic indomethacin compared to placebo/no prophylaxis

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	インドメタシン 予防投与	プラセボ /無治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡

20	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	なし	264/1663 (15.9%)	287/1690 (17.0%)	RR 0.93 (0.80,1.09)	-12 per 1,000 (-34, +15)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
----	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	----	---------------------	---------------------	------------------------	------------------------------	-----------	----

神経発達障害

3	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^a	なし	143/641 (22.3%)	151/645 (23.4%)	RR 0.96 (0.79, 1.17)	-9 per 1,000 (-49, +40)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------------	----	--------------------	--------------------	-------------------------	------------------------------	-----------	----

重症脳室内出血

17	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^b	深刻で ない	なし	139/1609 (8.6%)	216/1632 (13.2%)	RR 0.65 (0.53, 0.79)	-46 per 1,000 (-62, +28)	⊕⊕⊕○ 中	重大
----	-----	-----------	-----------	-----------------	-----------	----	--------------------	---------------------	-------------------------	------------------------------	-----------	----

新生児慢性肺疾患

2	RCT	深刻で ない	深刻 ^c	深刻で ない	深刻 ^a	なし	241/555 (43.4%)	220/562 (39.1%)	RR 1.11 (0.97, 1.28)	+43 per 1,000 (-2 , +110)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-----------	-----------------	-----------	-----------------	----	--------------------	--------------------	-------------------------	------------------------------	-----------	----

動脈管結紮術

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	インドメタシン 予防投与	プラセボ /無治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
9	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻 b	深刻で ない	なし	66/1126 (5.9%)	119/1134 (10.5%)	RR 0.56 (0.42, 0.75)	-46 per 1,000 (-61, -26)	⊕⊕⊕○ 中	重大

消化管穿孔

1	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 ^a	なし	36/601 (6.0%)	32/601 (5.3%)	RR 1.13 (0.71, 1.79)	+7 per 1,000 (-15, +42)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-----------	-----------	-----------	------------------------	----	------------------	------------------	-------------------------	----------------------------	-----------	----

壊死性腸炎

10	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 ^a	なし	87/1378 (6.3%)	84/1405 (6.0%)	RR 1.04 (0.78, 1.38)	+2 per 1,000 (-13 - +23)	⊕⊕○○ 低	重大
----	-----	-----------	-----------	-----------	------------------------	----	-------------------	-------------------	-------------------------	------------------------------	-----------	----

肺出血

6	RCT	深刻で ない	深刻 ^d	深刻 ^b	深刻で ない	なし	117/1065 (11.0%)	158/1065 (14.8%)	RR 0.74 (0.59, 0.92)	-39 per 1,000 (-61, 12)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-----------	-----------------	-----------------	-----------	----	---------------------	---------------------	-------------------------	----------------------------	-----------	----

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Explanations

a. 95%信頼区間の幅が広い

b. 古い研究が多く対照群のイベントの頻度が現在の日本の NICU での頻度よりも明らかに多い。

c. I^2 80%と研究間に異質性が見られる。

d. I^2 45%と研究間に異質性が見られる。

今回の推奨（案）再掲

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。

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	Judgement						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし

	Judgement						
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨へと至った考え方

- 今回の SR の結果、インドメタシン予防投与は 1000 人あたりで重症脳室内出血を 46 人減らし、肺出血を 39 人減らし、動脈管結紮術の 46 人減らすことが示された。しかし今回の SR の対照群と周産期母子医療センターネットワークデータベース（2020 年）を比較すると、重症脳室内出血 13.2% vs. 2.6%、肺出血 14.8% vs. 3.0%、動脈管結紮術 10.5% vs. 4.3% と、明らかに今回の SR の対照群のイベント頻度が高い。これは組み入れられた研究が 2000 年代前半のものが中心であったためと考えられる。対象群におけるイベント数が少なくなると、得られる益であるリスク差も小さくなるため (Suga 2024)、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 の結果よりも低く見積もるべきであると考えられる。
- Major outcome である死亡と神経発達障害に差を認めなかった。
- 平均在胎週数 25 週、平均出生体重 780g の超低出生体重児を対象とした TIPP 研究においても、対照群の半数以上が動脈管治療を必要としなかった (Schmidt 2001)。一律にインドメタシン予防投与することは、本来投与が必要のない児を腎障害などの副作用のリスクにさらすことになる。
- 現在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投与を行っている施設が多い。また欧米諸国では待機的管理や選択的イブプロフェン投与が主流となってきている。
- 米小児科学会 (Hamrick 2020) やカナダ小児科学会 (Mittra 2022. <https://cps.ca/documents/position/patent-ductus-arteriosus>) の声明文でもインドメタシン予防投与は重症脳室内出血のリスクが高い児や動脈管自然閉鎖の可能性が低いハイリスク児（例在胎 26 週未満、出生体重 750 g 未満）に限定して使用することを提案している。
- 重症脳室内出血の頻度が高い施設や、動脈管結紮術を自施設で行えない施設では重症脳室内出血や肺出血、脈管結紮術のリスクを低減する効果は有用と考えた。したがって、これらの施設においては在胎週数、出生体重などから、重症脳室内出血、肺出血、動脈管結紮術のリスクが高い早産児にインドメタシンを予防投与することは許容される。

- 前回のガイドライン（J-Prep 2010）では予防投与の定義を生後 6 時間以内とされていたが、今回は生後 24 時間以内に変更した。これは、インドメタシン開始のサブグループ解析([Supplement 2 参照](#))で、生後 6 時間以内と 6 時間以後で重症脳室内出血、動脈管結紮術の効果に差はなく、All IVH は生後 6 時間以後の方が少なかったためである。

以上を踏まえて、先述の推奨とした。

Knowledge gap

- インドメタシンの点滴時間や投与回数を閉鎖までとした場合などについての検討についてはエビデンスが明確ではない。今回の SR に含まれた研究ではプロトコルどおりにインドメタシンが 3-4 回投与されている。
- 神経発達障害、肺高血圧をアウトカムとする研究は少ない。
- 待機的管理あるいは心臓超音波検査に基づいた hsPDA に対する選択的投与との比較はエビデンスは乏しい。
- 重症脳室内出血、肺出血、動脈管結紮術のリスクを 事前に客観的に判断できる明確な指標が少ない (Foglia 2018)。

参考文献リスト:

- Bada 1989: Bada, H. S., R. S. Green, M. Pourcyrous, C. W. Leffler, S. B. Korones, H. L. Magill, K. Arheart, C. W. Fitch, G. D. Anderson, G. Somes and et al. Indomethacin reduces the risks of severe intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.*1989; 115(4): 631-637. doi: 10.1016/s0022-3476(89)80300-2. PMID: 2677294.
- Bandstra 1988: Bandstra, E. S., B. M. Montalvo, R. N. Goldberg, I. Pacheco, P. L. Ferrer, J. Flynn, J. B. Gregorios and E. Bancalari. Prophylactic indomethacin for prevention of intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics.*1988; 82(4): 533-542. doi. PMID: 3174314.
- Couser 1996: Couser, R. J., T. B. Ferrara, G. B. Wright, A. K. Cabalka, C. G. Schilling, R. E. Hoekstra and N. R. Payne. Prophylactic indomethacin therapy in the first twenty-four hours of life for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm infants treated prophylactically with surfactant in the delivery room. *J Pediatr.*1996; 128(5): 631-637. doi: 10.1016/s0022-3476(96)80127-2. .
- Domanico 1994: Domanico, R. S., J. D. Waldman, L. A. Lester, H. A. McPhillips, J. E. Catrambone and R. F. Covert. Prophylactic indomethacin reduces the incidence of pulmonary hemorrhage and patent ductus arteriosus in surfactant-treated infants < 1250 grams. *Pediatric Research.*1994; 35: 331A.
- Foglia 2018: Foglia, E. E., R. S. Roberts, J. Z. Stoller, P. G. Davis, R. Haslam, B. Schmidt and I. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. Effect of Prophylactic Indomethacin in Extremely Low Birth Weight Infants Based on the Predicted Risk of Severe Intraventricular Hemorrhage. *Neonatology.*2018; 113(2): 183-186. doi: 10.1159/000485172. PMID: 29258076; PMC6282184.
- Fowlie 2010: Fowlie, P. W., P. G. Davis and W. McGuire. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.*2010; 2010(7): CD000174. doi: 10.1002/14651858.CD000174.pub2. PMID: 20614421; PMC7045285.
- Gutierrez 1987: Gutierrez, N. Prophylactic indomethacin and the incidence of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Proceedings of the 3rd Argentinian Congress of Perinatology, Buenos Aires.*1987; 62. doi. PMID;
- Hamrick 2020: Hamrick, S. E. G., H. Sallmon, A. T. Rose, D. Porras, E. L. Shelton, J. Reese and G. Hansmann. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics.*2020; 146(5). doi: 10.1542/peds.2020-1209. PMID: 33093140; PMC7605084.
- Hanigan 1988: Hanigan, W. C., G. Kennedy, F. Roemisch, R. Anderson, T. Cusack and W. Powers. Administration of indomethacin for the prevention of periventricular haemorrhage in high-risk neonates. *J Pediatr.*1988; 112: 941-947.
- Jannatdous 2014: Jannatdoust, A., M. Samadi, S. Yeganehdoust, M. Heydarzadeh, H. Alikhah, R. Piri and M. Naghavi-Behzad. Effects of intravenous indomethacin on reduction of symptomatic patent ductus arteriosus cases and decreasing the need for prolonged

- mechanical ventilation. *J Cardiovasc Thorac Res.*2014; 6(4): 257-259. doi: 10.15171/jcvtr.2014.022. PMID: 25610559; PMC4291606.
- Krueger 1987: Krueger, E., M. Mellander, D. Bratton and R. Cotton. Prevention of symptomatic patent ductus arteriosus with a single dose of indomethacin. *J Pediatr.*1987; 111: 749-754.
 - Kumar Nair 2004: Kumar Nair, P. A., M. G. Pai, H. A. Gazal, D. E. Da Costa and S. M. Al Khusaiby. Indomethacin prophylaxis for Intraventricular hemorrhage in very low birth weight babies. *Indian Pediatrics* 2004; 41: 551-558.
 - Mahony 1985: Mahony, L., R. L. Caldwell, D. A. Girod, R. A. Hurwitz, R. D. Jansen, J. A. Lemons and R. L. Schreiner. Indomethacin therapy on the first day of life in infants with very low birth weight. *J Pediatr.*1985; 106: 801-805. doi. PMID;
 - Ment 1985: Ment, L. R., C. C. Duncan, R. A. Ehrenkranz, C. S. Kleinman, B. R. Pitt, K. J. Taylor, D. T. Scott, W. B. Stewart and P. Gettner. Randomized indomethacin trial for prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Pediatr.*1985; 107(6): 937-943. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80197-9.
 - Ment 1988: Ment, L. R., C. C. Duncan, R. A. Ehrenkranz, C. S. Kleinman, K. J. Taylor, D. T. Scott, P. Gettner, E. Sherwonit and J. Williams. Randomized low-dose indomethacin trial for prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight neonates. *J Pediatr.* .1988; 112(6): 948-955. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80225-7. PMID; 3373405.
 - Ment 1994a :Ment, L. R., W. Oh, R. A. Ehrenkranz, A. G. Phillip, B. Vohr, W. Allan, R. W. Makuch, K. J. Taylor, K. C. Schneider, K. H. Katz and et al. Low-dose indomethacin therapy and extension of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *J Pediatr.*1994a; 124(6): 951-955. doi: 10.1016/s0022-3476(05)83191-9. PMID: 8201485;
 - Ment 1994b: Ment, L. R., W. Oh, R. A. Ehrenkranz, A. G. Philip, B. Vohr, W. Allan, C. C. Duncan, D. T. Scott, K. J. Taylor, K. H. Katz and et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics.*1994b; 93(4): 543-550. doi. PMID: 8134206.
 - Mitra 2022: Mitra, S., C. E. Gardner, A. MacLellan, T. Disher, D. M. Styranko, M. Campbell-Yeo, S. Kuhle, B. C. Johnston and J. Dorling. Prophylactic cyclo-oxygenase inhibitor drugs for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.*2022; 4(4): Cd013846. doi: 10.1002/14651858.CD013846.pub2. PMID: 35363893; PMC8974932.
 - Morales-Suarez 1994: Morales-Suarez, M., T. Sanchez-Gil and L. Lemus-Varela. Low dose indomethacin for prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm infant with mechanical ventilation: Final report of a randomized study [Estudio comparativo de dosis baja de indometacina profilactica para hemorragia subependimaria intraventricular en neonatos pretermino con ventilation mecanica]. *Boletin Medico del Hospital Infantil de Mexico.*1994; 51: 389-394.

- Puckett 1985: Puckett, C. G., M. A. Cox, K. S. Haskins and D. J. Fisher. *Pediatr Research*.1985; 19: 358.
- Rennie 1986: Rennie, J. M., J. Doyle and R. W. I. Cooke. Early administration of indomethacin to preterm infants. *Arch Dis Child*.1986; 61: 233-238. doi: 10.1136/adc.61.3.233.
- Schmidt 2001 (TIPP): Schmidt, B., P. Davis, D. Moddemann, A. Ohlsson, R. S. Roberts, S. Saigal, A. Solimano, M. Vincer and L. L. Wright. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*.2001; 344(26): 1966-1972. doi: 10.1056/nejm200106283442602. PMID: 11430325.
- Suga 2024: Suga, K., M. Shono, T. Takeda, K. Toyoshima and T. Isayama. Prophylactic effects of cyclooxygenase inhibitor on intraventricular hemorrhage: Effect modification by the risk of intraventricular hemorrhage. *Pediatr Neonatol*.2024. doi: 10.1016/j.pedneo.2023.11.003. PMID: 38336596.
- Supapannachart: Supapannachart, S., P. Khowsathit and B. Patchakapati. Indomethacin prophylaxis for patent ductus arteriosus (PDA) in infants with a birth weight of less than 1250 grams. *J Med Assoc Thai*.1999; 82 Suppl 1: S87-92. doi. PMID: 10730525.
- Vincer 1987: Vincer, M., A. Allen, J. Evans, C. Nwaesei, D. Stinson, E. Rees and A. Fraser. Early intravenous indomethacin prolongs respiratory support in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand*.1987; 76(6): 894-897. doi: 10.1111/j.1651-2227.1987.tb17260.x. PMID: 3321891.
- Yaseen 1997: Yaseen, H., K. al Umran, H. Ali, M. Rustum, M. Darwich and A. al-Faraidy. Effects of early indomethacin administration on oxygenation and surfactant requirement in low birth weight infants. *J Trop Pediatr*.1997; 43(1): 42-46. doi: 10.1093/tropej/43.1.42. PMID: 9078828;
- 平野慎也 2007: 平野慎也. 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). *日本小児薬理学会雑誌*.2007; 20(1): 98–102. doi. PMID;
- 平野慎也 2013: 平野慎也. インドメサシンによる脳室内出血と動脈管開存症の発症予防. *周産期医学*.2013; 43(5): 587–590
- 未熟児動脈管開存症診療ガイドラインチーム(J-PreP 2010). 根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドライン. *日本未熟児新生児学会雑誌*.2010; 22(2): 77–89.

Supplement (補足資料)

Supplement 1: Update のための文献検索式

MEDLINE (PubMed)

#1	infant, newborn[MeSH] OR newborn*[TIAB] OR "new born"[TIAB] OR "new borns"[TIAB] OR "newly born"[TIAB] OR baby*[TIAB] OR babies*[TIAB] OR infan*[TIAB] OR neonat*[TIAB]
#2	premature[TIAB] OR prematurity[TIAB] OR preterm[TIAB] OR "pre term"[TIAB]
#3	"low birth weight"[TIAB] OR "low birthweight"[TIAB] OR ELBW[TIAB] OR VLBW[TIAB] OR LBW[TIAB]
#4	#1 or #2 or #3
#5	"indomethacin"[MeSH Terms] OR "indomethacin"[TIAB] OR "indometacin"[TIAB] OR "indomethacine"[TIAB] OR "indocid"[TIAB]
#6	(controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab])NOT (animals [mh] NOT humans [mh])
#7	2010/5/21: 3000/12/31 [pdat]
#8	#4 and #5 and #6 and #7

■医学中央雑誌

医学中央雑誌	
#1	未熟児/TH or 早産児/AL or 未熟児/AL or preterm/AL or premature/AL)
#2	低出生体重児/TH or 低出生体重児/AL or LBWI/AL
#3	極低出生体重児/TH or 極低出生体重児/AL or VLBWI/AL
#4	超低出生体重児/TH or 超低出生体重児/AL or ELBWI/AL
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	"Cyclooxygenase Inhibitors"/TH or シクロオキシゲナーゼ阻害剤/AL or (cyclooxygenase/AL and inhibitors/AL) or Indomethacin/TH or インドメタシン/AL or インドメサシン/AL or インダシン/AL

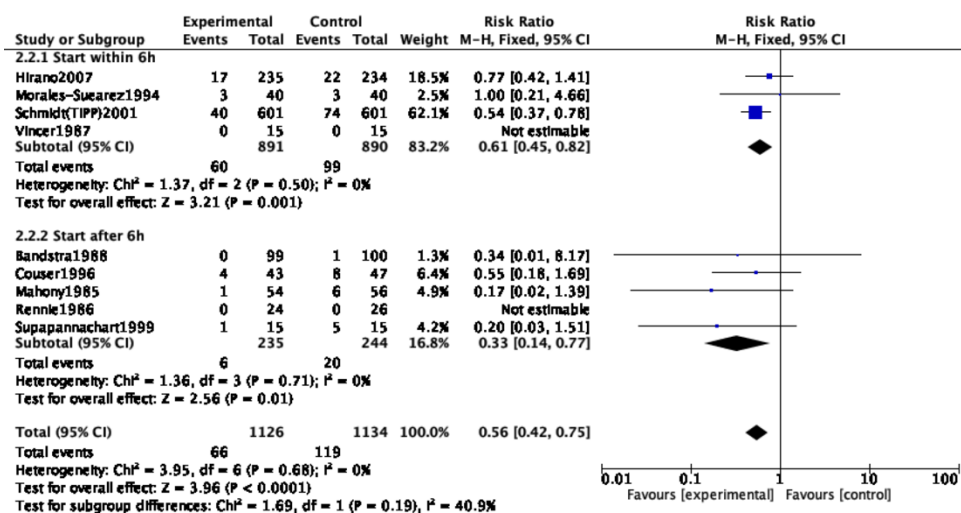
#7	ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/AL
#8	#5 and #6 and #7

Supplement 2: サブグループ解析

S2-1 インドメタシン開始 生後 6 時間以内 vs.生後 6 時間以後

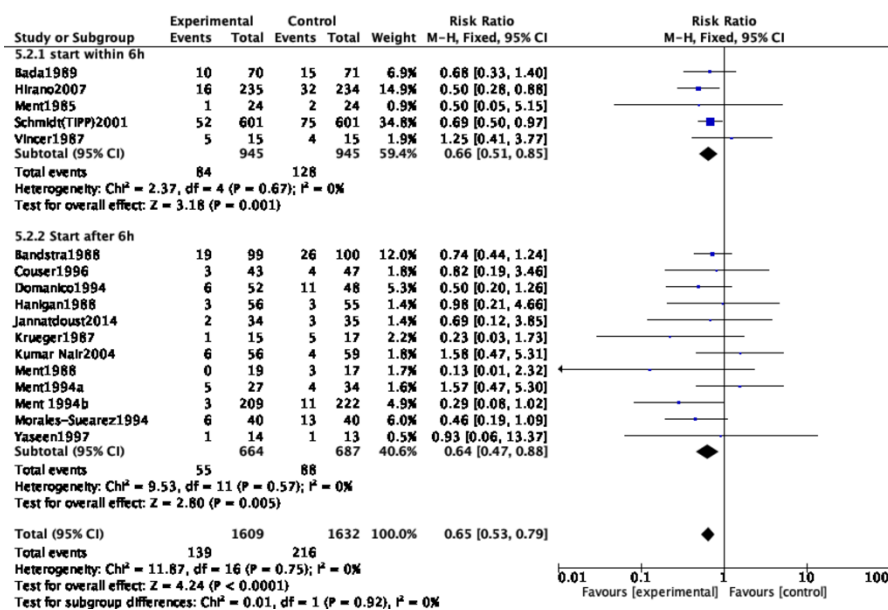
動脈管結紮術

動脈管結紮術への効果は生後 6 時間以内と生後 6 時間以後で差はない。



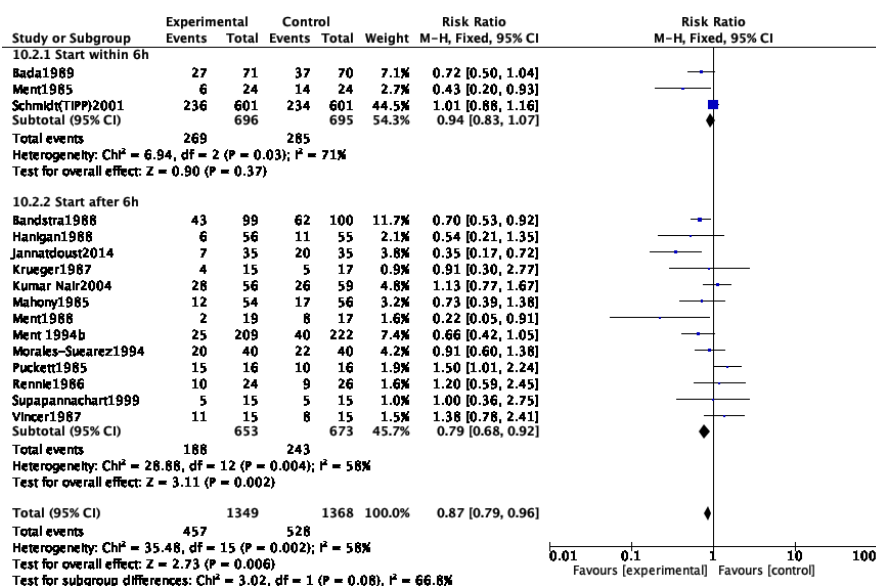
重症脳室内出血

重症脳室内出血への効果は生後 6 時間以内と生後 6 時間以後で差はない。



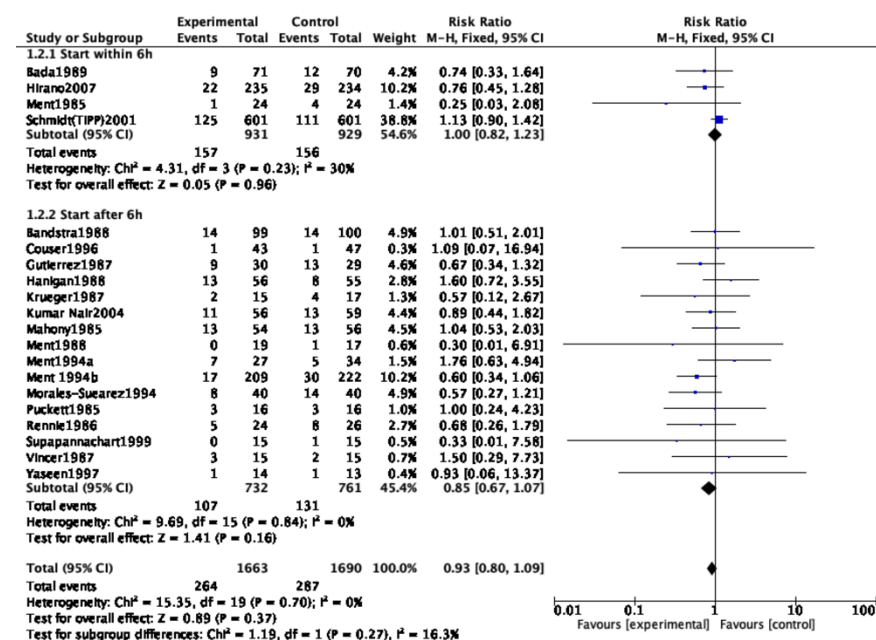
All IVH

生後 6 時間以内ではインドメタシンで有効性が示されなかった。生後 6 時間以内で有効性あり。両サブグループ間に異質性が見られた。



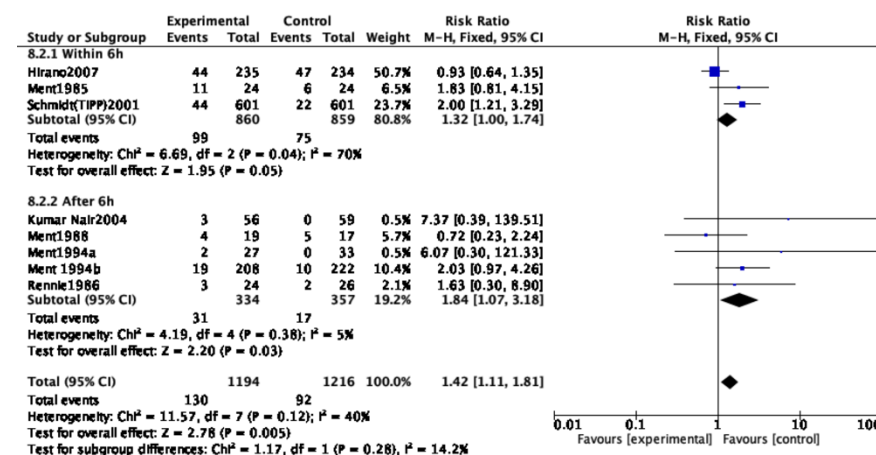
死亡

両サブグループ間に差は認められなかった。



乏尿

両サブグループ間に有意な差は認められなかった。

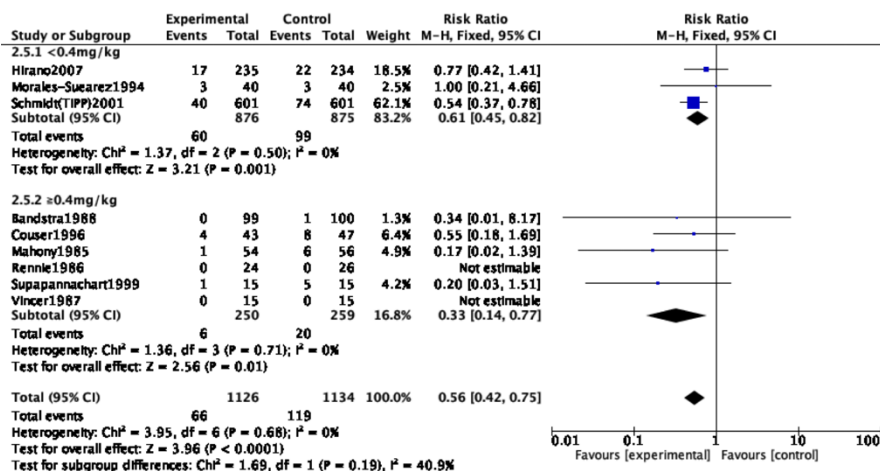


S2-2 インドメタシン総投与量 0.4mg/kg 未満 vs 0.4mg/kg 以上

動脈管結紮術

動脈管結紮術に対しては、総投与量

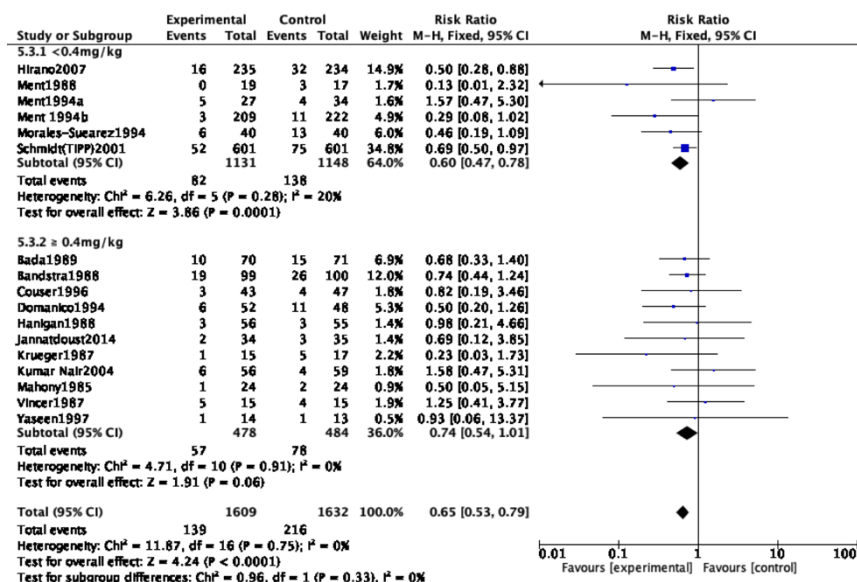
0.4mg/kg 以上の方が効果が高い傾向が見られた。



重症脳室内出血

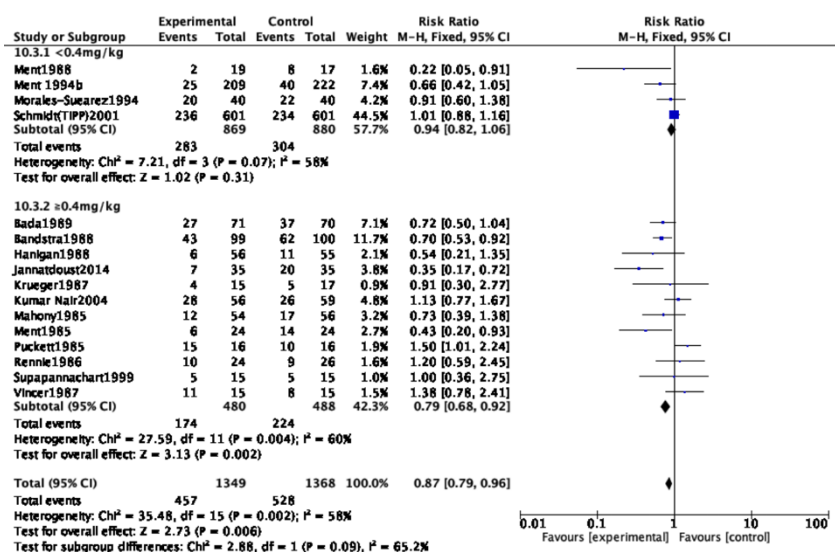
重症脳室内出血への効果は総投与量

0.4mg/kg 未満と 0.4mg/kg 以上で差はない。



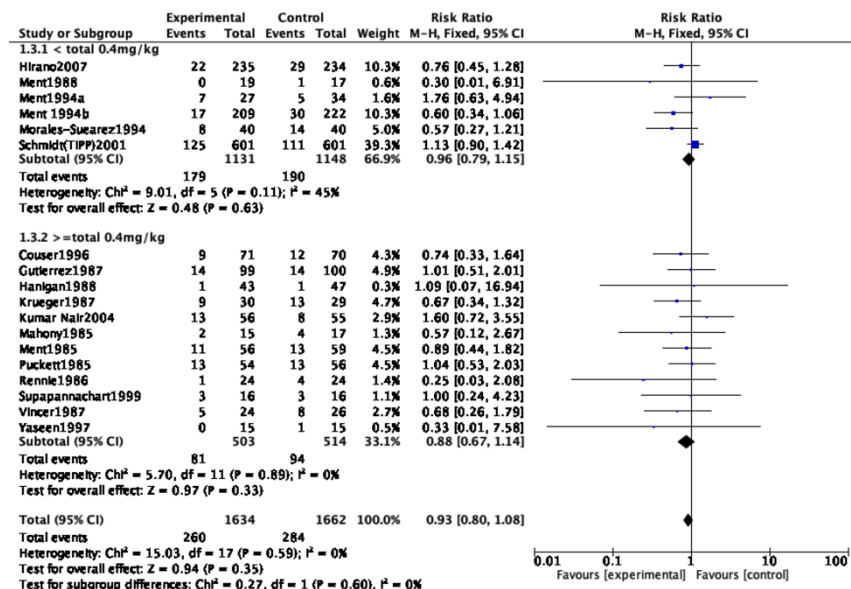
All IVH

総投与量 0.4mg/kg 未満では効果がなく、総投与量 0.4mg/kg 以上で All IVH を減らした。両サブグループ間に異質性を認めた。



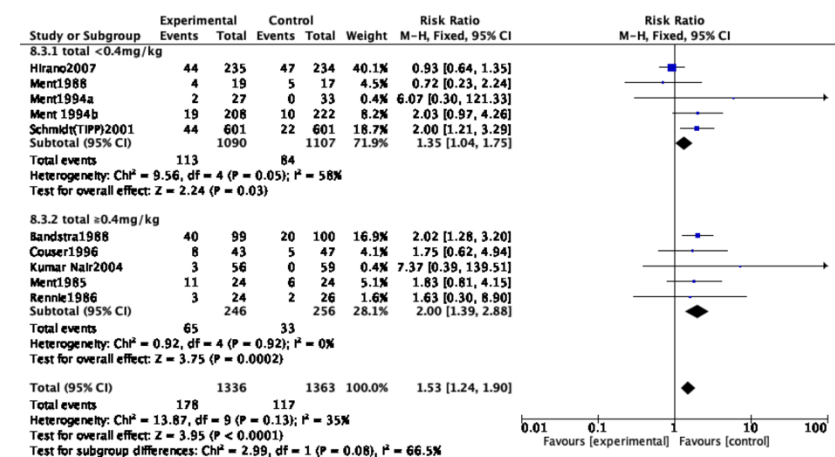
死亡

両サブグループ間に差はなかった。



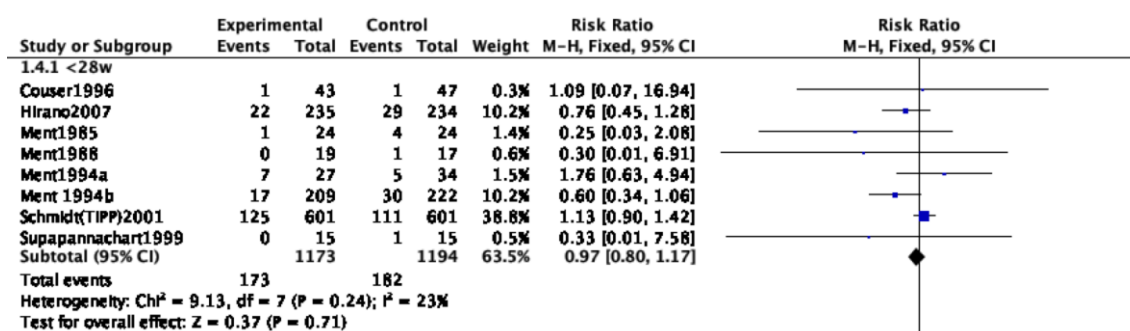
乏尿

乏尿は総投与量 0.4mg/kg 未満の方が 0.4mg/kg 以上より少ない。両サブグループ間に異質性が見られた。



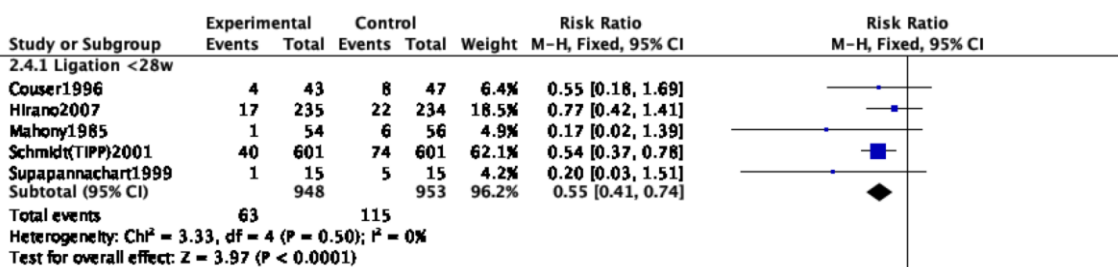
S2-3 二次分析 在胎 28 週未満

死亡



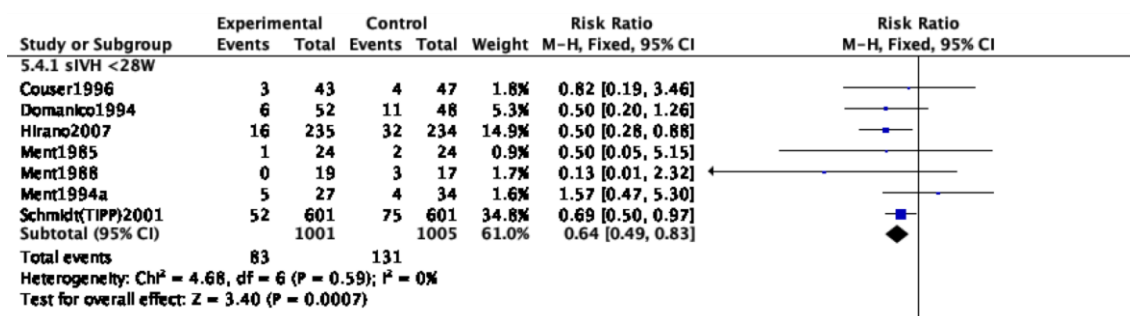
動脈管結紮術

在胎 28 週未
満に有効性見ら
れる。



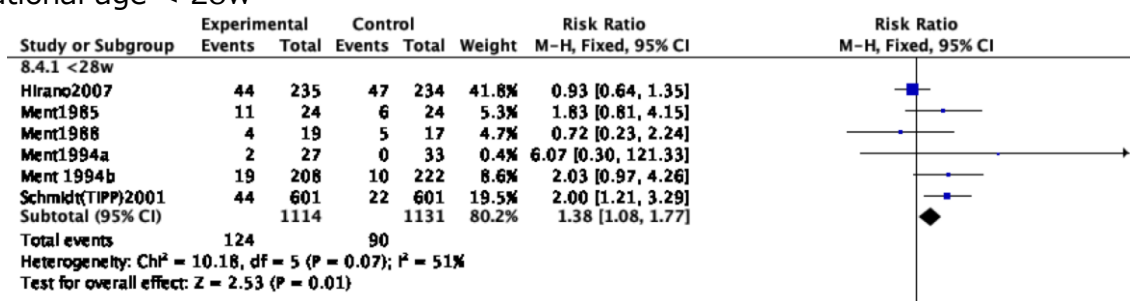
重症脳室内出血

在胎 28 週未満
に有効性見られ
る。



■ Oliguria Gestational age < 28w

在胎 28 週未満
で乏尿は増える。



Supplement 3: Evidence to decision table

問題

この問題は優先事項ですか？

Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>動脈管開存症は肺出血や脳室内出血、消化管穿孔や壊死性腸炎のリスクとなる重要な合併症である。動脈管は無治療でも閉鎖する場合もあり、インドメタシンには腎機能障害や腸管穿孔などの副作用もあるため、予防投与するかどうかは重要な課題である。</p>	
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>Major outcome である死亡と NDI には有効性が示されなかった。重症脳室内出血を 1000 人あたり 46 人減らす効果があること、動脈管結紮術も 1000 人あたり 46 人減らす効果は大きい。</p>	<p>今回の SR は 2000 年代前半の研究が多く、対照群の重症脳室内出血や動脈管結紮術のイベント頻度が現在の日本の臨床データより高い。このため現在の日本の医療に適応した際にはインドメタシン予防投与の効果は今回の SR よりも減少するものと思われる。</p>
望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>乏尿や無尿が 1000 人あたり 39 人増える。しかしインドメタシンの腎機能障害は一過性であり、尿量は回復してくるため small だと考えられた。</p>	

エビデンスの確実性		
効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	慢性肺疾患、腸管穿孔、壊死性腸炎、肺出血のエビデンスの確実性が低い	
価値観		
人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性がありますか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	死亡と神経発達障害に差が無かったことの価値判断は分かれる可能性がある。一つは欧米の論文でよく言われているように、インドメタシン予防投与によって重症脳室内出血が減り、動脈管開存症による肺出血などが減るのであれば、死亡と神経発達障害は改善するはずであり、インドメタシンによる虚血が影響を与えているという懸念があるという意見。一方で敗血症や慢性肺疾患など動脈管以外の影響によって効果が相殺されているという意見もある。	
効果のバランス		
望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 比較対照が優位 <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="radio"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優位 <input type="radio"/> 介入が優位	脳室内出血を予防できる、動脈管開存症による肺出血のリスクや結紮術などの侵襲的な管理を避けることができる点は、尿量低下という不利益を上回る効果と思われる。	ただし、今回のSRの対照群の半数以上は動脈管が自然閉鎖しており、脳室内出血などのリスクが低い児にとっては過剰な投与になっている点に注

<input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		意が必要である。
必要資源量 資源要件（コスト）はどの程度大きいですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 大きなコスト <input checked="" type="radio"/> 中等度のコスト <input type="radio"/> 無視できるほどのコストや節減 <input type="radio"/> 中等度の節減 <input type="radio"/> 大きな節減 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	保険診療の範囲内の治療であり、薬価も高価ではない。	
必要資源量に関するエビデンスの確実性 必要資源量（コスト）に関するエビデンスの確実性はなんですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input checked="" type="radio"/> 採用研究なし		
費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照を支持しますか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input checked="" type="radio"/> 採用研究なし		
公平性 医療上の不公平さへの影響は何ですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<input type="radio"/> 減る <input type="radio"/> おそらく減る <input type="radio"/> おそらく影響無し <input checked="" type="radio"/> おそらく増える <input type="radio"/> 増える <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	重症脳室内出血や肺出血、動脈管結紮術のリスクが高い児では有用性が高い。一方で在胎週数が高い児では必要性が低くなる。	
--	---	--

容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	在胎 32 週以下、1750g 未満の早産児全例にインドメタシン予防投与を行うことは、動脈管自然閉鎖の可能性と副作用の問題があるため許容されない。ハイリスク児に限定してインドメタシン予防投与を行うことは許容され则认为られる。	現在の日本の NICU では心臓超音波検査によって hsPDA を診断して選択的にインドメタシン投与を行っている施設が多い。重症脳室内出血の頻度も少なく、動脈管結紮術を自施設で行える施設では予防投与は、脳室内出血や肺出血を起こすリスクなく自然閉鎖する児にとっては不利益と考えられるため容認されない可能性がある。

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま	現在も日本の多くの NICU で症例を限定して予防投与が行われている。	

○ 分からない		
---------	--	--

CQ 1-2 Evidence Update CoSTR: イブプロフェン予防投与

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

Contents.....	1
CoSTR title:	2
CoSTR authors and affiliations:.....	2
Version & date:	2
CoSTR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical Question (CQ)	3
PICOT	3
既存の推奨:	4
今回の推奨.....	4
Evidence update CoSTR summary.....	4
既存のSR に関して.....	5
Grade EP table	24
今回の推奨（案）再掲	27
エビデンスから推奨へ	27
Knowledge gap.....	29
参考文献リスト:.....	30
Supplement（補足資料）	33

CoSTR title:

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

CoSTR authors and affiliations:

須賀健一*	徳島大学病院地域小児科診療部
竹田知洋	日本赤十字医療センタ,新生児科
庄野実希	徳島県立中央病院小児科
小野壮登	長岡赤十字病院新生児科
大塚博樹	鹿児島市立病院新生児内科
内藤喜樹	鹿児島市立病院新生児内科
藤本健志	埼玉医科大学総合医療センタ,研究部門
山本裕	岐阜県総合医療センタ,新生児内科

*Corresponding author（責任著者）

Version & date:

Version 1.0, 2024 年 11 月 15 日更新

CoSTR citation:

日本語：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。

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。早産児の動脈管開存症の治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ1-2. 2024 年 11 月。

英語：Kenichi Suga*, Tomohiro Takeda, Miki Shono, Masato Ono, Hiroki Otsuka, Yoshiki Naito, Takeshi Fujimoto, Yutaka Yamamoto. The effects and safety of prophylactic ibuprofen for preterm infants. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Patent Ductus Arteriosus of Preterm Infants. (CQ1-2) Nov 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし

Clinical Question (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？

PICOT

Population:

生後 24 時間以内の在胎 32 週未満の早産児（出生体重別の場合は 1750g 以下）

Intervention:

イブプロフェンを一律に投与（経静脈投与(IV)）（動脈管開存の臨床症状や検査所見にかかわらず）

Comparators:

プラセボ or 予防投与なし

Outcomes:

死亡、神経発達障害、重症脳室内出血、脳室内出血、新生児慢性肺疾患、動脈管結紮術、消化管穿孔、壊死性腸炎、肺高血圧症、肺出血、乏尿

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

全ての無作為化比較試験を対象とする。Cluster randomized 試験、Quasi-randomized 試験、Cross over 試験、観察研究は除外する。言語は英語または日本語とする。

Definitions, other notes for PICOT:

神経発達障害(Neurodevelopmental Impairment(NDI))：以下のいずれかを満たす場合とする。
(1.脳性麻痺、2.発達遅滞(DQ または IQ -2SD 未満)、3.盲、4.補聴器を要する難聴。)

新生児慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease(CLD)/ Bronchopulmonary Dysplasia(BPD)):修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。

重症脳室内出血 (Severe Intraventricular Hemorrhage (sIVH)): Papile grades III または IV
壊死性腸炎 (Necrotising Enterocolitis (NEC)): Bell 病期分類で 2a 以上

既存の推奨:

未熟児動脈管開存症予防のためのイブプロフェン投与は奨められない。(未熟児動脈管開存症診療ガイドラインチーム(J-PreP 2010))

今回の推奨

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。

Evidence update 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)。本研究では、9 件の RCT（14 報、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], $I^2=0\%$)、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], $I^2=34\%$) 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], $I^2=0\%$) と消化管出血 (N=5, n=281, RR 1.45 [95%CI 1.04, 2.02], $I^2=0\%$) 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。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors. : Ohlsson A, Shah SS.

Title. : Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants.

Journal name. : Cochrane Database Syst Rev.

Year : 2020

Volume(Issue)/Pages. : 1(1)

既存の SR の要約

背景： 早産児の動脈管開存症は死亡や合併症に関連する重要な問題である。インドメタシンは動脈管に対する標準的な治療となっているが、消化管・腎臓・脳に対して虚血による悪影響のリスクがある。イブプロフェンはこれらの重要臓器に対する血流への影響が少ないと報告されている。

目的： 早産児のイブプロフェン予防投与とプラセボまたは無治療を比較して効果と安全性を明らかにすること

方法： 2018 年 10 月 17 日に CENTRAL、MEDLINE、EMBASE、CINAHL を対象に文献を検索した。在胎 37 週未満の早産児を対象に、生後 72 時間以内に動脈管開存症の有無に関わらずにイブプロフェンを経静脈的または経口で予防投与する群とプラセボまたは無治療を比較する無作為化比較試験を対象とした。標準的なコクランの方法を使用し、主要なアウトカムは治療開始 3 日後の動脈管開存症、副次アウトカムは死亡、神経発達障害、動脈管結紮術、消化管合併症、腎合併症であった。

結果： 9 件の研究(14 報、1070 人)を対象とした。イブプロフェン予防投与は対照群と比較して、治療開始 3 日後の動脈管開存を減らした (N=9, n=1029, RR 0.39, 95% CI [0.31, 0.48], $I^2=19.6\%$)。死亡、慢性肺疾患、消化管穿孔、壊死性腸炎には差を認めなかった。動脈管結紮術 (N=7, n=925, RR 0.46, 95%CI [0.22, 0.96], $I^2=0\%$)を減らした。重症脳室内出血 (N=7, n=925, RR 0.67, 95% CI [0.45 , 1.00], $I^2=34\%$) も減らす可能性が示された。一方、乏尿 (N=4, n=747, RR 1.45, 95% CI

[1.04, 2.02], $I^2=0\%$)と消化管出血 (N=5, n=281, RR 1.45, 95% CI [1.04, 2.02], $I^2=0\%$)を増やした。対照群の 58%の動脈管は自然閉鎖した。神経発達障害をアウトカムとする研究はなかった。イブプロフェン予防内服は治療開始 3 日後の動脈管開存を減らしたが(N=4, n=202, RR 0.47, 95% CI 0.30 to 0.74, $I^2=0\%$)、消化管出血(N=4, n=202, RR 2.01, 95% CI 1.17 to 3.48, $I^2=0\%$)を増やした。予定されていた大規模 RCT1 件で、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 3 例が出たために早期に中止された。

結論：イブプロフェン予防投与は、短期的な予後を改善する可能性があるものの、副作用を持つ薬剤に不必要に多くの児をさらすことになるため奨められない。

既存の SR の AMST AR 2 評価結果

1	PICO の要素	YES
2	方法の明示	YES
3	選択基準	YES
4	網羅的文献検索	YES
5	研究選択	YES
6	デ、タ抽出	YES
7	除外研究	YES
8	研究の詳細の記述	YES
9	ここの研究のバイアスリスク評価 RCT	YES
10	資金源	YES
11	メタ分析手法 RCT	YES
12	メタ分析バイアスリスク評価	YES
13	結果解釈バイアスリスク考慮	YES
14	異質性	YES
15	出版バイアス	YES
16	利益相反	YES

AMSTAR 2 では 15 項目中 0 項目が「No」、重要項目 7 項目では「No」の結果はなかった。

既存の SR の PICOT

Population:

生後 72 時間以内の在胎 37 週未満の早産児あるいは低出生体重児(出生体重<2500g)

Intervention:

イブプロフェン予防投与（動脈管開存の有無に関わらず）

Comparators:

プラセボ or 無治療 or 他のシクロオキシゲナーゼ阻害薬 or イブプロフェンレスキュー投与療法

Outcomes:**主要アウトカム**

治療開始 3 日後の動脈管開存症（症候性または心臓超音波検査で診断）

副次アウトカム

1. 死亡（日齢 28 以内、修正 36 週以内、退院時、1 歳以内）
2. シクロオキシゲナーゼ阻害薬のレスキュー投与
3. 動脈管結紮術
4. 人工呼吸管理日数
5. 酸素需要期間
6. 慢性肺疾患(日齢 28、修正 36 週)
7. 気胸
8. 肺高血圧
9. 脳室内出血 (i) all grade (Papille 分類 I-IV 度) (ii) 重症脳室内出血（Ⅲ-Ⅳ度）
10. 脳室周囲白質軟化症
11. 壊死性腸炎
12. 消化管出血
13. 消化管穿孔
14. Full enteral feeding
15. 入院期間
16. 血清クレアチニン
17. 重症低酸素血症
18. 生後 1 週以内の一酸化窒素吸入
19. 未熟児網膜症
20. 敗血症
21. 神経学的発達予後

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

ランダム化臨床試験および準ランダム化臨床試験

文献検索期間・検索日

CENTRAL (The Cochrane Library, Issue 10, 2018)

MEDLINE via PubMed (1966 to 17 October 2018)

EMBASE (1980 to 17 October 2018)

CINAHL (1982 to 17 October 2018)

検索日 : 2018 年 10 月 17 日

既存の SR における対象研究のまとめ

Dani 2000	
セッティング	two sites in Italy
対象人数 介入/対照 (人)	40/40 (RCT)
対象者	人工呼吸管理または CPAP を必要とする在胎 34 週未満の早産児
介入	イブプロフェン (10; 5; 5 mg/kg); IV 初回 24h 以内, 以後 24h ごと
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療: 21/40 (53%) 研究外 PDA 治療のプロトコール: 日齢 3 の心エコーで動脈管径>1.5mm or LA/Ao>1.3 の場合にイブプロフェン (10; 5; 5 mg/kg)
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 0/40 (0%) vs. 0/40 (0%), RR not estimated, ARD not estimated, NNT not estimated
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> Ligation: 0/40(0%) vs. 0/40(0%), RR not estimated, ARD not estimated, NNT not estimated Severe IVH: 0/40 (0 %) vs. 0/40 (0%), RR not estimated, ARD not estimated, NNT not estimated All IVH: 3/4 0(7.5%) vs. 1/40 (2.5%), RR 3.0 (95%CI [0.33, 27.6]), ARD 0.05 (95%CI [-0.05, 0.145]), NNT -20 (95%CI [-7, 22]) NEC: 0/40(0 %) vs. 0/40(0%), RR not estimated, ARD not estimated, NNT not estimated CLD: 3/40 (7.5%) vs. 1/40 (2.5%), RR 3.0 (95%CI [0.33, 27.6]), ARD 0.05 (95%CI [-0.05, 0.145]), NNT -20 (95%CI [-7, 22])
結論/解釈	死亡、Ligation、Severe IVH に差はない。

Dani 2005	
セッティング	seven sites in Italy
対象人数 介入/対照 (人)	77/78 (RCT)
対象者	在胎 28 週未満の超早産児
介入	イブプロフェン (10; 5; 5 mg/kg); IV 初回 6h 以内, 以後 24h ごと
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療: NA 研究外 PDA 治療のプロトコール: 心エコーで動脈管径>1.5mm or LA/Ao>1.3 の場合にイブプロフェン (10; 5; 5 mg/kg)

プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 15/77 (19.5%) vs. 20/78 (25.6%), RR 0.76 (95%CI [0.42, 1.37]), ARD -0.06 (95%CI [-0.193, 0.07]), NNT 16 [95%CI -14, 5]
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> Ligation: 0/77 (0%) vs. 1/78 (1.3%), RR 0.34 (95%CI [0.01, 8.16]), ARD 0.013 (95%CI [-0.012, 0.038]), NNT 78 (95%CI [-82, 27]) Severe IVH: 8/77 (10.4%) vs. 8/78 (10.3%), RR 1.01 (95%CI [0.3, 2.56]), ARD -0.01 (95%CI [-0.05, 0.094]), NNT -750 (95%CI [-10, 10]) All IVH: 20/77 (26.0%) vs. 19/78 (24.4%), RR 1.07 (95%CI [0.62, 1.84]), ARD 0.016 (95%CI [-0.15, 0.12]), NNT -62 (95%CI [-7, 8]) NEC: 2/77 (2.6%) vs. 2/78 (2.6%), RR 1.01 (95%CI [0.15, 7.01]), ARD 0.00 (95%CI [-0.05, 0.05]), NNT 3003 (95%CI [-20, 20]) CLD: 16/77 (20.8%) vs. 22/78 (28.2%), RR 0.74 (95%CI [0.42, 1.29]), ARD 0.07 (95%CI [-0.06, 0.21]), NNT 14 (95%CI [-17, 5]) PH: 0/77 (0%) vs. 0/78 (0%), RR not estimated, ARD not estimated, NNT not estimated Oliguria: 7/77 (9.1%) vs. 4/78 (5.2%), RR 1.77 (95%CI [0.54, 5.81]), ARD -0.04 (95%CI [-0.12, 0.41]), NNT -25 (95%CI [-8, 24])
結論/解釈	死亡、Ligation、Severe IVH に差はない。

De Carolis 2000	
セッティング	single site in Italy
対象人数 介入/対照 (人)	25/25 (RCT)
対象者	生後 2 時間以内の在胎 31 週未満の早産児
介入	イブプロフェン (10; 5; 5 mg/kg); IV 初回 6h 以内, 以後 24h ごと
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療: 13/23 (70%) 研究外の PDA 治療プロトコール: 症候性 PDA で心エコーで確認してから、インドメタシン 0.2mg/kg IV
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 6/25 (24%) vs. 4/25 (16%), RR 1.50 (95%CI [0.48, 4.68]), ARD -0.08 (95%CI [-0.30, 0.14]), NNT 13 (95%CI [-3, 7])
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> Ligation: 1/23 (4.3%) vs. 3/23 (13%), RR 0.33 (95%CI [0.04, 2.97]), ARD 0.09 (95%CI [-0.074, 0.25]), NNT 12 (95%CI [-14, 4]) Severe IVH: 2/23 (8.7%) vs. 1/23 (4.4%), RR 2.00 (95%CI [0.19, 20.55]), ARD -0.043 (95%CI [-0.186, 0.099]), NNT -23 (95%CI [-5, 10])

	<ul style="list-style-type: none"> • NEC:0/23 (0%) vs. 2/23 (8.7%) RR 0.20 (95%CI [0.01, 3.95]), ARD 0.087 (95%CI [-0.028, 0.202]), NNT 12 (95%CI [-36, 5])
結論/解釈	死亡、Ligation、Severe IVH に差はない。

Gournay 2004	
セッティング	eleven sites in France
対象人数 介入/対照 (人)	65/66 (RCT)
対象者	在胎 28 週未満の超早産児
介入	イブプロフェン (10; 5; 5 mg/kg); IV 初回 6h 以内, 以後 24h ごと
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療: IBU 25/66 例(38%), IND 9/66 例(14%) 研究外の PDA 治療プロトコール: 日齢 3 の心エコー, : LA/Ao>1.48, 下行大動脈 or 前大脳動脈の拡張期逆流、PDA の pulsatile flow, PAdV>20cm/sec のうち 2 つ以上の場合にイブプロフェン→インドメタシン
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> • 死亡: 18/65(28%) vs. 19/66(29%), RR 0.96 (95%CI [0.56,1.66]), ARD 0.011 (95%CI [-0.14,0.17]), NNT 91 (95%CI [-7,6])
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> • Ligation:0/65 (0%) vs. 6/66 (9.1%), RR 0.08 (95%CI [0.00, 1.36]), ARD 0.09 (95%CI [0.022, 0.16]), NNT 11 (95%CI [6, 46]) • Severe IVH: 7/65 (10.8%) vs. 15/66 (22.8%), RR 0.47 (95%CI [0.21, 1.09]), ARD 0.12 (95%CI [-0.0077, 0.246]), NNT 8 (95%CI [-153, 4]) • All IVH:25/65 (38.5%) vs. 30/66 (45.5%), RR 0.85 (95%CI [0.56, 1.27]), ARD 0.07 (95%CI [-0.099, 0.239]), NNT 14 (95%CI [-10, 4]) • Perforation:5/65 (7.7%) vs. 1/66 (1.5%), RR 5.08 (95%CI [0.61, 42.28]), ARD -0.062 (95%CI [0.133, 0.009]), NNT ,16 (95%CI [-8, 106]) • NEC:11/65 (16.9%) vs. 3/66 (4.5%), RR 3.72 (95%CI [1.09,12.73]), ARD -0.124 (95%CI [-0.228, 0.020]), NNT -8 (95%CI [-51, 4]) • CLD:19/65 (29.2%) vs. 15/66 (22.7%), RR 1.29 (95%CI [0.72,2.31]), ARD -0.065 (95%CI [-0.215, 0.085]), NNT -15 (95%CI [-5,12]) • PH: 3/65 (4.6%) vs. 0/66 (0%), RR 7.11 (95%CI [0.37,134.91]), ARD -0.046 (95%CI [-0.097,0.005]), NNT -22 (95%CI [-10,206]). • Oliguria:16/66 (24.6%) vs. 15/23 (22.7%), RR 1.08 (95%CI [0.59,2.00]), ARD -0.019 (95%CI [-0.164,0.127]), NNT -53 (95%CI [-6,8])
結論/解釈	3 例の肺高血圧を伴う低酸素血症が異なる施設から報告され研究が中止された。

	死亡、Ligation、Severe IVH に差はない。
--	-------------------------------

Kalani 2016	
セッティング	single site in Italy
対象人数 介入/対照 (人)	31/31 (RCT)
対象者	生後 6-12 時間の在胎 32 週未満または出生体重 1500g 未満の早産児
介入	イブプロフェン (10; 5; 5 mg/kg); Oral 初回 6h 以内, 以後 24h ごと
対照群	無治療 対照群の PDA 治療: NA 研究外の PDA 治療プロトコール: NA
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 2/31(6.5%) vs. 2/31(6.5%), RR 1.00 [95%CI 0.15, 6.66], ARD 0.00 (95%CI [0.12, 0.12]), NNT Inf [95%CI ,8, 8]
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> Severe IVH: 0/31 (0%) vs. 5/31 (16.1%), RR 0.09 (95%CI [0.01,1.58]), ARD 0.16 (95%CI [0.032, 0.291]), NNT 6 [95%CI 3, 31] All IVH:0/31 (0%) vs. 6/31 (19.4%), RR 0.08 (95%CI [0.00,1.31]), ARD 0.19 (95%CI [0.05,0.33]), NNT 5 (95%CI [3,18]) NEC: 3/31 (9.7%) vs. 2/31 (6.5%), RR 1.50 (95%CI [0.27,8.36]), ARD -0.032 (95%CI [-0.168,0.103]), NNT -31 (95%CI [-6,10])
結論/解釈	死亡、Ligation、Severe IVH に差はない。

Kanmaz 2013	
セッティング	single site in Turkey
対象人数 介入/対照 (人)	23/23 (RCT)
対象者	生後 12-24 時間の在胎 28 週未満の超低出生体重児
介入	イブプロフェン (10; 5; 5 mg/kg); Oral 初回 12h,24h, 以後 24h ごと
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療: 13/23 (70%)
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 4/23 (17.4%) vs. 6/23 (26.0%), RR 0.67 (95%CI [0.22,2.05]), ARD 0.087 (95%CI [,0.150,0.324]), NNT 12 (95%CI [,7,3])
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> Ligation: 1/19 (5.3%) vs. 0/19 (0%), RR 2.70 (95%CI [0.12,62.17]), ARD -0.053 (95%CI [-0.153,0.048]), NNT ,19 (95%CI [-7,21])

	<ul style="list-style-type: none"> Severe IVH: 1/19 (5.3%) vs. 6/17 (35.3%), RR 0.15 (95%CI [0.02,1.12]), ARD 0.30 (95%CI [-0.127,0.549]), NNT 3 (95%CI [2,20]) Perforation: 2/19 (10.5%) vs. 0/17 (0%), RR 4.50 (95%CI [0.23,87.61]), ARD 0.105 (95%CI [-0.243,0.033]), NNT 10 (95%CI [-4,30]) NEC: 2/19 (10.5%) vs. 5/17 (29.4%), RR 0.36 (95%CI [0.08,1.61]), ARD 0.189 (95%CI [-0.068,0.446]), NNT 5 (95%CI [-15,2]) CLD: 8/19 (42.1%) vs. 5/17 (29.4%), RR 1.43 (95%CI [0.58,3.54]), ARD 0.127 (95%CI [-0.437,0.183]), NNT 8 (95%CI [-2,6]) Oliguria: 2/23 (8.7%) vs. 0/23 (0%), RR 5.00 (95%CI [0.25,98.8]), ARD -0.087 (95%CI [-0.202,0.028]), NNT -12 (95%CI [-5,35])
結論/解釈	死亡、Ligation、Severe IVH に差はない。

Sangtawesin 2006	
セッティング	single site in Thailand
対象人数 介入/対照 (人)	22/20 (RCT)
対象者	在胎 28-32 週の極低出生体重児
介入	イブプロフェン (10; 5; 5 mg/kg); Oral 初回 6h 以内, 以後 24h ごと
対照群	無治療 対照群の PDA 治療: NA
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 日齢 3 の動脈管開存症: 1/22 (4.5%) vs. 7/20 (35%), RR 0.13 (95%CI [0.02, 0.97], ARD -0.30 [-0.53, -0.078], NNT 3 [3, 12]
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 死亡: 3/22 (13.6%) vs. 1/20 (5%), RR 2.73 (95%CI 0.31,24.14], ARD -0.086 (95%CI -0.30, -0.10], NNT -12 (95%CI -4,12]) NEC: 8/21 (38%) vs. 6/20 (30%), RR 1.27 (95%CI [0.54,3.01]), ARD -0.081 (95%CI -0.370,0.208]), NNT -12 (95%CI [-3,5]) PH: 0/22 (0%) vs. 0/20 (0%), RR not estimated, ARD not estimated, NNT not estimated
結論/解釈	死亡、Ligation、Severe IVH に差はない。

Sangtawesin 2008	
セッティング	single site in Thailand
対象人数 介入/対照 (人)	31/31 (RCT)
対象者	生後 24 時間以内の極低出生体重児

介入	イブプロフェン (10; 5; 5 mg/kg); Oral 初回 24h 以内, 以後 24h ごと
対照群	無治療 対照群の PDA 治療: NA
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ・ 日齢 3 の動脈管開存症: 6/31 (19%) vs. 13/31 (42%), RR 0.46 (95%CI [0.20, 1.06], ARD -0.23 [-0.45, -0.003], NNT 4 [2, 305]
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡: 2/31 (6.5%) vs. 3/31 (9.7%), RR 0.67 [95%CI 0.12, 3.72], ARD -0.032 (95%CI [-0.069, 0.168], NNT 31 (95%CI [-10, 6]) ・ Ligation: 1/31 (3.2%) vs. 0/31 (0%), RR 3.00 (95%CI [0.13, 70.92]), ARD -0.032 [95%CI -0.094, 0.030], NNT -31 [95%CI -11, 33] ・ All IVH: 10/30 (33.3%) vs. 10/28 (35.7%), RR 0.93 (95%CI [0.46, 1.90]), ARD 0.024 (95%CI [-0.221, 0.269]), NNT 42 (95%CI [-4, 5]) ・ NEC: 0/31 (0%) vs. 1/31 (3.2%), RR 0.33 (95%CI [0.01-7.88]), ARD 0.032 (95%CI [-0.03, 0.094]), NNT 31 (95%CI [-33, 11]) ・ All IVH:10/30 (33.3%) vs. 10/28 (35.7%), RR 0.93 (95%CI [0.46, 1.90]), ARD 0.024 (95%CI [-0.221, 0.269], NNT 42 (95%CI [-4, 5]) ・ PH: 0/31 (0%) vs. 0/31 (0%), RR not estimated, ARD not estimated, NNT not estimated
結論/解釈	死亡、Ligation、all IVH に差はない。

Van Overmeire 2004	
セッティング	seven sites in Belgium
対象人数 介入/対照 (人)	205/210 (RCT)
対象者	生後 24 時間以内の在胎 24-30 週の早産児
介入	イブプロフェン (10; 5; 5 mg/kg); IV 初回 6h 以内, 以後 24h ごと
対照群	Placebo 対照群の PDA 治療: 42/210 例(20%)
プライマリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡: 23/205(11.2%) vs. 25/210(11.9%), RR 0.94 (95%CI [0.55-1.61]), ARD 0.007 (95%CI [-0.055, 0.068], NNT 146 (95%CI -18, 15]
セカンダリアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ligation: 5/205 (2.4%) vs. 10/210 (4.8%), RR 0.51 (95%CI [0.18, 1.47]), ARD 0.023 (95%CI [-0.012, 0.059], NNT 43 (95%CI -87,17]) ・ Severe IVH: 17/205 (8.3%) vs. 18/210 (8.6%), RR 0.97 (95%CI 0.51, 1.82]), ARD 0.003 (95%CI [-0.051-0.056]), NNT 358 (95%CI [-20-18]), ・ All IVH: 67/205 (32.7%) vs. 66/210 (31.4%), RR 1.04 (95%CI [0.79-1.38]), ARD -0.013 (95%CI [-0.102, 0.077]), NNT -80 (95%CI [-10-13])

	<ul style="list-style-type: none"> • NEC: 6/205 (2.9%) vs. 12/210 (5.7%), RR 0.51 (95%CI [0.20-1.34]), ARD 0.028 (95%CI [-0.011, 0.067]), NNT 36 (95%CI [-90, 15]) • CLD:103/205 (50.2%) vs. 97/210 (46.2%), RR 1.09 (95%CI [0.89, 1.83]), ARD -0.041 (95%CI [-0.137, 0.056]), NNT -25 (95%CI [-7-18]) • Oliguria:45/205 (22.0%) vs. 30/210 (14.3%), RR 1.54 (95%CI [1.01-2.34]), ARD -0.077 (95%CI [-0.150-0.003]), NNT -13 (95%CI [-353, -7])
結論/解釈	死亡、Ligation、Severe IVH に差はない。

RR: relative risk

ARD: absolute risk difference

NNT: number needed to treat

NA: not applicable

IVH: intraventricular hemorrhage

NDI: neurodevelopmental impairment

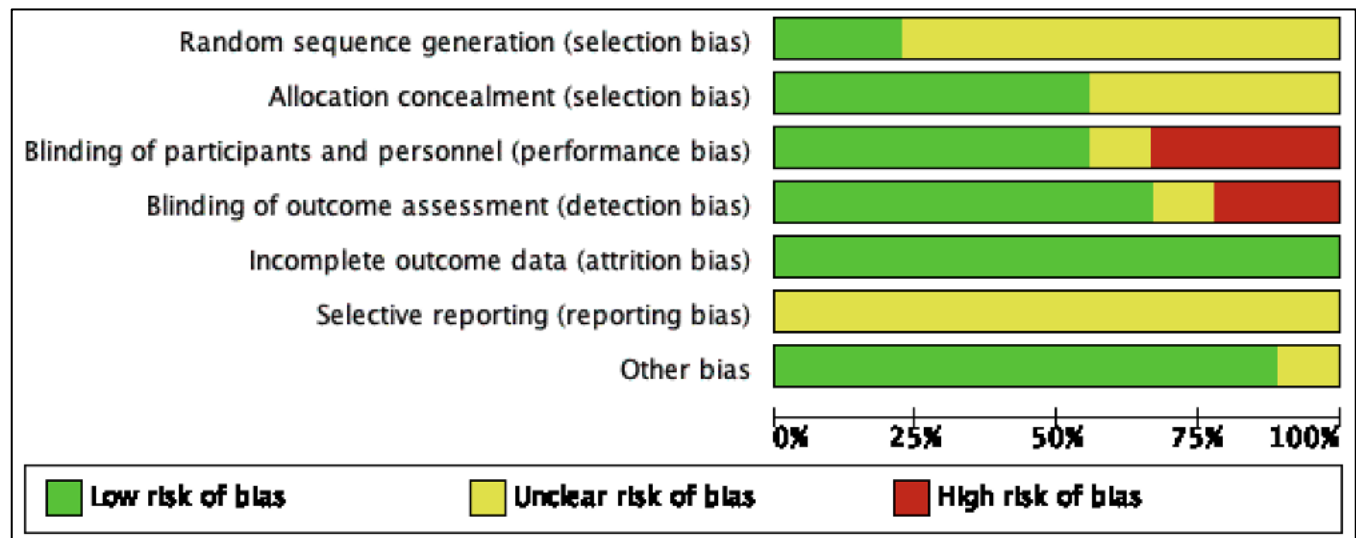
NEC: necrotizing enterocolitis

CLD: chronic lung disease

PH: pulmonary hypertension

リスクバイアス評価

* Review Manager 5.4 版を使用して作成

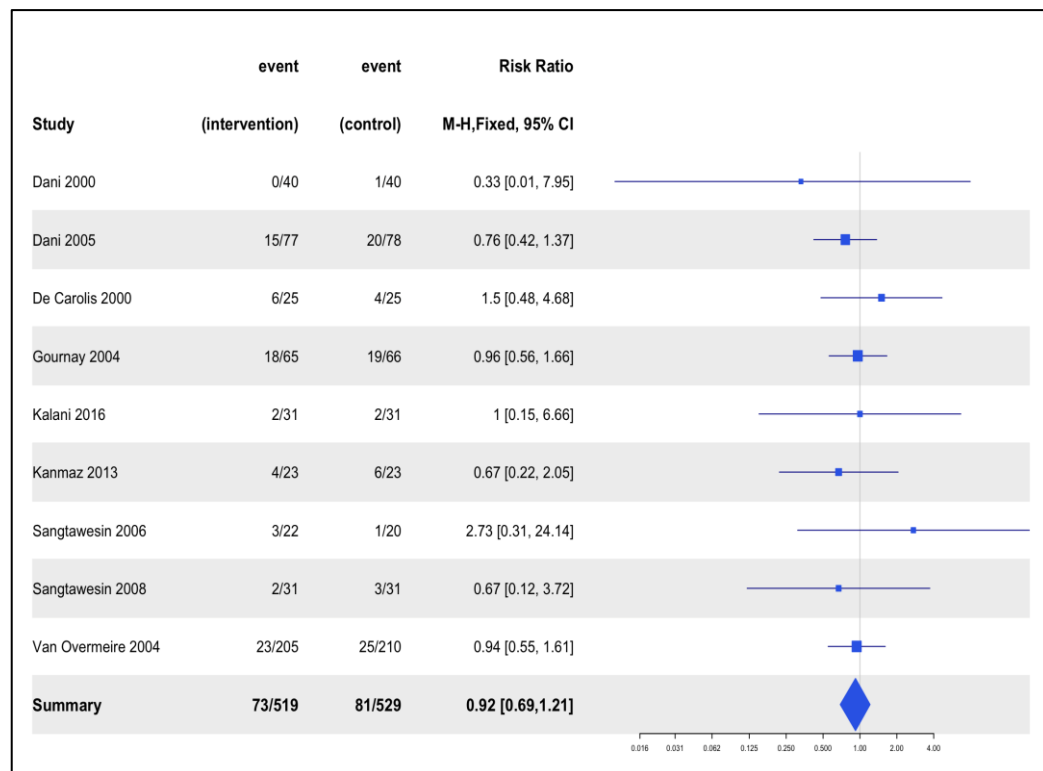


	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dani 2000	?	+	-	-	+	?	+
Dani 2005	?	+	+	+	+	?	+
De Carolis 2000	?	?	-	-	+	?	+
Gournay 2004	?	+	+	+	+	?	+
Kalani 2016	?	?	?	?	+	?	+
Kanmaz 2013	+	+	-	+	+	?	+
SangtawesIn 2006	?	?	+	+	+	?	+
SangtawesIn 2008	?	?	+	+	+	?	+
Van Overmeire 2004	+	+	+	+	+	?	?

Forest plot and Funnel plot:

*既存のSRのデータを元に R version 4.33、Funnel Plot は Review Manager version 5.4 を利用して作成

死亡

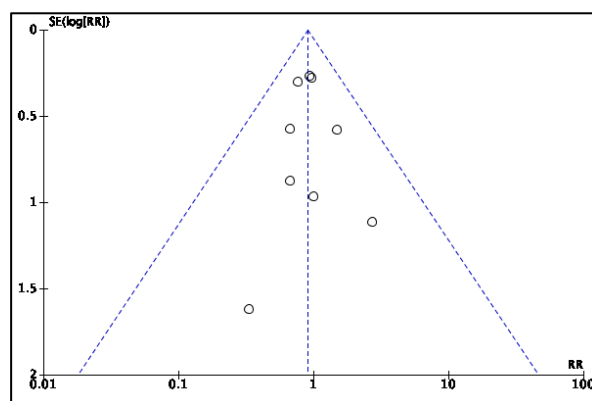


Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 2.94$, $\text{df} = 8$ ($P = 0.94$);

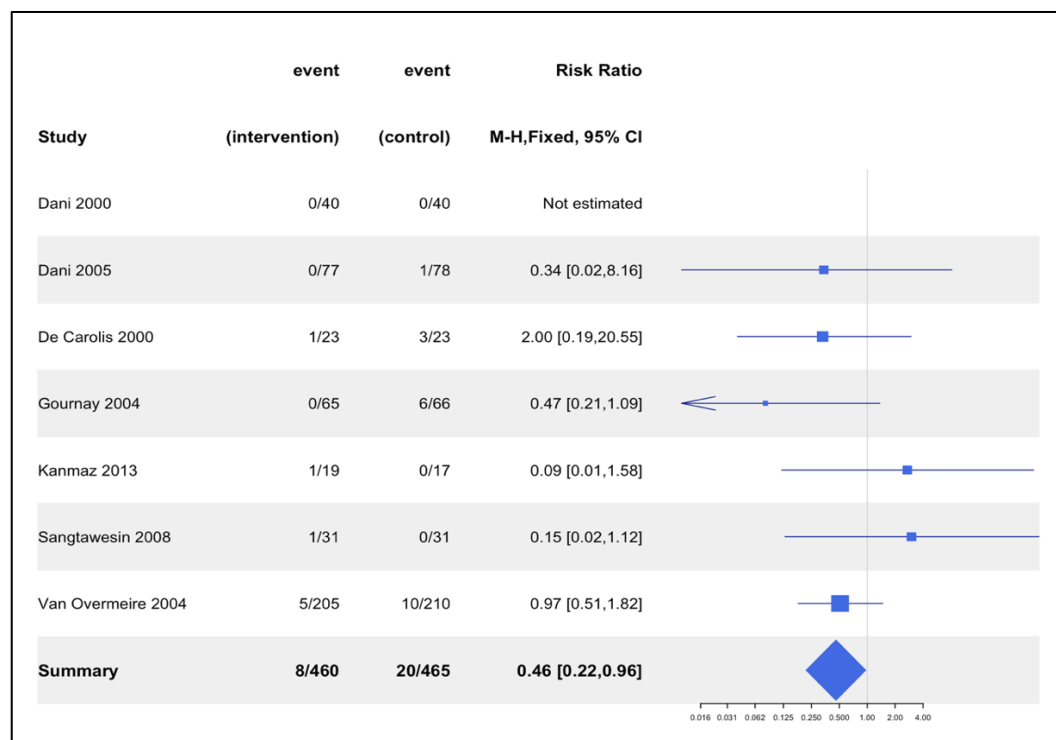
$I^2 = 0\%$

Test for overall effect:

$Z = 0.63$ ($P = 0.53$)



Ligation



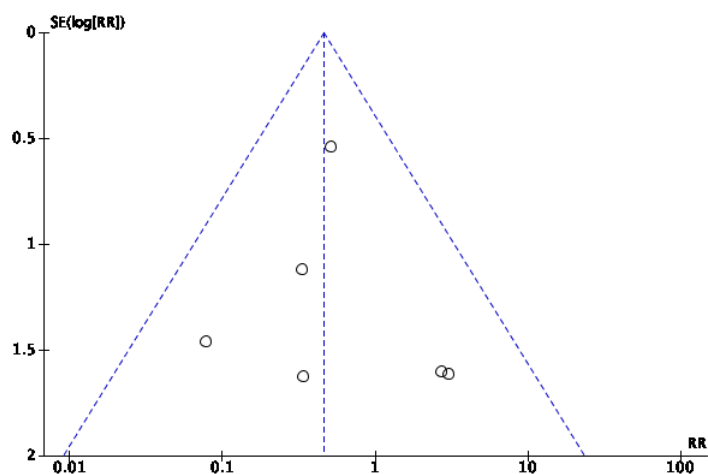
Heterogeneity:

$\chi^2 = 4.22$, $df = 5$ ($P = 0.52$);

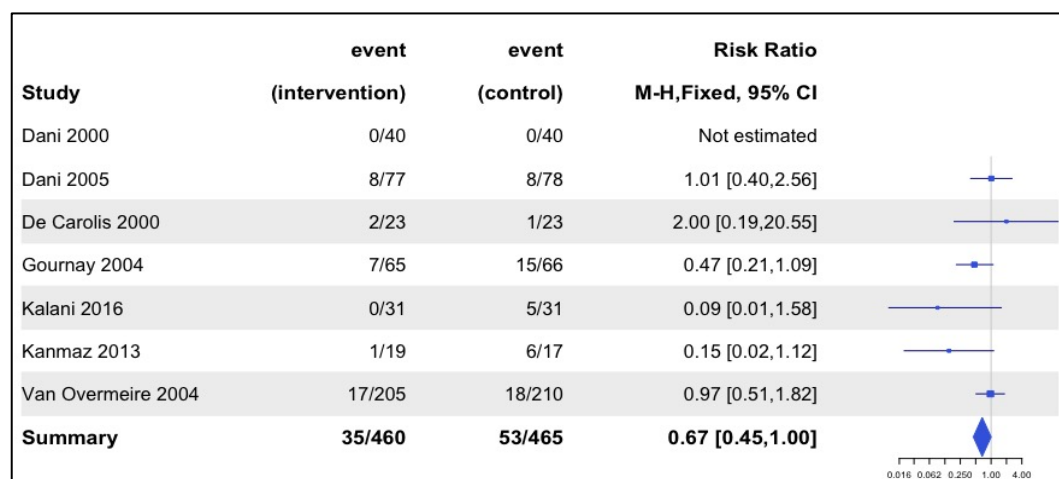
$I^2 = 0\%$

Test for overall effect:

$Z = 2.08$ ($P = 0.04$)



Severe IVH



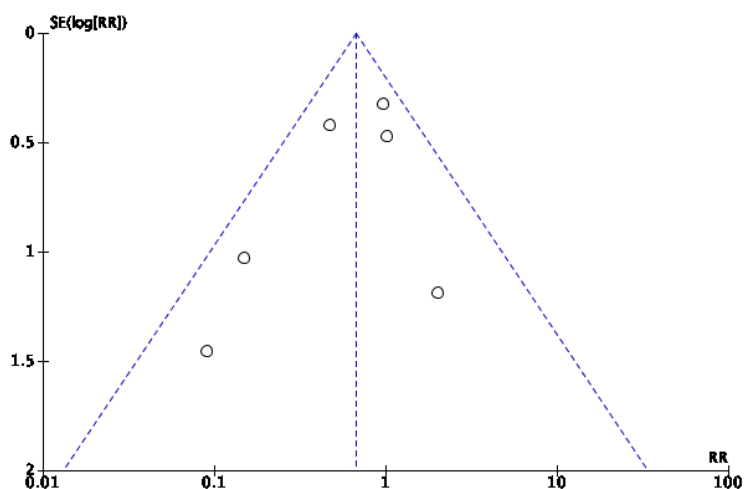
Heterogeneity:

$\text{Chi}^2 = 7.60, \text{df} = 5 (P = 0.18);$

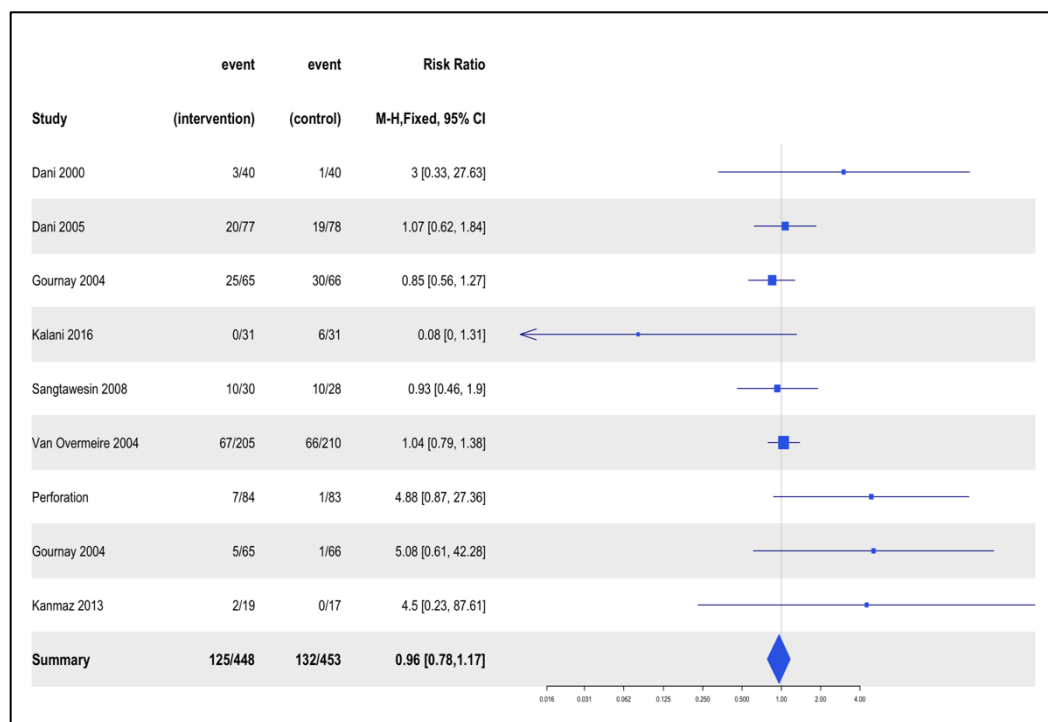
$I^2 = 34\%$

Test for overall effect:

$Z = 1.96 (P = 0.05)$



All IVH



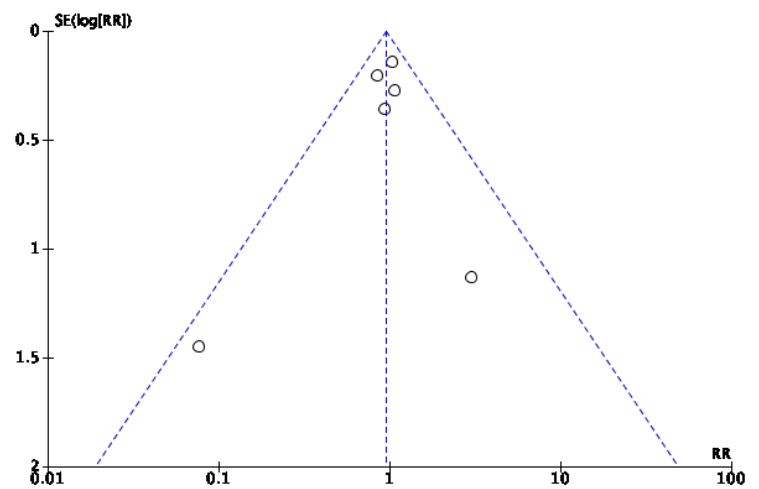
Heterogeneity:

$\text{Chi}^2 = 4.90$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.43$);

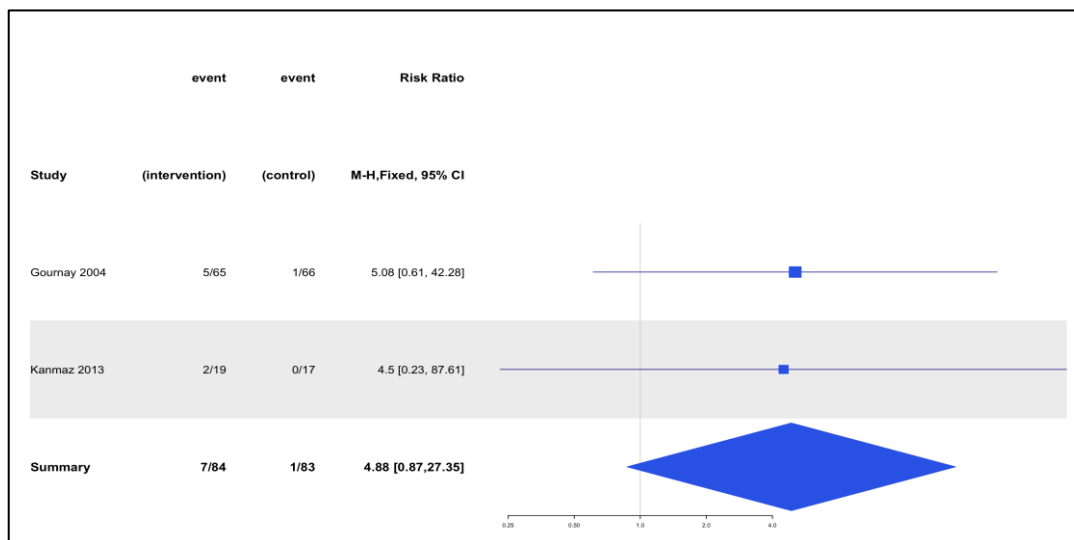
$I^2 = 0\%$

Test for overall effect:

$Z = 0.41$ ($P = 0.68$)



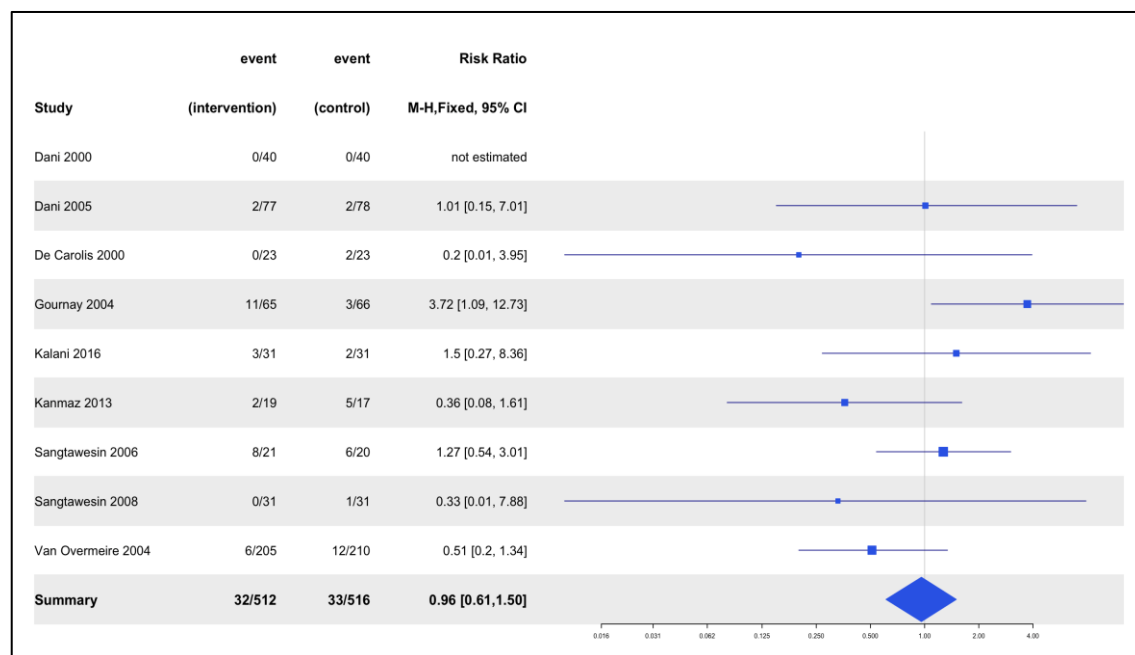
Perforation



Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.00$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.95$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 1.80$ ($P = 0.07$)

NEC



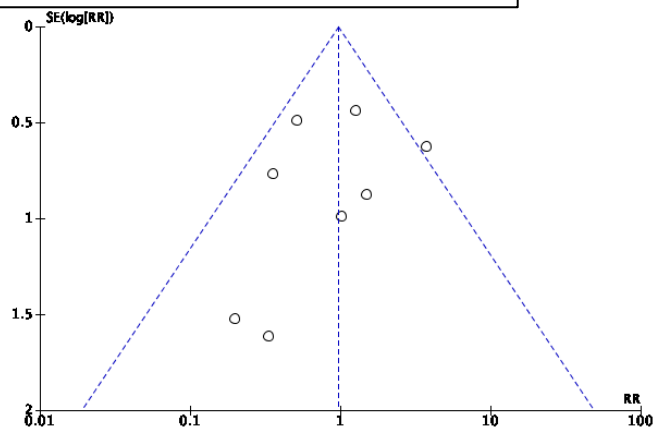
Heterogeneity:

$\text{Chi}^2 = 10.12, \text{df} = 7 \text{ (} P = 0.18 \text{)};$

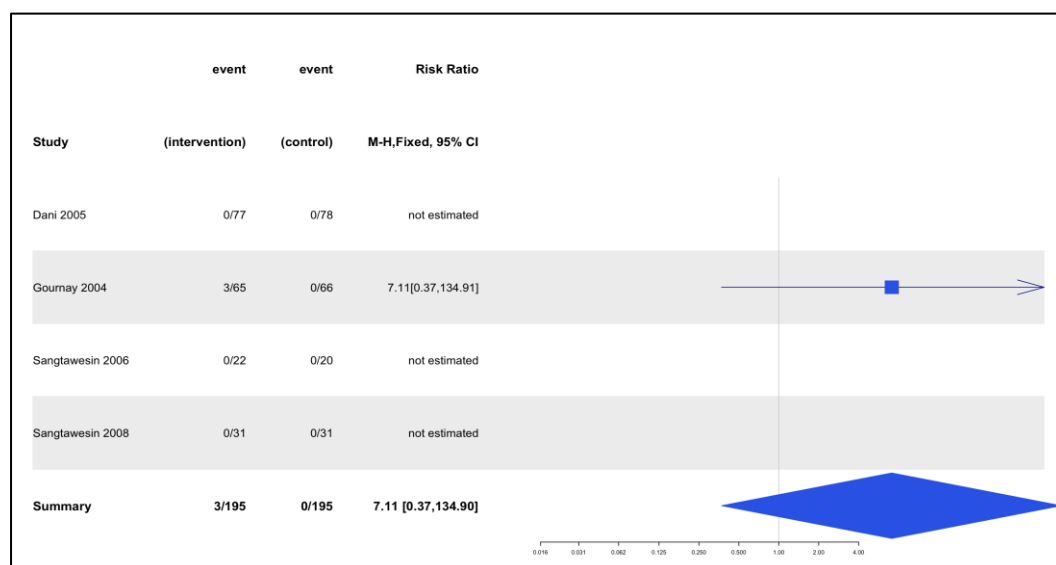
$I^2 = 31\%$

Test for overall effect:

$Z = 0.18 \text{ (} P = 0.86 \text{)}$



PH



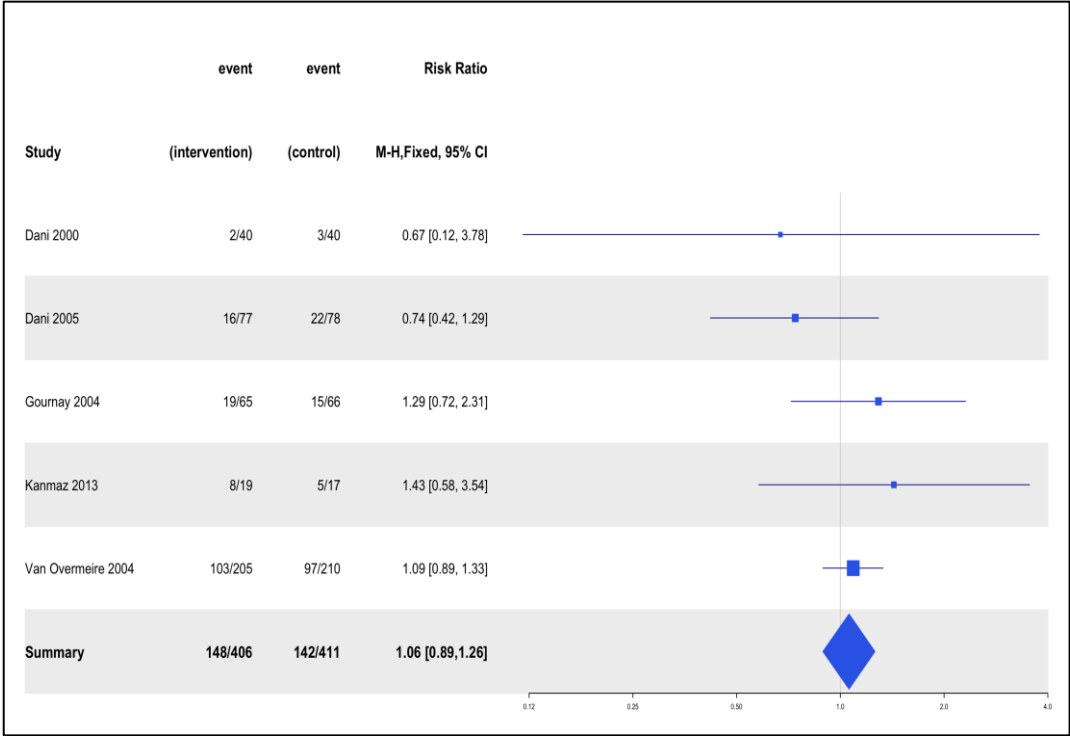
Heterogeneity:

Not available

Test for overall effect:

Z = 1.31 (P = 0.19)

CLD

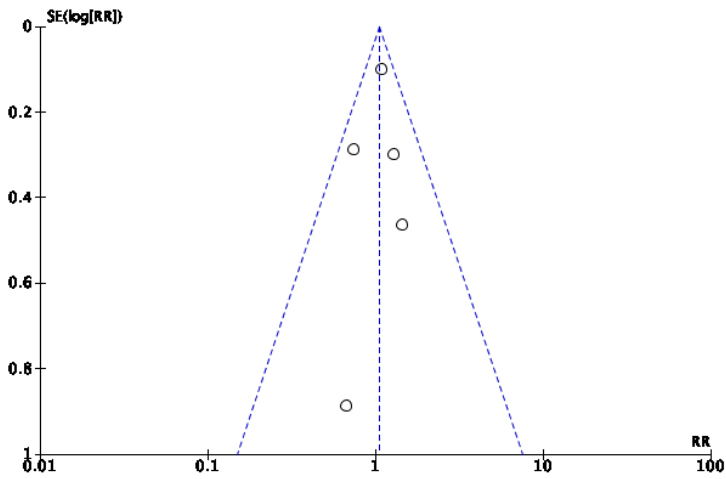


Heterogeneity:

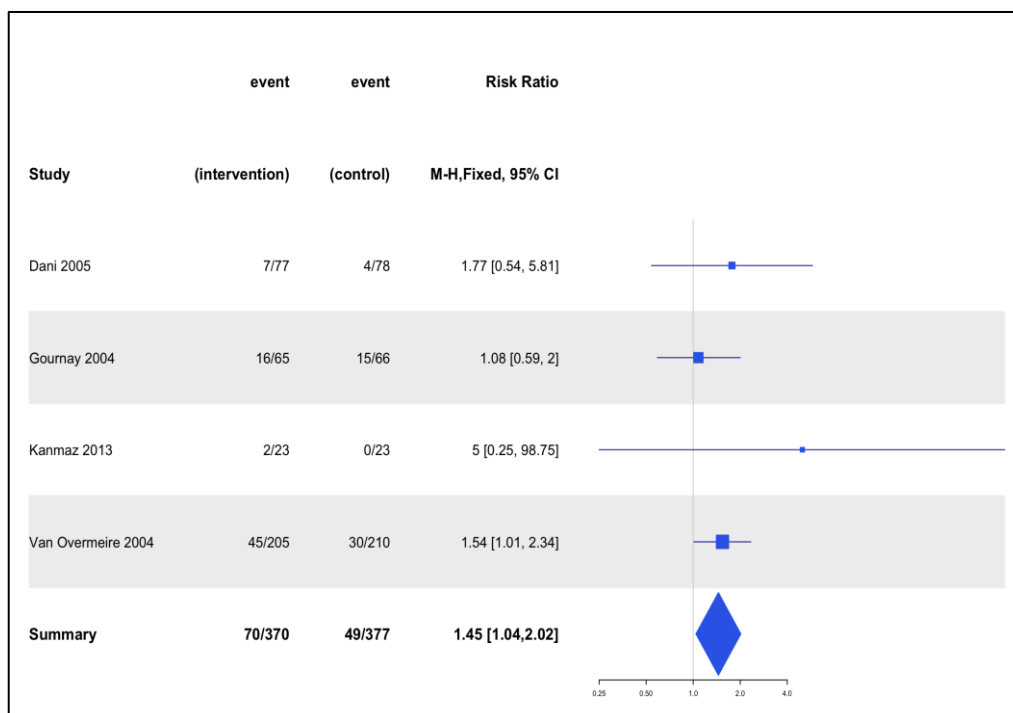
Chi²=2.80, I²=0%

Test for overall effect:

Z = 0.63 (P = 0.53)



Oliguria

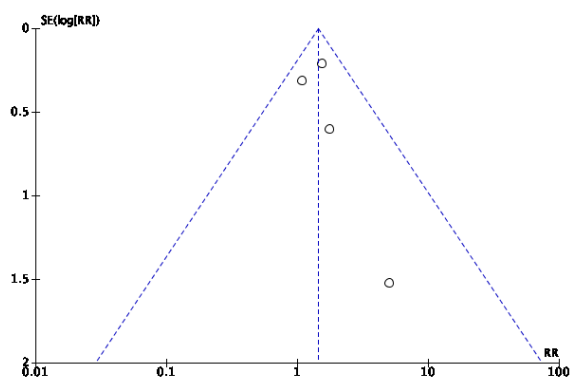


Heterogeneity:

$\text{Chi}^2=2.80$, $\text{df}=4$ ($P=0.59$); $I^2=0\%$

Test for overall effect:

$Z = 1.31$ ($P = 0.19$)



サブグループ解析については [Supplement 1:サブグループ解析](#) Supplement 1 を参照

Grade EP table

Prophylactic ibuprofen compared to placebo or no prophylaxis

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	イブプロフ エン予防投 与	プラセボ /無治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡

9	RCT	深刻 ^a	深刻で ない	深刻 でない	深刻 ^b	なし	73/519 (14.1%)	81/524 (15.5%)	RR 0.91 (0.69, 1.21)	-14 per 1,000 (- 48, +32)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------	-----------------	----	-------------------	-------------------	-------------------------	------------------------------	-----------	----

動脈管結紮術

7	RCT	深刻 ^a	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	なし	8/460 (1.7%)	20/465 (4.3%)	RR 0.46 (0.22, 0.96)	-23 per 1,000 (-34, -2)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------	-----------	----	-----------------	------------------	-------------------------	----------------------------	-----------	----

重症脳室内出血

7	RCT	深刻 ^a	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	なし	35/460 (7.6%)	53/465 (11.4%)	RR 0.67 (0.45, 1.00)	-38 per 1,000 (-63, 0)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------	-----------	----	------------------	-------------------	-------------------------	---------------------------	-----------	----

All IVH

6	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	なし	125/448 (27.9%)	132/453 (29.1%)	RR 0.96 (0.78, 1.17)	- 12 per 1,000 (-64, +50)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	----	--------------------	--------------------	-------------------------	------------------------------	-----------	----

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	イブプロフ エン予防投 与	プラセボ /無治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

消化管穿孔

2	RCT	深刻 ^c	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 ^b	なし	7/84 (8.3%)	1/83 (1.2%)	RR 4.88 (0.87, 27.3)	+47 per 1,000 (-2, +318)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------	------------------------	----	----------------	----------------	-------------------------	-----------------------------	--------------	----

壊死性腸炎

9	RCT	深刻 ^a	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	なし	32/512 (6.3%)	33/516 (6.4%)	RR 0.96 (0.61, 1.50)	-3 per 1,000 (-25, +32)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------	-----------	----	------------------	------------------	-------------------------	----------------------------	-----------	----

慢性肺疾患

5	RCT	深刻 ^c	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	なし	148/406 (36.5%)	142/411 (34.5%)	RR 1.06 (0.89, 1.26)	+21 per 1,000 (-38, +90)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------	-----------	----	--------------------	--------------------	-------------------------	-----------------------------	-----------	----

肺高血圧

4	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 ^b	なし	3/195 (1.5%)	0/195 (0.0%)	RR 7.11 (0.37, 135)	0 per 1,000 (0, 0)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-----------	-----------	-----------	------------------------	----	-----------------	-----------------	------------------------	-----------------------	-----------	----

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio. **IVH:** intraventricular hemorrhage

Explanations: a.採用文献のうち 3 研究がハイリスク. b. 95%信頼区間が広い. c. 採用された文献のうち半数以上がハイリスク.

今回の推奨（案）再掲

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。

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	Judgement						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし

	Judgement						
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

推奨へと至った考え方

- イブプロフェン予防投与の有益性**：イブプロフェン予防投与により動脈管結紮術および重症脳室内出血が減少することが示唆されたが、インドメタシン予防投与（CQ1-1）と比較すると、動脈管結紮術の絶対リスク差は IND 46/1000 (95%CI [26, 61]) vs IBU 23/1000 (95%CI [2-34])、重症脳室内出血 IND 46/1000 (95%CI [28-62]) vs IBU 38/1000 (95%CI [0-63]) と効果が低かった。
- イブプロフェン予防投与は、死亡、新生児慢性肺疾患、消化管穿孔、壊死性腸炎のリスクを減少させなかった。神経発達への影響については、神経学的発達障害をアウトカムとする研究がなく不明であった。
- イブプロフェン予防投与による不利益**：乏尿(N=4, n=747): RR 1.45 (95% CI [1.04, 2.02])、消化管出血(N=5, n=282):RR 2.05 (95% CI [1.19, 3.51])を増加させた。
- 急性肺高血圧について**：今回の SR では肺高血圧症に差はなかったが(N=4, n=390, RR 7.11(95%CI [0.37, 134.91])、対象となった RCT の 1 つ (Gournay 2002, Gournay 2004)において、異なる施設の 3 例がイブプロフェン投与後に一酸化窒素吸入療法を要する急性肺高血圧症を合併し研究が中止された。イブプロフェン投与後の急性肺高血圧症のリスクについて追加で調べたところ、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がこれまでに 23 例 (Bellini 2006, Amendolia 2012, Sehgal and Kumarshingri 2013, Bravo 2014, Malikiwi 2015, Kim 2016, Rodriguez-Castano 2016) 報告されており、17 例(74%)が一酸化窒素吸入療法を要し、5 例 (22%)が一酸化窒素吸入療法が無効などの理由で直後に死亡していた ([Supplement 3](#))。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く、この差は肺での NO の産生がインドメタシンでは抑制されないがイブプロフェンでは抑制されるからかもしれない (Kuniyoshi 2010) 。
- 動脈管自然閉鎖**：対照群の 58%は自然に動脈管が閉鎖していた。
- 米国小児科学会(Hamrick 2020)、カナダ小児科学会 (Mitra 2022. <https://cps.ca/documents/position/patent-ductus-arteriosus>) の声明文でもイブプロフェン予防投与は推奨されていない。

以上を踏まえて、先述の推奨とした。

Knowledge gap

- ・今回使用したコクランの systematic review (Ohlson 2020)では、今回含まれた RCT のフォローアップの報告で新たな知見が得られないかぎり、新たな RCT は開始しないことを推奨している。
- ・イブプロフェン投与に関連した急性肺高血圧症の頻度は不明である。

参考文献リスト:

- Amendolia 2012: Amendolia, B., M. Lynn, V. Bhat, S. B. Ritz and Z. H. Aghai. Severe pulmonary hypertension with therapeutic L-lysine ibuprofen in 2 preterm neonates. *Pediatrics*.2012; 129(5): e1360-1363. doi: 10.1542/peds.2011-0117. PMID: 22492771;
- Bellini 2006: Bellini, C., F. Campone and G. Serra. Pulmonary hypertension following L-lysine ibuprofen therapy in a preterm infant with patent ductus arteriosus. *Cmaj*.2006; 174(13): 1843-1844. doi: 10.1503/cmaj.051446. PMID: 16785458; PMC1475921.
- Bravo 2014: Bravo, M. C., M. Cordeiro, L. Deiros and J. Pérez-Rodríguez. Lethal pulmonary hypertension associated with ibuprofen treatment in a very low birth weight infant. *J Paediatr Child Health*.2014; 50(1): 85-86. doi: 10.1111/jpc.12445. PMID: 24397458;
- Dani 2005: Dani, C., G. Bertini, M. Pezzati, C. Poggi, P. Guerrini, C. Martano and F. F. Rubaltelli. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study. *Pediatrics*.2005; 115(6): 1529-1535. doi: 10.1542/peds.2004-1178. PMID: 15930213;
- Dani 2000: Dani, C., G. Bertini, M. F. Reali, P. Murru, C. Fabris, V. Vangi and F. F. Rubaltelli. Prophylaxis of patent ductus arteriosus with ibuprofen in preterm infants. *Acta Paediatr*.2000; 89(11): 1369-1374. doi: 10.1080/080352500300002598. PMID: 11106052;
- De Carolis 2000: De Carolis, M. P., C. Romagnoli, V. Polimeni, F. Piersigilli, E. Zecca, P. Papacci, A. B. Delogu and G. Tortorolo. Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr*.2000; 159(5): 364-368. doi: 10.1007/s004310051288. PMID: 10834523;
- Gournay 2004: Gournay, V., J. C. Roze, A. Kuster, P. Daoud, G. Cambonie, J. M. Hascoet, C. Chamboux, T. Blanc, C. Fichtner, C. Savagner, J. B. Gouyon, V. Flurin and G. Thiriez. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*.2004; 364(9449): 1939-1944. doi: 10.1016/s0140-6736(04)17476-x. PMID: 15567009;
- Gournay 2002: Gournay, V., C. Savagner, G. Thiriez, A. Kuster and J. C. Rozé. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet*.2002; 359(9316): 1486-1488. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08424-6. PMID: 11988250;
- Hamrick 2020: Hamrick, S. E. G., H. Sallmon, A. T. Rose, D. Porras, E. L. Shelton, J. Reese and G. Hansmann. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*.2020; 146(5). doi: 10.1542/peds.2020-1209. PMID: 33093140; PMC7605084.

- Kalaini 2016: Kalani, M., M. Shariat, N. Khalesi, Z. Farahani and S. Ahmadi. A Comparison of Early Ibuprofen and Indomethacin Administration to Prevent Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *Acta Med Iran*.2016; 54(12): 788-792. doi. PMID: 28120591;
- Kanmaz 2013: Kanmaz, G., O. Erdeve, F. E. Canpolat, S. S. Oğuz, N. Uras, N. Altug, B. Greijdanus and U. Dilmen. Serum ibuprofen levels of extremely preterm infants treated prophylactically with oral ibuprofen to prevent patent ductus arteriosus. *Eur J Clin Pharmacol*.2013; 69(5): 1075-1081. doi: 10.1007/s00228-012-1438-8. PMID: 23128963;
- Kim 2016: Kim, S. Y., S. H. Shin, H. S. Kim, Y. H. Jung, E. K. Kim and J. H. Choi. Pulmonary Arterial Hypertension after Ibuprofen Treatment for Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*.2016; 179: 49-53.e41. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.103. PMID: 27692860;
- Kuniyoshi 2010: Kuniyoshi, K. M., R. S. Brock, B. H. Gebrekristos, M. Abad-Santos, D. Hoang, H. D. Modanlou, B. C. Willis and K. D. Beharry. Effects of combined hyperoxia and cyclooxygenase inhibition in neonatal rat lungs. *Am J Transl Res*.2010; 2(3): 332-344. doi. PMID: 20589171; PMC2892407.
- Malikiwi 2015: Malikiwi, A., C. Roufaeil, K. Tan and A. Sehgal. Indomethacin vs ibuprofen: comparison of efficacy in the setting of conservative therapeutic approach. *Eur J Pediatr*.2015; 174(5): 615-620. doi: 10.1007/s00431-014-2441-0. PMID: 25344763;
- Rodriguez-Castano 2016: Rodriguez-Castano, M. J., E. Aleo and L. Arruza. Oral Sildenafil for Severe Pulmonary Hypertension Developing after Ibuprofen Use in a Neonate. *Indian Pediatr*.2016; 53(4): 349-350. doi: 10.1007/s13312-016-0852-x. PMID: 27156554;
- Sangtawesin 2008: Sangtawesin, C., V. Sangtawesin, W. Lertsutthiwong, W. Kanjanapattanakul, M. Khorana and J. K. Ayudhaya. Prophylaxis of symptomatic patent ductus arteriosus with oral ibuprofen in very low birth weight infants. *J Med Assoc Thai*.2008; 91 Suppl 3: S28-34. doi. PMID: 19255990;
- Sangtawesin 2006: Sangtawesin, V., C. Sangtawesin, C. Raksasinborisut, K. Sathirakul, W. Kanjanapattanakul, M. Khorana and S. Horpaopan. Oral ibuprofen prophylaxis for symptomatic patent ductus arteriosus of prematurity. *J Med Assoc Thai*.2006; 89(3): 314-321. doi. PMID: 16696414;
- Sehgal 2013: Sehgal, A. and P. S. Kumarshingri. Pulmonary hypertension in an infant treated with ibuprofen. *Indian J Pediatr*.2013; 80(8): 697-699. doi: 10.1007/s12098-012-0829-2. PMID: 22843343;

- Van Overmeire 2004: Van Overmeire, B., K. Allegaert, A. Casaer, C. Debauche, W. Decaluwé, A. Jespers, J. Weyler, I. Harrewijn and J. P. Langhendries. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*.2004; 364(9449): 1945-1949. doi: 10.1016/s0140-6736(04)17477-1. PMID: 15567010;
- J-Prep 2010: 未熟児動脈管開存症診療ガイドライン作成プロジェクトチーム(J-PreP. 根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドライン. *日本未熟児新生児学会雑誌*.2010; 22(2): 77-89. doi. PMID;

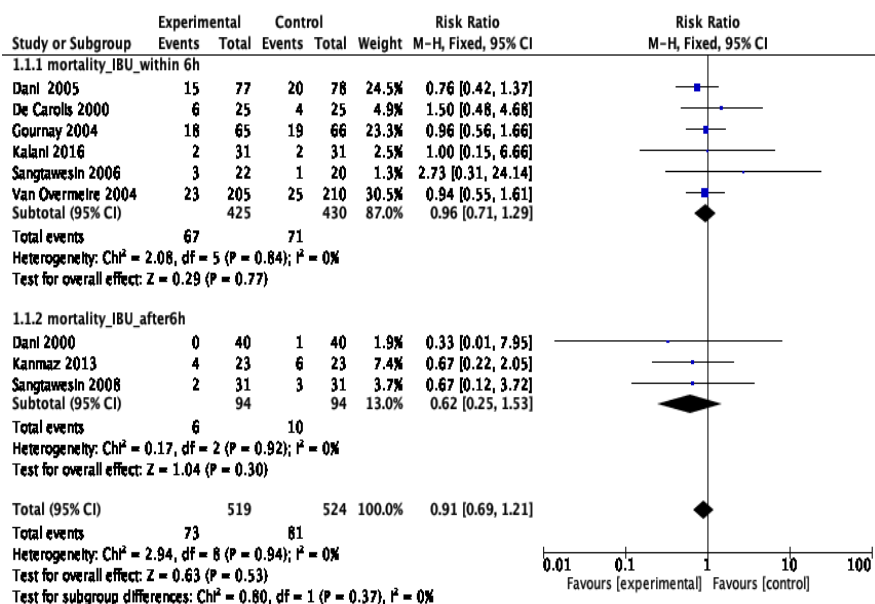
Supplement (補足資料)

Supplement 1:サブグループ解析

S1-1 イブプロフェン開始 生後 6 時間以内 vs.生後 6 時間以後

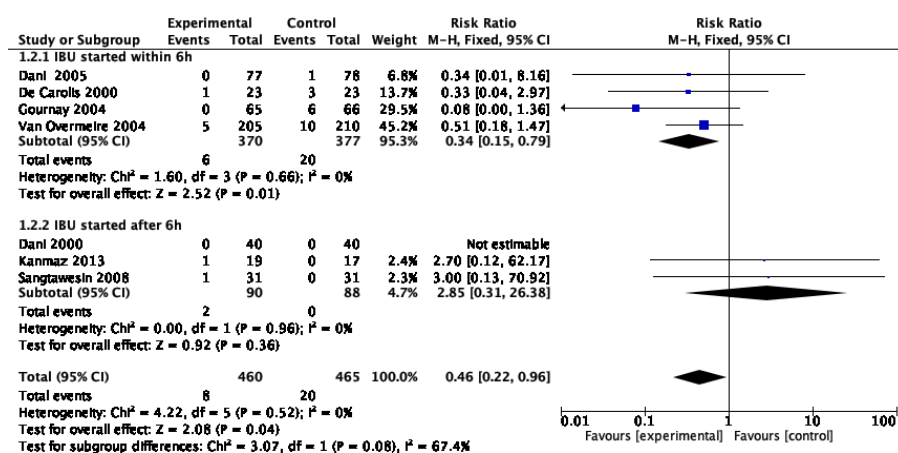
死亡

両サブグループ間に差なし



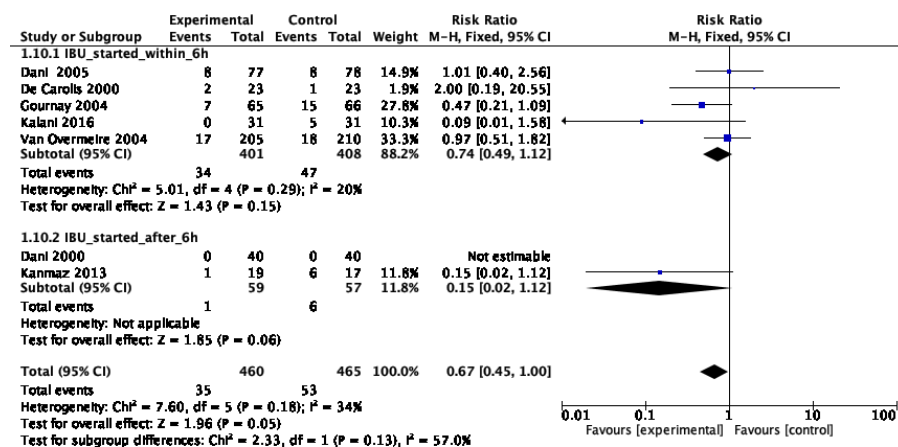
動脈管結紮術

6 時間以内で効果が示されたが、6 時間以降では示されなかった。サブグループ間に異質性がある。



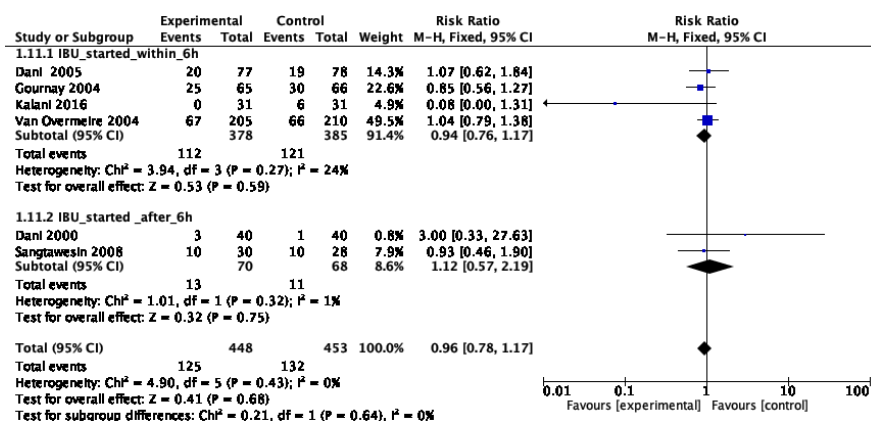
重症脳室内出血

統計的には両サブグループ間に異質性があるという結果だが、6 時間以降の研究数が少なく判断は難しい。



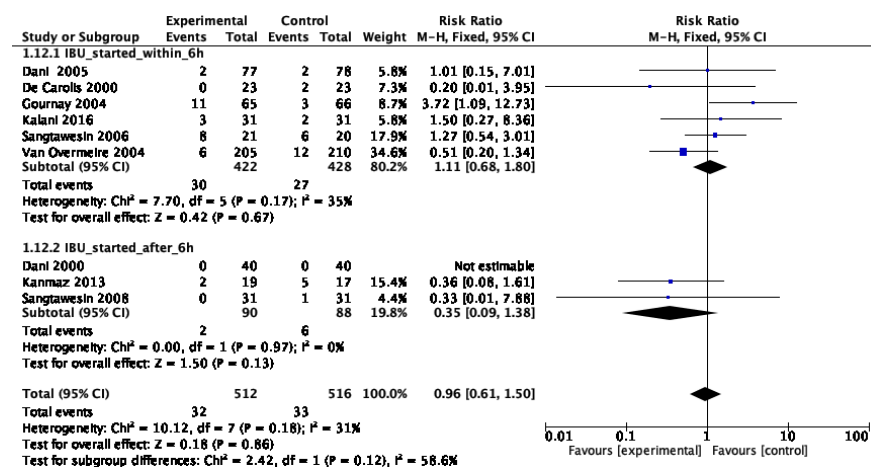
All IVH

両サブグループ間に差なし



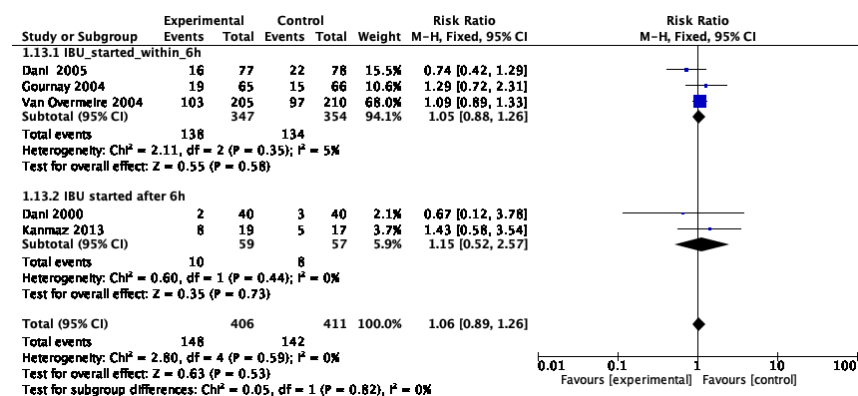
壊死性腸炎

サブグループ間に異質性がある。6 時間以降の研究数が少なく解釈は難しい。



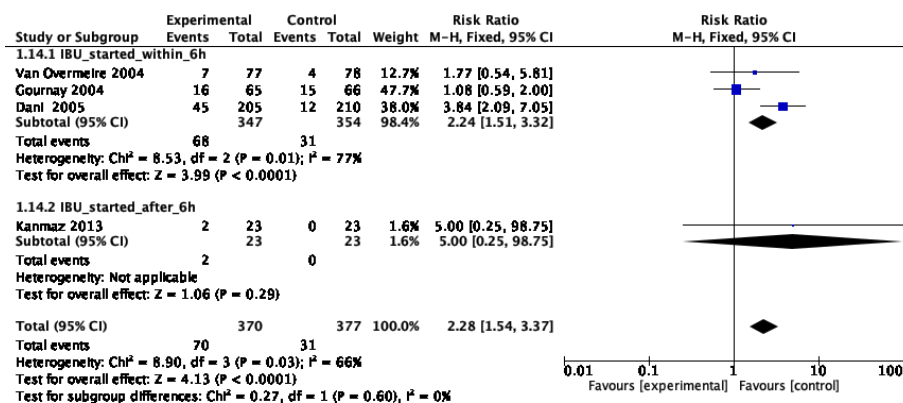
新生児慢性肺疾患

両サブグループ間に差なし



乏尿

両サブグループ間に差なし

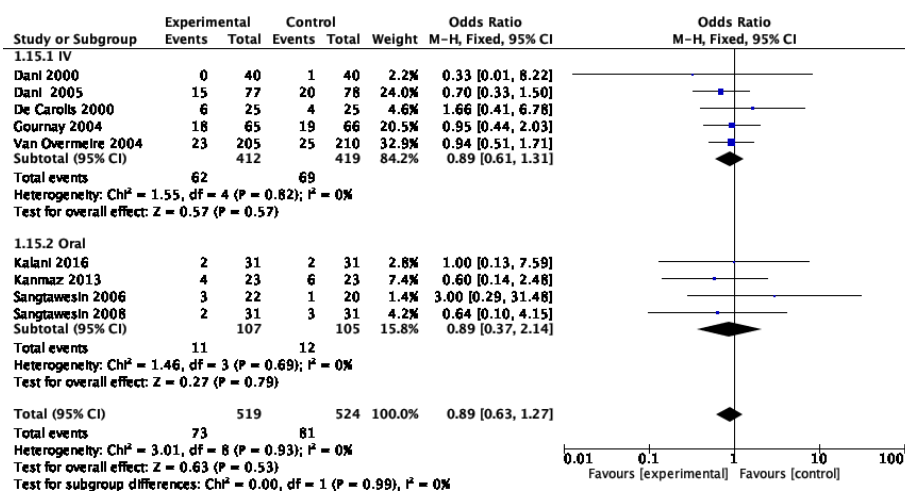


S1-2. イブプロフェン: 静注 vs 経

口

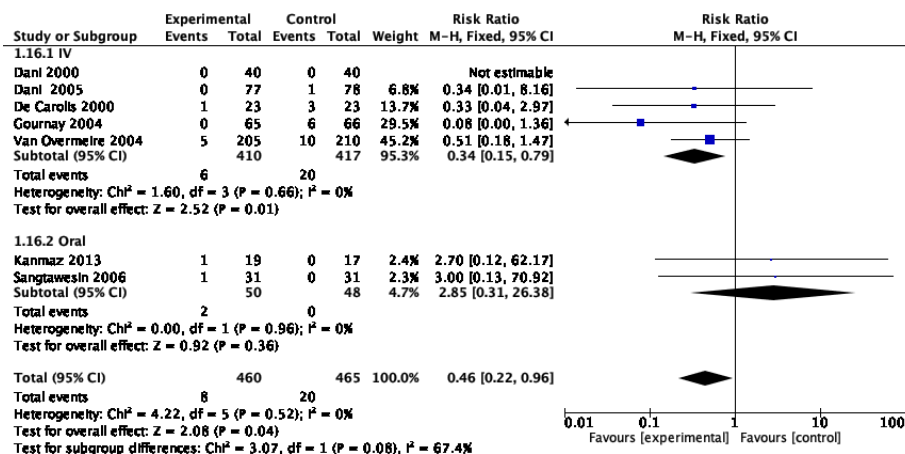
死亡

両サブグループ間に差なし



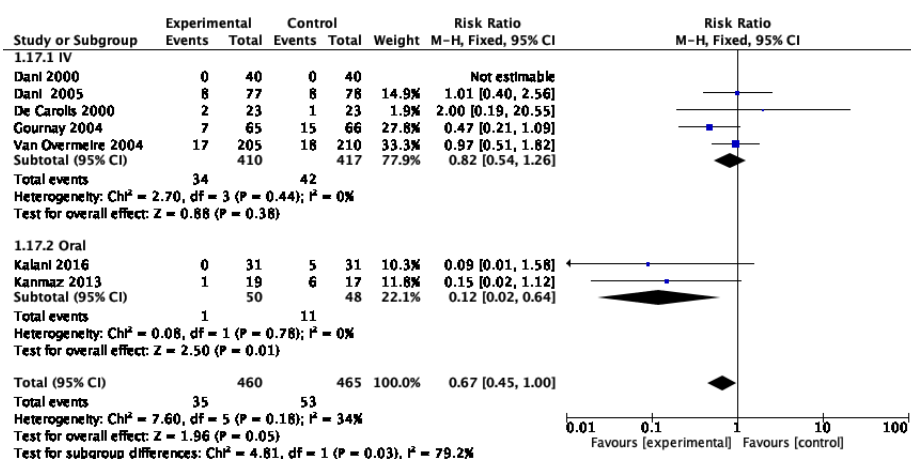
動脈管結紮術

両サブグループ間に異質性を認める。静注の方が動脈管結紮術のリスク低減効果が見られる。



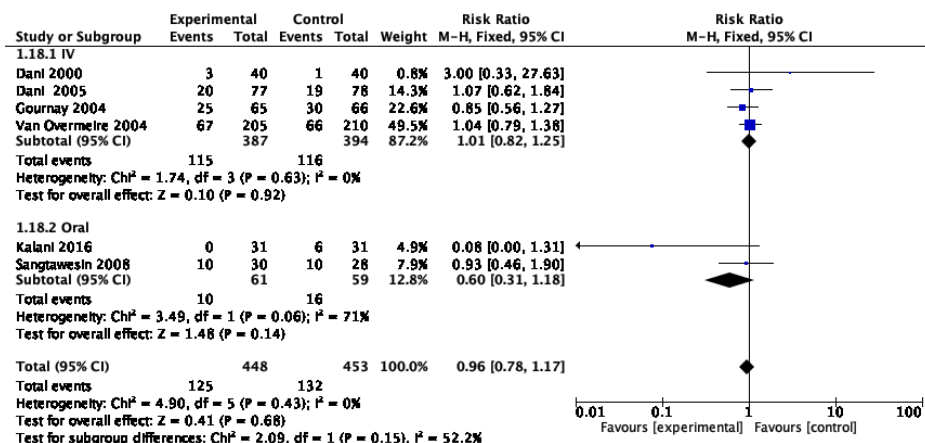
重症脳室内出血

両サブグループ間に異質性を認める。経口の方が重症脳室内出血のリスク低減効果があるのかもしれないが、研究数が少なく解釈は難しい。



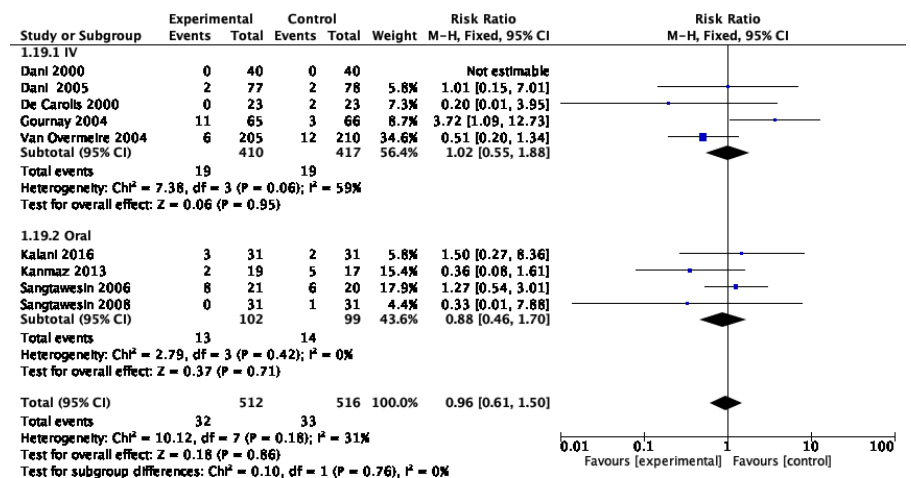
All IVH

両サブグループ間に異質性を認める。経口の方が効果があるのかもしれないが、研究数が少なく解釈は難しい。



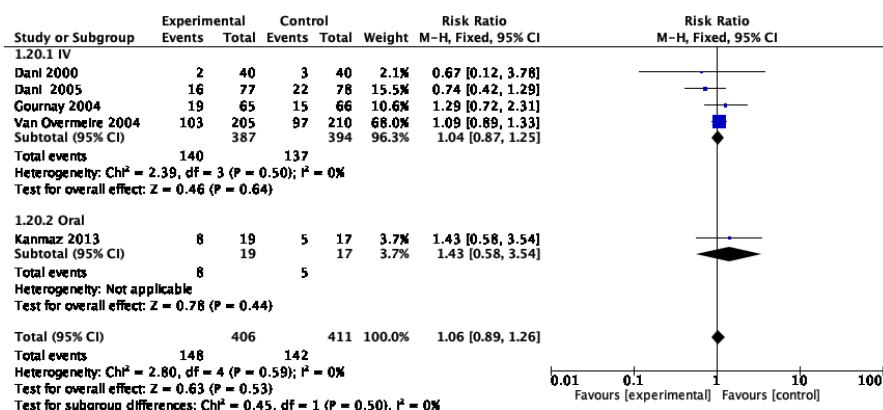
壊死性腸炎

両サブグループ間に差なし



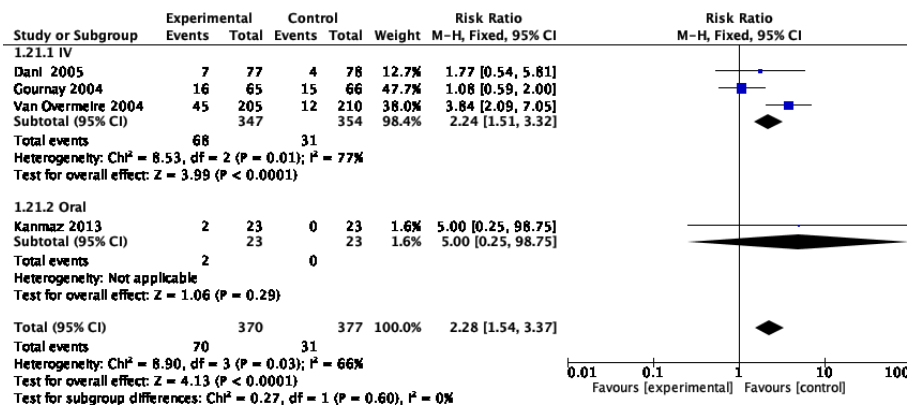
新生児慢性肺疾患

両サブグループ間に差なし



乏尿

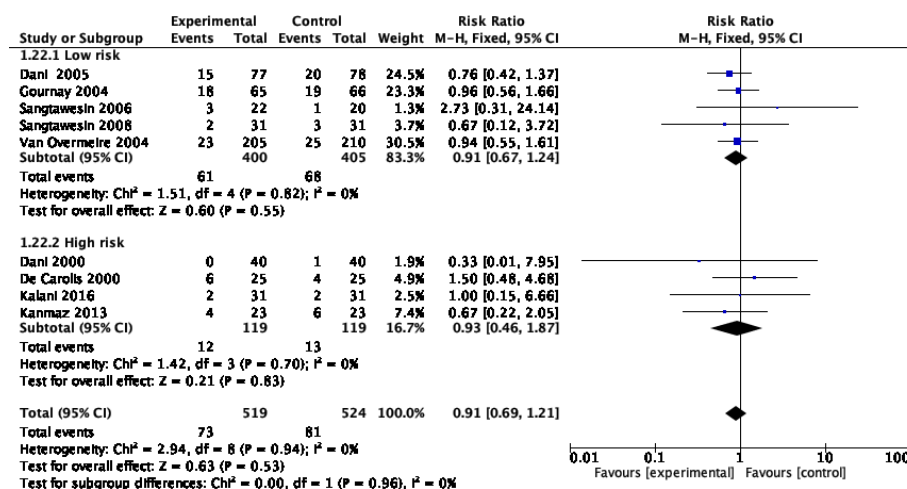
両サブグループ間に差なし



S1-3. リスクオブバイアスでのサブグループ解析

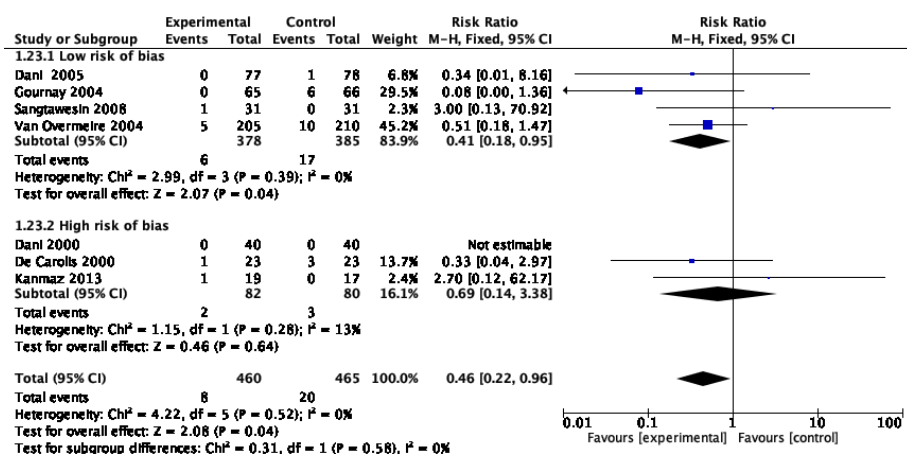
死亡

両サブグループ間に差なし



動脈管結紮術

両サブグループ間に差なし



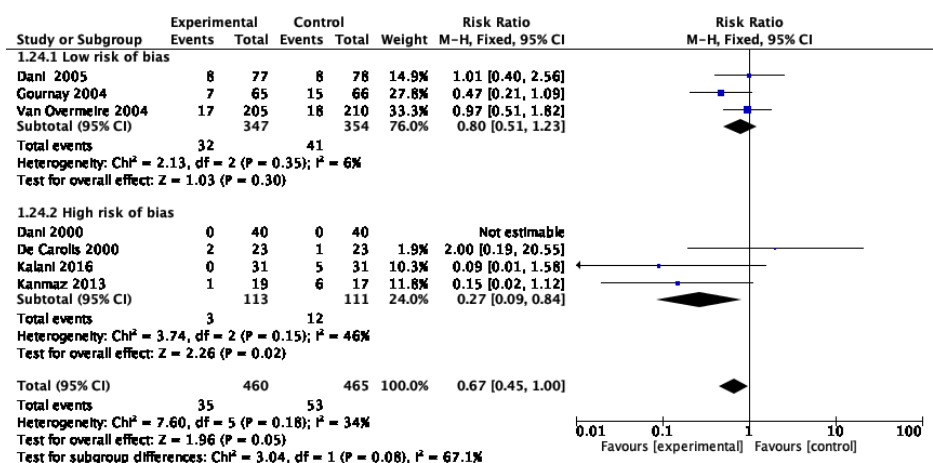
重症脳室内出血

両サブグループ間に異質性を認める。

ハイリスクの研究で重症脳室内出血の

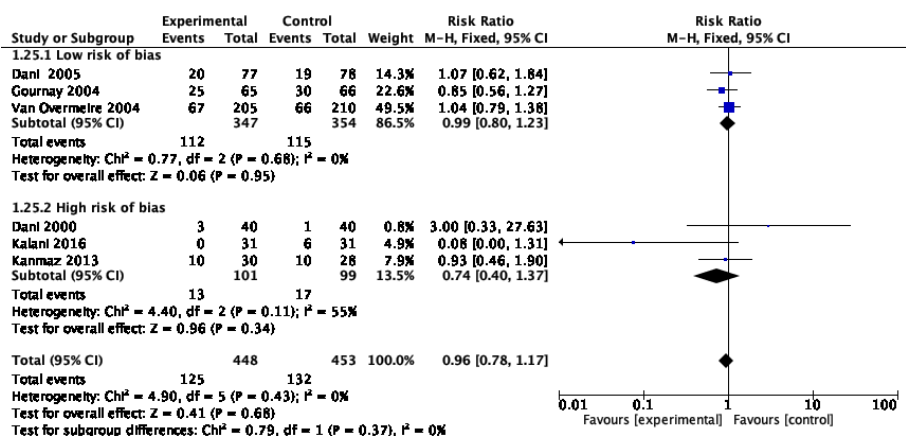
効果が出ていて、ローリスクの研究で

は効果は見られていない。



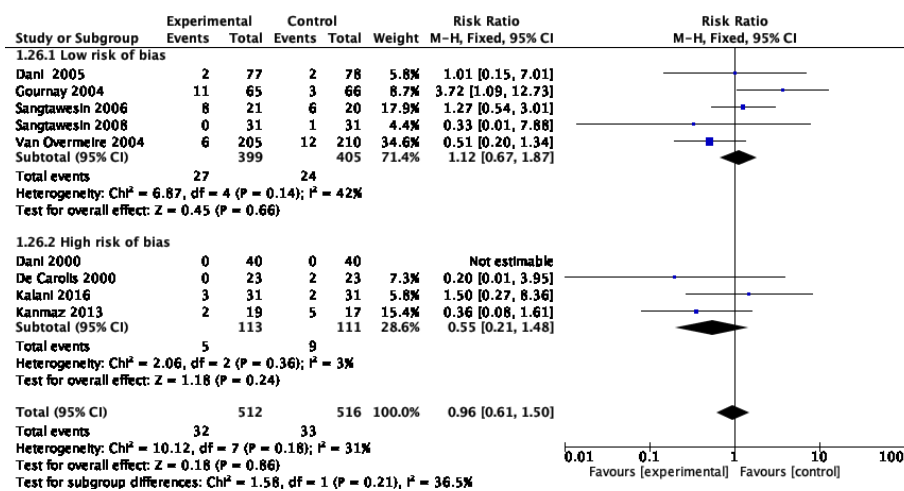
All IVH

両サブグループ間に差なし



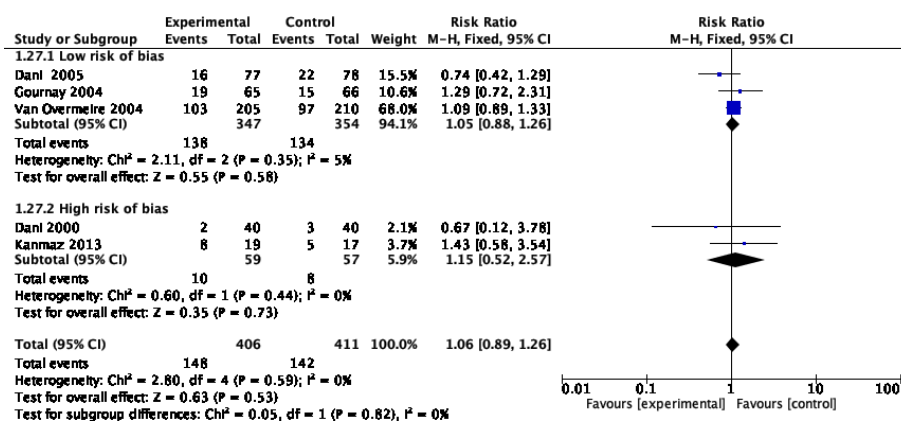
壊死性腸炎

両サブグループ間に差なし



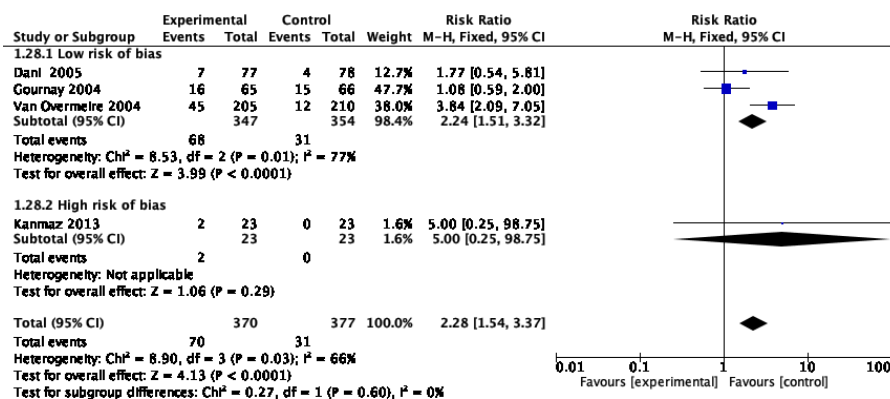
新生児慢性肺疾患

両サブグループ間に差なし



乏尿

両サブグループ間に差なし

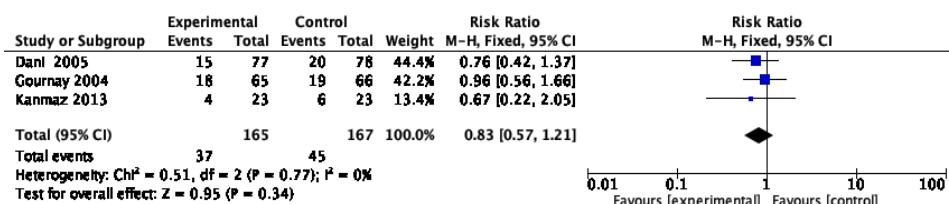


S1-3 二次分析 在胎 28 週未満

死亡

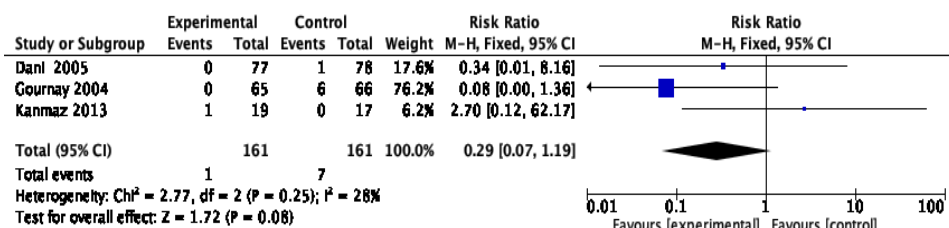
動脈管結紮術

在胎 28 週未満に有効性見られる。

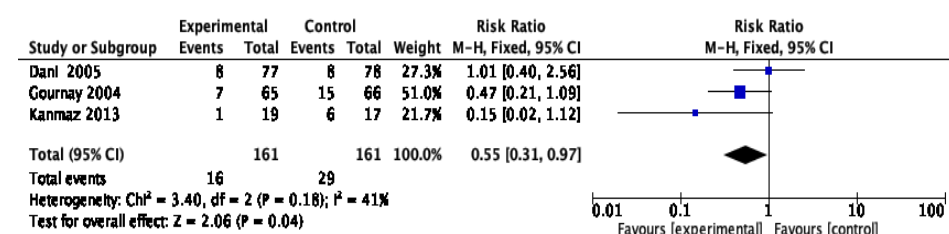


重症脳室内出血

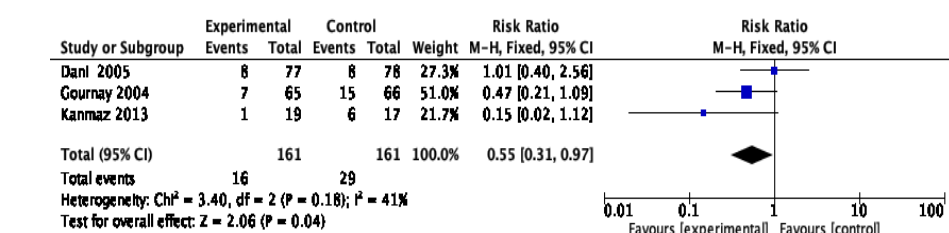
在胎 28 週未満に有効性見られる。



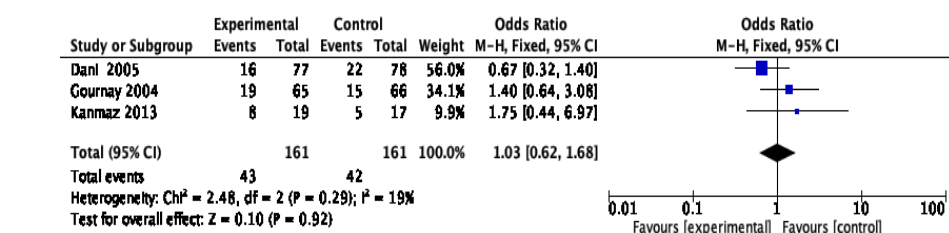
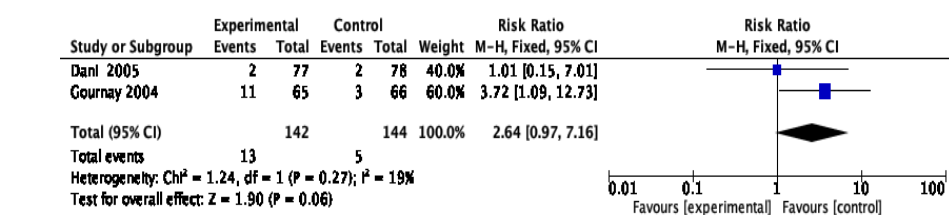
all IVH



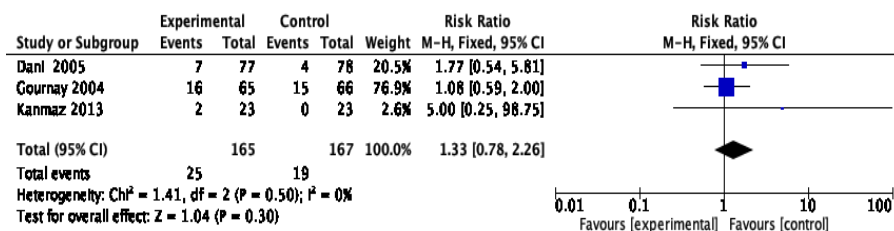
壊死性腸炎



新生児慢性肺疾患



乏尿



Supplement 2: Evidence to decision table

問題 この問題は優先事項ですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	動脈管開存症は肺出血や脳室内出血、消化管穿孔や壊死性腸炎のリスクとなる重要な合併症である。一方で動脈管は無治療でも閉鎖する場合もあり、イブプロフェンには腎機能障害や腸管穿孔などの副作用もあるため、予防投与するかどうかは重要な課題である。	
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	インドメタシン予防投与と比較すると、動脈管結紮術の絶対リスク差は IND 46/1000 (95%CI [26, 61]) vs IBU 23/1000 (95%CI [2-34])、重症脳室内出血 IND 46/1000 (95%CI [28-62]) vs IBU 38/1000 (95%CI [0-63]) と効果が少なかった。死亡への効果は示されなかった。	神経発達障害、肺出血をアウトカムとする研究は含まれなかった。
望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	乏尿(N=4, n=747): RR 1.45 (95% CI [1.04, 2.02])、消化管出血(N=5, n=282):RR 2.05 (95% CI [1.19, 3.51])を増やした。	
--	---	--

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	全体的なエビデンスの確実性は中等度だが、消化管穿孔をアウトカムとする研究が2つしかなくエビデンスの確実性が非常に低かったため。	

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性がありますか？

Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	今回の SR では肺高血圧にイブプロフェン予防投与群とコントロール群で差はなかった。しかし、1つのRCTでは3例がイブプロフェン投与後に一酸化窒素吸入療法を要する急性肺高血圧を合併し研究が中止された。肺高血圧のリスクの重要性については意見が分かれるところである。	

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<input type="radio"/> 比較対照が優位 <input checked="" type="radio"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="radio"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="radio"/> おそらく介入が優位 <input type="radio"/> 介入が優位 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	インドメタシン予防投与に比較すると、重症脳室内出血、動脈管結紮術のリスク低減の効果が少ない。 急性肺高血圧によって RCT が中止され、他の報告を調べると急性肺高血圧から死亡に至っている報告も見られる。動脈管が半数以上で自然閉鎖していることもふまえて、比較対象がおそらく優位であると判断した。	
必要資源量 資源要件（コスト）はどの程度大きいですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 大きなコスト <input type="radio"/> 中等度のコスト <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどのコストや節減 <input type="radio"/> 中等度の節減 <input type="radio"/> 大きな節減 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	保険診療の範囲内の治療であり、薬価も高価ではない。	
必要資源量に関するエビデンスの確実性 必要資源量（コスト）に関するエビデンスの確実性はなんですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input checked="" type="radio"/> 採用研究なし		
費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照を支持しますか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input checked="" type="radio"/> 採用研究なし		
公平性 医療上の不公平さへの影響は何ですか？		

Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 減る <input checked="" type="radio"/> おそらく減る <input type="radio"/> おそらく影響無し <input type="radio"/> おそらく増える <input type="radio"/> 増える <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	重症脳室内出血、動脈管結紮術の頻度が高い施設や在胎週数が低い児などリスクの高い児には有用である可能性がある。一方今回の SR でも対照群の半数以上は動脈管が自然閉鎖しており、イブプロフェン予防投与は不要である。	
容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない		
実行可能性 その介入は実行可能ですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	日本でイブプロフェン予防投与は一般には行われていない。米国やカナダでの声明文でもイブプロフェン予防投与をしないことを奨められている。イブプロフェン予防投与後に、急性肺高血圧により死亡した例も報告されていることもあり、イブプロフェン予防投与を行うことは難しいと判断した。	

Supplement 3: IBU 投与後の急性肺高血圧症

	著者, 年	国	在胎週数	出生体重	IBU 開始	IBU 投与対象	IBU 投与方法	低酸素血症	低血圧	一酸化窒素 吸入療法	肺高血圧症 に対する投薬	予後
1	Gournay 2002	フランス	26 週	1000g	<6 h	予防投与	L-lysine IBU DIV	(+)	NA	Day 0 to NA	(-)	生存
2	Gournay 2002	フランス	27 週	980g	<6 h	予防投与	L-lysine IBU DIV	(+)	NA	Day 0 to NA	(-)	生存
3	Gournay 2002	フランス	25 週	700g	<6 h	予防投与	L-lysine IBU DIV	(+)	NA	Day 0 to NA	(-)	生存
4	Kim 2016	韓国	25 ⁶ 週	370g	Day 1	症候性 動脈管開存症	2 patients with oral IBU 7 patients with THAM IBU DIV 1patient with IBU L-lysine DIV	NA	NA	(-)	(-)	生存
5	Kim 2016	韓国	25 ³ 週	950g	Day 6	症候性 動脈管開存症		(+)	NA	Day 9 to 26	(-)	生存
6	Kim 2016	韓国	24 ⁵ 週	710g	Day 1	症候性 動脈管開存症		(+)	NA	Day 2 to 8	(-)	生存
7	Kim 2016	韓国	23 ³ 週	570g	Day 2	症候性 動脈管開存症		(+)	NA	Day 8 to 20	(-)	生存
8	Kim 2016	韓国	25 ¹ 週	400g	Day 2	症候性 動脈管開存症		(+)	NA	Day7 to death	Prostacyclin 阻害剤	Day 22 死亡
9	Kim 2016	韓国	28 ³ 週	390g	Day 7	症候性 動脈管開存症		(+)	NA	Day 8 to 15	(-)	生存
10	Kim 2016	韓国	26 ⁵ 週	670g	Day 3	症候性 動脈管開存症		(+)	NA	Day 4 to 7	(-)	生存
11	Kim 2016	韓国	26 ⁵ 週	490g	Day 3	症候性 動脈管開存症		(+)	NA	Day 8 to 17	(-)	生存

12	Kim 2016	韓国	28 ⁴ 週	540g	Day 3	症候性 動脈管開存症		(+)	(+)	Day 4 to death	(-)	Day 4 死亡
13	Kim 2016	韓国	25 ¹ 週	590g	Day 12	症候性 動脈管開存症		NA	NA	(-)	(-)	生存
14	Malikiwi 2015	s	NA	NA	NA	HS-PDA	L-lysine IBU DIV	(+)	NA	1/4 iNO required	1/4 sildenafil required	生存
15	Malikiwi 2015	オースト ラリア	NA	NA	NA	HS-PDA	L-lysine IBU DIV	(+)	NA			生存
16	Malikiwi 2015	オースト ラリア	NA	NA	NA	HS-PDA	L-lysine IBU DIV	(+)	NA			生存
17	Malikiwi 2015	オースト ラリア	NA	NA	NA	HS-PDA	L-lysine IBU DIV	(+)	NA			生存
18	Rodrguz Castano, 2016	スペイン	26	750g	Day 29	HS-PDA	L-lysine IBU DIV	(+)	(+)	Day 31 to 41	sildenafil day 35	6 ヶ月死亡 (BPD)
19	Bravo 2013	スペイン	25 ¹ 週	640g	Day 3	HS-PDA	L-lysine IBU DIV	(+)	(+)	Day4 to death	(-)	Day 5 死亡
20	Sehgal, 2012	オースト ラリア	26 ²	914g	Day 18	HS-PDA	L-lysine IBU DIV	NA	NA	(-)	(-)	生存
21	Amendolia, 2012	米国	24 ⁴	690g	Day 4	HS-PDA	L-lysine IBU DIV	(+)	(+)	Day 6 to death	sildenafil from day 13 to death	Day 14 死亡

22	Amendolia, 2012	米国	26 ³	466g	Day 5	HS-PDA	L-lysine IBU DIV	(+)	(+)	Day 7 to death	prostaglandin at day 8 to death	Day11 死亡
23	Bellini 2006	イタリア	32	1600g	Day 3	HS-PDA	L-lysine IBU DIV	(+)	(+)	Day 4 to death	(-)	Day 5 死亡

HS-PDA: hemodynamically significant patent ductus arteriosus, IBU: ibuprofen, DIV: intravenous drip infusion, NA: not available, BPD: bronchopulmonary dysplasia

CQ 2 CoSTR: 早産児の hsPDA に対する初期治療

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 2 CoSTR: 早産児の hsPDA に対する初期治療	1
Contents	1
CoSTR Title:	2
CoSTR Authors and affiliations:	2
Version & Date:	2
CoSTR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反)	2
Clinical Question (CQ)	2
PICOT	3
既存の推奨:	4
今回の推奨	4
Evidence Update CoSTR Summary	4
既存の SR に関して	6
今回の Update 追加論文に関して	8
既存の Systematic review の結果と追加論文の結果の統合	20
GRADE EP table	35
今回の推奨の再掲	40
エビデンスから推奨へ	40
Knowledge Gap	45
参考文献リスト:	46

CoSTR Title:

日本語: 早産児の hsPDA に対する初期治療

CoSTR Authors and affiliations:

島貴史*	福岡市立こども病院 新生児科
土持皓平	福岡市立こども病院 新生児科
斎藤朋子	神奈川県立こども医療センター 新生児科
伊藤智夫	秋田赤十字病院 新生児科
北村創矢	国立病院機構 三重中央医療センター 新生児科
豊島勝昭	神奈川県立こども医療センター 新生児科
諫山哲哉	国立成育医療研究センター 新生児科

*Corresponding author (責任著者)

Version & Date:

Version 1.0, 2024 年 11 月 15 日更新

CoSTR citation:

日本語: 島貴史*, 土持皓平, 斎藤朋子, 伊藤智夫, 北村創矢

早産児の動脈管開存症に対する初期治療. 早産児の動脈管開存症の治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ02. 2024 年 11 月.

英語: Takashi Shima, Kohei Tsuchimochi, Tomoko Saito, Tomoo Ito, Souya Kitamura, Katsuaki Toyoshima, Tetsuya Isayama

Initial treatment for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Patent Ductus Arteriosus of Preterm Infants. (CQ02) Nov 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反)

開示すべき COI なし。

Clinical Question (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？

PICOT

Population:

生後早期 (7 日以内)に, hsPDA と診断された在胎 37 週未満の早産児

Intervention:

I1 シクロオキシゲナーゼ (Cyclooxygenase: COX) 阻害薬: インドメタシン・イブプロフェン

I2 アセトアミノフェン

Comparators:

待機的管理またはプラセボ

Outcomes:

NICU からの死亡退院, 重症脳室内出血 (severe intraventricular hemorrhage: IVH), 壊死性腸炎 (necrotizing enterocolitis: NEC), 新生児慢性肺疾患 (chronic lung disease: CLD), 脳室白質軟化症 (periventricular leukomalacia: PVL), 肺出血, 動脈管結紮術 (PDA ligation)

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

ランダム化比較試験 (randomized controlled trials: RCT)とする。

Definitions, other notes for PICOT:

hsPDA (hemodynamically significant patent ductus arteriosus): JEBNeo PDA の定義に従う。

Mitra 2020(1) での hsPDA の臨床症状による定義は, 心雑音に加えて, 心尖拍動, 頻脈, 反跳脈, 脈圧拡大, 呼吸状態の悪化, 低血圧, 心不全のいずれか 1 つ以上の症状を呈するもの。心エコーによる定義は, 中程度から太い動脈管径 (動脈管径が 1.5 mm を超えるもの, 収縮期シャント血流の最大流速 > 2 m/秒など, unrestrictive pulsatile flow の有無は問わない)とし, 肺血流過多 (LA/Ao >1.5 など)や体血流減少 (下行大動脈の拡張期血流の途絶・逆流など)の有無は問わないとした。また, 上記の心エコー検査所見の 1 つ以上を組み込んだスコアリングシステムを使用した。

CLD: JEBNeo CLD の定義に従う, 修正週数 36 週においても酸素投与や持続陽圧換気・人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。元の systematic review (SR) (Mitra 2020a) の CLD の定義は修正 36 週時点での酸素投与を要するもの。研究により CLD 及び Bronchopulmonary dysplasia (BPD)の定義にばらつきがあるが, 今回の検討では CLD と BPD は同義とし, CLD 表記で統一した。

IVH; Papille's classification grades III or IV (Papille 1978)

NEC; Bell's criteria $\geq 2a$ (Bell 1978)

PVL; any grade (de Vries 1992)

既存の推奨:

根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドライン 2010 年 2 月発行 (豊島 2010)

日本未熟児新生児学会・標準化検討委員会 J-PreP ガイドライン作成チーム

CQ5

症候性未熟児動脈管開存症において、手術、シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与、経過観察（シクロオキシゲナーゼ阻害薬以外の内科的治療）のなかで最も効果的な治療法は何か

症候性未熟児動脈管開存症に対する初期治療として、シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与は経過観察（シクロオキシゲナーゼ阻害薬以外の内科的治療）よりも奨められる。症候性未熟児動脈管開存症の初期治療として一律に手術を行うことは奨められない。

今回の推奨

- ・ 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)

Evidence Update 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の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)。この SR では、臨床症状と心エコーを組み合わせで診断された 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 2,500 g 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 ; Hundscheid 2023; Potsiurko 2022 ; Rozé 2021 ; Schindler 2021) 。また、PDA の診断に心エコーが使用されていない 2 件 (Kääpä 1983 ; Krauss 1989) 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 ; Tomotaki 2024)

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）」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）。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（Käpä 1983; Krauss 1989）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。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

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. 2020 (Mitra 2020a)

既存の SR の要約

早産児における hsPDA の早期治療と待機的管理の予後比較

レビューの論点: hsPDA の COX 阻害薬を用いた早期治療（生後 7 日以内）または超早期治療（生後 72 時間以内）は待機的管理と比較して、早産児のアウトカムを改善するか？

背景: hsPDA は早産児や低出生体重児によく見られる合併症で、生命を脅かす合併症の一因となる可能性がある。PDA が症候化する前に、予防や治療を目的として COX 阻害薬が用いられることもある。しかし、早産児における COX 阻害薬の投与は副作用に関する懸念がある。hsPDA を早期に治療することで、早産児の予後が改善するかどうかについては議論がある。

研究の特徴: 臨床症状と心エコーを組み合わせで診断された hsPDA を有する早産児（在胎 37 週未満で出生）または低出生体重児（出生体重 2,500 g 未満）を対象とした RCT について、医学データベースを検索した。この研究での hsPDA の臨床症状による定義は、心雑音に加えて、心尖拍動、頻脈、反跳脈、脈圧拡大、呼吸状態の悪化、低血圧、心不全のいずれか 1 つ以上の症状を呈するものとしている。心エコーによる hsPDA の定義は、中程度から太い動脈管径（動脈管径が 1.5 mm を超えるも

ので、収縮期シャント血流の最大流速 > 2 m/秒など、unrestrictive pulsatile flow の有無は問わない)とし、肺血流過多 (LA/Ao>1.5 など)や体血流減少 (下行大動脈の拡張期血流の途絶・逆流など)の有無は問わない。対象となった研究では、hsPDA に対して COX-I で早期あるいは超早期に治療を行う場合と、待機的管理を行う場合を比較している。検索結果は 2020 年 10 月 2 日時点のものである。

主な結果: 14 件の RCT (乳児 910 名が対象)をメタ解析した結果、hsPDA を早期または超早期に治療しても、早産児の死亡やその他の有害なアウトカムは減少しないことが明らかになった。一方、早期または超早期の治療は、COX 阻害薬が使われる早産児の数を増加させるようである (結果は後述の Summary of the previous and the updated meta-analysis を参照)。

エビデンスの確実性: the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)によると、エビデンスの確実性は非常に低いものから中程度のものまで様々であったが、最も重要なアウトカムである「死亡」については中程度のエビデンスの確実性であった。

既存の SR の AMSTAR 評価結果のまとめ

1	PICO の要素	YES
2	方法の明示	YES
3	選択基準	YES
4	網羅的文献検索	YES
5	研究選択	YES
6	データ抽出	YES
7	除外研究	YES
8	研究の詳細の記述	YES
9	RCT のバイアスリスク評価	YES
10	資金源	YES
11	メタ分析手法 RCT	YES
12	メタ分析バイアスリスク評価	NO
13	結果解釈バイアスリスク考慮	YES
14	異質性	YES
15	出版バイアス	No
16	利益相反	YES

AMSTAR 2 では 15 項目中 1 項目が「No」、重要項目 7 項目では 1 項目が「No」。

- 1) PICO 明示あり
- 2) プロトコールあり
- 3) RCT の組み入れ
- 4) 4 つのデータベース使用、方法明示あり
- 5) 3 名で研究選択
- 6) 3 名でデータ抽出
- 7) 除外の理由明示あり
- 8) 組み入れられた研究の詳述あり
- 9-1) Risk of bias tool 1.0 による評価あり
- 1 0) 資金源の明示あり
- 1 1) メタ分析方法の説明あり
- 1 2) RCT の質は様々、感度分析実施せず
- 1 3) RCT の質は様々、バイアスリスクを考慮してエビデンスの確実性を判断
- 1 4) サブグループ解析実施、異質性を考慮しエビデンスの確実性を判断
- 1 5) 1 0 に達しないためファンネルプロットは作成されず
- 1 6) 利益相反に対する対処を報告

既存の SR の PICOT

Populations:	Birth to 1 month of age, Low Birth Weight Infant, Preterm Infant, Patent Ductus Arteriosus
Interventions:	Paracetamol, Early Treatment, Ibuprofen, Indomethacin
Comparison:	Expectant Management
Outcome:	CLD, All-Cause Mortality during hospital stay, IVH, Pharmacotherapy, NEC, PDA Ligation, Duration of Hospital Stay, Neurodevelopmental Delay, Transcatheter Device Closure
Database:	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL 2019, Issue 6); MEDLINE (1966 to 31 May 2019); Embase (1980 to 31 May 2019); and CINAHL (1982 to 31 May 2019). Updated search: 2 October 2020
Study design:	RCTs and quasi-randomized trials.

今回の Update 追加論文に関して

今回、上記 SR (Mitra 2020a) の検索実施日 (2019 年 1 月 1 日) 以降の研究について、追加の文献検索を行った (2019 年 1 月 1 日～2024 年 5 月 1 日)。同じ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、解析の対象となる研究が 5 件あった。(Gupta 2024; Hundscheid 2023; Potsiurko 2022; Rozé 2021; Schindler 2021) また、PDA の診断に心エコーが使用されていない 2 件 Käpä 1983; Krauss 1989 は今回の解析から除外した。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 研究を対象としてメタ解析を実施した。今回の Update の解析では、COX 阻害薬種類別（インドメタシン・イブプロフェン）での解析に加え、在胎 29 週未満の早産児の hsPDA に対する生後 3 日以内の COX 阻害薬と待機的管理の比較によるサブグループ解析を新たに実施した。

Update のための文献検索式

Search: (((("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("newborn*"[Title/Abstract] OR "new born"[Title/Abstract] OR "new borns"[Title/Abstract] OR "newly born"[Title/Abstract] OR "baby*"[Title/Abstract] OR "babies"[Title/Abstract] OR "premature"[Title/Abstract] OR "prematurity"[Title/Abstract] OR "preterm"[Title/Abstract] OR "pre term"[Title/Abstract] OR "low birth weight"[Title/Abstract] OR "low birthweight"[Title/Abstract] OR "VLBW"[Title/Abstract] OR "LBW"[Title/Abstract] OR "infant"[Title/Abstract] OR "infants"[Title/Abstract] OR "infant's"[Title/Abstract] OR "infant's"[Title/Abstract] OR "infantile"[Title/Abstract] OR "infancy"[Title/Abstract] OR "neonat*"[Title/Abstract]))) AND ((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "rondomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "Drug Therapy"[MeSH Terms] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract])) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]))) AND (((((((Indomethacin[MeSH Terms]) OR (Ibuprofen[MeSH Terms])) OR (acetaminophen[MeSH Terms])) OR (cyclooxygenase inhibitors[MeSH Terms])) OR ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh])) OR ((indomethacin or indometacin or indocid or indocin or ibuprofen or advil or paracetamol or acetaminophen or tylenol or cyclooxygenase inhibitor* or cyclooxygenase inhibitor* or non-steroidal anti-inflammatory drug* or non-steroidal anti-inflammatory agent* or NSAID*)))))) AND (((infant, newborn[MeSH Terms]) ("Ductus Arteriosus, Patent"[Mesh])) OR ((patent ductus arteriosus or PDA or patency ductus arteriosus)))) - Saved search Sort by: Most Recent

検索データベース

MEDLINE via PubMed

検索期間・検索日

検索期間: 2019/1/1-2024/5/1

検索日: 2024/5/1

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

139 文献→14 文献→5 文献

今回の解析で除外された研究及び二次スクリーニングで除外された研究とその理由

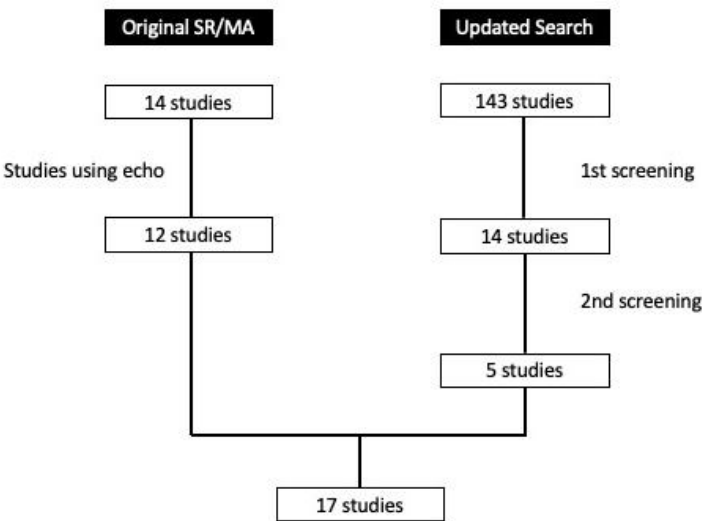
Study	Reason for exclusion
Kääpä 1983	This study did not use echocardiography to diagnose PDA.
Krauss 1989	This study did not use echocardiography to diagnose PDA.
Clyman 2019	Enrollment to randomization was too late (6–14 days old).
Härmä 2020	A subgroup analysis of the following study Härkin 2016*
Juujärvi 2019	A follow-up report of the following study Härkin 2016*
Juujärvi 2022	A follow-up report of the following study Härkin 2016*
Kluckow 2019	Diagnosis of PDA was too late (> 2 weeks old).
Potsiurko 2020	An additional analysis of the following study Potsiurko 2022
Sung 2020	Diagnosis of PDA was too late (6–14 days old).

*Härkin 2016 was excluded from the previous SR Mitra 2020a because of its wrong intervention.

対象研究のまとめ

Type of COX-I	Early	Very early
Indomethacin	Gersony 1983 Van Overmeire 2001 Knight 2011	Merritt 1981 CTRI 2009 (unpublished data) Kluckow 2014
Ibuprofen	Ghanem 2010 Sosenko 2012 Bagnoli 2013	Lin 2012 El-Khuffash 2020 Gupta 2024 [†] Hundscheid 2023 [†] Rozé 2021 [†]
Acetaminophen		Schindler 2021 [†]
Indomethacin + Ibuprofen		de Waal 2021
Ibuprofen + Acetaminophen		Potsiurko 2022 [†]

[†] 今回のアップデートで追加された研究



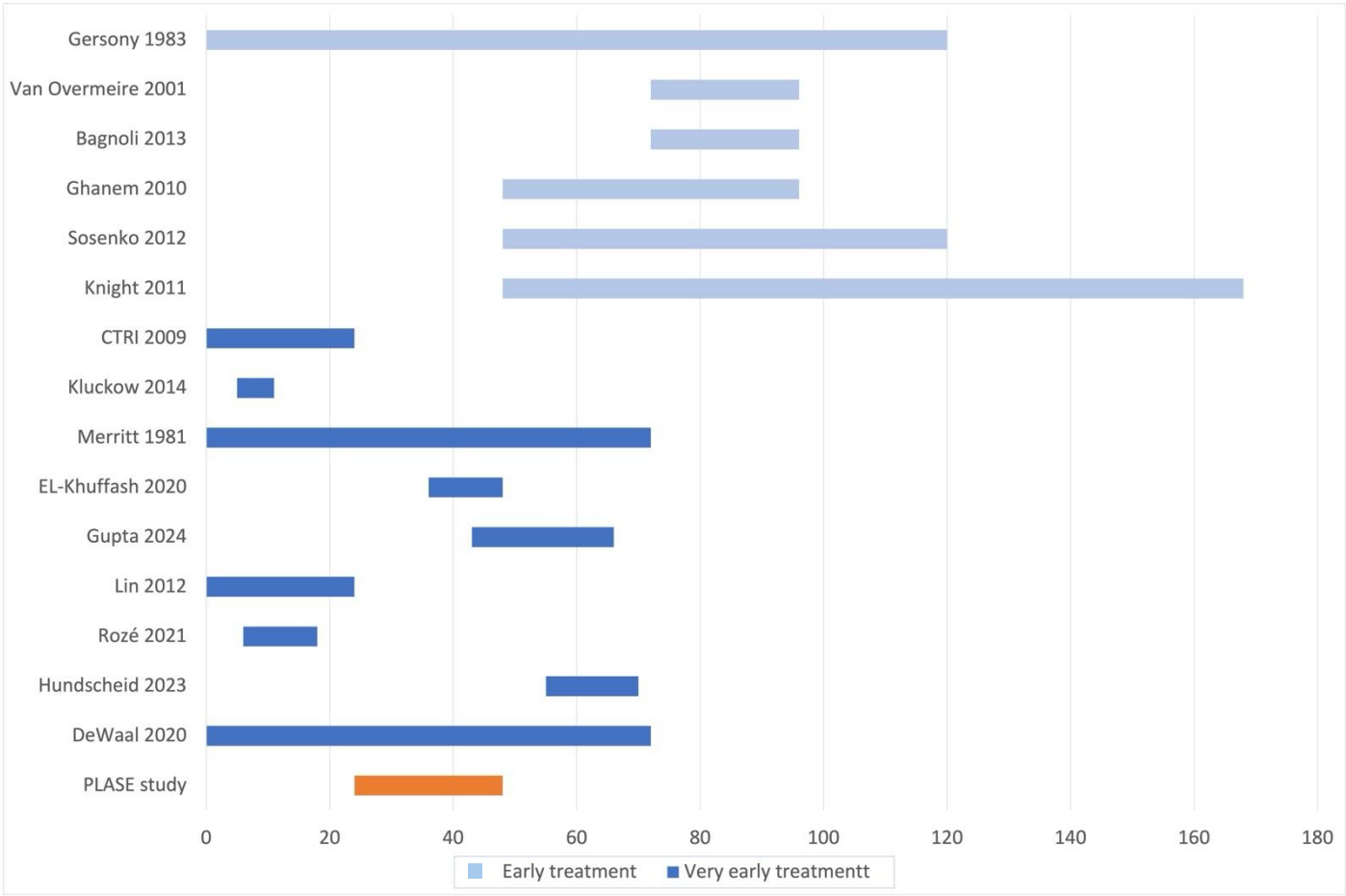
アセトアミノフェンについて

インドメタシン・イブプロフェンは非選択的に COX を阻害し、プロスタグランジン (prostaglandin: PG) の生成を抑制することで動脈管収縮効果を示す。一方アセトアミノフェンは PG 合成酵素のペルオキシダーゼ部分を阻害し、PG の合成を減少させるとされている Harkin 2016。副作用の少なさから COX-I の代替薬として注目されている。早産児の PDA に対するアセトアミノフェン静注療法は適応外使用のため、今回の Evidence update の主な対象とはしていないが、2019/1/1 以降の検索でヒットした 2 研究 Potsiurko 2022; Schindler 2021 についてのみ検討・解析を行った。早産児の PDA に対するアセトアミノフェンの効果については、Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants Ohlsson 2020 で検討されている。またアセトアミノフェンの保険適応を視野に、早産児の PDA に対するアセトアミノフェン静注療法の安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験 (iPAPP trial) Namba 2023 が特定臨床研究として進行中である (令和 4 年 10 月 17 日 jRCT 公開: CRB3180022)。

心エコー・ランダム化・治療開始の時期の比較

研究毎に上記の報告時期にはバラツキがあるが、3 つのタイミングに大きな時間差はないと考えられるため、各研究から利用可能なデータを抽出した。なお、3 つ研究 Gupta 2024; Hundscheid 2023; Sosenko 2012 では実際に行われた中央値と四分位を報告しているが、それ以外は研究方法で定義されているタイミングを記載した。Early treatment では生後 3-4 日に治療されていた。Very early treatment では研究によって初回治療の時期のばらつきが大きい。最近の RCT である Gupta 2024 は median 57.5 hours (interquartile range: IQR 43.1-65.6)、Hundscheid 2023 は median 63 hours (IQR 55-70) であった。一方日本での前方視的多施設共同研究 (PLASE study) では、COX-I の初回治療は非予防投与群で median 1 day (IQR 1-2)、予防投与群で median 3 days (IQR 2-13、ただし 75% が 2 日以内) であったことを考慮すると、今回のメタ解析の対象となった研究の初期治療開始時期は日本の診療の実態と異なる可能性がある点に注意が必要である。(Tomotaki 2024)

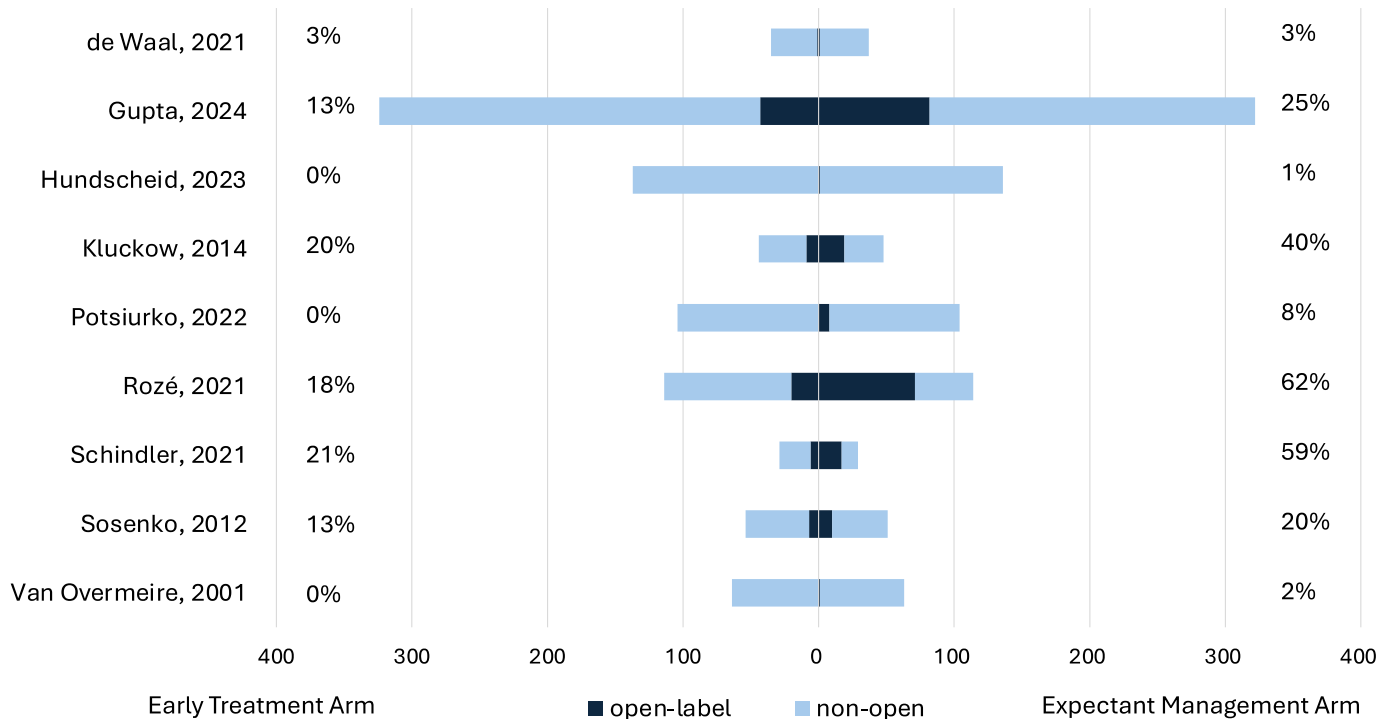
Timing of Echocardiography, Randomization, or Treatment Initiation



Open-label Treatment/Rescue Treatment のまとめ

過去に実施されてきた RCT では、長期間の PDA 残存は有害であるという予測から、PDA の長期残存が予後に与える影響について検証するための臨床試験は実施されてこなかった。これが、これまで実施されてきた多くの PDA に対する RCT で非盲検化 (open-label) や動脈管結紮術などの、動脈管を閉鎖させるための救済的な治療が設定されている主な理由である (Mitra 2020b)。Hundscheid らが行なった SR ではこの点に注目されており、PDA 治療を対象とした 32 の RCT のうち、30 の RCT で Rescue 治療が設定され、それらの研究のコントロール群において median 52% (IQR 38%–71%) が open-label の薬物治療を受けていたことが明らかになった (Hundscheid 2021)。そこで、今回の解析で対象となった研究について、早期介入群及び待機的管理群で open-label 治療を受けた割合を下記にまとめた。待機的管理/プラセボ群が open-label 治療を受けることで動脈管が閉鎖する児の割合が増加し、治療群と待機的管理/プラセボ群のアウトカムの差が見られなくなっている可能性があることに注意が必要である。違いを同定することを困難にしている可能性があることを注意する必要がある。

Proportions of Open-label/Rescue Pharmacological Treatment



今回アップデートした研究のまとめ

研究 ID	研究デザイン	対象者	介入/ コントロール	アウトカム毎の結果	まとめと注釈
Gupta 2024 Baby-OSCAR Trial N Engl J Med	<u>Study design</u> Multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled trial N=653 <u>Setting</u> 32 NICUs in the UK 2015-2020 <u>Intervention</u> <u>type</u> early selective treatment (≤72 hours after birth) with ibuprofen	EPT infants with PDA (GA 23-28 wks)	<u>Intervention</u> Ibuprofen 10-5-5 mg/kg/dose at least 24 hours apart (N=324) <u>Control:</u> Placebo (0.9% sodium chloride) (N=322)	<u>Mean GA</u> 26.1±1.5 vs 26.1±1.6 wks <u>Mean BW</u> 839.9±204.8 vs 852.9±211.3 g <u>Primary outcome</u> <u>Death or CLD</u> 220/318 (69.2%) vs 202/318 (63.5%) aRR 1.09 (95% CI 0.98 to 1.20) <u>Secondary outcome</u> <u>Death</u> 44/323 (13.6%) vs 33/321 (10.3%) aRR 1.32 (95% CI 0.92 to 1.90) <u>Severe IVH</u> 45/324 (13.9%) vs 34/322 (10.6%) aRR 1.30 (95% CI 0.93 to 1.82) <u>NEC</u> 41/323 (12.7%) vs 41/322 (12.7%) aRR 1.01 (95% CI 0.67 to 1.51) <u>CLD</u> 176/274 (64.2%) vs 169/285 (59.3%) aRR 1.09 (95% CI 0.96 to 1.23) <u>cPVL</u> 15/324 (4.6%) vs 9/322 (2.8%) aRR 1.62 (95% CI 0.69 to 3.83) <u>PDA ligation</u> 9/324 (2.8%) vs 31/322 (9.6%) aRR 0.29 (95% CI 0.18 to 0.47) <u>Pulmonary hemorrhage</u> 24/322 (7.5%) vs 18/322 (5.6%) aRR 1.39 (95% CI 0.70 to 2.77)	<u>まとめ</u> 死亡・CLD の複合アウトカ ム, 死亡, severe IVH, NEC, CLD, cPVL, 肺出血 で有意差認めず。 Ibuprofen 群で PDA ligation が減少。 <u>Definition of PDA</u> DA ≥1.5 mm with pulsatile flow <u>Open-label treatment</u> <u>Clinical Criteria</u> Inability to wean on ventilator (ventilated for at least 7 days continuously) and any of the following: Inability to wean oxygen; or Persistent hypotension; or Pulmonary hemorrhage; or Signs of cardiac failure <u>Echocardiographic</u> <u>Criteria</u> DA ≥2.0 mm Unrestrictive pulsatile left to right flow in PDA Presence of a hyperdynamic circulation OR ductal steal

研究 ID	研究 デザイン	対象者	介入/ コントロール	アウトカム	まとめと注釈
Hundscheid 2023	<u>Study design</u> International, multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial N = 273 <u>Setting</u> 17 NICUs in the Netherlands, Belgium, and Denmark 2016 to 2020 <u>Intervention</u> <u>type</u> Ibuprofen Very early (between 24 to 72 hours postnatal age)	<u>Population</u> EPT infants with PDA (GA <28 wks)	<u>Intervention</u> Expectant- management (N = 136) <u>Control</u> Ibuprofen (iv) (N = 137) Ibuprofen was used according to the local protocol (most centers used 10–5–5 mg/kg/dose)	<u>Median GA (IQR)</u> 26.1 (25.4–27.0) vs 26.0 (25.1–27.0) wks <u>Median BW (IQR)</u> 863 (748–984) vs 825 (715–970) g <u>Primary outcome</u> The composite of NEC, CLD, or death 63/136 (46.3%) vs 87/137 (63.5%) RR 0.73 (95% CI 0.59 to 0.91) <u>Secondary outcomes</u> <u>Death</u> 19/136 (14.0%) vs 25/137 (18.2%) RR 0.77 (95% CI 0.44 to 1.32) <u>Severe IVH</u> 11/136 (8.1%) vs 9/137 (6.6%) RR 1.23 (95% CI 0.53 to 2.88) <u>NEC</u> 24/136 (17.6%) vs 21/137 (15.3%) RR 1.15 (95% CI 0.67 to 1.97) <u>CLD</u> 39/117 (33.3%) vs 57/112 (50.9%) RR 0.66 (95% CI 0.48 to 0.90) <u>cPVL</u> 0/133 (0%) vs 2/132 (1.5%) RR n/a <u>PDA ligation</u> 0/136 (0%) vs 3/137 (2.2%) RR n/a <u>Pulmonary hemorrhage</u> 4/136 (2.9%) vs 1/137 (0.7%) RR 4.03 (0.46 to 35.59)	<u>まとめ</u> NEC・CLD・死亡の 複合アウトカム, 死 亡, severe IVH, NEC, PVL, PDA ligation で有意差認め ず. Ibuprofen 群で CLD が増加 <u>Definition of hsPDA</u> DA \geq 1.5 mm with left-to-right shunt One case received open-label treatment. <u>Open-label treatment</u> I. Exclusion of other causes of cardiovascular failure AND II. Clinical findings of cardiovascular failure secondary to significant ductal left-to-right shunting AND III. Significant ductal left-to-right shunting

研究 ID	研究デザイン	対象者	介入/ コントロール	アウトカム	まとめと注釈
Potsiurko 2022 Am J Perinatol	<u>Study design</u> Randomized, controlled, noninferiority trial N = 208 <u>Setting</u> Single NICU in Ukraine 2019-2021 <u>Intervention type</u> Ibuprofen or Acetaminophen Very early (<72 hours postnatal age)	<u>Population</u> Preterm infants with PDA (GA <32 wks)	<u>Interventions</u> Ibuprofen via rectum 20-10-10 mg/kg/dose every 24 hours (N = 52) Acetaminophen (iv) 15-15-15 mg/kg/dose (N = 52) <u>Control</u> Expectant- management (N = 104)	<u>Median GA (IQR)</u> 28 (27-30) vs 28 (26.5-30) wks <u>Median BW (IQR)</u> 1097.5 (830-1345) vs 1079.5 (850-1300) g. <u>Primary outcome</u> The composite of CLD or death 47/104 (45%) vs 41/104 (39%) RR 1.15 (95% CI 0.83 to 1.58) <u>Secondary outcomes</u> Death 20/104 (19%) vs 19/104 (18%) RR 1.05 (95% CI 0.60 to 1.85) [†] Severe IVH 17/104 (16%) vs 13/104 (13%) RR 1.31 (95% CI 0.67 to 2.55) [†] NEC 9/104 (9%) vs 7/104 (7%) RR 1.29 (95% CI 0.50 to 3.32) [†] CLD 29/104 (28%) vs 23/104 (22%) RR 1.26 (95% CI 0.78 to 2.03) [†] cPVL 4/104 (4%) vs 2/104 (2%) RR 2.0 (95% CI 0.37 to 10.68) [†] PDA ligation 0/104 (0%) vs 0/104 (0%) RR n/a Pulmonary hemorrhage 16/104 (15%) vs 11/104 (11%) RR 1.46 (0.71 to 2.98) [†]	<u>まとめ</u> 死亡・CLD の複合アウトカム, 死亡, severe IVH, NEC, CLD, cPVL, PDA ligation, 肺出血で有意差認めず. <u>Definition of hsPDA</u> DA ≥1.5 mm Eight of them (8%) received rescue treatment <u>Open-label treatment</u> I. Exclusion of other causes of cardiovascular failure AND II. Clinical findings of cardiovascular failure secondary to significant ductal left-to-right shunting AND III. Significant ductal left-to-right shunting

[†] RR and 95% CI of each outcome were calculated using the original data in the study.

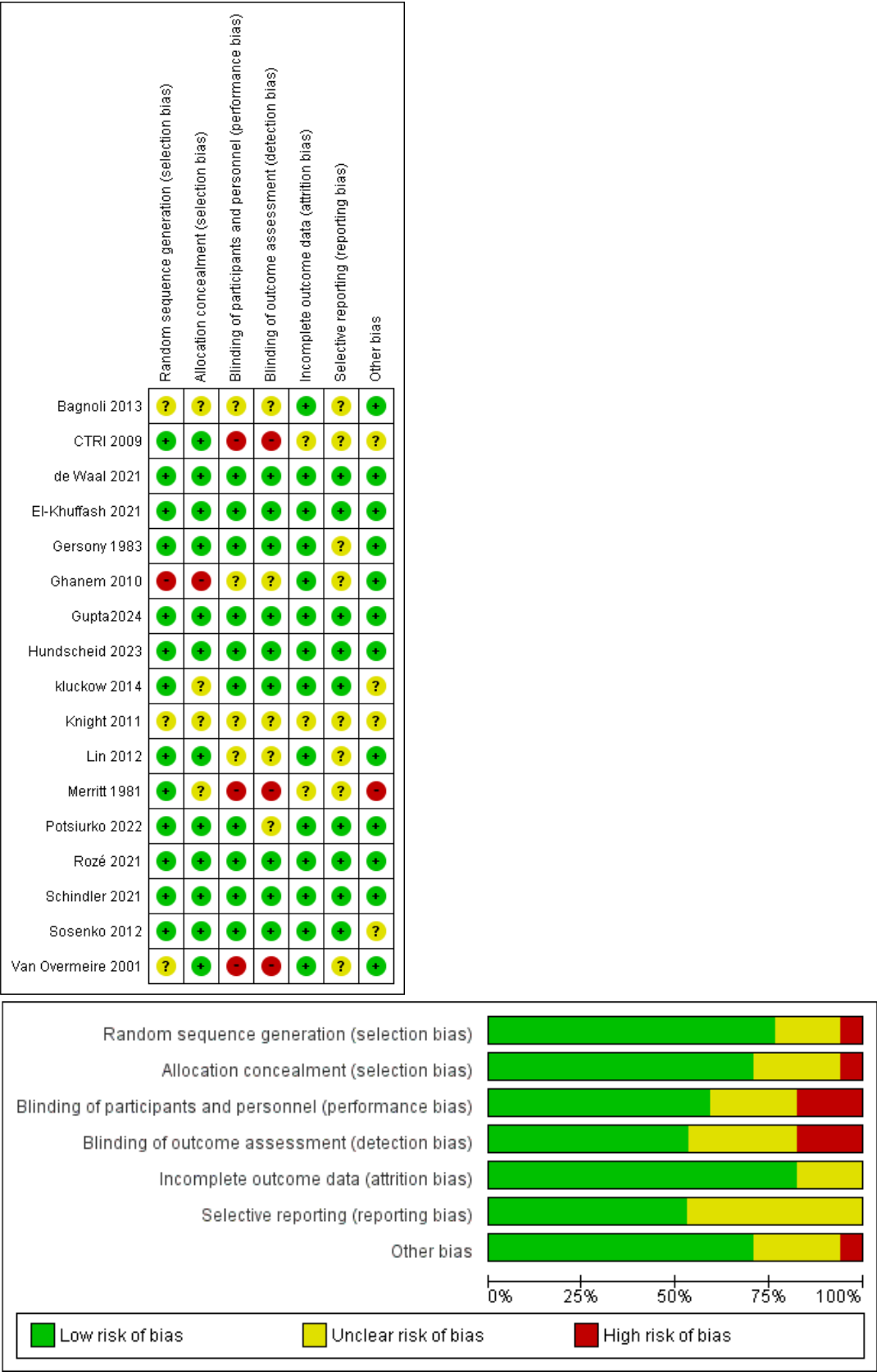
研究 ID	研究デザイン	対象者	介入/ コントロール	アウトカム	まとめと注釈
Rozé 2021 J Pediatr	Study design Double-blind, multicenter, randomized, placebo- controlled trial N = 228 Setting 11 NICUs in France 2012-2017 Intervention type Ibuprofen Very early (between 6-12 hours postnatal age)	Population EPT infants with PDA (GA 24-27 wks)	Intervention Ibuprofen (iv) 10-5-5 mg/kg/dose (N = 114) Control Expectant management (N = 114)	Mean GA 25.8 ± 1.0 vs 25.9 ± 1.0 wks Mean BW 850 ± 165 vs 870 ± 175 g Primary outcome at 2 years of corrected age Survival without CP Placebo vs Ibuprofen 73/102 (46.3%) vs 77/108 (71.3%) aRR 0.98 (95% CI 0.83 to 1.16) Death at 2 years 17/102 (16.7%) vs 23/108 (21.3) aRR 1.25 (95% CI 0.72 to 2.19) CP at 2 years 12/102 (11.8%) vs 8/108 (7.4%) aRR 0.62 (95% CI 0.26 to 1.45) Secondary outcomes at 36 wks of corrected age Death 16/114 (14.0%) vs 23/114 (20.2%) aRR 1.43 (95% CI 0.80 to 2.53) Severe IVH 18/114 (15.8%) vs 11/114 (9.6%) aRR 1.57 (95% CI 0.78 to 3.16) NEC 5/114 (4.4%) vs 6/114 (5.3%) aRR 0.83 (95% CI 0.26 to 2.65) CLD 40/114 (35.1%) vs 47/114 (41.2%) aRR 0.84 (95% CI 0.61 to 1.18) PVL 5/114 (4.4%) vs 3/114 (2.6) RR 1.69 (95% CI 0.41 to 6.96) [†] PDA ligation 8/114 (7.0%) vs 15/114 (13.2%) RR 0.53 (0.24 to 1.21) [†] Pulmonary hemorrhage 5/114 (4.4%) vs 13/114 (11.4%) aRR 0.38 (95% CI 0.14 to 1.04)	まとめ 修正 2 歳での脳性麻痺, 修正 36 週での死亡, severe IVH, NEC, CLD, PVLm PDA ligation, 肺 出血で有意差認めず. Definition of hsPDA "large" = ductus diameter in mm >2.26 - (0.078 postnatal age in hours) Open-label treatment Before day 3 severe pulmonary hemorrhage or severe hypotension plus echocardiographic evidence of a hsPDA left to right shunt. After day 3 hsPDA defined by the need of respiratory support or persistent severe hypotension AND DA ≥ 1.5 mm LA/Ao ≥ 1.5 pulsatile left-right ductal shunt, diastolic flow absent or retrograde flow in the post-ductal arteries.

[†] RR and 95% CI of each outcome were calculated using the original data in the study.

研究 ID	研究デザイン	対象者	介入/ コントロール	アウトカム	まとめと注釈
Schindler 2021	Study design Early PARacetamol (EPAR) Trial Neonatology double-blind, placebo- controlled, parallel, two- arm, randomized, phase II single-center trial N = 58 Setting Single NICU in Australia 2016-2019 Intervention type Acetaminophe n Very early (at 6 hours postnatal age)	Population Preterm infants with PDA (GA <29 wks)	Intervention Acetaminophen (iv) 15 mg/kg initially, followed by every 6 h at a dose of 7.5 mg/kg for 5 days (N = 29) Control intravenous 5% dextrose 1.5 mL/kg initially, followed by 0.75 mL every 6 h for 5 days. (N = 29)	Mean GA 33.0 ± 6.2 vs 32.1 ± 5.8 wks Mean BW 924.1 ± 240.7 vs 951 ± 266.9 g Primary outcome Any intervention for management of PDA up to 5-day postnatal age 6/29 (20.7%) vs 17/29 (58.6%) RR 0.35, 95% CI 0.16 to 0.77 Secondary outcomes Death 2/29 (6.9%) vs 1/29 (3.4%) RR 2.00 (0.86 to 1.09) Severe IVH 1/29 (3.4%) vs 0/29 (0%) RR n/a NEC 2/29 (6.9%) vs 0/29 (0%) RR n/a CLD 12/29 (44.4%) vs 11 (39.3%) RR 1.13 (95% CI 0.61 to 2.22) PVL 0/29 (0%) vs 0/29 (0%) RR n/a PDA ligation 0/29 (0%) vs 1/29 (3.4%) RR n/a Pulmonary hemorrhage 2/29 (6.9%) vs 1/29 (3.4%) RR 2.00 (0.19 to 20.86)	まとめ アセトアミノフェン群 で PDA に対する介入が 減少。死亡, Severe IVH, NEC, CLD, PVL, PDA ligation, 肺出血 で有意差認めず。 Definition of hsPDA DA ≥1.0 mm with <30% right to left shunt Rescue treatment Clinically apparent PDA on the basis of physical signs with a clinical impact. Ultrasound findings DA ≥ 2.0 mm with one or more following findings 1. Reversed diastolic flow in the post- ductal arteries. 2. Increased velocity in the left pulmonary artery. 3. LA/Ao >1.4:1.

Risk of Bias Summary

Review Manager Version 5.4.1 を用いて作成

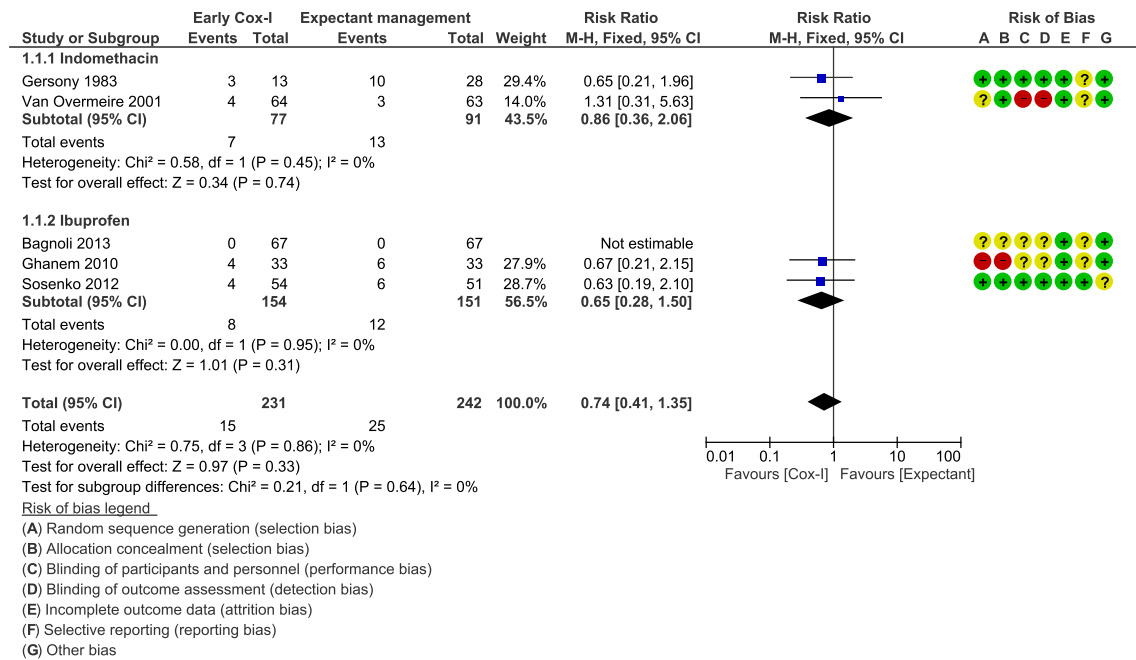


既存の Systematic review の結果と追加論文の結果の統合

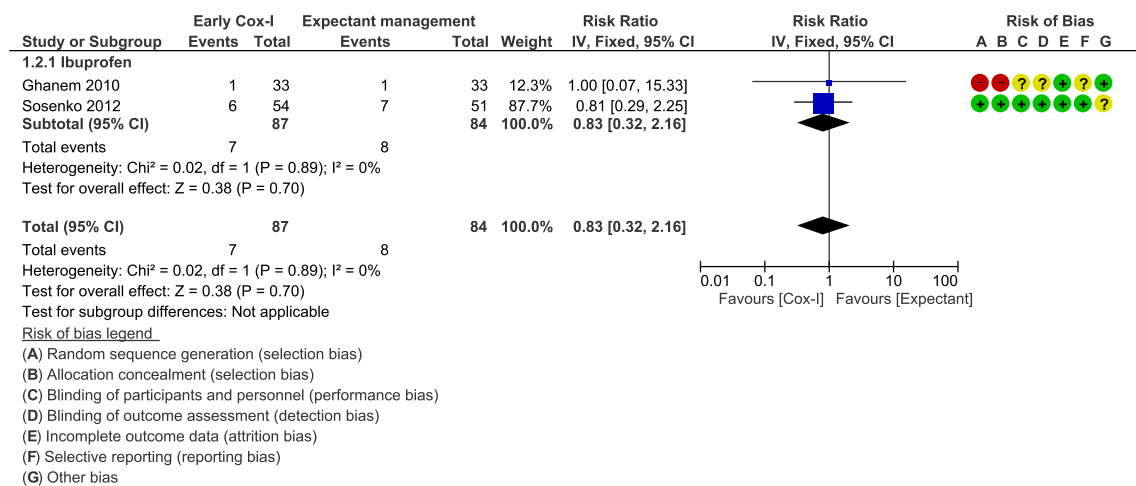
フォレストプロットは Review Manager Version 5.4.1 を用いて作成

1. Early COX-I vs Expectant management for hsPDA (infants born before 37 GA)

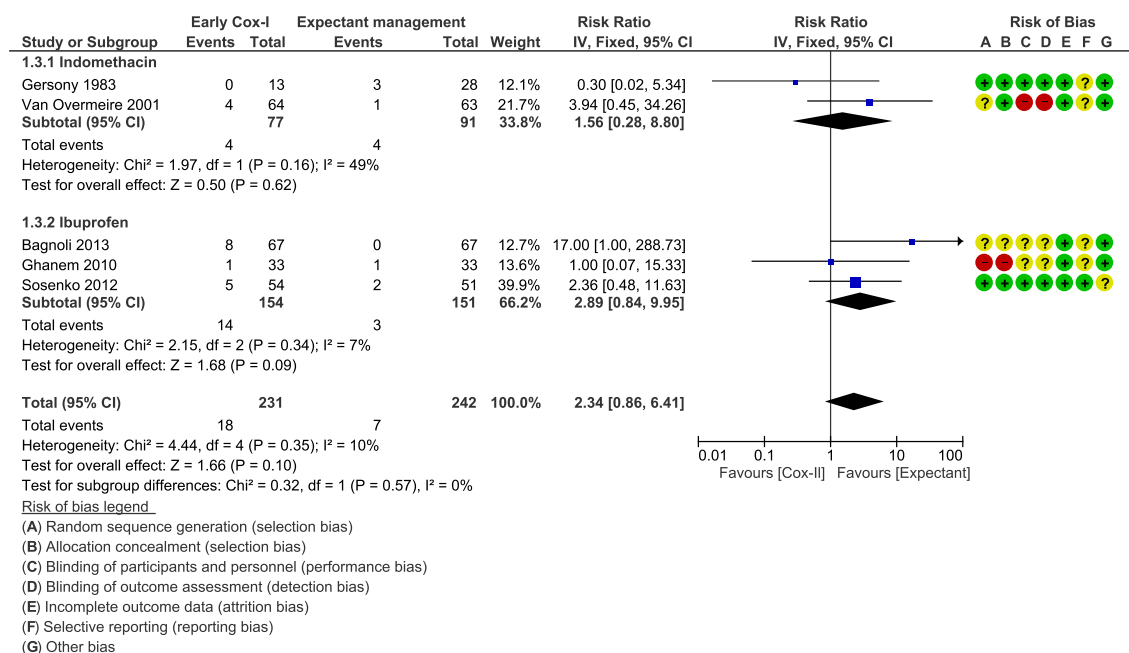
1. 1. Death



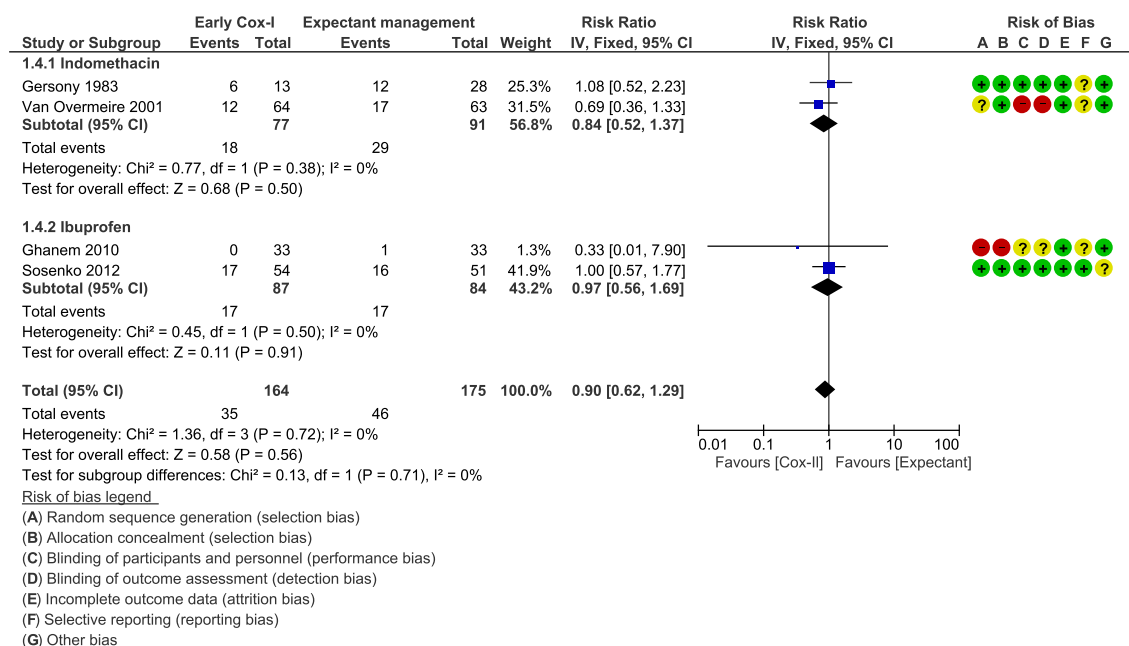
1. 2. Severe IVH



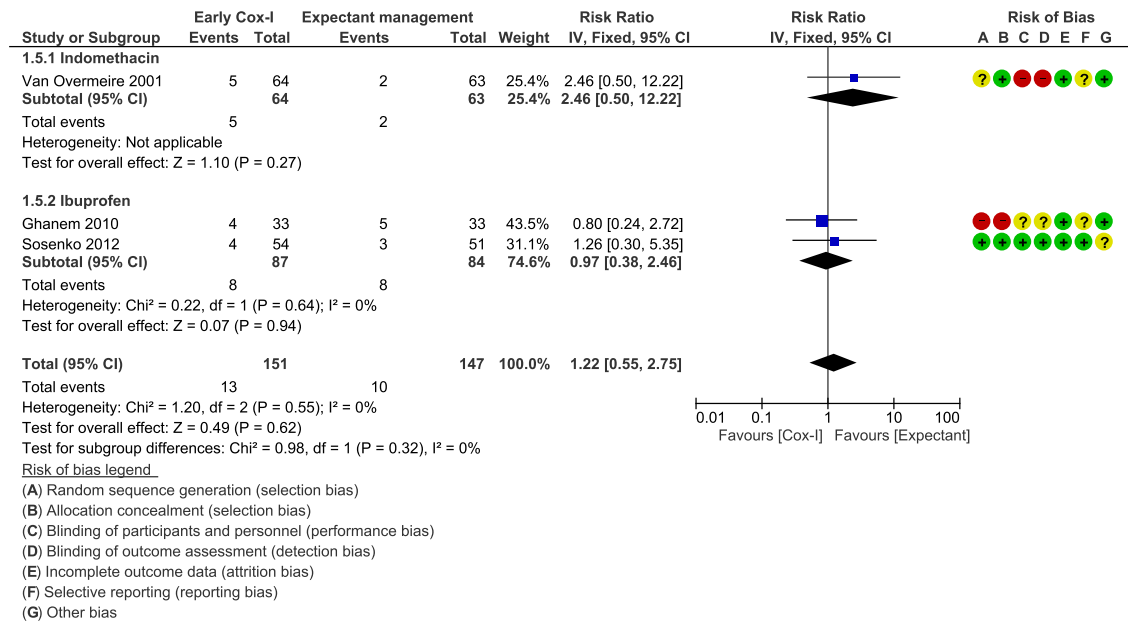
1. 3. NEC



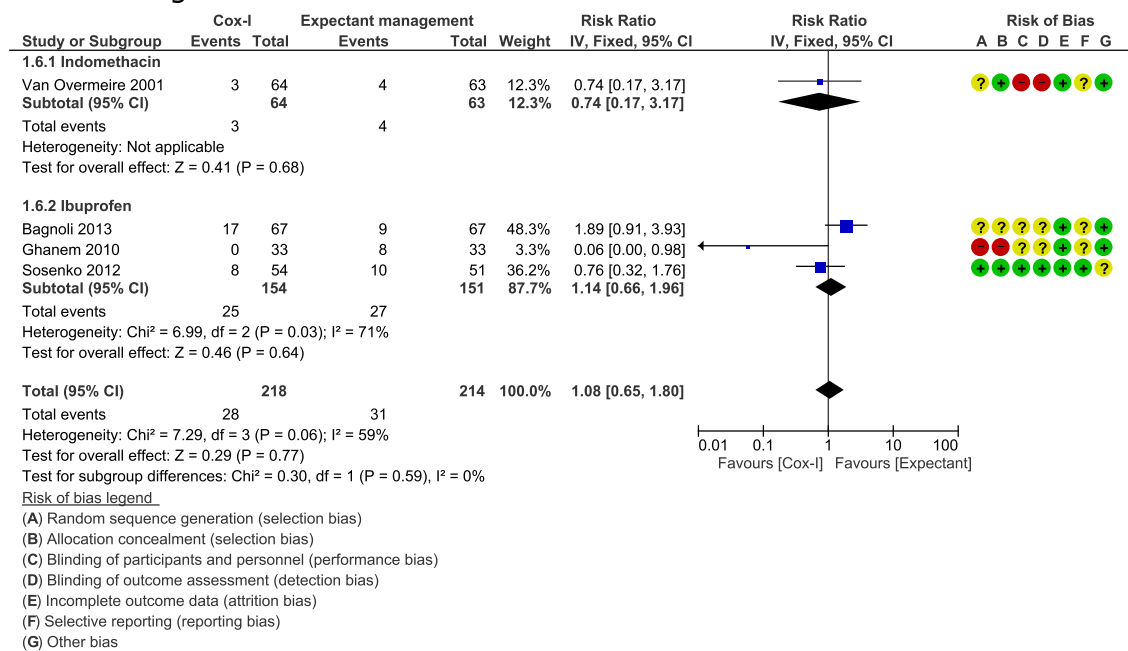
1. 4. CLD



1. 5. PVL

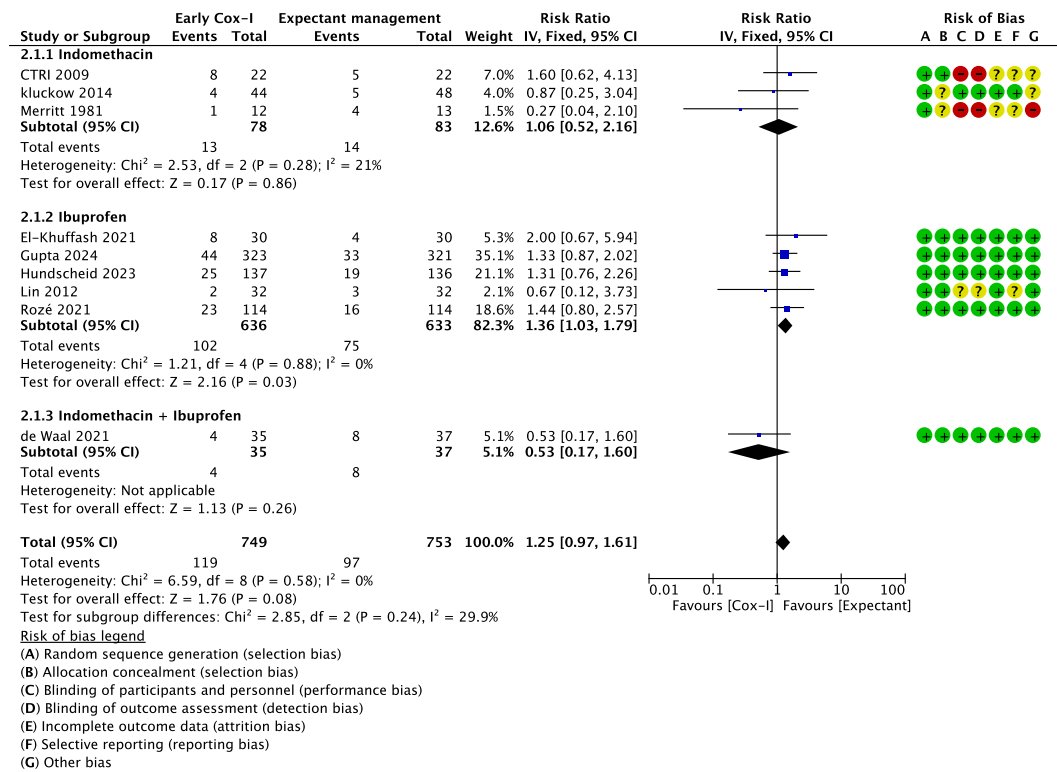


1. 6. PDA ligation

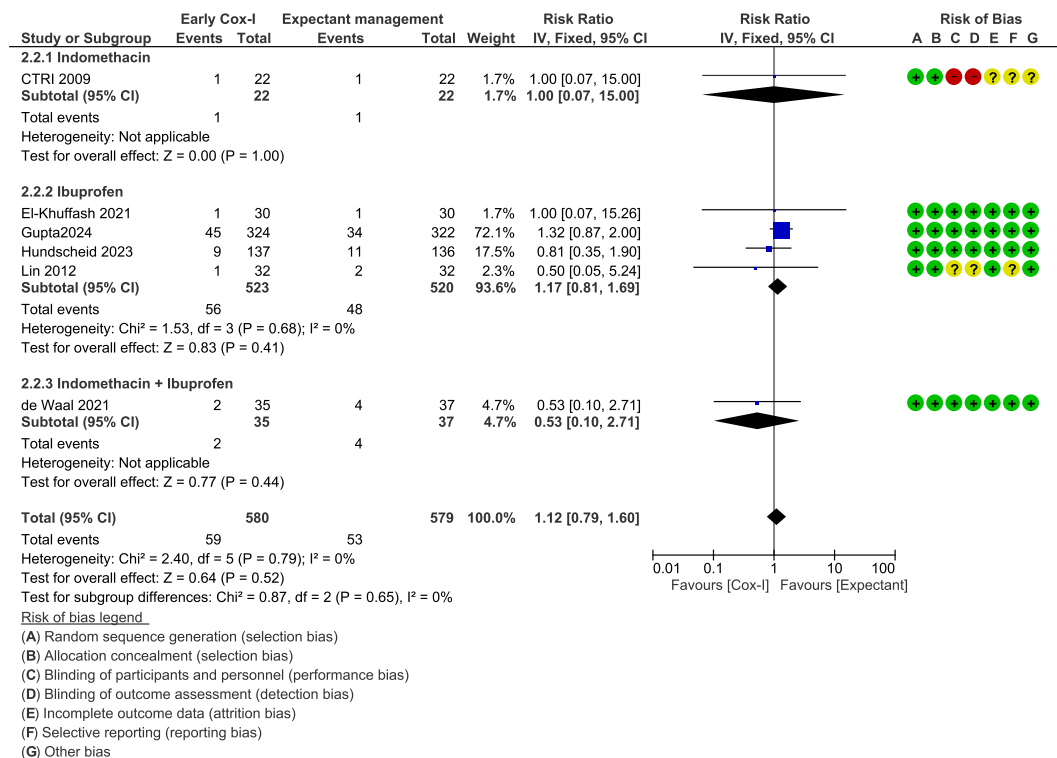


2. Very early COX-I vs Expectant management for hsPDA (infants born before 37 GA)

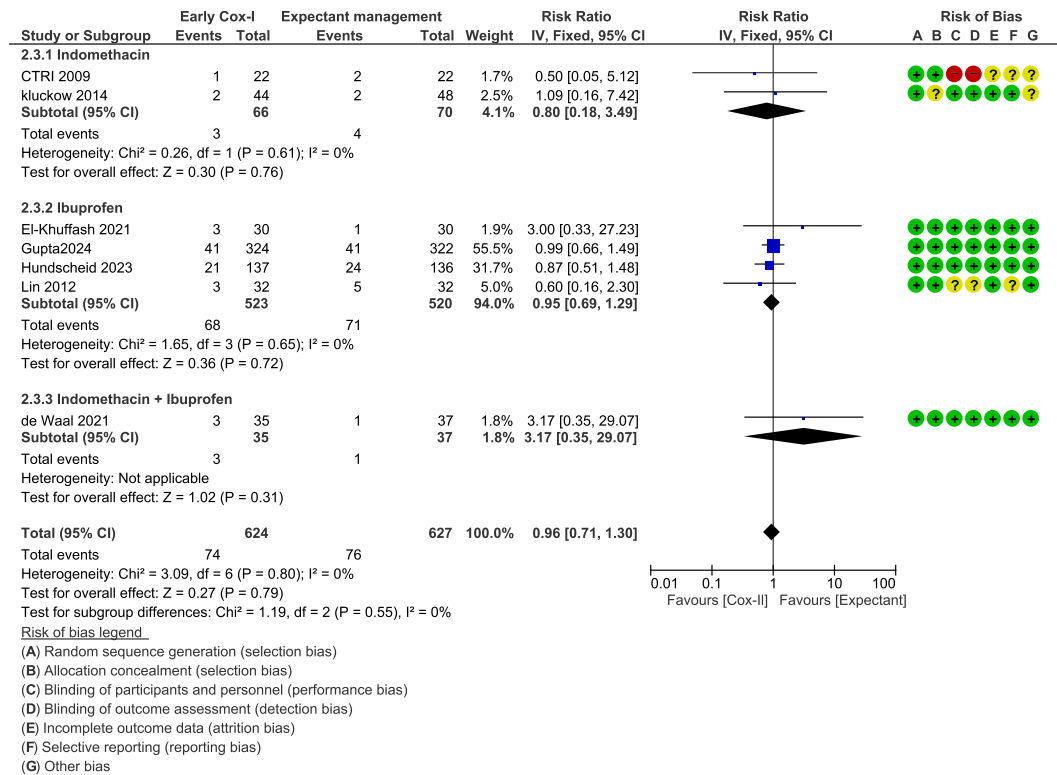
2. 1. Death



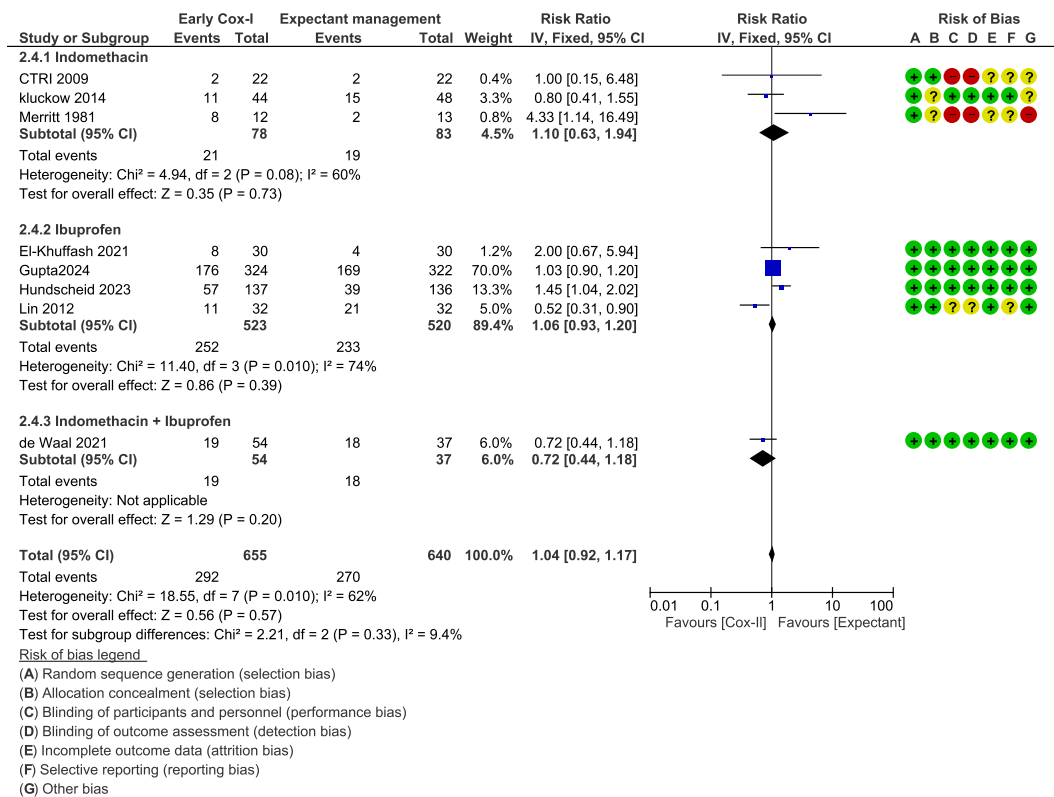
2. 2. Severe IVH



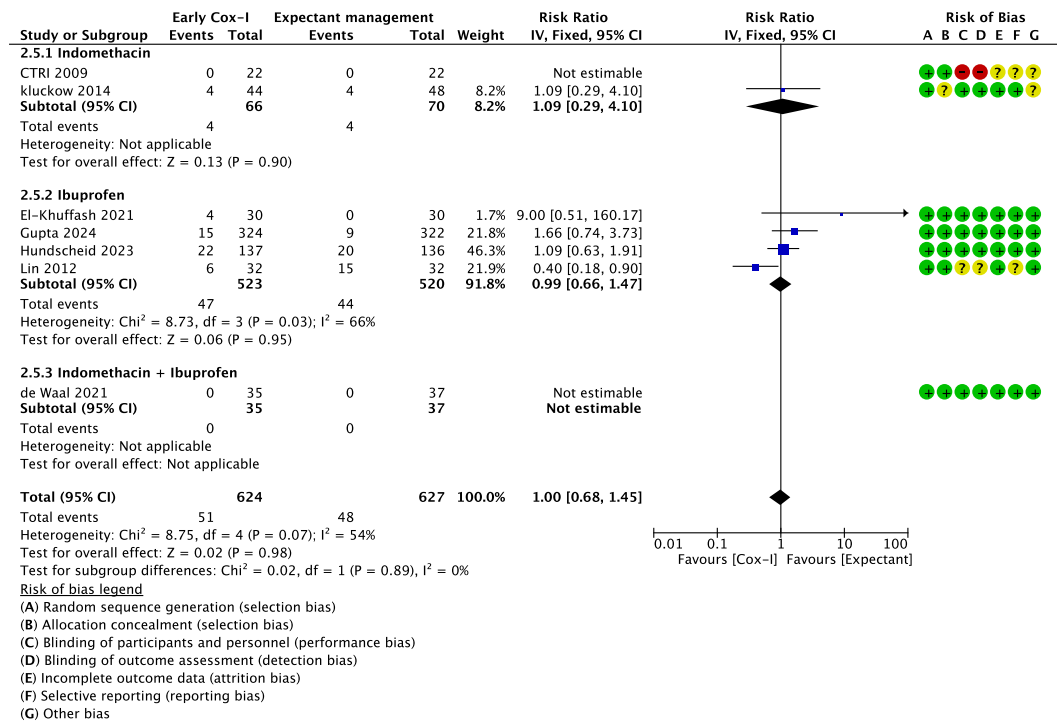
2. 3. NEC



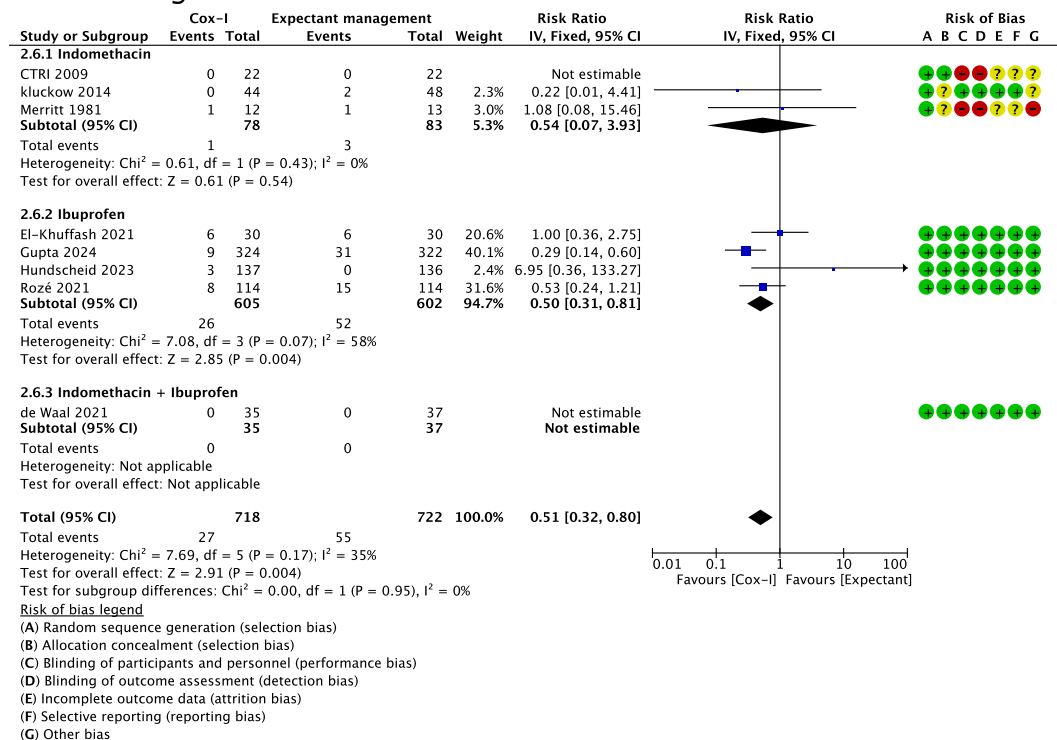
2. 4. CLD



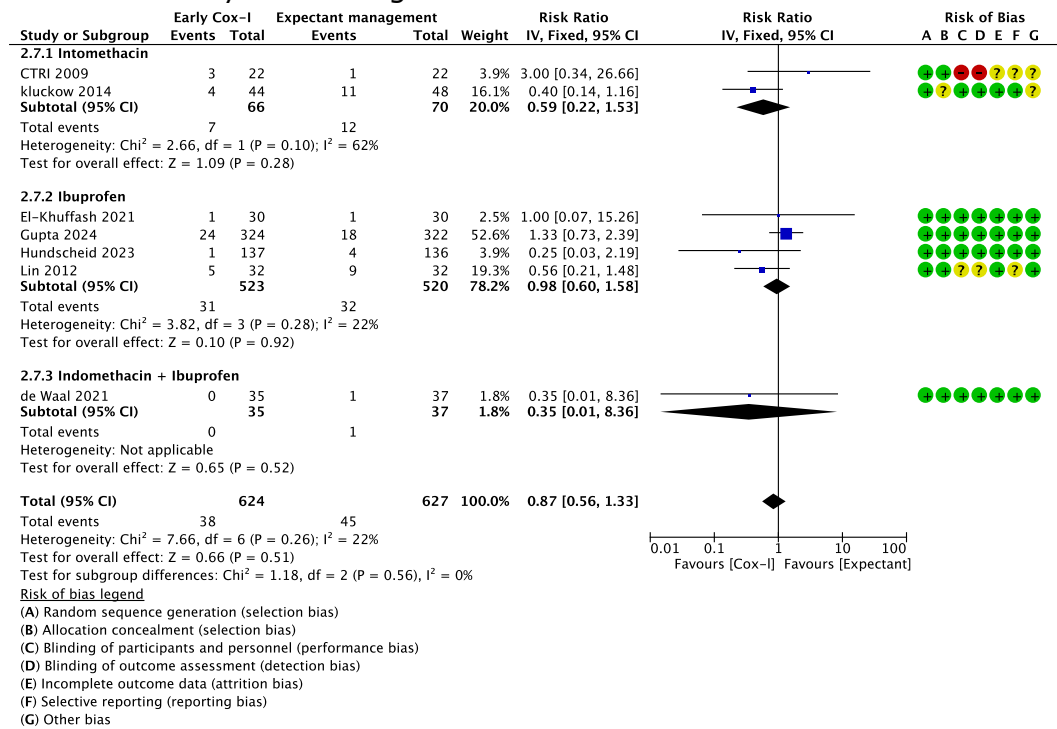
2. 5. PVL



2. 6. PDA ligation

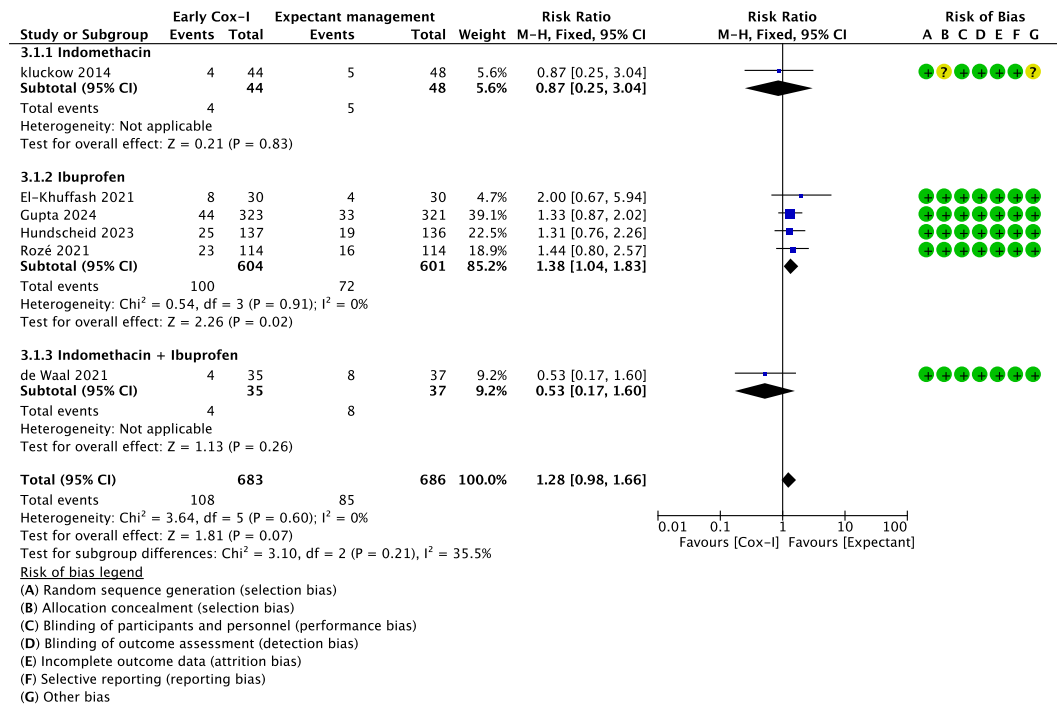


2. 7. Pulmonary hemorrhage

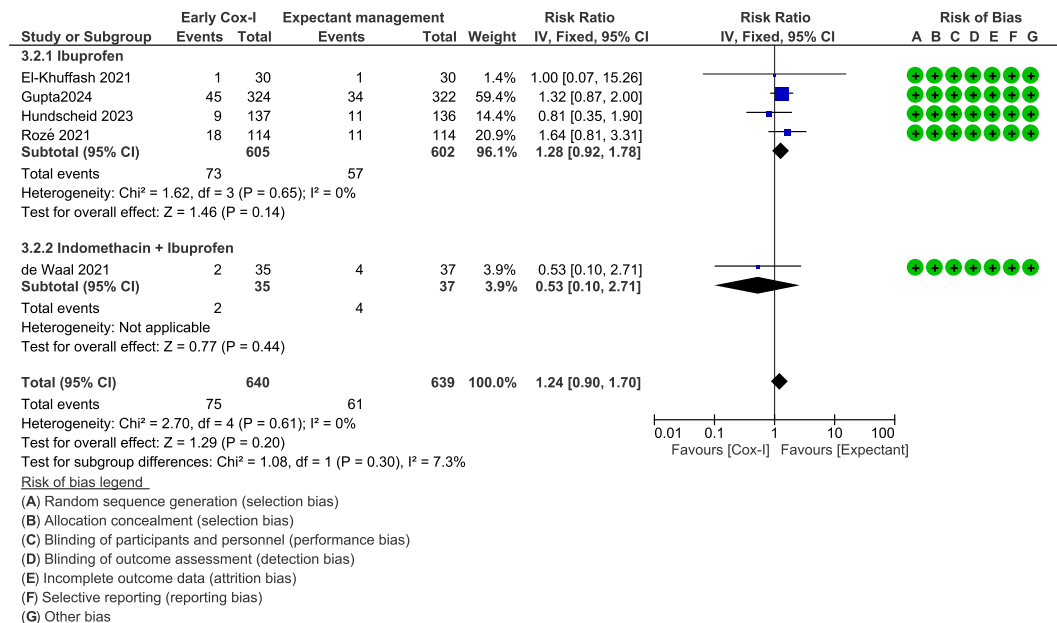


3. Very early COX-I vs Expectant management for hsPDA (infants born before 29 GA)

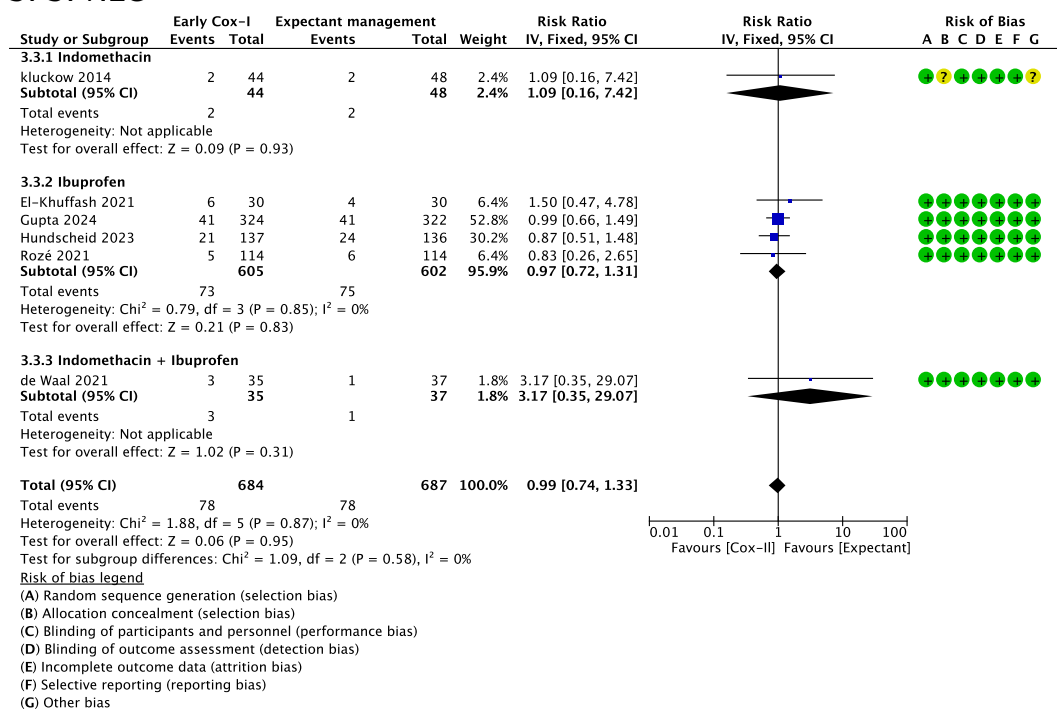
3. 1. Death



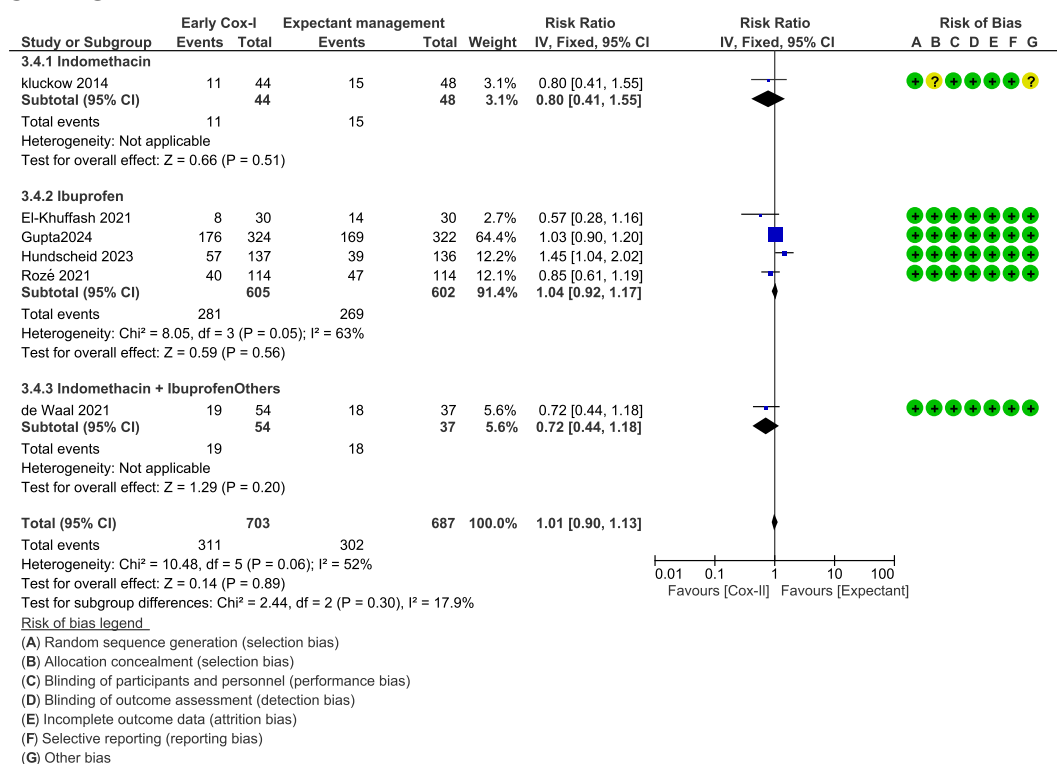
3. 2. Severe IVH



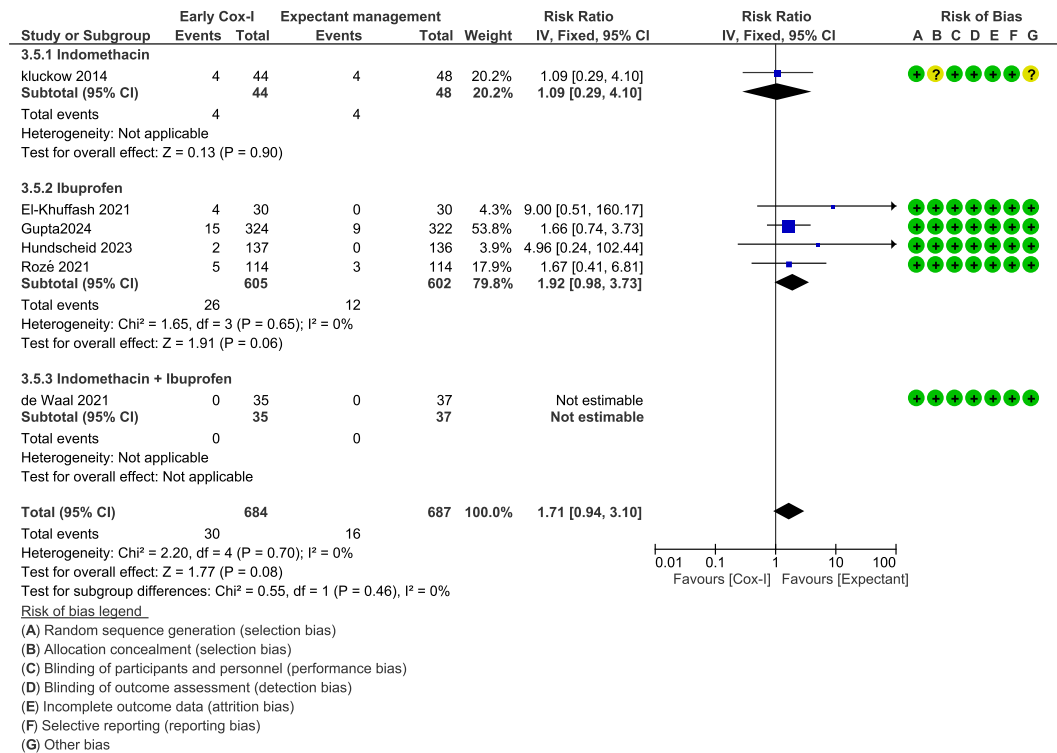
3. 3. NEC



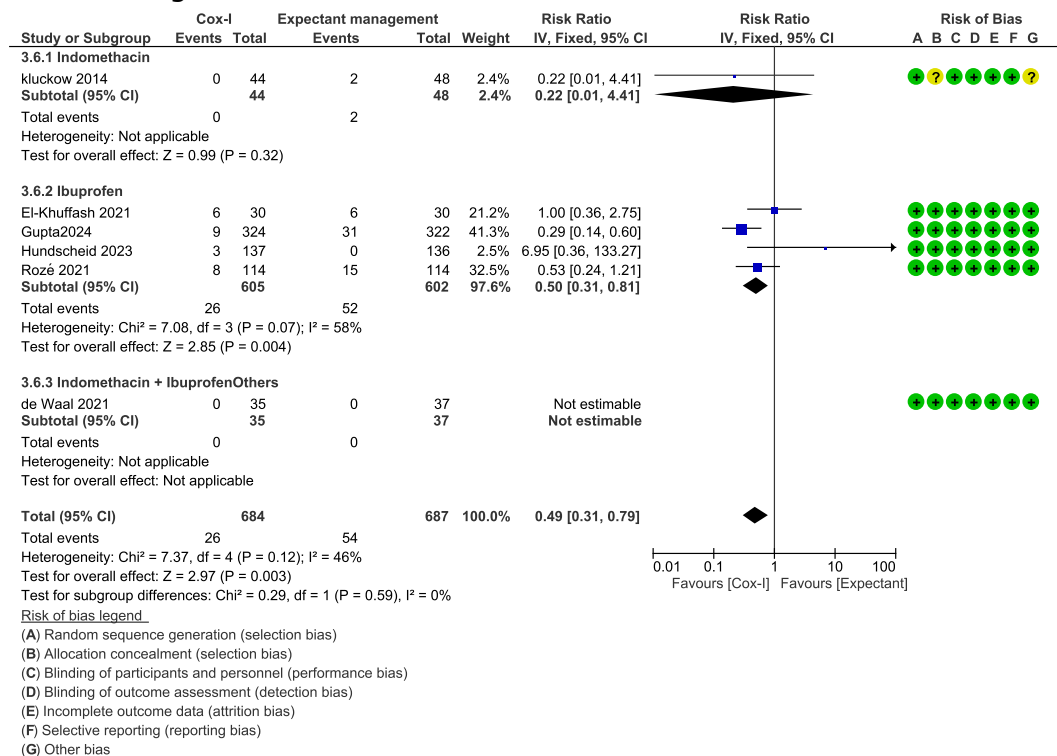
3. 4. CLD



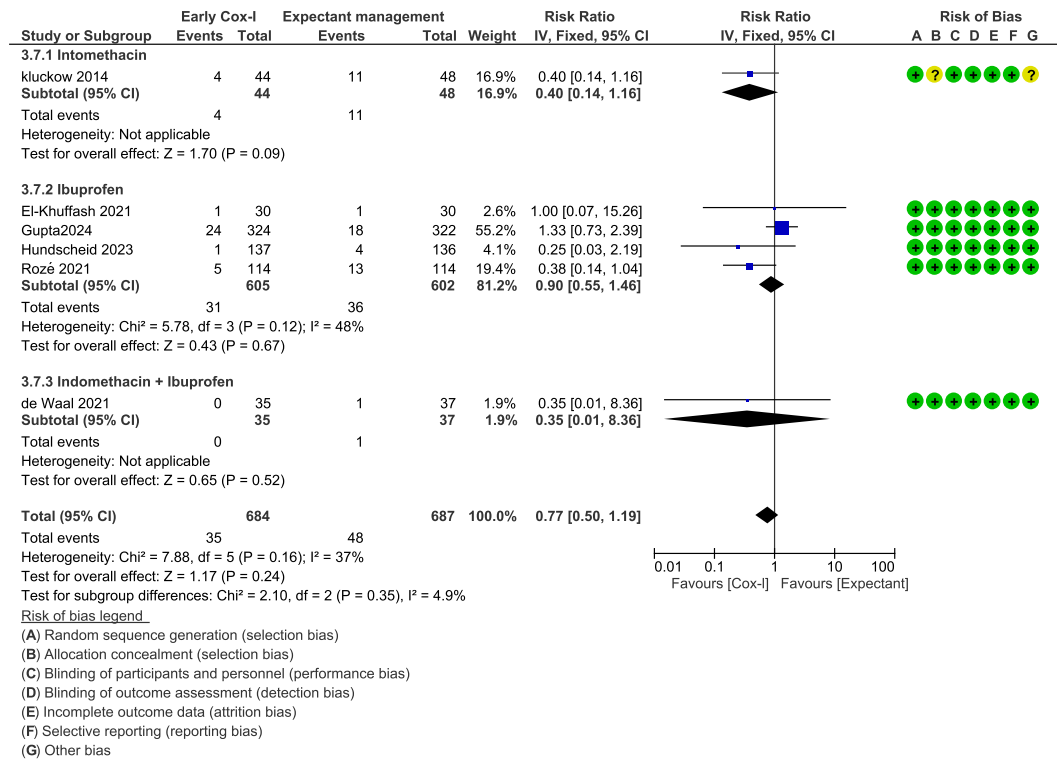
3. 5. PVL



3. 6. PDA ligation

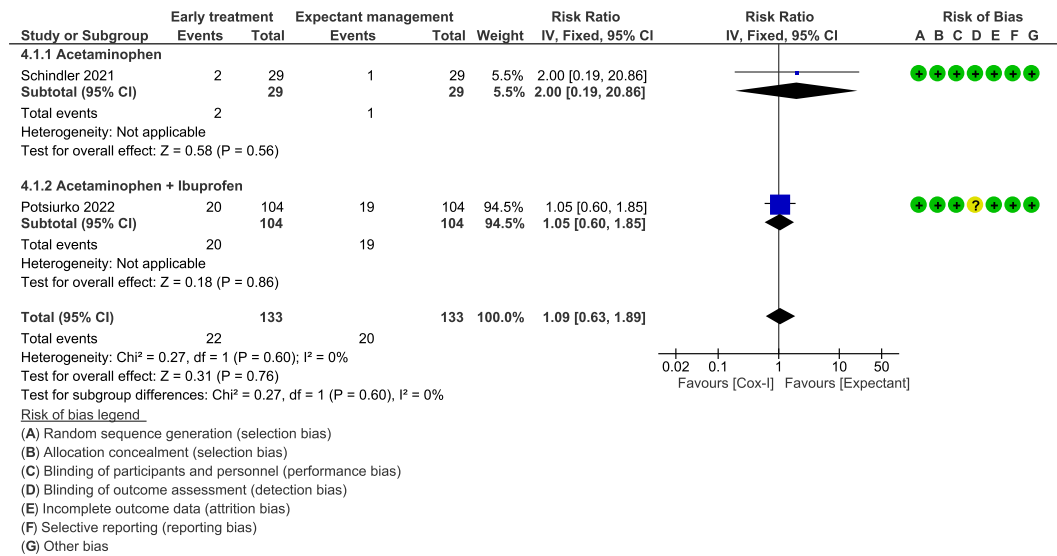


3. 7. Pulmonary hemorrhage

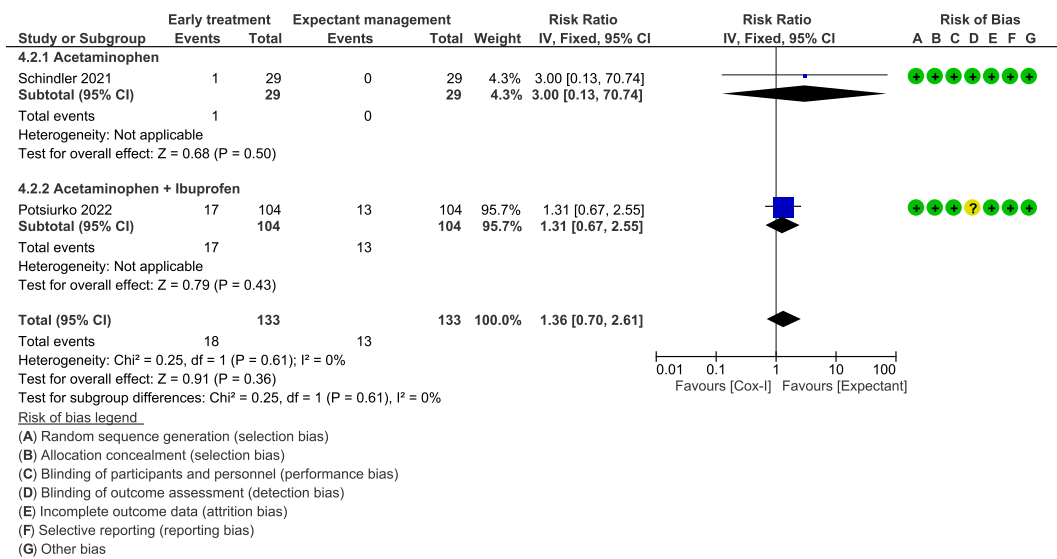


4. Acetaminophen vs Expectant management for hsPDA in preterm infants

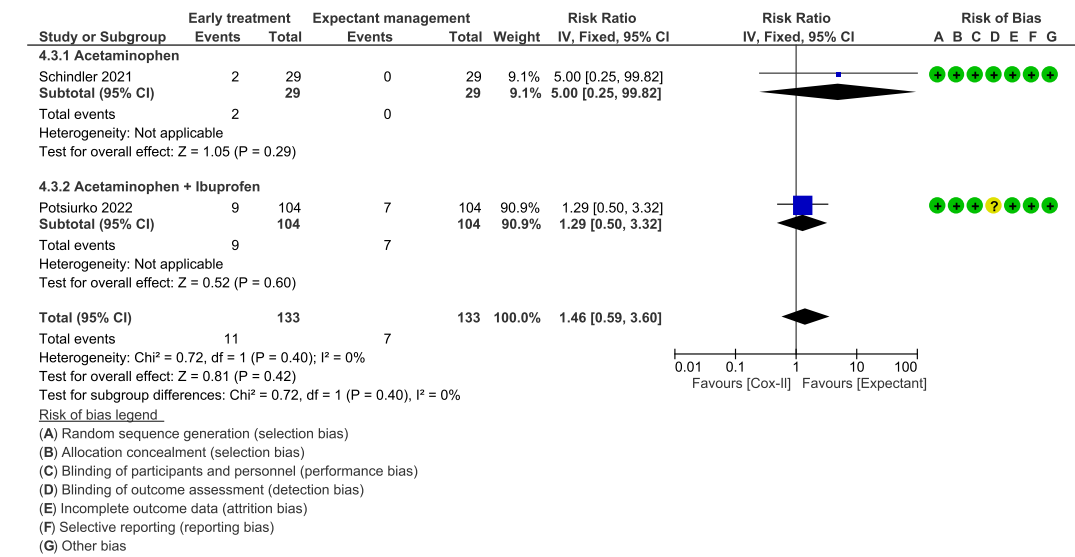
4. 1. Death



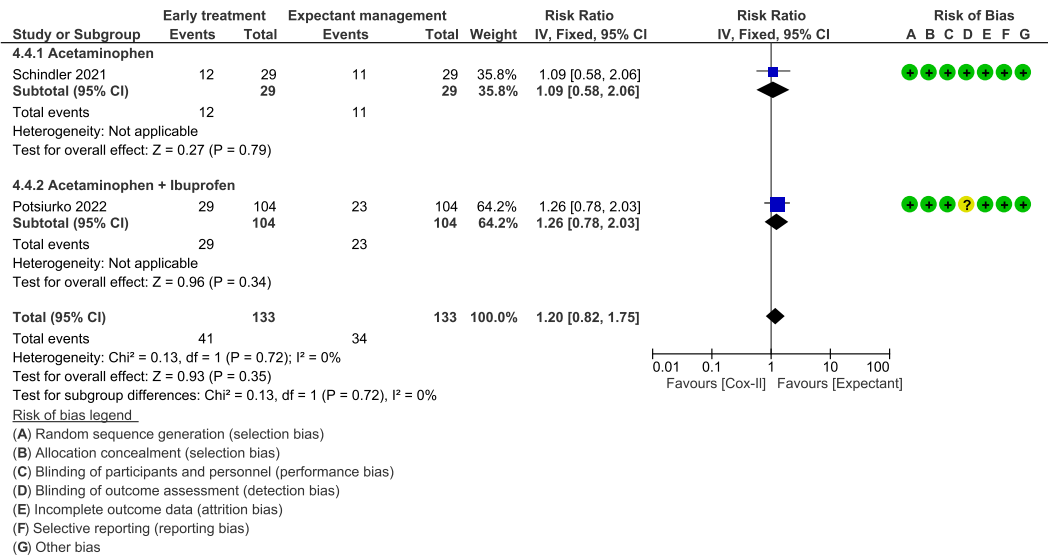
4. 2. Severe IVH



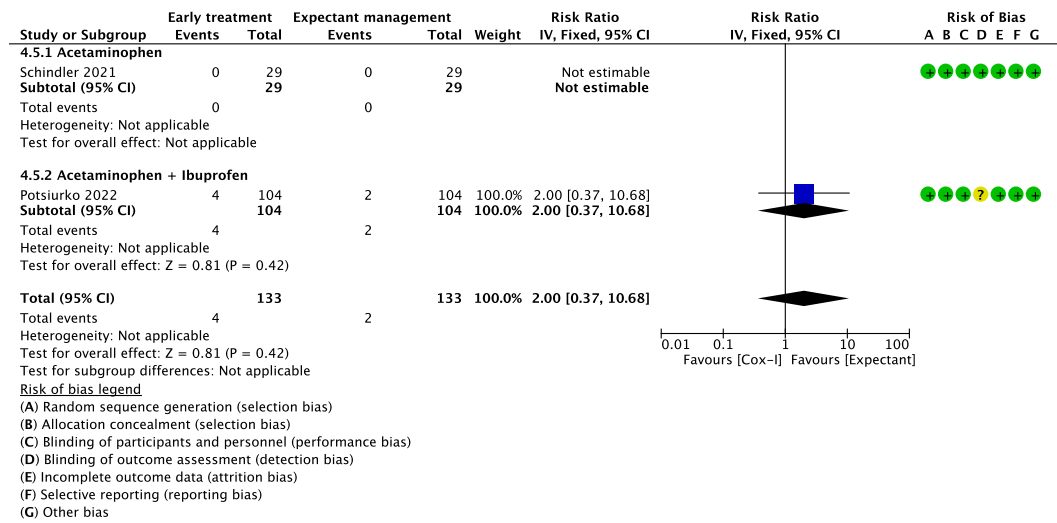
4. 3. NEC



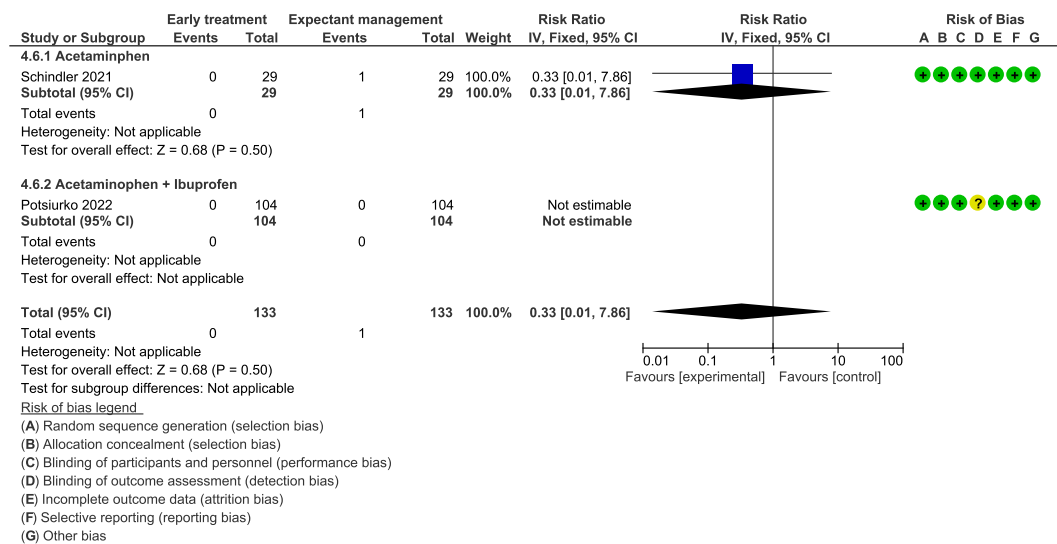
4. 4. CLD



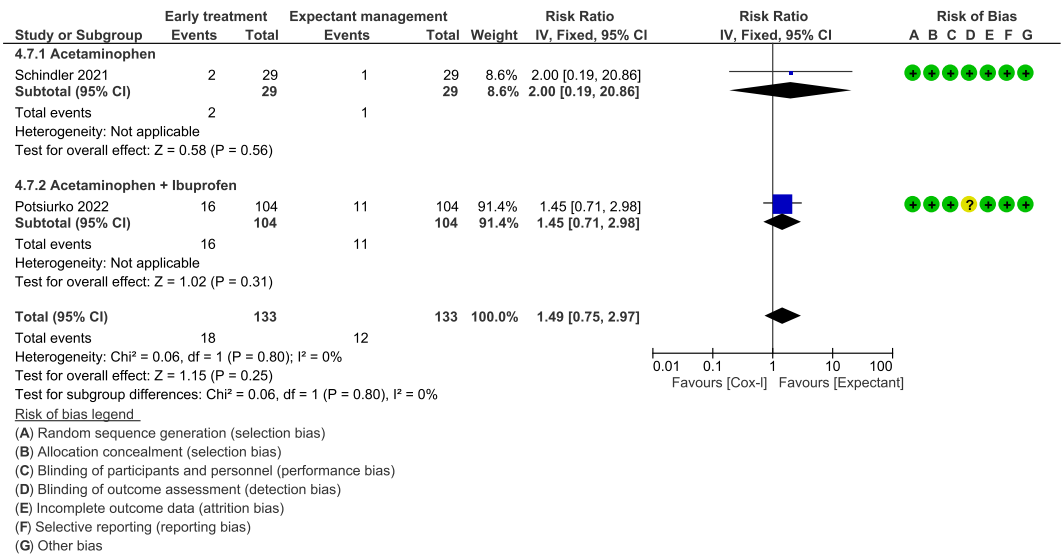
4. 5. PVL



4. 6. PDA ligation



4. 7. Pulmonary hemorrhage



GRADE EP table

1. Early COX-I compared to Expectant management for hsPDA in preterm infants (born before 37 GA)

確実性の評価							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫 性	非直接性	不正確性	その他	早期治療	待機的管理	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Death

5	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^a	なし	15/231 (6.5%)	25/242 (10.3%)	0.74 (0.41-1.35)	-27 per 1,000 (-61-36)	⊕⊕⊕○ 中等度	重大
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------------	----	------------------	-------------------	---------------------	---------------------------	-------------	----

Severe IVH

2	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	非常に 深刻 ^b	なし	7/87 (8.0%)	8/84 (9.5%)	0.83 (0.32 - 2.16)	-16 per 1,000 (-65-110)	⊕⊕○○ 低い	重大
---	-----	-----------	-----------	-----------	------------------------	----	----------------	----------------	-----------------------	----------------------------	------------	----

NEC

5	RCT	深刻 ^c	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^d	なし	18/231 (7.8%)	7/242 (2.9%)	2.34 (0.86-6.41)	39 per 1,000 (-4-156)	⊕⊕○○ 低い	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------	-----------------	----	------------------	-----------------	---------------------	--------------------------	------------	----

CLD

4	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^a	なし	35/164 (21.3%)	46/175 (26.3%)	0.90 (0.62-1.29)	-26 per 1,000 (-100-76)	⊕⊕⊕○ 中等度	重大
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------------	----	-------------------	-------------------	---------------------	----------------------------	-------------	----

PVL

3	RCT	深刻 ^c	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^d	なし	13/151 (8.6%)	10/147 (6.8%)	1.22 (0.55-2.75)	15 per 1,000 (-31-119)	⊕⊕○○ 低い	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------	-----------------	----	------------------	------------------	---------------------	---------------------------	------------	----

PDA ligation

4	RCT	深刻 ^c	深刻 ^e	深刻で ない	深刻 ^a	なし	28/218 (12.8%)	31/214 (14.5%)	1.08 (0.65-1.80)	12 per 1,000 (-51-116)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	-----------------	-----------------	-----------	-----------------	----	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------------	--------------	----

Explanations

- 信頼区間の幅が広く、有益性閾値と無益性閾値を両方含むため、不正確性を 1 ランク下げる。
- 2 つの小規模 RCT からのデータ抽出で、信頼区間の幅が非常に広く、有益性閾値と無益性閾値を両方含むため、不正確性を 2 ランク下げる。
- シーケンス生成、割り当ての隠蔽、盲検化のいずれかでバイアスリスクが高い/不明の研究のメタ分析の重み付けが 50%を超えていたため、バイアスリスクを 1 ランク下げる。
- 信頼区間の幅が広く、無益性閾値と有害性閾値を両方含むため、不正確性を 1 ランク下げる。
- $I^2 > 50\%$ であり、サブグループの違いでは説明できない異質性を示唆しており、無益性閾値の両側に多くの点推定値が分布しているため非一貫性を 1 ランク下げる。

*不正確性を評価する際、目安として $RR < 0.8$ or $RR > 1.25$ または $RD \pm 0.03$ を臨床的に意義のある最小の閾値 (minimal clinically important threshold: MCIT)として採用した。

2. Very early COX-I compared to Expectant management for hsPDA in preterm infants (born before 37 GA)

確実性の評価							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不正確性*	その他	早期 治療	待機的 管理	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Death

9	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^a	なし	119/743 (16.0%)	98/753 (13.0%)	1.25 (0.98-1.61)	33 per 1,000 (-3 - 79)	⊕⊕⊕○ 中等度	重大
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------------	----	--------------------	-------------------	---------------------	---------------------------	-------------	----

Severe IVH

6	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^a	なし	59/580 (10.2%)	53/579 (9.2%)	1.12 (0.79-1.60)	11 per 1,000 (-19 - 55)	⊕⊕⊕○ 中等度	重大
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------------	----	-------------------	------------------	---------------------	----------------------------	-------------	----

NEC

7	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^a	なし	74/624 (11.9%)	76/627 (12.1%)	0.96 (0.71-1.30)	-5 per 1,000 (-35 - 36)	⊕⊕⊕○ 中等度	重大
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------------	----	-------------------	-------------------	---------------------	----------------------------	-------------	----

CLD

8	RCT	深刻で ない	深刻 ^b	深刻で ない	深刻 ^a	なし	292/655 (44.6%)	270/640 (42.2%)	1.04 (0.92-1.17)	17 per 1,000 (-34 - 72)	⊕⊕○○ 低い	重大
---	-----	-----------	-----------------	-----------	-----------------	----	--------------------	--------------------	---------------------	----------------------------	------------	----

PVL

7	RCT	深刻で ない	深刻 ^b	深刻で ない	深刻 ^c	なし	51/624 (8.2%)	48/627 (7.7%)	1.00 (0.68-1.45)	0 per 1,000 (-24 - 34)	⊕⊕○○ 低い	重大
---	-----	-----------	-----------------	-----------	-----------------	----	------------------	------------------	---------------------	---------------------------	------------	----

PDA ligation

8	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^d	なし	27/718 (3.8%)	55/722 (7.6%)	0.51 (0.32-0.80)	-37 per 1,000 (-52 - -15)	⊕⊕⊕○ 中等度	重大
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------------	----	------------------	------------------	---------------------	------------------------------	-------------	----

Pulmonary hemohage

7	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^d	なし	38/624 (6.1%)	45/627 (7.2%)	0.87 (0.56-1.33)	-9 per 1,000 (-32 - 24)	⊕⊕⊕○ 中等度	重大
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------------	----	------------------	------------------	---------------------	----------------------------	-------------	----

Explanations

- 信頼区間の幅が広く、無益性閾値と有害性閾値の両方を含むため不正確性を 1 ランク下げる。
- $I^2 > 50\%$ で、サブグループの違いでは説明できない異質性が存在することが示唆され、無益性閾値の両側に多くの点推定値が分布しているため非一貫性の 1 ランク下げる。
- 信頼区間の幅が広く、無益性閾値を含むため不正確性を 1 ランク下げる。

d. 信頼区間の幅が広く、有益性閾値と無益性閾値を両方含むため、不正確性を 1 ランク下げる。

* MCIT: $RR < 0.8$ or $RR > 1.25$ または $RD \pm 0.03$

3. Very early COX-I compared to Expectant management for hsPDA in infants born before 29 GA

確実性の評価							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不正確性*	その他	早期 治療	待機的 管理	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Death												
6	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^a	なし	108/683 (15.8%)	85/686 (12.4%)	1.28 (0.98–1.66)	34 per 1,000 (-2 – 79)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Severe IVH												
5	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^a	なし	75/640 (11.7%)	61/639 (9.5%)	1.24 (0.90–1.70)	23 per 1,000 (-10 – 67)	⊕⊕⊕○ 中	重大
NEC												
6	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^b	なし	78/684 (11.4%)	78/687 (11.4%)	0.99 (0.74–1.33)	-1 per 1,000 (-30 – 37)	⊕⊕⊕○ 中	重大
CLD												
6	RCT	深刻で ない	深刻 ^c	深刻で ない	深刻 ^b	なし	311/703 (44.2%)	302/687 (44.0%)	1.01 (0.90–1.13)	4 per 1,000 (-44 – 57)	⊕⊕○○ 低	重大
PVL												
6	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^a	なし	30/684 (4.4%)	16/687 (2.3%)	1.71 (0.94–3.10)	17 per 1,000 (-1 – 49)	⊕⊕⊕○ 中	重大
PDA ligation												
6	RCT	深刻で ない	深刻 ^c	深刻で ない	深刻で ない	なし	26/684 (3.8%)	54/687 (7.9%)	0.49 (0.31–0.79)	-40 per 1,000 (-54 – -17)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Pulmonary hemohage												
6	RCT	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^d	なし	35/684 (5.1%)	48/687 (7.0%)	0.77 (0.50–1.19)	-16 per 1,000 (-35 – 13)	⊕⊕⊕○ 中	重大

Explanations

- 信頼区間の幅が広く、無益性閾値と有害性閾値の両方を含むため不正確性を 1 ランク下げる。
- 信頼区間の幅が広く、無益性閾値を含むため不正確性を 1 ランク下げる。
- $I^2 > 50\%$ で、サブグループの違いでは説明できない異質性が存在することが示唆され、無益性閾値の両側に多くの点推定値が分布しているため非一貫性の 1 ランク下げる。
- 信頼区間の幅が広く、有益性閾値と無益性閾値を両方含むため、不正確性を 1 ランク下げる。

* MCIT: $RR < 0.8$ or $RR > 1.25$ または $RD \pm 0.03$

4. Acetaminophen compared to expectant management for hsPDA in preterm infants

確実性の評価							患者数		効果		エビデンス の確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不正確性*	その他	早期 治療	待機的 管理	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Death

2	RCT	深刻 ^a	深刻で ない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	22/133 (16.5%)	20/133 (15.0%)	1.09 (0.63-1.89)	14 per 1,000 (-56 - 134)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------------	-----------------	----	-------------------	-------------------	---------------------	-----------------------------	--------------	----

Severe IVH

2	RCT	深刻 ^a	深刻で ない	深刻 ^b	深刻 ^d	なし	18/133 (13.5%)	13/133 (9.8%)	1.36 (0.70-2.61)	35 per 1,000 (-29 - 157)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------------	-----------------	----	-------------------	------------------	---------------------	-----------------------------	--------------	----

NEC

2	RCT	深刻 ^a	深刻で ない	深刻 ^b	深刻 ^d	なし	11/133 (8.3%)	7/133 (5.3%)	1.46 (0.59-3.60)	24 per 1,000 (-22 - 137)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------------	-----------------	----	------------------	-----------------	---------------------	-----------------------------	--------------	----

CLD

2	RCT	深刻 ^a	深刻で ない	深刻 ^b	深刻 ^d	なし	41/133 (30.8%)	34/133 (25.6%)	1.20 (0.82-1.75)	51 per 1,000 (-46 - 192)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------------	-----------------	----	-------------------	-------------------	---------------------	-----------------------------	--------------	----

PVL

2	RCT	深刻 ^a	深刻で ない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	4/133 (3.0%)	2/133 (1.5%)	2.00 (0.37-10.68)	15 per 1,000 (-9 - 146)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------------	-----------------	----	-----------------	-----------------	----------------------	----------------------------	--------------	----

PDA ligation

2	RCT	深刻 ^a	深刻で ない	深刻 ^b	深刻 ^e	なし	0/133 (0.0%)	1/133 (0.8%)	0.33 (0.01-7.86)	-5 per 1,000 (-7 - 52)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------------	-----------------	----	-----------------	-----------------	---------------------	---------------------------	--------------	----

Pulmonary hemohage

2	RCT	深刻 ^a	深刻で ない	深刻 ^b	深刻 ^d	なし	18/133 (13.5%)	12/133 (9.0%)	1.49 (0.75-2.97)	44 per 1,000 (-23 - 178)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------------	-----------------	----	-------------------	------------------	---------------------	-----------------------------	--------------	----

Explanations

- 盲検化でバイアスリスクが不明の研究のメタ分析の重み付けが 50%を超えていたため、バイアスリスクを 1 ランク下げる。
- イブプロフェンとアセトアミノフェンの両方を含む研究のメタ分析の重み付けが 50%で、薬剤毎にデータを分割するすることができないため、非直接性を 1 ランク下げる。
- 信頼区間の幅が広く、無益性閾値を含むため不正確性を 1 ランク下げる。
- 信頼区間の幅が広く、無益性閾値と有害性閾値の両方を含むため不正確性を 1 ランク下げる。
- 信頼区間の幅が広く、有益性閾値と無益性閾値を両方含むため、不正確性を 1 ランク下げる。

* MCIT: RR <0.8 or RR >1.25 または RD ± 0.03

今回の推奨の再掲

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）

エビデンスから推奨へ

Summary of Judgements

	JUDGEMENT						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ●	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

推奨へと至った考え方

Interventions	Early vs. Expectant, <37 GW		Very early vs. Expectant, <37 GW		Very early vs. Expectant, <29 GW	Acetaminophen vs. Expectant
	Previous study	Update	Previous study	Update	Update	Update
Death						
N of patients	n = 500, 6 RCTs	n = 473, 5 RCTs	n = 384, 7 RCTs	n = 1496, 9 RCTs	n = 1369, 6 RCTs	n = 266, 2 RCTs
RR, 95% CI	0.80, 0.46-1.39	0.74, 0.41-1.35	0.94, 0.58-1.53	1.25, 0.98-1.61	1.28, 0.98-1.66	1.09, 0.63-1.89
CoE	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Very low
Severe IVH						
N of patients	n = 171, 2 RCTs	n = 171, 2 RCTs	n = 240, 4 RCTs	n = 1159, 6 RCTs	n = 1279, 5 RCTs	n = 266, 2 RCTs
RR, 95% CI	0.83, 0.32-2.16	0.83, 0.32-2.16	0.64, 0.21-1.93	1.12, 0.79-1.60	1.24, 0.90-1.70	1.36, 0.70-2.61
CoE	Low	Low	Moderate	Moderate	Moderate	Very low
NEC						
N of patients	n = 473, 5 RCTs	n = 473, 5 RCTs	n = 332, 5 RCTs	n = 1251, 7 RCTs	n = 1371, 6 RCTs	n = 266, 2 RCTs
RR, 95% CI	2.34, 0.86-6.41	2.34, 0.86-6.41	1.08, 0.53-2.21	0.96, 0.71-1.30	0.99, 0.74-1.33	1.46, 0.59-3.60
CoE	Low	Low	Moderate	Moderate	Moderate	Very low
BPD						
N of patients	n = 339, 4 RCTs	n = 339, 4 RCTs	n = 384, 7 RCTs	n = 1295, 8 RCTs	n = 1390, 6 RCTs	n = 266, 2 RCTs
RR, 95% CI	0.90, 0.62-1.29	0.90, 0.62-1.29	0.83, 0.63-1.08	1.04, 0.92-1.17	1.01, 0.90-1.13	1.20, 0.82-1.75
CoE	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Very low
PVL						
N of patients	n = 298, 3 RCTs	n = 298, 3 RCTs	n = 332, 5 RCTs	n = 1251, 7 RCTs	n = 1371, 6 RCTs	n = 266, 2 RCTs
RR, 95% CI	1.22, 0.55-2.75	1.22, 0.55-2.75	0.61, 0.31-1.20	1.00, 0.68-1.45	1.71, 0.94-3.10	2.00, 0.37-10.68
CoE	n/a	Low	n/a	Low	Moderate	Very low
PDA ligation						
N of patients	n = 432, 4 RCTs	n = 432, 4 RCTs	n = 293, 5 RCTs	n = 1440, 8 RCTs	n = 1371, 6 RCTs	n = 266, 2 RCTs
RR, 95% CI	1.08, 0.65-1.80	1.08, 0.65-1.80	0.88, 0.36-2.17	0.51, 0.32-0.80	0.49, 0.31-0.79	0.33, 0.01-7.86
CoE	Very low	Very low	Moderate	Moderate	Moderate	Very low
Pulmonary hemorrhage						
N of patients			n = 305, 5 RCTs	n = 1251, 7 RCTs	n = 1371, 6 RCTs	n = 266, 2 RCTs
RR, 95% CI	n/a	n/a	0.58, 0.30-1.11	0.87, 0.56-1.33	0.77, 0.50-1.19	1.49, 0.75-2.97
CoE			n/a	Moderate	Moderate	Very low

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; CI, confidence interval; CoE, certainty of evidence; GW, gestational week; IVH, intraventricular hemorrhage; n/a, not applicable; N, number; NEC, necrotizing enterocolitis; PDA, patent ductus arteriosus; PVL, periventricular leukomalacia; RCT, randomized controlled trial; RR, risk ratio

Summary of the previous and the updated meta-analysis

既存のSR と今回の Update の解析結果の違い

既存の Mitra 2020 による SR では、14 件の RCT をメタ解析し、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（生後 7 日以内, 死亡: N=6, RR 0.80, 95% CI 0.46 to 1.39, 中等度のエビデンスの確実性: 生後 3 日以内, 死亡: N=7, RR 0.94, 95% CI 0.58 to 1.53, 中等度のエビデンスの確実性）(Mitra 2020a)。

今回、既存の SR (Mitra 2020a) の検索実施日 (2020 年 10 月 2 日) 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; Hundscheid 2023; Potsiurko 2022; Rozé 2021; Schindler 2021) また、PDA の診断に心エコーが使用されていない 2 件(Kääpä 1983; Krauss 1989) は今回の解析から除外した。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 研究を対象としてメタ解析を実施した。アセトアミノフェンと待機的管理・プラセボを比較した 2 研究(Potsiurko 2022; Schindler 2021) については、他の研究と統合せずに別途解析を行った。

Update の解析結果では、17 の RCT をメタ解析し、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 to 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 to 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 (PDA ligation, N=8, RR 0.51, 95% CI 0.32 to 0.80, 中等度のエビデンスの確実性)。サブグループ解析について、COX 阻害薬種類別 (インドメタシン・イブプロフェン)での解析に加え、在胎 29 週未満の早産児の hsPDA に対する生後 3 日以内の COX 阻害薬と待機的管理の比較を今回新たに実施した。またアセトアミノフェンと待機的管理・プラセボを比較した研究についてもここに提示した。(Potsiurko 2022; Schindler 2021)

- COX 阻害薬種類別の解析について、生後 3 日以内のイブプロフェンと待機的管理の比較、及び 29 週未満でのイブプロフェンと待機的管理の比較で、イブプロフェン投与群が統計的に有意に死亡が多いという解析結果が示されている（生後 3 日以内, イブプロフェン, 死亡: N = 5, RR 1.36, 95% CI 1.03 to 1.79; 生後 3 日以内, イブプロフェン, 在胎 29 週未満, 死亡: N = 4, RR 1.38, 95% CI 1.04 to 1.83)。しかし、サブグループ間の異質性の検定でそれぞれ $I^2 = 29.9\%$, $P = 0.24$, $I^2 = 35.5$, $P = 0.21$ で有意差を認めないため、サブグループ間の差は認めなかったというのが主な結論になる。サブグループ間の有意差がないので、イブプロフェンだけ有意に死亡を増加させるという解釈は行わない。上記のような有意差が生じた結果の解釈としては、COX 阻害薬種類別にサブグループ化する前の結果（生後 3 日以内, 死亡: N = 9, RR 1.25, 95% CI

0.97 to 1.61; 生後 3 日以内, 在胎 29 週未満, 死亡: $N = 6$, $RR\ 1.28$, $95\%\ CI\ 0.98-1.66$) においてもいずれも $95\%\ CI$ の下限が 1.00 に近く、有意差は示されていないが COX-I が死亡率を上昇させる側に偏っており、COX-I の種類に関わらず生後 3 日以内の COX-I 投与により死亡率が上がる可能性が否定できないと考えた。(Gewandter 2020)

- なお、Erzinger 2024 らによる在胎 28 週未満の早産児の hsPDA に対する早期薬物療法 (インドメタシン + イブプロフェン) とプラセボ/待機的管理を比較した systematic review では、今回我々が行った解析に含まれている 6 つの RCTs (de Waal 2021; El-Khuffash 2021; Gupta 2024; Hundscheid 2023; Kluckow 2014; Rozé 2021) を用いてほぼ同様の解析を行っている (Erzinger 2024)。COX-I とプラセボ/待機的管理では統計的有意差がないが ($N = 6$, $RR\ 1.27$, $95\%\ CI\ 0.97\ to\ 1.65$)、イブプロフェンとプラセボ/待機的管理のサブグループ解析 (El-Khuffash 2021; Gupta 2024; Hundscheid 2023; Rozé 2021) ではイブプロフェン投与群で統計的有意に死亡が多かったと報告している ($N = 4$, $RR\ 1.36$, $95\%\ CI\ 1.03\ to\ 1.80$) が、上記と同様にサブグループ間の有意差がないので ($I^2 = 33.3\%$, $P = 0.22$)、結果の解釈には注意が必要である。
- 在胎 29 週未満、生後 3 日以内を対象とした解析では、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: $N=6$, $RR\ 1.33$, $95\%\ CI\ 0.98\ to\ 1.80$, 中等度のエビデンスの確実性)。一方で動脈管結紮術は有意に減少させた ($N=6$, $RR\ 0.49$, $95\%\ CI\ 0.31\ to\ 0.79$, 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: $N = 2$, $RR\ 1.09$, $95\%\ CI\ 0.63\ to\ 1.89$, 非常に低いエビデンスの確実性)。

Detailed justification

- **Desirable effect/ Undesirable effect**

- ✓ 生後 7 日以内, 37 週未満: 死亡その他の重大なアウトカムについて統計学的有意差なし。
- ✓ 生後 3 日以内, 37 週未満: 死亡について統計学的有意差なし。動脈管結紮術を減少。(RR 0.51, $95\%\ CI\ 0.32\ to\ 0.80$, 中等度のエビデンスの確実性)
- ✓ 生後 3 日以内, 29 週未満: 死亡について統計学的有意差なし。動脈管結紮術を減少。(RR 0.49, $95\%\ CI\ 0.31\ to\ 0.79$, 中等度のエビデンスの確実性)
- ✓ アセトアミノフェン: 死亡及びその他の重大なアウトカムで統計学的有意差なし。

- **Certainty of evidence**

COX 阻害薬の効果は、益と害の両方があるため、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。

- **Values**

重大なアウトカムの一つである動脈管結紮術について、患者・医療者・施設の間で重大性が異なる。すなわち、自施設で動脈管結紮術が可能な場合は実施にあたって大きな困難はないが、自施設で実施できない場合は、動脈管開存症の重症度に加えて、患者の状態や転院先までの移動距離・時間による患者への負担を考慮して動脈管結紮術の適応を決定する必要がある。

- **Balance of effects**

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 阻害薬投与はでは 37 週未満、28 週未満で動脈管結紮術を減少させた。全体的なエビデンスの確実性は非常に低い。

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; Tomotaki 2024 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、「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）」という表現を付記した。

Knowledge Gap

- 在胎週数・出生体重・PDA の重症度を考慮した COX 阻害薬と待機的管理の比較研究
- COX 阻害薬使用の適応を判断するためのより具体的な hsPDA の基準の策定
- COX 阻害薬使用または待機的管理の費用対効果について

参考文献リスト:

- Bagnoli 2013: Bagnoli F, Rossetti A, Messina G, Mori A, Casucci M, Tomasini B. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(4):423-9.
- Bell 1978: Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187(1):1-7.
- Clyman 2019: Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdevi O, Bulbul A, Håkansson S, Lindqvist J, Farooqi A, Katheria A, Sauberman J, Singh J, Nelson K, Wickremasinghe A, Dong L, Hassinger DC, Aucott SW, Hayashi M, Heuchan AM, Carey WA, Derrick M, Fernandez E, Sankar M, Leone T, Perez J, Serize A. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr* 2019;205:41-8.e6.
- de Vries 1992: de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992;49(1):1-6.
- de Waal 2021: de Waal K, Phad N, Stubbs M, Chen Y, Kluckow M. A Randomized Placebo-Controlled Pilot Trial of Early Targeted Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Preterm Infants with a Patent Ductus Arteriosus. *J Pediatr* 2021;228:82-6.e2.
- El-Khuffash 2020: El-Khuffash A, Bussmann N, Breatnach CR, Smith A, Tully E, Griffin J, McCallion N, Corcoran JD, Fernandez E, Looi C, Cleary B, Franklin O, McNamara PJ. Early targeted patent ductus arteriosus treatment in premature neonates using a risk based severity score: study protocol for a randomised controlled trial (PDA RCT). *HRB Open Res* 2020;3:87.
- El-Khuffash 2021: El-Khuffash A, Bussmann N, Breatnach CR, Smith A, Tully E, Griffin J, McCallion N, Corcoran JD, Fernandez E, Looi C, Cleary B, Franklin O, McNamara PJ. A Pilot Randomized Controlled Trial of Early Targeted Patent Ductus Arteriosus Treatment Using a Risk Based Severity Score (The PDA RCT). *J Pediatr* 2021;229:127-33.
- Erzinger 2024: Erzinger G, Rajith G, Torres MH, Gauza MM, Mansuri Z, Cardoso SM. Early drug treatment in preterm patients with large patent ductus arteriosus at 28 weeks or less gestational age: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2024.

- Gersony 1983: Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983;102(6):895-906.
- Gewandter 2020: Gewandter JS, McDermott MP. When should non-significant results influence clinical decisions?: Interpreting confidence intervals. *Bjog* 2020;127(5):548-9.
- Ghanem 2010: Ghanem S, Mostafa M, Shafee M. Effect of oral ibuprofen on patent ductus arteriosus in premature newborns. *J Saudi Heart Assoc* 2010;22(1):7-12.
- Gupta 2024: Gupta S, Subhedar NV, Bell JL, Field D, Bowler U, Hutchison E, Johnson S, Kelsall W, Pepperell J, Roberts T, Sinha S, Stanbury K, Wyllie J, Hardy P, Juszczak E. Trial of Selective Early Treatment of Patent Ductus Arteriosus with Ibuprofen. *N Engl J Med* 2024;390(4):314-25.
- Härkin 2016: Härkin P, Härmä A, Aikio O, Valkama M, Leskinen M, Saarela T, Hallman M. Paracetamol Accelerates Closure of the Ductus Arteriosus after Premature Birth: A Randomized Trial. *J Pediatr* 2016;177:72-7.e2.
- Härmä 2020: Härmä A, Aikio O, Härkin P, Leskinen M, Valkama M, Saarela T, Hallman M. Subgroup analysis of the early paracetamol trial to preterm infants found haemodynamic changes and improved oxygenation. *Early Hum Dev* 2020;145:105042.
- Hundscheid 2021: 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.
- Hundscheid 2023: Hundscheid T, Onland W, Kooi EMW, Vijlbrief DC, de Vries WB, Dijkman KP, van Kaam AH, Villamor E, Kroon AA, Visser R, Mulder-de Tollenhaer SM, De Bisschop B, Dijk PH, Avino D, Hocq C, Zecic A, Meeus M, de Baat T, Derriks F, Henriksen TB, Kyng KJ, Donders R, Nuytemans D, Van Overmeire B, Mulder AL, de Boode WP. Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. *N Engl J Med* 2023;388(11):980-90.
- Isayama 2020: Isayama T, Kusuda S, Reichman B, Lee SK, Lehtonen L, Norman M, Adams M, Bassler D, Helenius K, Hakansson S, Yang J, Jain A, Shah PS. Neonatal Intensive Care Unit-Level Patent Ductus Arteriosus Treatment Rates and Outcomes in Infants Born Extremely Preterm. *J Pediatr* 2020;220:34-9.e5.

- Juujärvi 2019: Juujärvi S, Kallankari H, Pätsi P, Leskinen M, Saarela T, Hallman M, Aikio O. Follow-up study of the early, randomised paracetamol trial to preterm infants, found no adverse reactions at the two-years corrected age. *Acta Paediatr* 2019;108(3):452-8.
- Juujärvi 2022: Juujärvi S, Saarela T, Hallman M, Aikio O. Trial of paracetamol for premature newborns: five-year follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35(25):5210-2.
- Kääpä 1983: Kääpä P, Lanning P, Koivisto M. Early closure of patent ductus arteriosus with indomethacin in preterm infants with idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1983;72(2):179-84.
- Kluckow 2014: Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(2):F99-f104.
- Kluckow 2019: Kluckow M, Carlisle H, Broom M, Woods P, Jeffery M, Desai D, Chen Y, Evans N. A pilot randomised blinded placebo-controlled trial of paracetamol for later treatment of a patent ductus arteriosus. *J Perinatol* 2019;39(1):102-7.
- Knight 2011: Knight D, Alkindi S, Buksh M, Kuschel C, Skinner J. Placebo-controlled pilot trial of indomethacin in preterm infants with a patent ductus arteriosus. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2011;47(SUPPL. 1):88.
- Krauss 1989: Krauss AN, Fatica N, Lewis BS, Cooper R, Thaler HT, Cirrincione C, O'Loughlin J, Levin A, Engle MA, Auld PA. Pulmonary function in preterm infants following treatment with intravenous indomethacin. *Am J Dis Child* 1989;143(1):78-81.
- Lin 2012: Lin XZ, Chen HQ, Zheng Z, Li YD, Lai JD, Huang LH. [Therapeutic effect of early administration of oral ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2012;14(7):502-5.
- Merritt 1981: Merritt TA, Harris JP, Roghmann K, Wood B, Campanella V, Alexson C, Manning J, Shapiro DL. Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial. *J Pediatr* 1981;99(2):281-6.
- Mitra 2020a: 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* 2020a;12(12):Cd013278.
- Mitra 2020b: Mitra S, McNamara PJ. Patent Ductus Arteriosus-Time for a Definitive Trial. *Clin Perinatol* 2020b;47(3):617-39.

- Mitra 2025c: 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
- Namba 2023: Namba F, Honda M, Sakatani S, Motojima Y, Kikuchi K, Sako M, Ogawa K, Mikami M, Kawada K, Fukuoka N, Ueda K. iPAPP: study protocol for a multicentre randomised controlled trial comparing safety and efficacy of intravenous paracetamol and indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *BMJ Open* 2023;13(3):e069314.
- Ohlsson 2020: Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1(1):Cd010061.
- Papile 1978: Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92(4):529-34.
- Potsiurko 2020: Potsiurko S, Dobryanskyy D, Sekretar L. Predictive Value of Blood N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Concentrations for Early Patent Ductus Closure in Very Preterm Infants. *J Saudi Heart Assoc* 2020;32(4):462-70.
- Potsiurko 2022: Potsiurko S, Dobryanskyy D, Sekretar L, Salabay Z. Randomized Noninferiority Trial of Expectant Management versus Early Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Am J Perinatol* 2022.
- Rozé 2021: Rozé JC, Cambonie G, Le Thuaut A, Debillon T, Ligi I, Gascoin G, Patkai J, Beuchee A, Favrais G, Flamant C, Durrmeyer X, Clyman R. 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* 2021;233:33-42.e2.
- Schindler 2021: Schindler T, Smyth J, Bolisetty S, Michalowski J, Mallitt KA, Singla A, Lui K. 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):274-81.

- Sosenko 2012: Sosenko IR, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr* 2012;160(6):929-35.e1.
- Sung 2020: Sung SI, Lee MH, Ahn SY, Chang YS, Park WS. Effect of Nonintervention vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2020;174(8):755-63.
- Tomotaki 2024: Tomotaki S, Isayama T, Kobayashi T, Masutani S, Kawasaki H, Nakayama A, Ikeda T, Toyoshima K. 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* 2024:1-9.
- Van Overmeire 2001: Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2001;138(2):205-11.
- 豊島 2010: 豊島 勝, 未熟児動脈管開存症診療ガイドライン作成プロジェクトチーム. 根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドライン. *日本未熟児新生児学会雑誌* 2010;22(2):255-67.

CQ 6B1 CoSTR 未熟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

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 6B1 CoSTR 未熟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	1
Contents	1
CoSTR title:	2
CoSTR authors and affiliations:	2
Version & date:	2
CoSTR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical Question (CQ)	2
PICOT	2
既存の推奨:	3
今回の推奨	3
Evidence update CoSTR summary	4
既存の SR に関して	5
今回の Update 追加論文に関して	8
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	12
今回の推奨（案）再掲	18
エビデンスから推奨へ	18
Knowledge gap	18
参考文献リスト:	20

CoSTR title:

未熟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：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。

CoSTR authors and affiliations:

木下眞里* 慶應義塾大学保健管理センター、医学部小児科学教室

矢部愛美 信州大学医学部小児医学教室

千葉洋夫 国立病院機構仙台医療センター小児科

山口直人 川崎市北部地域療育センター

*Corresponding author（責任著者）

Version & date:

2024 年 11 月 8 日更新

CoSTR citation:

日本語：木下眞里、矢部愛美、千葉洋夫、山口直人. 未熟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. 早産児の動脈管開存症の治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ6B1. 2024.11

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (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。

PICOT

Population:

hemodynamically significant patent ductus arteriosus (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（在胎週数 37 週未満）

Intervention:

イブプロフェン経口

Comparators:

イブプロフェン静注

Outcomes:

PDA 初回治療の失敗、動脈管結紮術、死亡退院、重症脳室内出血、消化管合併（壊死性腸炎または消化管穿孔）、嚢胞性脳室周囲白質軟化症、新生児慢性肺疾患、神経発達障害、腎機能障害、肺出血、未熟児網膜症

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

ランダム化比較試験、英語の抄録がある限り言語の制約なし

Definitions, other notes for PICOT:

PDA 初回治療の失敗：イブプロフェンの初回投与から 1 週間以内に永続的な PDA 閉鎖が得られないこと（PDA は臨床的または超音波基準で診断）

新生児慢性肺疾患（Chronic Lung Disease (CLD)）：修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。

重症脳室内出血（Severe Intraventricular Hemorrhage (sIVH)）：Grades III or IV of Papille's classification

壊死性腸炎（Necrotizing Enterocolitis (NEC)）：Bell's criteria $\geq 2a$

神経発達障害（Neurodevelopmental Impairment (NDI)）：脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害）

重症未熟児網膜症（severe Retinopathy of Prematurity (sROP)）：国際分類 Stage ≥ 3 , 治療を要したもの）

既存の推奨:

「未熟児動脈管開存症ガイドライン」(J-Prep2010) において、症候性未熟児動脈管開存症に対する治療薬としてのシクロオキシゲナーゼ阻害薬はインドメタシンが標準的治療として推奨された。科学的根拠が十分でなく国内で保険適応でないことからイブプロフェン投与は推奨されず、投与方法に関する記載もなかった。

今回の推奨

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。（推奨の強さ：弱い、エビデンスレベル：中等度）

Evidence update CoSTR summary

既存の SR として Ohlsson2020 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（ $\mu\text{mol/L}$ ）（Mean Difference -22.47 [95%CI -32.4, -12.53]）、血清シスタチン C（Cys-C）値（mg/dL）（Mean Difference -0.25 [95%CI -0.37, -0.13]）はイブプロフェン経口投与で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 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が高いが、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、上記の推奨とするに至った。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors: Ohlsson A, Walia R, and Shah SS.

Title: Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants.

Journal name: The Cochrane database of systematic reviews.

Year: 2020

Volume (Issue): Pages: 2(2):CD003481.

既存の SR の要約

Ohlsson2020 の SR の結果、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、敗血症、動脈管結紮術、ROP、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。血清クレアチン値 (Mean Difference -22.47 [-32.4, -12.53])、血清 Cys-C 値 (Mean Difference -0.25 [-0.37, -0.13])はイブプロフェン経口投与で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。

既存の SR の AMST AR 2 評価結果

1	PICO の要素	YES
2	方法の明示	YES
3	選択基準	YES
4	網羅的文献検索	PY
5	研究選択	YES
6	データ抽出	YES
7	除外研究	YES
8	研究の詳細の記述	YES
9	ここの研究のバイアスリスク評価 RCT	YES
10	資金源	YES
11	メタ分析手法 RCT	YES
12	メタ分析バイアスリスク評価	No
13	結果解釈バイアスリスク考慮	YES

14	異質性	No
15	出版バイアス	YES
16	利益相反	YES

PY: Partial Yes; AMSTAR 2 では 16 項目中 2 項目が「No」、重要項目 7 項目では「No」の結果はなかった。

4) その分野の専門家の参加や相談はなかった。

12) バイアスリスクごとのメタアナリシスまたは要約効果量におけるバイアスリスクの影響の分析、いずれも行っていなかった。

14) 異質性の影響についての考察はなかった。

既存の SR の PICOT

対象の研究デザイン：RCT

文献検索期間・検索日：2020 年 2 月 3 日

P: preterm infants with patent ductus arteriosus

I: oral ibuprofen

C: intravenous ibuprofen

O:

主要アウトカム：初回投与後 1 週間以内の動脈管閉鎖の失敗

副次アウトカム：

死亡（生後 28 日以内）、死亡退院、死亡（生後 1 年以内）、動脈管再開通、動脈管結紮術の必要性、インドメタシン投与の必要性、人工呼吸管理期間（日数）、酸素投与期間（日数）、気胸、肺出血、肺高血圧、慢性肺疾患、脳室内出血、重症脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、腸管穿孔、消化管出血、経腸栄養が確立した日齢、出生体重まで戻った日齢、未熟児網膜症、敗血症、乏尿、血清クレアチニン値、血清シスタチン C 値、入院期間、神経学的発達、ビリルビン-アルブミン結合度、日齢 14 まで動脈管開存症に対する緊急治療を要したか死亡または脱落した児の割合、他の有害事象

既存のSRの結果

イブプロフェン経口投与は経静脈投与に比べて以下の結果であった。

主要アウトカム

3回投与後の動脈管閉鎖の失敗：減少（406 infants; typical RR 0.38, 95% CI 0.26 to 0.56; typical RD -0.22, 95% CI -0.31 to -0.14; NNTB 5, 95% CI 3 to 7 ; エビデンスレベル 中等度）

副次アウトカム

死亡（生後28日以内）：変わらない（1研究、64例; RR 1.13, 95% CI 0.50 to 2.55; RD 0.03, 95% CI -0.19 to 0.25）

死亡退院：変わらない（188例; typical RR 0.83, 95% CI 0.38 to 1.82; typical RD -0.02, 95% CI -0.11 to 0.07）

血清Cys-C：減少（1研究、102例; MD -0.25 mg/dL, 95% CI -0.37 to -0.13）

動脈管結紮術の必要性：変わらない（406例; typical RR 0.41, 95% CI 0.14 to 1.21; typical RD -0.03, 95% CI -0.07 to 0.01; エビデンスレベル 中等度）治療後72時間の血清クレアチニン値：減少（170例; MD -22.47 micromol/L, 95% CI -32.40 to -12.53 ; エビデンスレベル 低い）

神経発達障害：変わらない（1研究、57例）

18–24か月のMental Developmental Index（Bayley II） MD -9.00, 95% CI -23.89 to 5.89

18–24か月のPsychomotor Developmental Index（Bayley II） MD 5.00, 95% CI -7.67 to 17.67

18–24か月の中等度/重度CP RR 1.35, 95% CI 0.24 to 7.48; RD 0.03, 95% CI -0.12 to 0.17

失明や失聴は2群共に0例

人工呼吸管理期間、入院期間、気胸、肺出血、肺高血圧、慢性肺疾患、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、腸管穿孔、消化管出血、敗血症、レーザー治療を要した未熟児網膜症、乏尿に関して二群間で有意差なし

その他のアウトカムに関しては報告なし

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

Pubmed のみ検索

1 18,602

"ibuprofen"[MeSH Terms] OR "mefenamic acid"[MeSH Terms] OR ("ibuprofen"[MeSH Terms] OR "ibuprofen"[All Fields] OR "ibuprofen s"[All Fields] OR "ibuprofens"[All Fields]) OR ("mefenamic acid"[MeSH Terms] OR ("mefenamic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "mefenamic acid"[All Fields])

2 28,093

"ductus arteriosus, patent"[MeSH Terms] OR ("ductus arteriosus, patent"[MeSH Terms] OR ("ductus"[All Fields] AND "arteriosus"[All Fields] AND "patent"[All Fields]) OR "patent ductus arteriosus"[All Fields] OR ("patent"[All Fields] AND "ductus"[All Fields] AND "arteriosus"[All Fields])) OR "PDA"[All Fields]

3 1,794,556

"infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "newborn"[All Fields] OR "newborns"[All Fields] OR "newborn s"[All Fields]) OR ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields] OR "neonate"[All Fields] OR "neonates"[All Fields] OR "neonatality"[All Fields] OR "neonatal s"[All Fields] OR "neonate s"[All Fields]) OR ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields] OR "neonate"[All Fields] OR "neonates"[All Fields] OR "neonatality"[All Fields] OR "neonatal s"[All Fields] OR "neonate s"[All Fields]) OR ("premature birth"[MeSH Terms] OR ("premature"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "premature birth"[All Fields] OR "premature"[All Fields] OR "prematurely"[All Fields] OR "prematures"[All Fields] OR "prematurities"[All Fields] OR "prematurity"[All Fields]) OR ("infant, low birth weight"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight infant"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight"[All Fields]) OR "VLBW"[All Fields] OR "LBW"[All Fields] OR "infan*"[All Fields] OR "neonat*"[All Fields]

4 4,878,562

("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading]

OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])

上記 1&2&3&4 より 433 文献

検索データベース

MEDLINE via PubMed

検索期間・検索日

2022 年 11 月 20 日

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数：433 文献（重複のため除外：0 文献）

1 次スクリーニング結果：19 文献

2 次スクリーニング結果：7 文献（除外理由：異なる研究デザイン 10 文献、異なる介入 2 文献）

最終結果：1 文献（6 文献は既存 SR に含まれ、そのうち 2 文献（Gokmen 2011, Eras 2013）は同研究からの報告）

対象研究のまとめ

追加論文：1 文献

ランダム化比較試験（RCT）：

研究 I D (Author Year Published)	Edison 2022
研究デザイン 対象者数 セッティング	Parallel, randomized open-label trial N=11 Single center in Singapore (General hospital)
対象者	Preterm infants GA<36 wkGA, BW<1800 g
介入／コントロール (各群の患者数も)	Intervention: Oral ibuprofen (N=6) Control: IV ibuprofen (N=5) at a dose of 10 mg/kg followed by 5 mg/kg at 24 and 48 hours
アウトカム毎の結果 (Absolute Event Rates, P value; OR or RR; & 95% CI)	<u>Outcome 1: Failure of PDA closure</u> 3/6 (50%) vs. 2/5 (40%), RR 1.250 [95%CI 0.328-4.769], NNT -10.0 <u>Outcome 2: surgical ligation</u> 1/6 (17%) vs. 0/5 (0%) <u>Outcome 3: CLD</u> 4/6 (67%) vs. 2/5 (40%), RR 1.667 [95%CI 0.495-5.609], NNT -3.8

	<p>Outcome 4: IVH (grade 1-4) 0/6(0%) vs. 2/5(40%), RR 0, NNT 2.5</p> <p>Outcome 5: NEC 0/6 (0%) vs. 0/5 (0%)</p> <p>Outcome 6: SIP 1/6 (17%) vs. 0/5 (0%), NNT -6.0</p> <p>Outcome 7: ROP (stage 2-3) 3/6 (50%) vs. 2/5 (40%), RR 1.250 [95%CI 0.328-4.769], NNT -10.0</p>
<p>まとめと注釈 (特に研究の limitation)</p>	<p>結果のまとめ</p> <p>初回治療での動脈管閉鎖失敗率はIVで2/5、POで3/6。追加IBU投与はいずれも2例ずつで、POの1例にSIP (spontaneous intestinal perforation) を来したため動脈管結紮術が行われた。NECはいずれもなし。CLD（定義の記載はなし）の頻度は、IVで2/5、POで4/6。IVHはIVで2例（Grade 1が1例、Grade 2が1例）、POで2例（Grade 2が2例）。ROPはIVでGrade2が1例、Grade 3が1例、POでGrade 2が3例（レーザー治療については記載なし）。</p> <p>→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は認めなかった。腎障害に関する検討は行われていない。</p> <p>Limitation</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Blinding に関する記載がない。 ・ 3/11 例が合併症のため介入を完遂できていない。 ・ 8/18 例が研究参加を拒否した。

BW: birth weight; N: number of units or patients; NNT: number need to treat; wkGA: weeks gestational age

RoB:既存のSRにならって RoB1 を使用

Bias	Author's judgement	Support of judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	-Randomization of treatment was carried out using a computer-generated randomization sequence.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	-Recorded on cards placed inside sealed opaque envelopes by the statistician.

Blinding of participants and personnel (performance bias)All outcomes	High risk	-Upon enrolment, the allocation was revealed to parents and clinicians and the neonate was assigned to either oral or intravenous treatment group.
Blinding of outcome Assessment (detection bias)All outcomes	High risk	-It was not stated that ultrasound exams were performed by someone blinded to the groups, but the allocation was revealed to the clinicians upon enrollment.
Incomplete outcome data (attrition bias)All outcomes	Low risk	-All outcomes stated in Methods are reported.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	-Protocol registration unclear.
Other bias	High risk	-3/11 patients had intervention discontinued due to complications. -8/18 excluded patients declined to participate

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

結果のまとめ

既存の SR の結果を変えるものでない場合

既存の SR に 1 文献を追加して解析した今回の Update は、既存 SR における以下の結果を変えるものではなかった：

- ・イブプロフェン 3 回投与後の動脈管閉鎖失敗が有意に減少した
- ・動脈管結紮術の必要性に有意差なし
- ・血清クレアチニン値、血清 Cys-C 値が有意に減少した
- ・乏尿の頻度に有意差なし

既存の SR として Ohlsson2020 の論文では、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, 0.53])、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、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 (Mean Difference -22.47 [-32.4, -12.53])、血清 Cys-C 値 (Mean Difference -0.25 [-0.37, -0.13]) はイブプロフェン経口投与で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 Update 追加論文は Edison2022 の 1 論文であり、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 [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に選択した死亡退院、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、優先度の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。

6 研究、417 例を含めてアップデートされた表を以下に示す：

GRADE EP Table

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	Oral ibuprofen	IV ibuprofen	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Failure of permanent PDA closure within one week of first dose administration

6	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	32/214 (15.0%)	74/203 (36.5%)	RR 0.41 (0.28 to 0.59)	215 fewer per 1,000 (from 262 fewer to 149 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	重要
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	----------------	---------------------------	--	------------------	----

PDA ligation

6	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	5/214 (2.3%)	10/203 (4.9%)	RR 0.51 (0.19 to 1.36)	24 fewer per 1,000 (from 40 fewer to 18 more)	⊕⊕○○ Low	重大
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------	---------------	---------------------------	--	-------------	----

Mortality during NICU hospitalization

3	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	10/100 (10.0%)	12/99 (12.1%)	RR 0.83 (0.38 to 1.82)	21 fewer per 1,000 (from 75 fewer to 99 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	重大
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	---------------	---------------------------	--	------------------	----

IVH - Severe IVH (Grade 3 or 4 of Papille's classification; early outcome until 1 week post-administration)

2	randomized trials	not serious	not serious	not serious	extremely serious ^c	none	1/38 (2.6%)	1/37 (2.7%)	RR 1.00 (0.07 to 15.30)	0 fewer per 1,000 (from 25 fewer to 386 more)	⊕○○○ Very low	重大
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------------------	------	-------------	-------------	----------------------------	--	------------------	----

IVH - Any IVH (late outcome)

2	randomized trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^d	none	15/38 (39.5%)	14/37 (37.8%)	RR 1.04 (0.59 to 1.85)	15 more per 1,000 (from 155 fewer to 322 more)	⊕⊕○○ Low	重大
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	---------------	---------------------------	---	-------------	----

cPVL

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	Oral ibuprofen	IV ibuprofen	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
1	randomized trials	not serious	not serious	not serious	extremely serious ^e	none	2/32 (6.3%)	2/32 (6.3%)	RR 1.00 (0.15 to 6.67)	0 fewer per 1,000 (from 53 fewer to 354 more)	⊕○○○ Very low	重大

NEC or LIP (Bell's criteria 2a or higher)

4	randomized trials	serious ^f	not serious	not serious	serious ^b	none	9/126 (7.1%)	10/121 (8.3%)	RR 0.87 (0.37 to 2.01)	11 fewer per 1,000 (from 52 fewer to 83 more)	⊕⊕○○ Low	重大
---	----------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------	---------------	---------------------------	---	-------------	----

CLD (according to JEBNeo definition)

4	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	34/126 (27.0%)	37/121 (30.6%)	RR 0.87 (0.60 to 1.25)	40 fewer per 1,000 (from 122 fewer to 76 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	重大
---	----------------------	----------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	---------------------------	--	------------------	----

NDI (CP; issues with cognition, sight, hearing) - Moderate/severe CP

1	randomized trials	not serious	not serious	not serious	extremely serious ^e	none	3/30 (10.0%)	2/27 (7.4%)	RR 1.35 (0.24 to 7.48)	26 more per 1,000 (from 56 fewer to 480 more)	⊕○○○ Very low	重大
---	----------------------	----------------	-------------	-------------	-----------------------------------	------	--------------	-------------	---------------------------	---	------------------	----

NDI (CP; issues with cognition, sight, hearing) - Blindness

1	randomized trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^g	none	0/30 (0.0%)	0/27 (0.0%)	not estimable		⊕⊕○○ Low	重大
---	----------------------	----------------	-------------	-------------	------------------------------	------	-------------	-------------	---------------	--	-------------	----

NDI (CP; issues with cognition, sight, hearing) - Deafness

1	randomized trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^g	none	0/30 (0.0%)	0/27 (0.0%)	not estimable		⊕⊕○○ Low	重大
---	----------------------	----------------	-------------	-------------	------------------------------	------	-------------	-------------	---------------	--	-------------	----

NDI - Mental developmental index (Bayley II)

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	Oral ibuprofen	IV ibuprofen	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
1	randomized trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^h	none	30	27	-	MD 9 lower (23.9 lower to 5.9 higher)	⊕⊕○○ Low	重大

NDI - Psychomotor developmental index

1	randomized trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^h	none	30	27	-	MD 5 higher (7.68 lower to 17.68 higher)	⊕⊕○○ Low	重大
---	----------------------	----------------	-------------	-------------	------------------------------	------	----	----	---	--	-------------	----

Renal dysfunction (Oliguria)

4	randomized trials	serious ^f	not serious	not serious	very serious ⁱ	none	0/156 (0.0%)	3/148 (2.0%)	RR 0.14 (0.01 to 2.66)	17 fewer per 1,000 (from 20 fewer to 34 more)	⊕○○○ Very low	重大
---	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------------------------------	------	--------------	--------------	---------------------------	---	------------------	----

Renal dysfunction - Plasma cystatin C after treatment (mg/L)

1	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious ^j	none	52	50	-	MD 0.3 lower (0.42 lower to 0.18 lower)	⊕⊕⊕○ Moderate	重大
---	----------------------	----------------	-------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	---	------------------	----

Renal dysfunction - Cr after treatment (micromol/L)

2	randomized trials	serious ^a	serious ^k	not serious	not serious	none	88	82	-	MD 22.39 lower (32.34 lower to 12.45 lower)	⊕⊕○○ Low	重大
---	----------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	----	----	---	---	-------------	----

Pulmonary hemorrhage

確実性の評価 (Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	Oral ibuprofen	IV ibuprofen	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
1	randomized trials	not serious	not serious	not serious	extremely serious ^e	none	0/36 (0.0%)	3/34 (8.8%)	RR 0.14 (0.01 to 2.52)	76 fewer per 1,000 (from 87 fewer to 134 more)	⊕○○○ Very low	重要

ROP (Stage 3 or higher, requiring therapy)

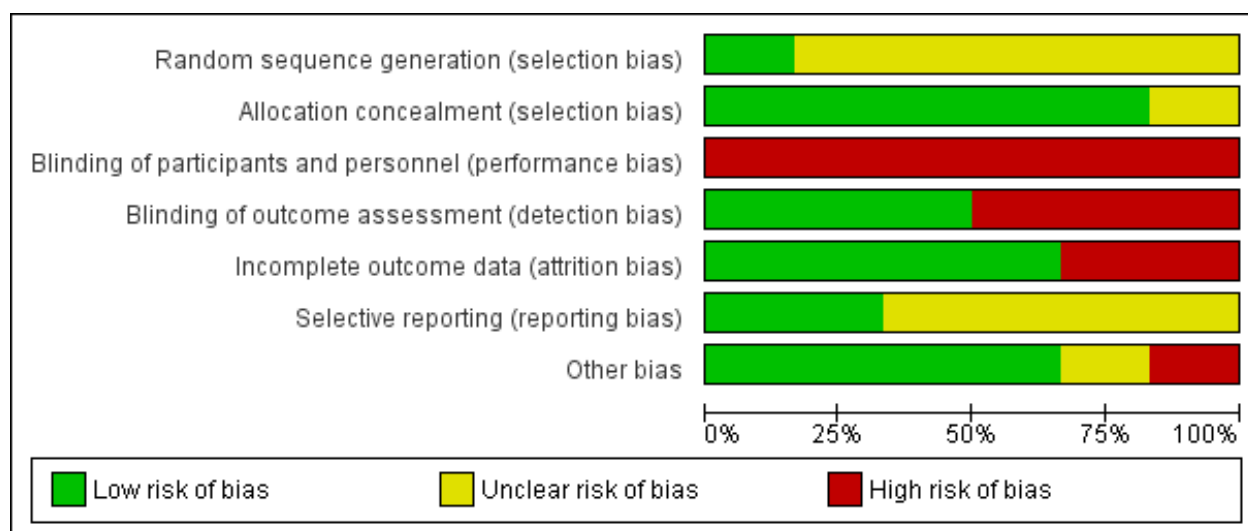
3	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	8/94 (8.5%)	14/89 (15.7%)	RR 0.55 (0.25 to 1.22)	71 fewer per 1,000 (from 118 fewer to 35 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	重大
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-------------	---------------	---------------------------	---	------------------	----

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Downgraded one level for unclear risk of selection, performance, detection, attrition, and reporting bias.
- b. Downgraded one level for CI overlapping no effect.
- c. Downgraded three levels for CI overlapping no effect, wide CI, and two small studies with low sample size.
- d. Downgraded two levels for CI overlapping no effect and two small studies with low sample size.
- e. Downgraded three levels for CI overlapping no effect, wide CI, and one small study with low sample size.
- f. Downgraded one level for unclear risk of selection, performance, detection, and attrition bias.
- g. Downgraded two levels for one small study with no events.
- h. Downgraded two levels for CI overlapping no effect and one small study with low sample size.
- i. Downgraded two levels for CI overlapping no effect and wide CI.
- j. Downgrade one level for one study with low sample size.
- k. Downgraded one level for substantial heterogeneity $I^2=81\%$

RoB Summary: across all included studies



RoB Summary: for each included study

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Akar 2017	?	+	-	-	+	?	+
Cherif 2008	?	+	-	+	+	+	+
Edison 2022	+	+	-	-	+	?	-
Erdeve 2012	?	+	-	+	-	+	+
Gokmen 2011	?	+	-	+	+	?	+
Pistulli 2014	?	?	-	-	-	?	?

今回の推奨（案）再掲

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。（推奨の強さ：弱い、エビデンスレベル：中等度）

エビデンスから推奨へ

推奨へと至った考え方

- ・ 6 研究、417 例の早産児が含まれた。
- ・ 早産児の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は、経静脈投与に比べて動脈管閉鎖の失敗が少なかった (RR 0.41 [95% CI 0.28, 0.59])。
- ・ イブプロフェン経口投与群では、血清クレアチニン値と血清 Cys-C 値が経静脈投与群に比べて低値であった (MD -22.39 micromol/L [95% CI -32.23, -12.45]; MD -0.3 mg/L [95% CI -0.42, -0.18])。
- ・ より優先度の高いアウトカムとして選択した死亡退院、重症脳室内出血、cPVL、神経発達障害や、その他のアウトカムとして選択した動脈管結紮術、消化管合併症（壊死性腸炎または消化管穿孔）、慢性肺疾患、腎機能障害（乏尿）、肺出血、未熟児網膜症において、イブプロフェンの投与経路による差を認めなかった。
- ・ 脳室内出血(IVH)は 2 研究 75 例で検討され、在胎 28 週以下の超早産児は 16 例であった。消化管合併症として壊死性腸炎や消化管穿孔は 4 研究 247 例で検討された。全体として在胎 32 週以下の極低出生体重児を対象とした研究は 2 つ、在胎 28 週以下の超低出生体重児を対象とした研究は 1 つであり、超早産児は 80 例であった。急性期の合併症として IVH や消化管合併症のリスクの高い超早産児が少なく、これらのリスクを評価するには不十分と考えられた。
- ・ 2024 年 6 月現在、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。それ自体はイブプロフェンの経口投与を禁止するものではなく、研究成果などを踏まえて今後状況が変わる可能性がある。ただ実際の医療現場における日本の現状を踏まえ、適応外使用でイブプロフェン経口薬を使用する場合は患者同意を含む各施設の適応外使用の手続きを踏む必要があることを推奨文に加えた。

Knowledge gap

- ・ 経口投与のメリット・デメリットのバランスは投与される児の状況によって変動しうる。超早産児はより大きく週数が進んだ児に比べて消化管合併症などのリスクが高く、経口投与に関してより慎重にならざるをえないことが容易に推測され、経口投与が経静脈投与に比べて有害とならないかどうかの十分な評価にはさらなる研究が必要と考える。

- ・肺出血や神経学発達障害を含む長期予後を報告した研究は少なく、投与経路によって差があるかどうか不明である。

参考文献リスト:

Akar 2017: Akar M, Yildirim TG, Sandal G, Bozdog S, Erdevi O, Altug N, et al. Does ibuprofen treatment in patent ductus arteriosus alter oxygen free radicals in premature infants? *Cardiol Young*. 2017; 27(3): 507-11.

Cherif 2008: Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, Mokrani C, Amara MB, Guellouze N, et al. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 2008; 122(6): e1256-61.

Edison 2022: Edison PE, Chen S, Yeo CL, Allen JC, Jr., Poon WB, Baral VR, et al. Pharmacokinetics of oral versus intravenous ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus: A pilot randomised controlled study. *J Paediatr Child Health*. 2022; 58(3): 397-403.

Eras 2013: Eras Z, Gokmen T, Erdevi O, Ozyurt BM, Saridas B, Dilmen U. Impact of oral versus intravenous ibuprofen on neurodevelopmental outcome: a randomized controlled parallel study. *Am J Perinatol*. 2013; 30(10): 857-62.

Erdevi 2012: Erdevi O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Gokmen T, Dilmen U, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97(4): F279-83.

Gokmen 2011: Gokmen T, Erdevi O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 2011; 158(4): 549-54. e1.

Pistulli 2014: Pistulli E, Hamiti A, Buba S, Hoxha A, Kelmendi N, Vyshka G. The Association between Patent Ductus Arteriosus and Perinatal Infection in A Group of Low Birth Weight Preterm Infants. *Iran J Pediatr*. 2014; 24(1): 42-8.

CQ 6b2 Evidence Update CoSTR: 未熟児動脈管開存症に対する高用量イブプロフェン療法

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ 6b2 Evidence Update CoSTR: 未熟児動脈管開存症に対する高用量イブプロフェン療法	1
Contents	1
CoSTR title:	2
CoSTR authors and affiliations:	2
Version & date:	2
CoSTR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical Question (CQ)	2
PICOT	2
既存の推奨:	4
今回の推奨	4
Evidence update CoSTR summary	4
既存の SR に関して	5
今回の Update 追加論文に関して	13
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	14
Grade EP table	18
今回の推奨（案）再掲	21
エビデンスから推奨へ	21
Knowledge gap	22
参考文献リスト:	23
Supplement（補足資料）	23

CoSTR title:

未熟児動脈管開存症に対する高用量イブプロフェン療法

CoSTR authors and affiliations:

波若秀幸* 広島市立広島市民病院総合周産期母子医療センター

鈕持孝博 横浜市立大学附属市民総合医療センター総合周産期母子医療センター 新生児科

川本大樹 和歌山県立医科大学附属病院総合周産期母子医療センター

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

Version 1.0, 2024 年 12 月 8 日更新

CoSTR citation:

日本語：波若秀幸*、鈕持孝博、川本大樹

未熟児動脈管開存症に対する高用量イブプロフェン療法. 早産児の動脈管開存症の治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ6b2. 2024 年 12 月.

英語：Hideyuki Hawaka, Takahiro Kemmotsu, Daiki Kawamoto. High-dose ibuprofen therapy for patent ductus arteriosus in premature infants. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Patent Ductus Arteriosus of Preterm Infants. (CQ6b2) Dec. 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

Clinical Question (CQ)

血行動態的に有意な動脈管開存症 (Hemodynamically Significant Patent Ductus Arterious (hsPDA)) もしくは症候性未熟児動脈管開存症に対して、高用量イブプロフェン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？

PICOT

Population:

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)

Intervention:

高用量イブuproフェン(経口または静脈内投与) 15-20 - 7.5-10 - 7.5-10 mg/kg

Comparators:

通常量イブuproフェン(経口または静脈内投与) 10 - 5 - 5 mg/kg

Outcomes (importance 1-9):

動脈管開存症の初回治療の失敗 (6)、動脈管結紮術 (7)、死亡退院 (9)、重症脳室内出血 (8)、脳室白質軟化症 (8)、壊死性腸炎 (7)、新生児慢性肺疾患 (7)、神経発達障害 (8)、腎機能障害 (7)、肺出血 (6)、未熟児網膜症 (7)

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

ランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial (RCT))、英語の抄録がある限り言語規制なし

Definitions, other notes for PICOT:

動脈管開存症の初回治療の失敗：イブuproフェン初回投与後 1 週間以内の永久的な動脈管閉鎖の失敗（臨床的または超音波検査の基準によって診断された動脈管開存症）。

重症脳室内出血 (Severe Intraventricular Hemorrhage (sIVH)): Papile grade≥III

脳室周囲白質軟化症 (Periventricular Leukomalacia (PVL)): 虚血性障害に起因する脳室周囲白質の多発性軟化病巣

壊死性腸炎 (Necrotising Enterocolitis (NEC)): Bell 病期分類≥2a

新生児慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease (CLD)/ Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)): 修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。

神経発達障害 (Neurodevelopmental Impairment (NDI)): 脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害

重症未熟児網膜症 (severe Retinopathy of Prematurity (ROP)): 国際分類≥Stage3、治療を要したものの

優先する Outcome：動脈管開存症の初回治療の失敗、死亡退院、重症脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、新生児慢性肺疾患、神経発達障害、腎機能障害

優先度の低いもの：動脈管結紮術、肺出血、未熟児網膜症

既存の推奨

根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドラインには高用量イブプロフェン療法に関する記載はなかった。

今回の推奨

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）

Evidence update 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) 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に比較して、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。

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors. : Ohlsson A, Walia R, Shah SS.

Title. : Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants.

Journal name. : Cochrane Database Syst Rev.

Year : 2020

Volume(Issue)/Pages. : 2(2)

既存の SR の要約

背景： インドメタシンは動脈管を閉鎖するための標準治療薬として使用されているが、いくつかの臓器への血流低下を伴う。もう一つのシクロオキシゲナーゼ阻害薬であるイブプロフェンは、インドメタシンと同程度の効果があり、副作用も少ない。

目的： 動脈管を閉鎖するためのイブプロフェンの有効性と安全性を、在胎期間、出生体重、動脈管開存症の診断方法、イブプロフェンの投与レジメンとの関連において検討すること。

方法： Cochrane Neonatal の標準的な検索戦略を用いて、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL 2017, Issue 10)、PubMed 経由の MEDLINE (1966～2017 年 11 月 30 日)、Embase (1980～2017 年 11 月 30 日)、および CINAHL (1982～2017 年 11 月 30 日) を検索した。無作為化対照試験および準無作為化試験については、臨床試験データベース、会議録、および検索した論文の参考文献リストを検索した。新生児期 (28 日未満) に臨床的、または心臓超音波検査による基準で動脈管開存症と診断された在胎 37 週未満の早産児または低出生体重児 (出生体重 2500g 未満) において、高用量イブプロフェン (経口または静脈内投与) と通常量イブプロフェン (経口または静脈内投与) を比較した無作為化または準無作為化対照試験を対象とした。Cochrane の方法論に基づいてバイアスのリスクを評価し、GRADE 基準を用いて各アウトカムのエビデンスの質を評価した。イブプロフェン初回投与後 1 週間以内の永久的 PDA 閉鎖の失敗、入院中の死亡率、臨床転帰、長期発達予後を解析した。

結果： 3 つの無作為化試験が基準を満たした。評価されたアウトカムに関するエビデンスの質は中程度から低レベルまで様々であったが、多くは低レベルであった。主要アウトカムでは、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

少なかった (N=3, 14/95 vs 39/95, RR 0.37 [95%CI 0.22 to 0.61])、また、有害なアウトカムである動脈管結紮術 (N=1, 2/35 vs 2/35, RR 1.00 [95%CI 0.15 to 6.71])、死亡退院 (N=2, 17/77 vs 17/78, RR 1.02 [95%CI 0.58 to 1.79])、sIVH (N=1, 2/35 vs 4/35, RR 0.50 [95%CI 0.10 to 2.56])、cPVL (N=1, 3/35 vs 2/35, RR 1.50 [95%CI 0.27 to 8.43])、壊死性腸炎 (N=2, 8/65 vs 8/65, RR 1.0 [95%CI 0.4 to 2.5])、CLD (修正 36 週) (N=1, 16/35 vs 10/35, RR 1.60 [95%CI 0.85 to 3.02])、ROP (N=1, 2/35 vs 1/35, RR 2.00 [95%CI 0.19 to 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 to 5.63])、血清クレアチニン値 (N=1, Mean 53 μ mol/L vs 44.2 μ mol/L, Mean Difference 8.84 μ mol/L [95%CI -4.41 to 22.09]) に有意差を認めなかった。

結論：高用量イブプロフェン（経口または静脈内投与）は通常量イブプロフェン（経口または静脈内投与）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かった。死亡退院、壊死性腸炎、腎機能障害としての乏尿に有意差は認めなかった。

既存の SR の AMSTAR 2 評価結果

1	PICO の要素	Yes
2	方法の明示	Yes
3	選択基準	Yes
4	網羅的文献検索	Partial Yes
5	研究選択	Yes
6	データ抽出	Yes
7	除外研究	Yes
8	研究の詳細の記述	Yes
9	個々の研究のバイアスリスク評価 RCT	Yes
10	資金源	Yes
11	メタ分析手法 RCT	Yes
12	メタ分析バイアスリスク評価	No
13	結果解釈バイアスリスク考慮	Yes
14	異質性	No
15	出版バイアス	Yes
16	利益相反	Yes

AMSTAR 2 では 16 項目中 2 項目が「No」、重要項目 7 項目では「No」の結果はなかった。

4) その分野の専門家の参加や相談はなかった。

12) 低バイアスリスクの RCT のみを用いる、もしくは要約効果量におけるバイアスリスクの影響を分析すること、のいずれも行っていなかった。

14) 異質性の影響についての考察はなかった

既存の SR の PICOT

Population:

動脈管開存症の早産児

Intervention:

高用量イブプロフェン（経口または静脈内投与）

Comparators:

通常量イブプロフェン（経口または静脈内投与）

Outcomes:

主要アウトカム

イブプロフェン 3 回投与後の動脈管閉鎖失敗

副次アウトカム

イブプロフェン 2 コース治療後の動脈管再開通、外科手術の必要、入院中の死亡、治療 3 日目の尿量、乏尿（24 時間 1mL/kg/時間未満）、脳室内出血（全ての Papile grade）、脳室内出血（Papile grades \geq III）、脳室周囲白質軟化症、未熟児網膜症（全ての国際分類 stage）、未熟児網膜症（国際分類 stage \geq 3）、壊死性腸炎、新生児慢性肺疾患（修正 36 週）、敗血症、入院期間、治療開始後の乏尿（0.5mL/kg/時間未満）、消化管出血、治療後の血小板数 ($\times 10^9/L$)、治療後の血清クレアチニン ($\mu\text{mol/L}$)

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

ランダム化比較試験および準ランダム化比較試験

文献検索期間・検索日

対象データベース：MEDLINE（PubMed）、Embase、CINAHL、CENTRAL

検索日：2017 年 11 月 30 日

既存の SR における対象研究のまとめ

著者 (発行年)	研究デザイン 対象者数 実施国	対象者	介入／対照	アウトカム毎の結果	研究のまとめと limitation
Dani (2012)	多施設 RCT n=70 イタリア	在胎 29 週未満 で、呼吸補助が 必要な RDS が あり、生後 12- 24 時間の超音波 検査で有意な動 脈管開存症が確 認される	介入： 高用量イブプロフェン 静脈内投与 (20-10- 10mg/kg/day、24- 48 時間毎) (n=35) 対照： 通常量イブプロフェン 静脈内投与 (10-5-5 mg/kg/day、24-48 時間毎) (n=35)	イブプロフェン 3 回投与後の動脈管閉鎖失敗： 5/35(14%) vs. 13/35(37%) RR 0.38 [95%CI 0.15-0.96] 生後 3 日目の血清クレアチニン(mg/dL)： 1.29±0.47 vs. 1.12±0.41 (p=0.111) 乏尿 (24 時間 1mL/kg/時間以下)： 3/35(9%) vs. 2/35(6%) RR 1.5 [95%CI 0.27-8.43] 生後 1 週の間総ビリルビンのピーク値 (mg/dL)： 7.9±2.4 vs. 8.0±2.1 (p=0.853) IVH (全ての Papile grade)： 4/35(11%) vs. 6/35(17%) RR 0.67 [95%CI 0.21-2.16] IVH (Papile grades≥III)： 2/35(6%) vs. 4/35(11%)	高用量イブプロフェン療法は、標準用量療法よりも在胎 29 週未満の早産児の動脈管閉鎖に有効であり、副作用の発生率を増加させることはなかった。Limitation は、ゲンタマイシンの使用や遺伝的寄与など他の要因が転帰に関与している可能性を排除できていないことと、長期転帰に関するデータが含まれていないことである。

				<p>RR 0.5 [95%CI 0.1-2.56]</p> <p>PVL: 3/35(9%) vs. 2/35(6%) RR 1.5 [95%CI 0.27-8.43]</p> <p>ROP (全ての国際分類 stage): 4/35(11%) vs. 4/35(11%) RR 1.0 [95%CI 0.27-3.69]</p> <p>ROP (国際分類 stage≥2): 2/35(6%) vs. 1/35(3%) RR 2.0 [95%CI 0.19-21.06]</p> <p>NEC: 4/35(11%) vs. 3/35(9%) RR 1.33 [95%CI 0.32-5.53]</p> <p>BPD (修正 36 週時に酸素需要がある): 16/35(45%) vs. 10/35(29%) RR 1.6 [95%CI 0.85-3.02]</p> <p>敗血症: 13/35(37%) vs. 14/35(40%)</p>	
--	--	--	--	--	--

				RR 0.93 [95%CI 0.51-1.68] 死亡（イブプロフェン 1 コース治療完了前の死亡とデータが不完全な症例を含める）： 15/47(32%) vs. 16/48(33%) RR 0.96 [95%CI 0.54-1.71] 入院期間 (日): 102±58 vs. 81±35 (p=0.071)	
Fesharaki (2012)	単施設 RCT n=60 イラン	在胎 29 週 6 日から 35 週 6 日、出生体重 1000-2500g で、生後 72-120 時間に、超音波検査で血行動態的に有意な動脈管開存症を認める	介入： 高用量イブプロフェン経口投与(15-7.5-7.5mg/kg/day、連日) (n=30) 対照： 通常量イブプロフェン経口投与(10-5-5mg/kg/day、連日) (n=30)	動脈管閉鎖の失敗： 0/30(0%) vs. 7/30(23.3%) RR 0.07 [95%CI 0-1.12] 治療開始後の尿量 0.5mL/kg 未満： 4/30(13.3%) vs. 3/30(10%) RR 1.33 [95%CI 0.33-5.45] 消化管出血： 7/30(23.3%) vs. 5/30(16.7%) RR 1.4 [95%CI 0.5-3.92]	イブプロフェンの高用量投与により、通常量投与と比較して、消化管や腎の合併症が増加することなく、動脈管の閉鎖に成功した。
Pourarian 2015	多施設 RCT n=60 イラン	在胎 37 週未満で、生後 3-7 日に超音波検査で血行動態的に有	介入： 高用量イブプロフェン経口投与(20-10-	最初のイブプロフェン 1 コース治療後の動脈管閉鎖の失敗： 9/30(30%) vs. 19/30(63.3%) RR 0.47 [95%CI 0.26-0.87]	高用量のイブプロフェン経口投与は通常量レジメンと比較して、未熟児の動脈管閉鎖に対して有効で

		意な動脈開存症を認める	10mg/kg/day、24-48 時間毎) (n=30) 対照: 通常量イブプロフェン 経口投与(10-5-5mg/kg/day、24-48 時間毎) (n=30)	消化管出血: 2/30(6.7%) vs. 1/30(3.3%) RR 2 [95%CI 0.19-20.9] 治療後の NEC: 4/30(13.3%) vs. 5/30(16.7%) RR 0.8 [95%CI 0.24-2.69] 死亡: 2/30(6.7%) vs. 1/30(3.3%) RR 2 [95%CI 0.19-20.9] 乏尿(≤1mL/kg/時間): 1/30(3.3%) vs. 0/30(0%) RR 3 [95%CI 0.13-70.83] 治療後の血清クレアチニン (mg/dL): 0.6±0.27 vs. 0.5±0.32 (p=0.433) 尿量 (mL/kg/時間): 3.9±1.1 vs. 3.5±2.8 (p=0.469) 治療後の血小板数 (×10 ⁹ /L): 254±80 vs. 283±100 (p=0.324)	あり、副作用を増加させることなかった。 Limitation は、在胎期間の幅が広く、過去の研究よりも幅が広く高かったことである。そのため、非ステロイド性抗炎症薬による臓器損傷を受けやすい極低出生体重児には高用量のイブプロフェンをより慎重に投与すべきである。
--	--	-------------	--	--	--

n: number of patients; **RR**: risk ratio; **CI**: confidence interval; **RDS**: Respiratory Distress Syndrome

リスクバイアス評価

	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Dani 2012	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Fesharaki 2012	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low
Pourarian 2015	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Low

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

((("ibuprofen"[MeSH Terms] OR "mefenamic acid"[MeSH Terms] OR ("ibuprofen"[MeSH Terms] OR "ibuprofen"[All Fields] OR "ibuprofen s"[All Fields] OR "ibuprofens"[All Fields]) OR ("mefenamic acid"[MeSH Terms] OR ("mefenamic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "mefenamic acid"[All Fields])) AND ("ductus arteriosus, patent"[MeSH Terms] OR ("ductus arteriosus, patent"[MeSH Terms] OR ("ductus"[All Fields] AND "arteriosus"[All Fields] AND "patent"[All Fields]) OR "patent ductus arteriosus"[All Fields] OR ("patent"[All Fields] AND "ductus"[All Fields] AND "arteriosus"[All Fields])) OR "PDA"[All Fields])) AND ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "newborn"[All Fields] OR "newborns"[All Fields] OR "newborn s"[All Fields]) OR ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields] OR "neonate"[All Fields] OR "neonates"[All Fields] OR "neonatality"[All Fields] OR "neonatals"[All Fields] OR "neonate s"[All Fields]) OR ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields] OR "neonate"[All Fields] OR "neonates"[All Fields] OR "neonatality"[All Fields] OR "neonatals"[All Fields] OR "neonate s"[All Fields]) OR ("premature birth"[MeSH Terms] OR ("premature"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "premature birth"[All Fields] OR "premature"[All Fields] OR "prematurely"[All Fields] OR "prematures"[All Fields] OR "prematurities"[All Fields] OR "prematurity"[All Fields]) OR ("infant, low birth weight"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight infant"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND

"weight"[All Fields]) OR "low birth weight"[All Fields]) OR "VLBW"[All Fields] OR "LBW"[All Fields] OR "infan*"[All Fields] OR "neonat*"[All Fields])) AND (("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract])) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]))

検索データベース

PubMed – MEDLINE

検索期間・検索日

2022 年 11 月 20 日

対象論文条件

上記 PICOT 参照

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数：433 文献

1 次スクリーニング結果：21 文献

2 次スクリーニング結果：2 文献（除外理由：異なる比較 9 文献、異なる研究デザイン 9 文献、異なるアウトカム 1 文献）

最終結果：0 文献（2 文献は既存 SR に含まれる）

対象研究のまとめ

追加論文なし

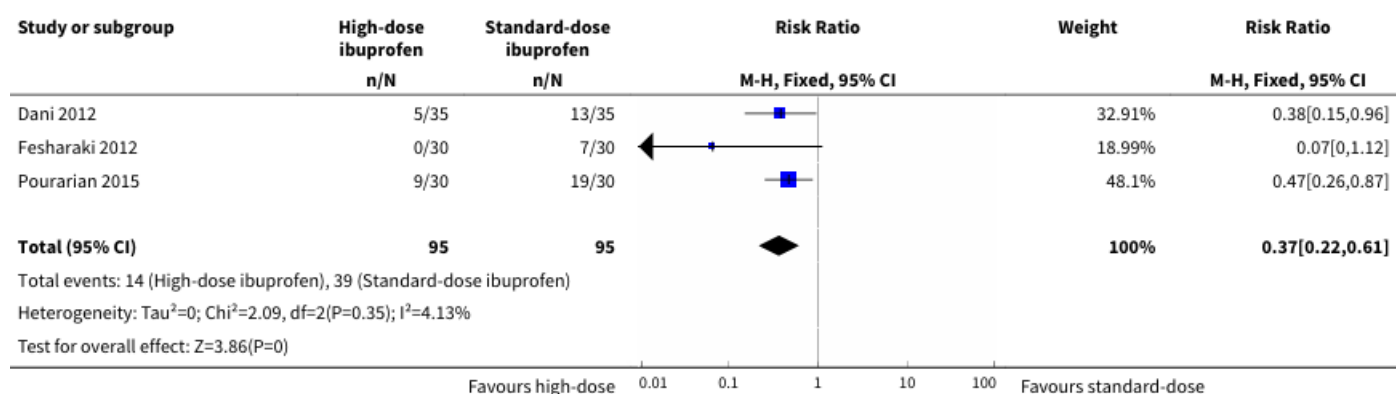
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

アップデートの文献検索で追加された論文はなく、既存の S R の結果を提示する。

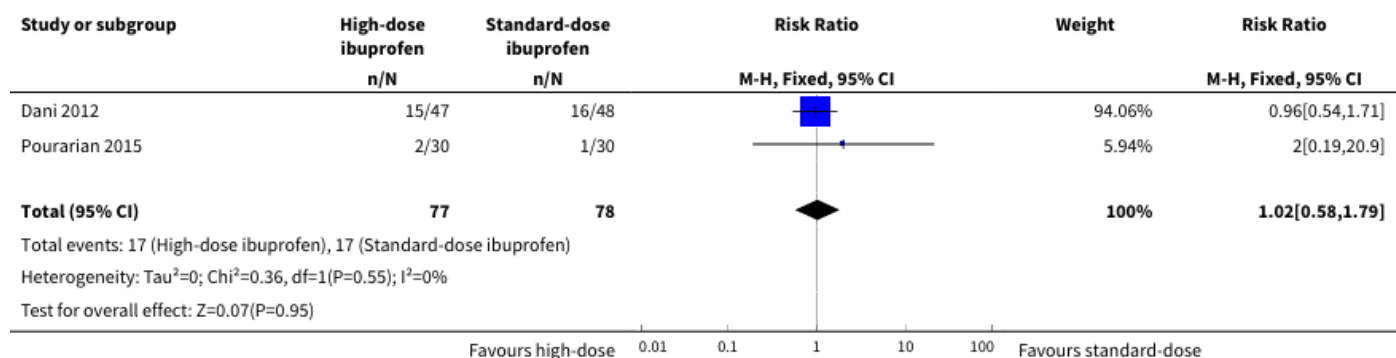
Forest plot of comparison: 高用量イブプロフェン vs. 通常量イブプロフェン

* Ohlsson 2020 より引用

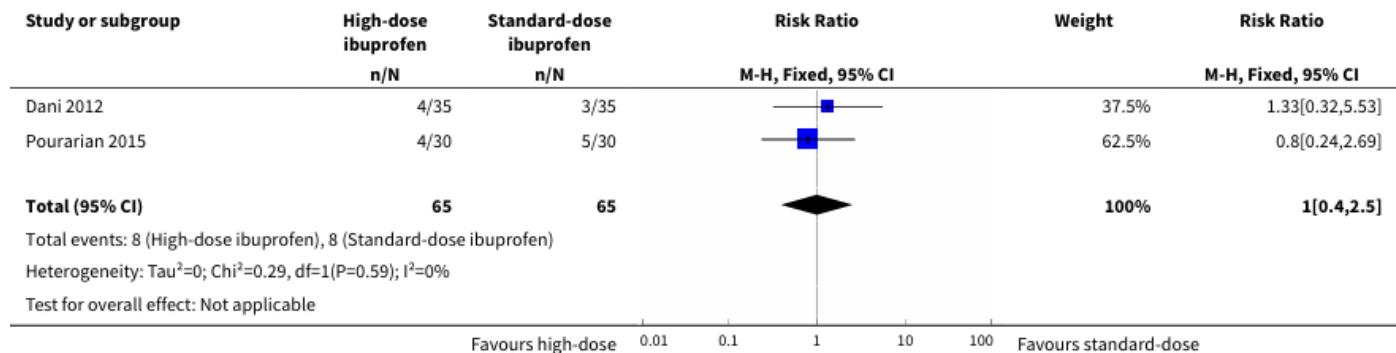
イブプロフェン 3 回投与後の動脈管閉鎖失敗



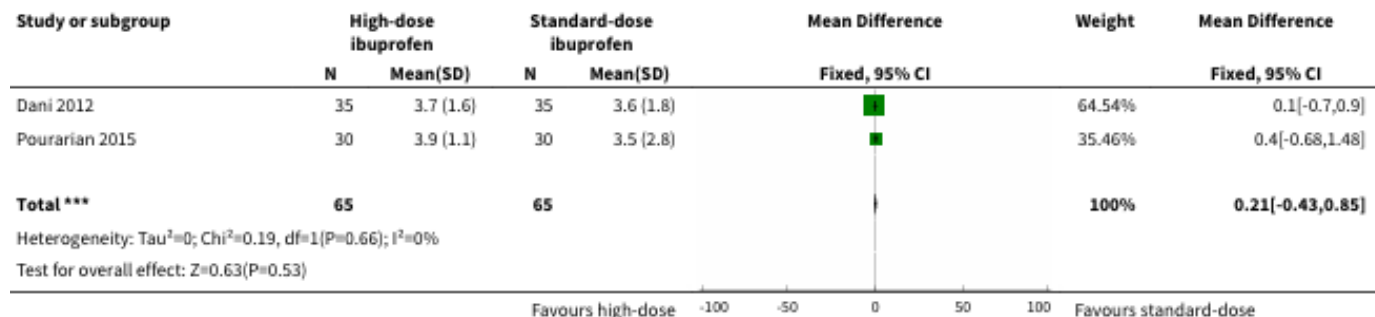
入院中の死亡



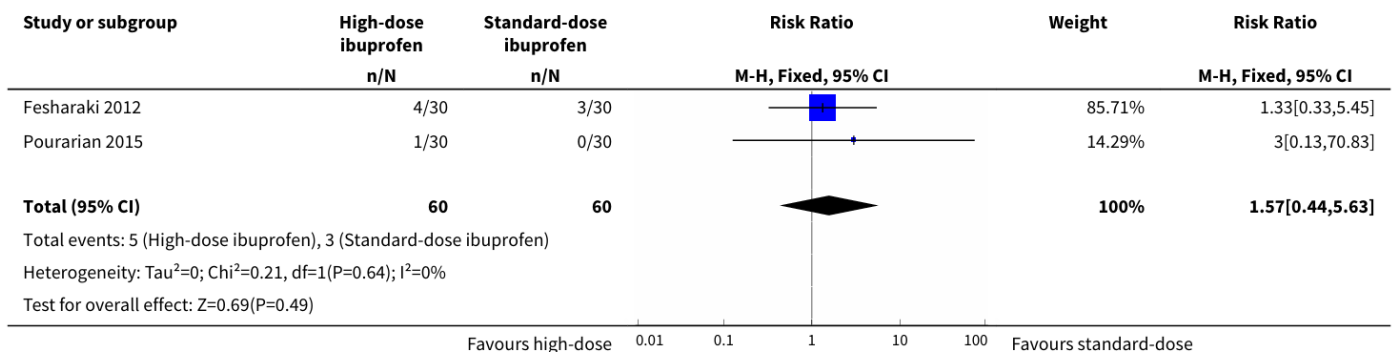
NEC



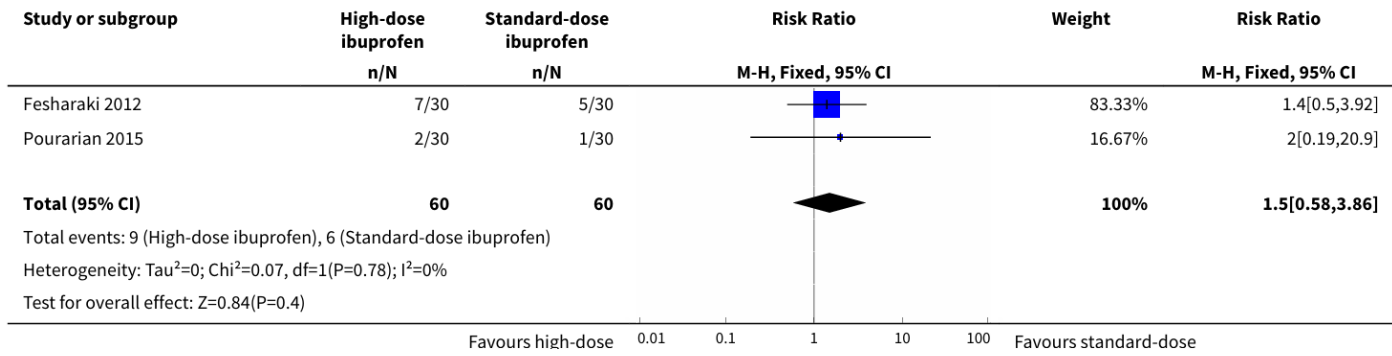
治療 3 日目の尿量 (mL/kg/時間)



治療開始後の乏尿（0.5mL/kg/時間未満）



消化管出血



その他の結果： 高用量イブプロフェン vs. 通常量イブプロフェン

高用量イブプロフェン vs. 通常量イブプロフェン	研究数	患者数 高用量/通常量	Risk Ratio [95%CI]
イブプロフェン 2 コース治療後の動脈管再開通	1	35/35	2.0 [0.39, 10.22]
外科手術の必要	1	35/35	1.0 [0.15, 6.71]
乏尿（24 時間 1mL/kg/時間未満）	1	35/35	1.5 [0.27, 8.43]
脳室内出血（全ての Papile grade）	1	35/35	0.67 [0.21, 2.16]
脳室内出血（Papile grades≥III）	1	35/35	0.5 [0.1, 2.56]
PVL	1	35/35	1.5 [0.27, 8.43]
未熟児網膜症（全ての国際分類 stage）	1	35/35	1.0 [0.27, 3.69]
未熟児網膜症（国際分類 stage≥3）	1	35/35	2.0 [0.19, 21.06]
新生児慢性肺疾患（修正 36 週）	1	35/35	1.6 [0.85, 3.02]
敗血症	1	35/35	0.93 [0.51, 1.68]

高用量イブプロフェン vs. 通常量イブプロフェン	研究数	患者数 高用量/通常量	Mean Difference [95%CI]
---------------------------	-----	----------------	-------------------------

入院期間	1	35/35	21.0 [-1.44, 43.44]
治療後の血小板数 ($\times 10^9/L$)	1	30/30	-29.0 [-74.83, 16.83]
治療後の血清クレアチニン ($\mu\text{mol/L}$)	1	30/30	8.84 [-4.41, 22.09]

Grade EP table

高用量イブプロフェンと通常量イブプロフェンの比較

確実性の評価(Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不正確	その他の 検討	高用量イブプロ フェン	通常量イブプロ フェン	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

イブプロフェン 3 回投与後の動脈管閉鎖失敗

3	RCT	深刻 ^a	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	なし	14/95 (14.7%)	39/95 (41.1%)	RR 0.37 (0.22 to 0.61)	-259 per 1,000 (-320– -160)	⊕⊕⊕○ 中	重要
---	-----	-----------------	-----------	-----------	-----------	----	------------------	------------------	----------------------------------	---------------------------------------	-----------	----

外科手術の必要

1	RCT	深刻で ない	-	深刻で ない	非常に 深刻 ^b	なし	2/35 (5.7%)	2/35 (5.7%)	RR 1.00 (0.15 to 6.71)	0 per 1,000 (-49– 326)	-	重大
---	-----	-----------	---	-----------	------------------------	----	----------------	----------------	----------------------------------	----------------------------------	---	----

入院中の死亡

2	RCT	深刻 ^c	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^d	なし	17/77 (22.1%)	17/78 (21.8%)	RR 1.02 (0.58 to 1.79)	4 per 1,000 (-92– 172)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------	-----------------	----	------------------	------------------	----------------------------------	----------------------------------	-----------	----

脳室内出血（Papile grade≥III）

1	RCT	深刻で ない	-	深刻で ない	深刻 ^d	なし	2/35 (5.7%)	4/35 (11.4%)	RR 0.50 (0.10 to 2.56)	-57 per 1,000 (-103– 178)	-	重大
---	-----	-----------	---	-----------	-----------------	----	----------------	-----------------	---	-------------------------------------	---	----

確実性の評価(Certainty assessment)							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究 デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不正確	その他の 検討	高用量イブプロ フェン	通常量イブプロ フェン	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

PVL

1	RCT	深刻で ない	-	深刻で ない	非常に 深刻 ^b	なし	3/35 (8.6%)	2/35 (5.7%)	RR 1.50 (0.27 to 8.43)	29 per 1,000 (-42– 425)	-	重大
---	-----	-----------	---	-----------	------------------------	----	----------------	----------------	----------------------------------	----------------------------	---	----

NEC

2	RCT	深刻 ^c	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^d	なし	8/65 (12.3%)	8/65 (12.3%)	RR 1.0 (0.4 to 2.5)	0 per 1,000 (-74– 185)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------	-----------------	----	-----------------	-----------------	-------------------------------	---------------------------	-----------	----

新生児慢性肺疾患（修正 36 週）

1	RCT	深刻で ない	-	深刻で ない	深刻 ^d	なし	16/35 (45.7%)	10/35 (28.6%)	RR 1.60 (0.85 to 3.02)	171 per 1,000 (-43– 577)	-	重大
---	-----	-----------	---	-----------	-----------------	----	------------------	------------------	----------------------------------	-----------------------------	---	----

治療開始後の乏尿（0.5mL/kg/時間未満）

2	RCT	深刻 ^c	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^d	なし	5/60 (8.3%)	3/60 (5.0%)	RR 1.57 (0.44 to 5.63)	29 per 1,000 (-28– 232)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-----------------	-----------	-----------	-----------------	----	----------------	----------------	----------------------------------	----------------------------	-----------	----

未熟児網膜症（国際分類 stage≥3）

1	RCT	深刻で ない	-	深刻で ない	非常に 深刻 ^b	なし	2/35 (5.7%)	1/35 (2.9%)	RR 2.00 (0.19 to 21.06)	29 per 1,000 (-23– 573)	-	重大
---	-----	-----------	---	-----------	------------------------	----	----------------	----------------	-----------------------------------	----------------------------	---	----

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Explanations

- a. バイアス：3つの試験すべてにおいて、ランダムシークエンスの生成に関するバイアスのリスクが不明確であった。割り付けは2つの研究で隠蔽され、1つの研究では不明確であった。担当者の盲検化は3研究すべてで不明確であり、アウトカム評価の盲検化は3研究のうち1研究で不明確であり、他の2研究ではバイアスリスクは低かった。エビデンスを1段階引き下げた。
- b. 精度：サンプルサイズが小さいため、RRとRD（Risk Difference）の点推定値の信頼区間が広すぎた。エビデンスを2段階引き下げた。
- c. バイアス：両試験ともランダムシークエンス生成に関するバイアスのリスクが不明確であった。1件の研究では割り付けが隠されていた。両試験とも担当者の盲検化は不明確であったが、1件の試験ではアウトカム評価の盲検化（心臓専門医による）についてはバイアスのリスクが低かった。エビデンスを1段階引き下げた。
- d. 精度：サンプルサイズが小さいため、RRとRDの点推定値の信頼区間はかなり広がった。エビデンスを1段階引き下げた。

今回の推奨（案）再掲

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）

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	Judgement						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない

	Judgement						
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

推奨へと至った考え方

- ・ 3 研究、190 例の早産児が含まれた（Dani 2012 でイブプロフェン 1 コース治療完了前の死亡症例とデータが不完全な症例を含めると 215 例）。
- ・ 早産児の動脈管開存症に対する治療としての高用量イブプロフェン投与（経口または静脈内投与）は、通常量投与（経口または静脈内投与）に比べて動脈管閉鎖の失敗が少なかった（N=3, 14/95 vs 39/95, RR 0.37 [95%CI 0.22 to 0.61]）。
- ・ より優先度の高いアウトカムとして選択した死亡退院、重症脳室内出血、PVL や、その他のアウトカムとして選択した動脈管結紮術、NEC、新生児慢性肺疾患、腎機能障害、未熟児網膜症において、イブプロフェン投与量による差を認めなかった。また、神経発達障害、肺出血については検討した研究内では評価が行われていなかった。
- ・ 高用量イブプロフェン投与を考慮する上で臨床上最も懸念される合併症として壊死性腸炎、腎機能障害が挙げられる。壊死性腸炎は 2 研究 130 例で検討され、1 研究は在胎 29 週未満、平均値 25-26 週を対象としていたが、1 研究は在胎 37 週未満、平均値は 30-31 週で、壊死性腸炎のリスクが低い在胎週数を対象としていた。腎機能障害（乏尿）は 2 研究 120 例で検討され、1 研究は在胎 37 週未満、平均値 30-31 週を対象としており、1 研究は在胎 29 週 6 日から 35 週 6 日であった。いずれの合併症についてモリスクの高い超早産児についての情報が少なく、高用量イブプロフェンの安全性を評価するには不十分と判断した。

以上を踏まえて、先述の推奨とした。

Knowledge gap

- ・ 本 CQ で検討した研究は、高用量のレジメンを 20-10-10mg/kg としていたのが 2 研究、15-7.5-7.5mg/kg としていたのが 1 研究だったが、複数のレジメンを設定しレジメンによる違いを比較した研究はなかった。効果と副作用のバランスが最適となる用量設定を検討していく必要があると考えられる。
- ・ 本 CQ で検討した研究では神経学発達障害を含む長期予後を報告した研究はなく、高用量投与により差を生じるかどうかは不明である。

参考文献リスト:

Dani 2012: Dani C. V. Vangi G. Bertini S. Pratesi I. Lori F. Favelli R. Ciuti A. Bandinelli C. Martano P. Murru H. Messner F. Schena and F. Mosca. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. Clin Pharmacol Ther. 201291(4): 590-6.

Fesharaki 2012: Fesharaki H. J. F. S. Nayeri P.A. Asbaq E. Amini and M. Sedaqat. Different doses of ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. Tehran University Medical Journal. 201270(8):488-93.

Ohlsson 2020: Ohlsson A. R. Walia and S. S. Shah. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. Cochrane Database Syst Rev. 20202(2):CD003481.

Pourarian 2015: Pourarian S. F. Takmil S. Cheriki and H. Amoozgar. The Effect of Oral High-dose Ibuprofen on Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants. Am J Perinatol. 201532(12):1158-63.

Supplement (補足資料)

Evidence to decision table

問題 この問題は優先事項ですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<div><div><input type="radio"/> いいえ</div><div><input type="radio"/> おそらく、いいえ</div><div><input type="radio"/> おそらく、はい</div><div><input checked="" type="radio"/> はい</div><div><input type="radio"/> さまざま</div><div><input type="radio"/> 分からない</div></div>	早産児の動脈管開存症は、うっ血性心不全や肺出血などの合併症を引き起こす。早産児の動脈管開存症の薬剤治療において、有害事象がなく動脈管閉鎖を図ることは重要である。本問題はその治療選択において重要な臨床的疑問である。	
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<div><div><input type="radio"/> わずか</div><div><input type="radio"/> 小さい</div><div><input checked="" type="radio"/> 中</div><div><input type="radio"/> 大きい</div></div>	動脈管の閉鎖率が上昇することで、動脈管開存症によるうっ血性心不全や肺出血の合併症が減少すると予測される。	

○ さまざま ○ 分からない		
望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	壊死性腸炎や腎機能障害による有害事象の割合の明らかな増加はみられていないが、症例数が少なくエビデンスの確実性が低い。有害事象は様々な可能性がある。	
エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	動脈管の閉鎖率に関しては症例数がありエビデンスの確実性は中等度であるが、有害事象に関する症例数が少なくエビデンスの確実性が低いことから、全体の確実性も低度と判定した。	
価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性がありますか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	動脈管閉鎖は重視されと考えられるが、施設の状態や判断する人によって完全閉鎖ではなく動脈管の狭小化を目標とする場合もあり、その重要性についてはばらつきがあると考えられる。また、腎機能障害も重視されと考えられるが、長期的な影響は不明であり、判断する人によってその重要性にばらつきがあると考えられる。	

効果のバランス		
望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 比較対照が優位 <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="radio"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="radio"/> おそらく介入が優位 <input type="radio"/> 介入が優位 <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	望ましい効果として動脈管の閉鎖は中等度のエビデンスの確実性を持って示されたが、望ましくない効果としての腎機能障害や壊死性腸炎は有意な割合の増加はないもののエビデンスの確実性が低いため、判断する人によって効果のバランスの判断はさまざまであると考えられる。	
必要資源量		
資源要件（コスト）はどの程度大きいですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 大きなコスト <input type="radio"/> 中等度のコスト <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどのコストや節減 <input type="radio"/> 中等度の節減 <input type="radio"/> 大きな節減 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	イブプロフェンの薬価は、薬剤の中では高額なものには分類されない。	
必要資源量に関するエビデンスの確実性		
必要資源量（コスト）に関するエビデンスの確実性はなんですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input checked="" type="radio"/> 採用研究なし		
費用対効果		
その介入の費用対効果は介入または比較対照を支持しますか？		

Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● 採用研究なし		
公平性 医療上の不公平さへの影響は何ですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> 減る <input type="radio"/> おそらく減る <input checked="" type="radio"/> おそらく影響無し <input type="radio"/> おそらく増える <input type="radio"/> 増える <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		
容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		
実行可能性 その介入は実行可能ですか？		
Judgement	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい	イブプロフェンの投与量を増量すること自体は、実行可能である。	

<div><div><div><div><div><div></div></div></div><div>○ さまざま</div></div><div><div><div><div><div><div></div></div></div><div>○ 分からない</div></div></div></div></div></div>		
---	--	--

CQ7 – 1 Full SR CoSTR: VATS の治療選択

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ7 – 1 Full SR CoSTR: VATS の治療選択	1
Contents.....	1
CoSTR title:	1
CoSTR authors and affiliations:	2
Version & date:	2
CoSTR citation:.....	2
Full SR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical Question	2
PICOT	3
既存の推奨:.....	3
今回の推奨（案）	4
CoSTR summary	4
今回実施した SR に関して	4
Consensus of Science （科学的根拠のまとめ）	5
今回の推奨（案）再掲.....	11
エビデンスから推奨へ.....	11
Knowledge gap.....	13
参考文献リスト:	13

CoSTR title:

未熟児動脈管開存症 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

CoSTR authors and affiliations:

宮城 恵* 東京都立大塚病院 小児・新生児科

住川 拓哉 東京女子医科大学附属足立医療センター 周産期新生児診療部・新生児科

清水 彩 大阪公立大学大学院看護学研究科

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

1 版 2024 年 5 月 12 日

CoSTR citation:

日本語：宮城 恵，住川 拓哉，清水 彩．ビデオ補助下胸腔鏡手術（Video-assisted thoracoscopic surgery：VATS）の選択．早産児の動脈管開存症の治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ7-2. 2024 年 2 月．

英語：Megumi Miyagi, Takuya Sumikawa, Aya Shimizu.

Selection of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) on Patent Ductus Arteriosus (PDA). Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Patent Ductus Arteriosus of Preterm Infants. (CQ7-2) February 2024.

Full SR citation:

なし

Conflict of interest (COI: 利益相反):

なし

Clinical Question

未熟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。

PICOT**Population:**

未熟児動脈管開存症の手術を必要とする児（在胎 37 週未満）

Intervention:

ビデオ補助下胸腔鏡手術（Video-assisted thoracoscopic surgery : VATS）

Comparators:

開胸手術

Outcomes:

死亡退院/手術時間/入院日数/術後の体温/術後合併症(血管損傷)/術後合併症(気胸)/術後合併症(出血)/術後合併症(反回神経損傷)/術後合併症(カテコラミンの使用)/挿管期間/遺残動脈管に対する再手術/創部感染/敗血症/整容性/脊柱側弯症/肋骨骨折

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

無作為化比較試験(RCT:randomized controlled trial), 非無作為化試験, 症例集積報告

Subgroup analysis :

- ・ 在胎週数別 : Moderate preterm(在胎 32-36 週), Very preterm(在胎 32 週未満)
- ・ 出生時体重別 : Low birth weight infant(LBWI), non-LBWI
- ・ 手術実施時期別

術前・術中・術後入院中・退院後外来フォローアップ期間

検索データベース : PubMed、医中誌

Language : English, 日本語

Time : ~2024 年

Definitions, other notes for PICOT:

術後合併症 : 血管損傷, 気胸, 出血, カテコラミン使用を要す循環不全, 反回神経麻痺（声帯麻痺）術後の低体温, 発熱, 創部感染, 敗血症, 脊柱側弯症, 肋骨骨折

既存の推奨:

未熟児動脈管開存症治療ガイドライン（2010）には、未熟児動脈管開存症の治療として VATS（Video-assisted thoracoscopic surgery : ビデオ補助下胸腔鏡手術）の適応について推奨はなかった。

今回の推奨（案）

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、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

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²²⁻²⁵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、ELBW 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。

今回実施した SR に関して

方法

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（P）に対して、ビデオ補助下胸腔鏡手術（Video-assisted thoracoscopic surgery : VATS）を実施する（I）ことが、開胸手術を実施すること（C）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を設定し、SR を行った。

選択基準と除外基準

検索対象は、未熟児動脈管開存症の VATS と開胸手術の比較研究で、レビュー、無作為化比較試験

(RCT), 非無作為化試験, 症例集積報告を含めた。手術時期に新生児期の影響が残ると想定する児 (新生児期: 修正月齢 1 か月未満) を含まない論文や英語または日本語以外の言語の論文は除外した。

検索対象データベースは PubMed と医学中央雑誌を対象とし、文献検索は、PubMed は 2024 年 2 月 25 日、医中誌は 2024 年 4 月 17 日に行った。検索期間は検索日までの全期間 (検索開始年を指定せず) とした。

文献検索式 (最終検索日)

1) PubMed (2024/2/25)

((("Infant, Newborn"[Mesh]) OR (newborn*) OR (new born*) OR (newly born*) OR (baby*) OR (premature) OR (preterm) OR ("pre term") OR ("low birth weight") OR ("low birthweight") OR (LBW) OR (VLBW*) OR (ELBW*) OR (infant*) OR (infancy) OR (neonat*)) AND (("Ductus Arteriosus"[Mesh]) OR (PDA[Title/Abstract]) OR ("ductus arteriosus"))) AND ((ligation[MeSH Terms] OR "Surgery"[All Fields] OR ("surgical"[All Fields]) OR ("ligation"[All Fields]) OR ("suture"[All Fields]) OR ("closure"[All Fields]) OR ("ligature" [All Fields]) OR ("tie*") [All Fields]) OR ("conventional"[All Fields]) OR ("open"[All Fields]))) AND (("Thoracic Surgery, Video-Assisted"[Mesh] OR ("thoracoscopi*" [All Fields]) OR ("VATS"[All Fields]))))

2) 医学中央雑誌 (2024/4/17)

(ビデオ下胸腔鏡手術/TH or VATS/AL) AND (動脈管開存/TH or 動脈管開存/AL)

Consensus of Science (科学的根拠のまとめ)

文献スクリーニングの詳細

文献検索の結果 (図 1) , 92 編 (PubMed88 編, 医学中央雑誌 8 編, 重複 4 編) の研究が得られた。Rayyan を用いて 1 次スクリーニングを実施し、タイトルとアブストラクトから 86 編を除外し、観察研究 5 編とリテラチャーレビュー 1 編 (観察研究 4 編含む) を抽出した。これらの文献から重複文献 2 編を除いた観察研究 7 編を対象として、2 次スクリーニングを行った。入手した論文のうち 2 編が研究の概要 (参加者・研究デザイン) が組み入れ基準にマッチせず (各 1 編) 除外、さらに 1 編が ROBINS-I で "Critical" と判定された (表 1) 。

最終的に、本 CQ のレビュー対象として、観察研究 4 編が抽出された。

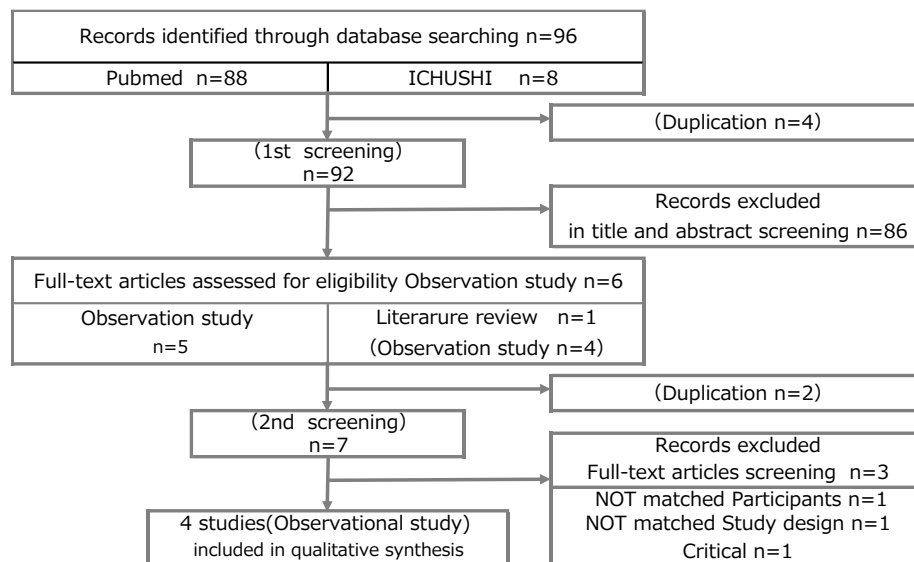


図 1 文献検索フローチャート

リスクバイアス評価

バイアスのリスクについて ROBINS-I を用いて評価した

表 1 ROBINS-I の結果

	Vanamo 2006	Chen H 2011	Stankowski T 2015	Wei C 2020
Confounding	Serious	Serious	Serious	Serious
Selection of participants into the study	Low	Serious	Low	Low
Classification of interventions	Low	Low	Low	Low
Deviations from intended interventions	Low	Low	Low	Low
Missing data	Low	Low	Serious	Low
Measurement of outcomes	Moderate	Low	Low	Low
Selection of the reported result	Low	Serious	Moderate	Low
Overall	Serious	Serious	Serious	Serious

表2 除外した文献リスト（2次スクリーニング）

文献	除外理由
Stankowski T（2015）	（レビュー）PICO にマッチしない文献も含む→該当レビュー論文のみ抽出
Jamil E（2013）	研究対象が異なる（12 歳未満：年齢中央値 24 か月，四分位範囲 8 ～ 60 か月）
Rukholm G（2012）	研究デザインが異なる（術前 LVCP の有無別の術後合併症の比較研究）
Stankowski T（2018）	ROBINS-I にて“Critical” 結果の未記載あり

新生児期に手術を受けた早産児症例の報告が少なく、単施設調査（観察研究）でアウトカム評価されていたが、手術の技量や施設要因についての言及はなかった（表3、表4）。

対象研究のまとめ

表3 文献リスト（観察研究） 手術時の低体重順に一覧で示す

Author	Characteristics											Note
(year)	患者数		手術前情報			手術時情報			手術時体重			●施設の要因（医療者含む）
Study design	VATS	開胸	VATS	開胸	P 値	VATS	開胸	P 値	VATS	開胸	P 値	○調査方法の要因
Stankowski T 2017	Total 101 (LBWI のみ)											
後ろ向き コホート	LBWI		在胎週数 平均±SD(wk)			手術時日齢 平均±SD[日]			手術時体重 平均±SD (g)			●術者の経験年数等の記載なし ※LBWI と non-LBWI のサブグループで比較
	35 (2012- 2015)	65 (2003- 2012)	27 ± 2.6 (min23)	27.6 ± 2.7 (min22)	NS	28.5 ± 14.1	26.1 ± 14.8	NS	1249.3 ± 511.8	1300.9 ± 516.0	NS	
	【除外基準】 外科的介入を要す心臓 異常		早産児の割合									
			35 (100%)	64 (98.5%)	NS							○VATS 術中に開胸に切り替えた 15 人(LBWI 6 人, non-LBWI 9 人)は比較対象としていない
Chen H 2011	Total 302											
前向き コホート	(2002-2007)		早産児の割合			手術時日齢 平均±SD[日]			手術時体重 平均±SD[kg] (range)			●術者の経験年数等の記載なし ○両親がどちらかの術式を選択 ○VATS から開胸への変更なし ○遺残動脈管に対する 介入の有無は記載なし
	134	168	52 (38.8%)	63 (37.5%)	NS	134.2 ± 37.6	139.1 ± 30.4	NS	3.5 ± 1.3 (1-5)	3.7 ± 2.4 (2.5-5)	NS	
	【除外基準】 > 5 kg、動脈管径 8mm 以 上、CHD、動脈管の形態異常、重症肺 高血圧症											
Wei C 2020	Total 173											
後ろ向きコホート	127	46	早産児の割合			手術時月齢 中央値(range)[月]			手術時体重 中央値(range) [kg]			
	(マッチン グ後)	Total 89	10 (15%)	4 (20%)	NS	7 (5-18)	7.5 (3-10.5)	NS	6.9 (5.5-11.1)	5.6 (4.6-8.2)		●術者の経験年数等の記載なし ※マッチングして比較
	69	20									NS	

	※PDA の直径：有意差あり p=0.030 VATS:3(2-3.5)vs 開胸:3.75(3-5)								※Inclusion criteria 3.2kg 以上			○（修正過数を考慮しても、）
												VATS は新生児期以降
Vanamo K 2006	Total 110											
後ろ向きコホート			心不全 or 肺高血圧 n (%) [人]			手術時月齢 中央値 (range) [月]			手術時体重 平均±SD [kg]			
	50 (1994– 2004)	60 (1986– 1995)	23 (46)	13 (22)	<0.0 5	15 (0.75–213)	12 (0–204)	NS	10.5 (1.6–65)	10.4 (1–49)	NS	●術者の経験年数等の記載なし ○退院後 3 か月までフォロー
	※PDA の直径：有意差あり<.05 VATS:2.9(1.0–7.0)vs 開胸:5.0(1.3– 10.0)											

表 4 Evidence table

	Author (year)	Stankowski T (2017)			Chen H 2011			Wei C 2020			Vanamo K (2006)		
		VATS	開胸		VATS	開胸		VATS	開胸		VATS	開胸	
Outcome [重要度]		n= 35	n= 65	p 値	n= 134	n= 148	p 値	n= 69	n= 20	p 値	n= 50	n= 60	p 値
死亡退院 [9]	n	1	2	NS	0	0	NS	0	0	NS	0	0	NS
	(%)	(3.5)	(3.0)		(0)	(0)		(0)	(0)		(0)		
入院日数[8] 日	day	ND			5.9 ±	6.1 ±	NS	1.25	2.27	<0.001	4	8	<0.05
	(range)				1	1.4		(1-2.0)	(2.0-3.2)		(3-33)	(3-28)	
介入を要する遺残動脈[7]					※介入の有 無不明								
	n	3	1	NS	2	10	<0.05	術後 4(6)	0(0)	NS	3	1	NS
	(%)	(5.1)	(3.6)		(1.5)	(6.0)		フォロー中 2 (3)	0(0)	NS	(6)	(1.7)	
整容性[7]	満足度： n (%) ま	25	22	<0.05	15.2 ±	30.6 ±	<0.05	ND			ND		
	たは 創部の長さ mm 平均±SD	(89.3)	(37.3)		3.2	4.4							
		VATS の方が満足度は高い(%)			VATS の方が傷は小さい(mm)								

手術時間[7] 分	平均±SD(min) または	38.9 ±	36.1 ±	<0.05	98.2±	120.4±	<0.05	81	56	0.007	45	67	<0.05
	中央値 (range)(min)	20.2	12.5		18.2	29.8		(56-101)	(42-83)		(20-125)	(40-125)	
術後体温[7] ℃	平均±	35.0 ±	35.1 ±	NS	36.6 ±	38.4 ±	< 0.05	ND			ND		
	SD	2.2	1.4		3.6	4.2							
脊柱側弯症[7]	n	0	2	NS	0	8	<0.05	ND			ND		
	(%)	(0)	(4.8)		(0)	(4.8)							
			開胸のみ認めた			開胸のみ認めた							
反回神経麻痺[7]	n	0	0	NS	0	2	NS	0	1	NS	6	0	NS
	(%)	(0)	(0)		(0)	(1.2)		(0)	(5.0)		(12.0)	(0)	
胸腔ドレーンの留置期間 h	中央値	ND			ND			ND			6	48	<0.05
	(range)	留置率は VATS の方が低い						ドレーンの留置率は VATS の方が低い			(2-192)	(12-72)	
輸血	n	16	57	<0.05	ND			0	1	NS	ND		
	(%)	(55.2)	(87.7)					(0)	(5)				
VATS 術中の開胸への変更	n	6	—		0 (0)	—		6	—		0 (0)	—	
	(%)	(PDA 同定できず、動脈管出血等)						(PDA 同定できず等)					

今回の推奨（案）再掲

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、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）。

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	JUDGEMENT						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

JUDGEMENT							
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨へと至った考え方

未熟児動脈管開存症のVATS（ビデオ補助下胸腔鏡手術）による期待される益や害は、NICUからの死亡退院、術後合併症、遺残動脈管の発症、整容性など、本ガイドラインの主な対象である超早産児の診療において重大なアウトカムである。政策決定との関連は乏しいが、開胸手術と比較したアウトカムによりVATSの治療効果を明らかにすることは、適切な手術を選択して、児の成長・発達改善につなげる重要な課題である。

今回対象となった研究についてアウトカム別にみるとVTAS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る。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（表4）。

Stankowski Tらの研究では、（Stankowski T, 2017）、開胸とVATSいずれでも、非LBWIグループでは院内死亡はなかったのに対して、低出生体重児は死亡が両群であったと報告されていた。具体的な死因は、65名中1名がVATS後40時間に脳出血（手術時に体重700g）、35名中2名が開胸手術後30時間に大量の頭蓋内出血（手術時体重750g）と心肺不全（手術時体重950g）であった。

一方で、必要資源量の分析についてChenらの研究では（Chen H 2011）、標準的な手術、材料、医薬品、ベッド代、看護などの費用に基づき、VATS群1,150.3±221.2[\$]が、開胸群2,415.8ドル±345.2[\$]に比して、有意に（P<0.05）半分程度に節減していた。

しかしながらこれらのアウトカムについては観察研究での検討であり、Certainty of evidence(CoE)はVery Low～エビデンスなしであり症例数も多くなかった。また手術時における児の全身状態（児の生後・修正日齢といった指標を含む）を考慮した害の評価に不足があるため、生後1ヶ月以内の児や早産児に対するVATSを用いた治療の是非を判断するためには、これらの児を対象を絞った研究のさらなる集積が必要である。

更にVATSは国内で比較的広くすでに行われている医療的介入であるが、早産児の新生児期における未熟児動脈管開存症に実施している施設は限られていることが懸念される。また医療職者の経験がアウトカムに影響を及ぼす可能性があるため以下の追加レビューを実施した。

1) 日本における早産児への新生児期における VATS の実態

日本におけるPDAを対象とした早産児へのVATSと開胸手術と比較した研究はなく、37週未満の症例にVATSを実施している施設は限定的であった。ELBWIに対するVATSの直近の報告（Ishida 2022）では、36症例中で、合併症は8例(22%)、死亡は2例(5%)であり、国内の現状では、望ましくない効果が大いと考えられた。

2) VATS の術者の技量

手技を客観的に評価した先行研究はないが、Laborde Fは、VATSの経験症例数と手術時間について言及している（Laborde F 1995）。動物実験では、手技と経験を重ねるごとに手術時間が有意に短縮していた。臨床例においては、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は4.8分、2.3分と、それぞれ短縮していた($p=0.01$, $p=0.03$)。一方で、総手術室滞在時間の変動は、研究期間の後半において前半と比較して有意に短縮($p=0.002$)したが、実際の手術時間の変動に差はなかった。なお、手術時間短縮の要因に、器具の改良が挙げられていた。総手術時間が200分を超えた7例(23%)の理由は、術野の確保が難しかったこと(3例)、単肺換気のための麻酔時間が長かったこと(3例)、器具の機械的故障(1例)などが挙げられた。また、VATSは、血管損傷に伴う重大な出血等へのコントロールができないということが指摘されている（Rothenberg SS, 1955）。よって、VATSの安全性の確保のためには、VATS術者の経験と開胸へ切り替えることができる施設基準の両方が必要といえる。

以上から、**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とした。**しかしいずれも観察研究であることからエビデンスの質は低く、弱い推奨とした。

Knowledge gap

- ・多施設での縦断研究
- ・新生児期に手術適応（または、他治療）となった早産児の比較研究
- ・新生児期における早産児の心機能等の重症度別のサブグループ解析
- ・早産児の新生児期における PDA に対する VATS のプロトコールや施設基準

参考文献リスト:

Chen H 2011: Chen H. Weng G. Chen Z. Wang H. Xie Q. Bao J. Xiao R. Comparison of posterolateral thoracotomy and video-assisted thoracoscopic clipping for the treatment of patent ductus arteriosus in neonates and infants. *Pediatr Cardiol.* 2011 Apr;32(4):386-90.

Ishida Shuji 2022 : Ishida Shuji. Yamaguchi Ayano. Ooka Mari. Kenmochi Manabu. Nakanishi Hidehiko. Evaluation of postoperative complications for patent ductus arteriosus in extremely-low-birthweight infants. *Pediatrics International*. 2022; 64(1) 1-6.

Jamil E 2013 : Jamil E. Nazanin A. Alireza S. Amir H. Ali H. Mohammad A. Lida J. Ali A. Behrooz M: Video-assisted thoracoscopic versus open surgery for persistent ductus arteriosus: report of 10 years' experience, *Life Science Journal* 2013;10(4):1068-1074.

Laborde F 1995 : Laborde F. Folliguet T. Batisse A. Dibie A. da-Cruz E. Carbognani D. Video-assisted thoracoscopic surgical interruption: the technique of choice for patent ductus arteriosus. Routine experience in 230 pediatric cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Dec;110(6):1681-4; discussion 1684-5.

Rukholm G 2012 : Rukholm G. arrokhayr F. Reid D. Vocal cord paralysis post patent ductus arteriosus ligation surgery: risks and co-morbidities. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Nov;76(11):1637-41.

Rothenberg SS 1995 : Rothenberg SS. Chang JH. Toews WH. Washington RL. Thoracoscopic closure of patent ductus arteriosus: a less traumatic and more cost-effective technique. *J Pediatr Surg*. 1995 Jul;30(7):1057-60.

Stankowski T 2015 : Stankowski T. Aboul-Hassan SS. Marczak J. Cichon R. Is thoracoscopic patent ductus arteriosus closure superior to conventional surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015 Oct;21(4):532-8.

Stankowski T 2017: Stankowski T. Aboul-Hassan SS. Marczak J. Szymanska A. Augustyn C. Cichon R. Minimally invasive thoracoscopic closure versus thoracotomy in children with patent ductus arteriosus. *J Surg Res*. 2017 Feb;208:1-9.

Stankowski T 2018 : Stankowski T. Aboul-Hassan SS. Fritzsche D. Misterski M. Marczak J. Szymańska A. Szarpak Ł. Augustyn C. Cichoń R. Perek B. Surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants weighing less than 750 grams. *Kardiol Pol*. 2018;76(4):750-754.

Vanamo 2006: Vanamo. Berg E. Kokki H. Tikanoja T. Video-assisted thoracoscopic versus open surgery for persistent ductus arteriosus. *J Pediatr Surg*. 2006 Jul;41(7):1226-9.

Wei C 2020: Wei C. Staffa S. Zurakowski D. Saleeb S. Fynn-Thompson. Emani SM. Comparison of outcomes following thoracoscopic versus thoracotomy closure for persistent patent ductus arteriosus. *Cardiol Young*. 2020 Oct;30(10):1433-1438.

CQ7-2 CoSTR: 未熟児動脈管開存症に対する外科的閉鎖術の選択

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ7-2 COSTR: 未熟児動脈管開存症に対する外科的管閉鎖術の選択	1
Contents	1
CoSTR title:	2
CoSTR authors and affiliations:	2
Version & date:	2
CoSTR citation:	2
Full SR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical Question	3
PICOT	3
既存の推奨:	3
今回の推奨	4
CoSTR summary	4
今回実施した SR に関して	4
Consensus of Science (科学的根拠のまとめ)	5
今回の推奨 (案) 再掲	10
エビデンスから推奨へ	8
Knowledge gap	10
参考文献リスト:	10

CoSTR title:

未熟児動脈管開存症に対する外科的閉鎖術の選択について

CoSTR authors and affiliations:

勝又薫* 神奈川県立こども医療センター新生児科

青木宏諭, 奈良県立医科大学小児科

田仲健一, 熊本大学病院小児科

豊島勝昭, 神奈川県立こども医療センター新生児科

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

1 版・2024 年 6 月 28 日更新

CoSTR citation:

日本語：勝又薫*, 青木宏諭, 田仲健一, 豊島勝昭. 未熟児動脈管開存症に対する非薬物動脈管閉鎖術の選択について. 早産児の動脈管開存症の治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ7-2. 2024 年 3 月.

英語：Kaoru Katsumata, Hirosato Aoki, Kenichi Tanaka, Katsuaki Toyoshima.

Non-Pharmacological Intervention Options for Patent Ductus Arteriosus Closure in Neonates.

JEBNeo CoSTR for the Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Patent Ductus Arteriosus of Preterm Infants (CQ7-2) March 2023.

Full SR citation:

論文化の予定なし

Conflict of interest (COI: 利益相反):

当 CoSTR 作成において勝又薫、青木宏諭、田仲健一、豊島勝昭は資金的・専門的・知的 COI はない

Clinical Question

未熟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

PICOT

Population:

未熟児動脈管開存症の外科的閉鎖術を必要とする症例(出生 37 週未満)

Intervention:

クリッピング術

Comparators:

結紮術

Outcomes:

死亡退院/手術時間/入院日数/術後の体温/術後合併症(血管損傷)/術後合併症(気胸)/術後合併症(出血)/術後合併症(反回神経麻痺)/術後合併症(乳び胸)/術後合併症(左横隔膜挙上)/術後合併症(カテコラミンの使用)/挿管期間/遺残動脈管に対する再手術/創部感染/敗血症/整容性/脊柱側弯症/肋骨骨折

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

無作為化比較試験(RCT: randomized controlled trials), 非無作為化試験, コホート研究とする
抄録だけではなく、原文も含めて英語で作成された原著論文のみを採用する

検索 Database は MEDLINE(OVID interface), Embase(EBSCO interface), Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL(The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), 医中誌とする。

Definitions, other notes for PICOT:

既存の推奨:

根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドライン(第 1 版)には外科的閉鎖術の選択に関する記載はなかった。

今回の推奨

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)

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)。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。

今回実施した SR に関して

方法

在胎 37 週未満で出生し、未熟児動脈管開存症と診断され外科的手術を必要とする症例(P)に対して、クリッピング術(I)が結紮術(C)に比べて有効かというリサーチクエスチョンを設定し、SR を行った。

選択基準と除外基準

検索対象は RCT, 非 RCT, コホート研究とした。抄録だけではなく、原文も含めて英語で作成された原著論文のみを採用した。検索対象データベースは MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane CENTRAL, 医中誌とした。検索は 2024 年 2 月 15 日に行った。

データ抽出

タイトル、抄録スクリーニングは3人(勝又、田仲、青木)により独立して行い、相違があった場合は合議の上解決した。全文評価も3人により独立して行い、相違があった場合には合議の上解決した。合議によっても相違が解決しない場合、4人目の著者(豊島)により判断を行った。

データ解析

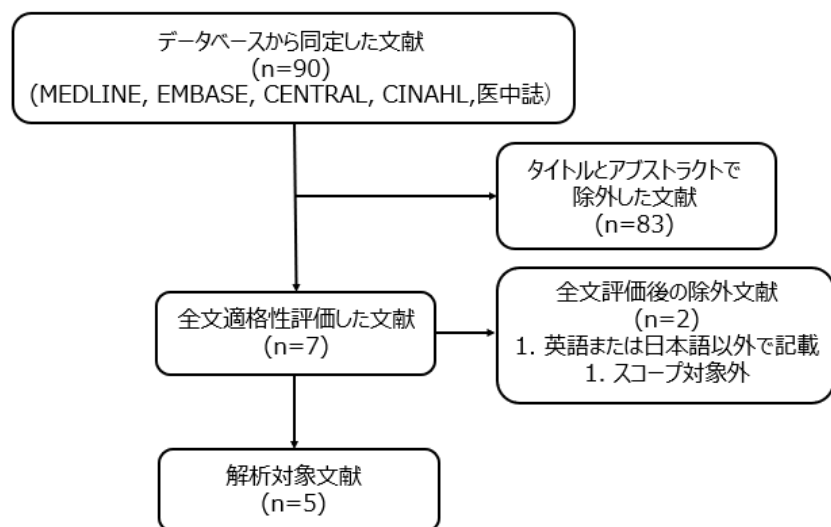
統合可能なデータがなかったためメタ解析は実施せず、得られたエビデンスを記述するにとどまった。

Consensus of Science (科学的根拠のまとめ)

文献スクリーニングの詳細

文献検索の結果、一次スクリーニング対象は90件で二次スクリーニング対象は7件、解析対象となった論文数は5件で、対象患者数は476例であった(図1, 表1)

文献検索フローチャート (図1)



対象研究のまとめ

解析対象論文のまとめ（表 1）

著者 (発行年度)	実施国	研究 デザイン	対象数	手術時間(分)	術中出血 (人)	輸血 (人)	気胸 (人)	左反回神経 麻痺	乳び胸 (人)	左横隔膜 挙上(人)
Mandhan (2006)	ニュージ ーランド	観察研究 (3 次医療機関 2 施設)	n=67 クリッピング術群 34 結紮術群 33	30.8±8.7 vs 55.8±13.7 (p<0.05)	0 vs 6	0 vs 2	1 vs 2	1 人 (29%) Vs 1 人 (30%)	0 vs 1	0 vs 1
Spanos (2009)	アメリカ	観察研究 (単施設)	n=68 クリッピング術群 27 結紮術群 41	N/A	N/A	N/A	N/A	15% vs 17%	N/A	N/A
Zbar (1996)	アメリカ	観察研究 (単施設)	n=68 クリッピング術群 28 結紮術群 36 両方 4	N/A	N/A	N/A	N/A	6 人 (21%) vs 0 人 (0%) (統計学的処理なし)	N/A	N/A
Fan (1989)	アメリカ	観察研究 (単施設)	n=167 クリッピング術群 102 結紮術群 65	N/A	N/A	N/A	N/A	7 人 (7%) vs 0 人 (0%) (統計学的処理なし)	N/A	N/A
Davis (1988)	アメリカ	観察研究 (単施設)	n=106 クリッピング術群 38 結紮術群 68	N/A	N/A	N/A	N/A	0 人 (0%) vs 3 人 (4%) (統計学的処理なし)	N/A	N/A

主要なアウトカムのうち、左反回神経麻痺については 5 本の研究に記述があった。これらの研究において、左反回神経麻痺の発症率がクリッピング術の方が多かったのが 2 本、結紮術の方が多かったのが 3 本であった。いずれも統計学的処理はなされていなかった。

リスクバイアス評価

手術時間、術後合併症(気胸)、術後合併症(出血)、術後合併症(反回神経損傷)、術後合併症(乳び胸)、術後合併症(左横隔膜挙上)以外のアウトカムについては対象論文中に記載がなく、検討することはできなかった。ROBINS-I を用いて評価を行った。

リスクオブバイアス（表 2）

Author By publication year	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result	OVERALL risk of bias
1. Spanos WC. (2009)	Serious	Moderate	Moderate	Low	Serious	Low	Low	Serious
2. Mandhan PL. (2006)	Serious	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Moderate
3. Zbar RI. (1996)	Critical	Critical	Low	Critical	Low	Moderate	Low	Critical
4. Fan LL. (1989)	Critical	Serious	Moderate	Low	Low	Low	Low	Critical
5. Davis JT. (1988)	Serious	Critical	Low	Critical	Low	Moderate	Low	Critical

GRADE 評価

エビデンスの確実性（Certainty）に関して、GRADE アプローチを用いて評価した。観察研究のみでありいずれのアウトカムも very low と判定した。

GRADE EP table

確実性の評価（Certainty assessment）							患者数		効果		エビデンス の 確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	【介入】クリ ッピング術	【比較】 結紮術	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
手術時間												
1	non-randomized trials	serious	N/A	not serious	very serious	none	30.8±8.7	5.8±13.7 (p<0.05))			-	重要
術中出血												
1	non-randomized trials	serious	N/A	not serious	very serious	none	0/34 (0.0%)	6/33 (18.2%)	not estimable		-	重要
輸血												
1	non-randomized trials	serious	N/A	not serious	very serious	none	0/34 (0.0%)	2/33 (6.1%)	not estimable		-	重要
気胸												
1	non-randomized trials	serious	N/A	not serious	very serious	none	0/34 (0.0%)	2/33 (6.1%)	not estimable		-	重要

反回神経麻痺

1	non-randomized trials	serious	N/A	not serious	very serious	none	1/34 (2.9%)	1/33 (3.0%)	not estimable		-	重要
---	-----------------------	---------	-----	-------------	--------------	------	-------------	-------------	---------------	--	---	----

乳び胸

1	non-randomized trials	serious	N/A	not serious	very serious	none	0/34 (0.0%)	1/33 (3.0%)	not estimable		-	重要
---	-----------------------	---------	-----	-------------	--------------	------	-------------	-------------	---------------	--	---	----

横隔膜挙上

1	non-randomized trials	serious	N/A	not serious	very serious	none	0/34 (0.0%)	1/33 (3.0%)	not estimable		-	重要
---	-----------------------	---------	-----	-------------	--------------	------	-------------	-------------	---------------	--	---	----

CI: confidence interval

今回の推奨（案）再掲

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)

エビデンスから推奨へ

- ・未熟児動脈管開存症の非薬物動脈管閉鎖術として結紮術とクリッピング術がある。どちらがより安全で効果的な手術方法かは不明である。
- ・RCT を対象として網羅的検索およびスクリーニングを行ったが、CQ に合致した研究は見出せなかった。その上で、観察研究についても追加検索を行い、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）で比較検討し、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。しかし両群間で術中出血、気胸、左反回神経麻痺、乳糜胸、横隔膜弛緩症、輸血の必要性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る。結果は研究間で一貫しておらず、サンプル数が少なく、統計学的処置もなされていないことから質の高い研究ではないと判断し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。
- ・以上より、手術方法の決定には患者の状態、施設および術者の手術方法への習熟度が重要であるため、施設ごとで検討することが推奨される。

Knowledge gap

- ・未熟児動脈管開存症の非薬物動脈管閉鎖術として結紮術とクリッピング術のどちらが良いかについて、設定したアウトカムのうち、死亡退院、手術時間、入院日数、術後の体温、術後合併症(血管損傷、カテコラミンの使用)、挿管期間、遺残動脈管に対する再手術、創部感染、敗血症、整容性、脊椎側弯症、肋骨骨折については十分な科学的根拠がなく不明である。

参考文献リスト:

- Davis 1988: Davis JT, Baciewicz FA, Suriyapa S, Vauthy P, Polamreddy R, Barnett B. Vocal cord paralysis in premature infants undergoing ductal closure. Ann Thorac Surg. 1988;46(2):214-5.
- Fan 1989: Fan LL, Campbell DN, Clarke DR, Washington RL, Fix EJ, White CW. Paralyzed left vocal cord associated with ligation of patent ductus arteriosus. J Thorac Cardiovasc Surg. 1989;98(4):611-3.
- J-Prep 2010: 日本未熟児新生児学会・標準化検討委員会 J-prep ガイドライン作成チーム. 根拠と相

違に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドライン

Mandhan 2006: Mandhan PL, Samarakkody U, Brown S, Kukkady A, Maoate K, Blakelock R, Beasley S. Comparison of suture ligation and clip application for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(3):672-674.

Spanos 2009: Spanos WC, Brookes JT, Smith MC, Burkhart HM, Bell EF, Smith RJ. Unilateral vocal fold paralysis in premature infants after ligation of patent ductus arteriosus: vascular clip versus suture ligature. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009;118(10):750-3.

Zbar 1996: Zbar RI, Chen AH, Behrendt DM, Bell EF, Smith RJ. Incidence of vocal fold paralysis in infants undergoing ligation of patent ductus arteriosus. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(3):814-6.

CQ8 Evidence Update CoSTR: 非薬物的治療（カテーテル治療/外科治療）

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ8 Evidence Update CoSTR: 非薬物的治療（カテーテル治療/外科治療）	1
Contents.....	1
CoSTR title:	2
CoSTR authors and affiliations:	2
Version & date:	2
CoSTR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):.....	2
Clinical Question (CQ) 8-1.....	3
PICOT	3
Clinical question (CQ) 8-2	4
PICOT	4
Amplatzer® Piccolo Occluder について	4
既存の推奨:	5
今回の推奨.....	5
Evidence update CoSTR summary.....	5
Evidence Update CoSTR 8-1.....	7
既存の SR に関して	7
今回の Update 追加論文に関して	8
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	9
Evidence Update CoSTR 8-2.....	12
既存の SR に関して	12
今回の Update 追加論文に関して	13
既存の SR の結果と追加論文の結果の統合	14

今回の推奨の再掲	15
エビデンスから推奨へ	15
Knowledge gap.....	17
参考文献リスト:.....	17
Supplement（補足資料）	19

CoSTR title:

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

CoSTR authors and affiliations:

田尾克生* 福岡市立こども病院 循環器科

大塚直哉 千葉県こども病院 新生児科

*Corresponding author（責任著者）

Version & date:

Version 1.0, 2024 年 7 月 17 日更新

CoSTR citation:

日本語：田尾克生、大塚直哉

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.

早産児の動脈管開存症の治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ08-1/08-2. 2024 年 7 月.

英語：KatsuoTao, Naoya Ohtsuka. Non drug treatment (catheter treatment / operation) for patent ductus arterisus in Preterm babies. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Patent Ductus Arteriosus of Preterm Infants. (CQ08-1) Jul 2024.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

開示すべき COI なし。

CQ8 は早産児動脈管開存症におけるカテーテル治療についての CQ であり、CQ8-1 はカテーテル治療と外科治療との比較について、CQ8-2 はカテーテル治療単独についてと 2 つの CQ を設定している。推奨文については CQ8 として統一して作成し、CoSTR は 8-1,8-2 の 2 つの部分より構成されている。

Clinical Question (CQ) 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？

PICOT

Population:

37 週未満の早産児で未熟児動脈管開存症の患者（治療時体重 2000g 以下）

Intervention:

カテーテル治療

Comparators:

外科治療

Outcomes:

治療の成功、治療関連死亡、心タンポナーデ、人工心肺を必要とするイベント、カテーテル治療の再介入・外科的な介入を要する、治療介入を必要とする血管損傷、post ligation cardiac syndrome、出血、血栓塞栓症、デバイスの migration、鼠径部の血腫、不整脈、血管損傷

Type of studies (study designs)、Language、Time、etc:

全ての無作為化比較試験(RCT:randomized controlled trial)、非無作為化試験、コホート研究、Case control study などの比較観察研究、症例集積報告（5 例以上など）までとし、症例報告、会議録、抄録のみの研究、動物実験のみの研究は除外する。検索 Database は、Pubmed とする。関連論文の参考文献のハンドサーチも行う。

Definitions、other notes for PICOT:

Catheter device を Amplatzer® Piccolo Occluder とその旧名である ADO II -AS に限定する。

Clinical question (CQ) 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？

PICOT

Population:

37 週未満の早産児で未熟児動脈管開存症の患者（治療時体重 2000g 以下）

Intervention:

カテーテル治療

Comparators:

他の治療、または対照なし

Outcomes:

治療の成功、治療関連死亡、心タンポナーデ、人工心肺を必要とするイベント、カテーテル治療の再介入・外科的な介入を要する、治療介入を必要とする血管損傷、post ligation cardiac syndrome、出血、血栓塞栓症、デバイスの migration、鼠径部の血腫、不整脈、血管損傷

Type of studies (study designs)、 Language、 Time、 etc:

全ての無作為化比較試験(RCT:randomized controlled trial)、非無作為化試験、コホート研究、Case control study などの比較観察研究、症例集積報告（5 例以上など）までとし、症例報告、会議録、抄録のみの研究、動物実験のみの研究は除外する。検索 Database は、Pubmed とする。関連論文の参考文献のハンドサーチも行う。

Definitions、 other notes for PICOT:

Catheter device を Piccolo ないし ADO II -AS に限定する。

Amplatzer® Piccolo Occluder について

- AMPLATZER Piccolo Occluder (アボットメディカルジャパン合同会社) は、低出生体重児の動脈管開存症に対して開発されたデバイスである。メッシュ状のワイヤーで構成された自己拡張型のデバイスで、小さく折りたためることにより 4Fr シースでも留置できることや、大動脈や肺動脈へ逸脱しにくい構造になっているといった特徴がある。

- 2019 年 1 月に 動脈管開存症を有する低出生体重児および新生児の治療用として米国食品医薬品局 (FDA) の承認を得ている。日本では 2018 年 10 月に希少疾病用医療機器として指定され、2019 年 9 月に厚生労働省より承認を取得し、2020 年 4 月 1 日付で保険適用となった。
- 日本先天性心疾患インターベンション学会による「体重 2.5 kg 未満の動脈管開存症に対する経皮的動脈管閉鎖セット使用の適正使用に関する手引き」にある施設基準、術者基準を満たした上で、生後 3 日以上、体重が 700g 以上の児で、動脈管径が 4mm 以下、動脈管長が 3mm 以上である場合に用いられる。なお、体重 1.0kg 未満の患者は血管が脆弱であり、原則として外科治療を優先する (体重 1.0kg 未満の患者における安全性は十分に検討されていない)。

既存の推奨:

なし

今回の推奨

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。

Evidence update 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)。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)。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)。

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) 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、本邦においてはまだ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)。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 編が残り、今回の追加検索で Manica 2022 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。

Evidence Update CoSTR 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？

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors : Jennifer Y. Lam、Steven R. Lopushinsky、Irene W. Y. Ma、et al

Title : Treatment Options for Pediatric Patent Ductus Arteriosus.

Journal name : JCHEST

Year : 2015

Volume : 148 (3): 784 - 793

既存の SR の要約

動脈管開存症に対するカテーテル治療と外科治療の再介入率、合併症、入院期間、コストについて比較したシステマティックレビュー(7つのコホート、1つのRCT)であった。年代が古く Piccolo/ADO- II AS が含まれていないことや対象が 18 歳までとなっていることから、今回の PICO に即しておらず結果については割愛する。

既存の SR の AMSTAR 評価結果のまとめ

既存の SR の結果は今回のガイドラインでは使用できないことから割愛する。

既存の SR の PICOT

Population:

18 才以下の動脈管開存症患者

Intervention:

カテーテル治療（デバイスは問わない）

Comparators:

外科的治療

Outcomes:

再介入率、合併症、入院期間、コスト

Type of studies (study designs), Language, Time, etc.:

対象の研究デザイン:RCT、 介入研究、 3 人以上のケースシリーズ

文献検索期間・検索日

検索期間：1966-April 2020

検索：MEDLINE、Embase、Pubmed、Cochrane 既存の SR の結果

既存の SR の結果

今回のガイドラインでは使用できないことから割愛する。

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

今回の PICO に沿うように Jennifer 2015 の検索式に Amplatzer duct occluder II additional sizes、Septal Occluder Device、Amplatzer Piccolo Occluder を追加した他、対象を新生児に絞り、小児、10 代、成人を対象から外した。

検索データベース

PubMed での検索

検索期間・検索日

検索日 ～2024 年 2 月 29 日

対象論文条件

Population が 37 週未満/治療時の体重が 2 kg 以下、カテーテル治療のデバイスは Piccolo/ADO- II AS に限定する。複数のデバイスが使用されている論文であっても大多数が Piccolo/ADO- II AS を使用しているものに関しては採用した。

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数 178 論文

1 次スクリーニング結果 : 32 論文

2 次スクリーニング結果 : 3 論文

追加検索で 1 論文が追加となり、計 4 論文を採用した

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

対象研究のまとめ

全て Retrospective cohort study

著者(発行年)	対象者	治療時日齢 体重	治療 成功率	有害事象 (メジャー)	有害事象 (マイナー)	その他
Rodriguez 2018 スペイン	カテ N=25 週数 26.5 (± 1.2) 体重 919 (± 223) g デバイス : ADO- II AS	週数 31.6 (± 2.21) 日齢 35 (± 14.5) 体重 1330 (± 280) g	100%	0%	件数が重複か不明のため割合を示せず 3 遺残シャント 4 左肺動脈への逸脱 2 左肺動脈への血栓 →治療中に再留置 12 輸血 (治療後)	外科群は 53 人から週数・出生体重・治療時体重(1 – 2 kg) で抽出し比較。 カテ群の方が治療後の Pulmonary score (呼吸状態の指数) の改善が早い カテ群の方が
カテ Jan2011- Dec 2016 外科 Jan 2011- Dec 2016	外科 N=28 週数 26.5 (± 2.4) 体重 879 (± 297) g	週数 30.4 (± 1.9) 日齢 27 (± 11.6) 体重 1210 (± 280) g	100%	N/A	反回神経麻痺 17% のみ記載	・ IVH3-4 少ない ・ 治療後の循環作動薬使用期間が短い 0.64 vs 3.3days, P<0.001 ・ ROP, NEC, PVL, Sepsis, 治療後 28 日での呼吸器, NICU 滞在日数, 入院期間, 神経学的後遺症 (中, 高) , 修正 36 週までの死亡, BPD に差はない
Pamukcu 2018 トルコ	カテ N=26 週数 28.35 (±2.8) デバイス : 25 例 ADO- II AS 1 例 ADO- I	週数 30 (± 1.8) 日齢 27.6 (± 17.9) 体重 1455 (967-1770) g	84.6% (22/26)	15.3% (4/26) 2 左肺動脈デバイス閉塞 →外科手術 or カテで回収 1 心タンポナーデ → 外科手術 1 大動脈狭窄 → 外科手術	19.2% (5/26) 3 遺残シャント 2 左肺動脈狭窄	両群間で対象患者層に差を認めている (外科群の体重が重い, P=0.004) 成功率に統計学的有意差なし
カテ Mar 2012- Apr 2016 外科 Jul 1997-Dec 2014	外科 N=31 週数 28.8 (± 3.46)	週数 28.6 (± 3.5) 日齢 31.3 (± 13) 体重 1264 (± 920-1755) g	100%	6.5% (2/31) 1 縦隔気腫 1 乳び胸	0%	

Lenoir 2021 フランス カテ Jan 2018- Feb 2020 外科 Jan 2010- Feb 2020	カテ N=22 週数 25.9 (± 1.1) 体重 754 (± 126) g デバイス : ADO- II AS	週数 30.4 (± 1.5) 日齢 30 (27-33) 体重 1186 (± 204) g	95.5% (21/22) デバイス による大 動脈狭窄 →治療中 に回収	0%	3 件だが総人数 不明のため割合 を示せず 1 乳び 1 心内膜炎 1 腎静脈血栓	元々カテ 48vs 外科 44 をマッチングさせた が、全てが均質ではな い 挿管日数, NIPPV 日 数, 酸素療法日数, IVH(any), 入院日数に 差はなかった。
	外科 N=22 週数 25.8 (± 1) 体重 798 (± 116) g	週数 30.1 (± 1.6) 日齢 29.7 (27-38) 体重 1157 (± 165) g	100%	4.5% (1/22) 1 心タンポナーデで 死亡 (術後 10 日)	7 件だが総人数 不明のため割合 を示せず 2 気胸 2 乳び 2 PLCS 1 横隔神経麻 痺	
Pierre-Marie 2024 フランス カテ 2017- Oct 2021 外科 May 2009- 20019	カテ N=76 週数 26 (± 2) 体重 833 (± 190) g デバイス : 75 例 Piccolo 1 例 AVP2	週数 29 (±2) 体重 1245 (± 267) g	100%	5% (4/76) 2 左肺動脈狭窄で手術 1 大動脈狭窄で手術 1 敗血症性ショック	20% (15/76) 6 肺動脈狭窄 (軽症) 2 高血圧 3 心嚢水 (少 量) 2 上室性頻拍 (自然軽快) 1 三尖弁閉鎖 不全 (径-中) 3 1 大動脈狭 窄 (軽症)	傾向スコアでマッチン グ 48vs48 で解析し た結果 ・ PLCS 0% vs 15% P=0.012 ・ Major complication 2%vs 23%, P=0.02 ・ Moderate complication was similar ・ minor complication 7% vs 0%, P=0.01 カテ-テル治療で退院前 死亡少ない (治療関連 死は差なし) 、呼吸器 期間短い、体重増加よ い
	外科 N=78 週数 26 (± 2) 体重 847 (± 221) g	週数 29 (±2) 体重 1233 (± 294) g	100%	21%(16/78) 10 PLCS →うち 2 例治療関連死 1 出血性ショック →治療関連死 1 敗血症性ショッ ク → 治療関連死	5% (16/78) 2 輸血を要す る出血 1 創部感染 2 気胸	

PLCS:Post ligation cardiac syndrome

**JBI Critical Appraisal Checklist for cohort studies
 による評価**

研究者 年度	比較対象	暴露量	暴露方法	交絡因子の明示	交絡因子の扱い	Outcomeとの関連	Outcomeの評価	十分なフォロー期間	フォローできない理由	フォローできない対処法	統計解析	overall appraisal
Pamukcu 2018	No	yes	yes	yes	No	yes	yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Include
Rodríguez 2018	No	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Include
Lenoir 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Include
Pierre - Marie 2024	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Include

Evidence Update CoSTR 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？

既存の SR に関して

既存の SR の Citation

Authors : Adrienne Rahde Bischoff, Bonny Jasani, Shyam K Sathanandam, et al.
 Title : Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants 1.5 kg or Less:
 A Meta-Analysis.
 Journal name : Journal of Pediatrics
 Year : 2021-03-01
 Volume : 230、 Pages 84-92.

既存の SR の要約

体重 1.5 kg 以下の児におけ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ついて、28 の研究 (RCT なし) の系統的レビューとメタ解析が実施された。解析結果については研究毎の対象患者が異なっていることや、治療デバイスが混在しており割愛する。カテーテル治療の成功率は出版年度/治療年度が新しいほど、治療時体重が小さいにも関わらず高い傾向があった (OR, 1.212; 95% CI; 0.985-1.493; $P=.069$) との記載があった。

既存の SR の AMSTR 評価結果のまとめ

既存の SR の結果は今回のガイドラインでは使用できないことから割愛する。

既存の SR の PICOT

P : 治療介入時の体重が 1.5 kg 以下

I : 経皮的カテーテル動脈管閉鎖術を受けた患児 (デバイスの種類は問わない)

C : 何らかの治療 (薬物治療、外科治療) もしくは治療なし

O : 技術的治療成功、有害事象、治療関連死

対象の研究デザイン: RCT、介入研究、3 人以上のケースシリーズ

文献検索期間: 1966-April 2020

検索データベース: Scopus、Web of science、Embase、CINAHL、Cochrane、Pubmed

既存の SR の結果

今回のガイドラインでは使用できないことから割愛する。

今回の Update 追加論文に関して

Update のための文献検索式

Bischoff AR 2023 と同様の検索式を採用

* Bischoff AR 2023 の PICO の対象も PICO では 1.5 kg 以下と記載されているが、論文の検索式に対象の体重の限定は含まれていないことから、今回の我々の研究対象の幅を狭めるものではないと判断した。また、C が検索式に含まれておらず、カテーテル治療のみの検索式になっていることからカテーテル治療の検索式として使用できると判断した。

検索データベース

PubMed

検索期間・検索日

検索日 ～2024 年 2 月 29 日

対象論文条件

Population が 37 週未満/治療時の体重が 2 kg以下、カテーテル治療のデバイスは Piccolo/ADO II - AS に限定する。複数のデバイスを扱っている論文や治療時体重 2 kg 以上の患者が踏まれている論文でも、個別のデータが抽出できるものに関しては採用する。また治療時 体重 700g 以下のみを扱っている論文は除外した。

文献スクリーニングの詳細

検索式ヒット数 178 論文

1 次スクリーニング結果：32 論文

2 次スクリーニング結果：1 論文

→既存の SR から 6 編が残り、追加検索で 1 編が追加となり、計 7 編を採用した。

Morville 2016 と Morville 2017 については症例が重複しないように統合してまとめた。

既存の SR の結果と追加論文の結果の統合

対象研究のまとめ

研究 I D (Author、 Year)	対象者数 出生体重 国	治療時日齢・体重 中央値(min-max)	留置成功率	有害事象 メジャー	有害事象 マイナー
Baspinar 2015	N=11 BW 規定なし トルコ	日齢 19 (11-46) 体重 1500g (1180-1900)	81.8% (9/11)	18.2% (2/11) 1 心タンポナーデ →治療関連死(1500g) 1 デバイス塞栓で手術	9.1% (1/11) 1 大動脈縮窄
Narin N 2016	N=10 BW<1000g トルコ	日齢 23 (10-30) 体重 950g (750-1000)	100%	0%	30% (3/10) 2 左肺動脈狭窄 1 徐脈(一過性の動脈スパズム)
Morville 2017. 2018	N=27 BW<2500g BW<1200g フランス	日齢 20 (8-44) 体重 1100g (680-1700)	96.3% (26/27)	7.4% (2/27) 1 心タンポナーデ →治療関連死(680g) 1 左肺動脈狭窄で手術	11.1% (3/27) 2 左肺動脈狭窄 1 輸血(イントロドゥーサー周囲の出血)

Chien 2020	N=8 BW<2500g 台湾	日齢 20.5 (7-41) 体重 954.5g (590-1672)	100%	12.5% (1/8) 1 左肺動脈狭窄で手術	62.5% (5/8) 2 大動脈縮窄 and 左肺動脈狭窄 2 左肺動脈狭窄 1 大動脈縮窄
Sathananda m 2020	N=100 BW<2000g アメリカ	月齢 1.25 (0.3-3.15) 体重 1250g (700-2000)	99% (99/100)	1% (1/100) 1 左肺動脈狭窄 翌日にカテーテルで回収	7% (7/100) 2 治療中のデバイス塞栓 2 左肺動脈狭窄/大動脈狭窄 2 赤血球輸血を要する出血 1 遺残シャントによる溶血
Manica JL 2022	N=14 BW<2000g ブラジル	日齢 43 (7-63) 体重 1325g (920-2000)	100%	0%	14% (2/14) 2 左肺動脈狭窄

今回の推奨の再掲

早産児の動脈管閉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、小児循環器学会から施設・術者認定基準が定められている。

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	Judgement						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきなし			

効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨へ至った考え方

CQ 8-1

- ・ 全て Retrospective study であり、外科手術とカテーテル治療を比較している論文も 4 本と少ないことからエビデンスレベルは低く、弱い推奨、非常に低いエビデンスの確実性とした。
- ・ カテーテル治療は外科手術に比べて、成功率は同等であり 重大な合併症が手術群よりも多いというエビデンスはない。
- ・ カテーテル治療を選択する場合、デバイス塞栓や心タンポナーデなどの合併症に注意する必要がある。また、カテーテル治療にのみ放射線被曝や造影剤の使用があり留意が必要である。
- ・ 外科手術はベッドサイドでも実施可能な施設もあるが、カテーテル治療は原則カテ室への移動が必要であり、より体重の小さい児では注意を要する。カテーテル治療は治療に伴う合併症により外科手術を要する症例も散見されたことから、心臓血管外科のバックアップ体制は必須であると考えます。
- ・ 今回まとめた研究の中に Piccolo/ADO- II AS を用いたカテーテル治療と外科手術における医療コストを比較した研究はなかった。
- ・ カテーテル治療は専門性が高く、治療にあたっては、日本先天性心疾患インターベンション学会による『体重 2.5 kg 未満の動脈管開存症に対する経皮的動脈管閉鎖セット使用の適正使用に関する手引き』による施設および術者基準を満たす必要があり、どの施設でも直ちに実施できるものではない。施設基準には

小児循環器科医、新生児科医、小児心臓血管外科医および関連する多職種から構成されるチーム（Infant Heart Team）があることが求められている。

- ・今回の推奨は、日本先天性心疾患インターベンション学会や日本小児循環器学会との協働で作成した。

CQ 8-2

・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。

Knowledge gap

- ・カテーテル治療と外科手術を比較した、大規模で質の高い研究はまだない。
- ・超低出生体重児に対するカテーテル治療について、大規模で質の高い研究はない。

参考文献リスト:

- ・ Baspinar 2015: Osman Baspinar. Derya Aydin Sahin. Ayse Sulu. Ahmet Irdem. Gokhan Gokaslan. Ercan Sivasli. Metin Kilinc. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in under 6 kg and premature infants. J inter cardiol. 2015 Apr;28(2):180-9.
- ・ Bischoff AR 2023: Adrienne Rahde Bischoff. Kevin F Kennedy. Carl H Backes, Shyam Sathanandam. Patrick J McNamara. Percutaneous Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 2 kg: IMPACT Registry Insights. Pediatrics. 2023 Sep 1;152(3) :e2023061460.
- ・ Chien 2020: Yu-Hsuan Chien. Hsuan-Hui Wang. Ming-Tai Lin. Hsin-Chia Lin. Chun-Wei Lu. Shuenn-Nan Chiu. Mei-Hwan Wu. Jou-Kou Wang. Chun-An Chen. Device deformation. and left pulmonary artery obstruction after transcatheter patent ductus arteriosus closure in preterm infants. Int J Cardiol 2020 Aug 1;312:50-55.
- ・ Jennifer 2015: Jennifer Y.Lam. Steven R. Lopushinsky. Irene W. Y. Ma. Frank Dicke. Mary E. Brindle. Treatment Options for Pediatric Patent Ductus Arteriosus. CHEST 2015 Sep; 148(3):784-793.
- ・ Lenoir 2021: Lenoir M. Wanert C. Bonnet D. Méot M. Tosello B. Fouilloux V. Ovaert C. Malekzadeh-Milani S. Anterior Minithoracotomy vs. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants. Front. Pediatr. 2021;9:700284.

- Manica JL 2022: João Luiz Langer Manica. Juliana Rodrigues Neves. Raul Arrieta. Pedro Abujamra. Raul Ivo Rossi Filho. Luiz Carlos Giuliano. Germana Coimbra. Pablo Tomé Teixeira. João Henrique Aramayo Rossi. Rodrigo Nieckel da Costa. Salvador André Bavaresco Cristóvão. Carlos Pedra. Percutaneous Closure of Ductus Arteriosus in Preterm Babies: The Initial Brazilian Experience. *Arq Bras Cardiol.* 2022 Sep;119(3):460-467.
- Morville 2017: Patrice Morville. Ahmad Akhavi. Transcatheter closure of hemodynamic. significant patent ductus arteriosus in 32 premature infants by amplatzer ductal occluder additional size-ADOIIAS. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017 Oct 1;90(4):612-617.
- Morville 2018: Patrice Morville. Stephanie Douchin. Helene Bouvaist. Claire Dauphin. Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus in premature infants weighing less than 1200 g. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 May;103(3):F198-F201.
- Narin N 2016: Nazmi Narin. Ozge Pamukcu. Ali Baykan. Suleyman Sunkak. Ayse Ulgey. Kazim Uzum. Percutaneous PDA Closure in Extremely Low Birth Weight Babies. *J Interv Cardiol.* 2016 Dec;29(6):654-660.
- Pamukcu 2018: Ozge Pamukcu. Aydin Tuncay. Nazmi Narin. Ali Baykan. Levent Korkmaz. Mustafa Argun. Abdullah Ozyurt. Suleyman Sunkak. Kazim Uzum. Patent Ductus Arteriosus closure in preterms less than 2kg: Surgery versus transcatheter. *International Journal of Cardiology* 2018;250:110–115.
- Pierre-Marie 2024: Pierre-Marie Duboue. Paul Padovani. Xavier Paul Bouteiller. Frédérique Martin-Kabore. Nadir Benbrik. Céline Grunenwald Gronier. Antoine Bouissou. Elodie Garnier. Delphine Mitanchez. Cyril Flamant. Jean-Christophe Rozé. Alban-Elouen Baruteau. Bruno Lefort. 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.* 2024 ;183(5):2193-2201
- Rodriguez 2018: A Rodríguez Ogando. I Planelles Asensio. A Rodríguez Sánchez de la Blanca. F Ballesteros Tejerizo. M Sánchez Luna. J M Gil Jaurena. C Medrano López. J L Zunzunegui Martínez. 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* 2018;39:398–410.
- Sathanandam 2020: Shyam K Sathanandam. Dan Gutfinger. Laura O'Brien. Thomas J Forbes. Matthew J Gillespie. Darren P Berman. Aimee K Armstrong. Shabana

Shahanavaz. Thomas K Jones. Brian H Morray. Toby A Rockefeller. Henri Justino. David G Nykanen. Evan M Zahn. Amplatzer Piccolo Occluder clinical trial for percutaneous closure of the patent ductus arteriosus in patients ≥ 700 grams. Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Nov;96(6):1266-1276

Supplement (補足資料)

CQ 8-2

各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

研究 I D	動脈管タイプ	動脈管径	動脈管長	放射線照射時間 治療時間	血管アクセス
Baspinar 2015	管状型 90.9% (10/11) 円錐型 9.1% (1/11)	2.7mm (2.0-3.5)	6.3mm (3.2-8.3)	N/A	大腿静脈 87.5%(14/16) 大腿動脈・静脈 12.5%(2/16)
Narin N 2016	管状型 60%(6/10) 円錐型 40%(4/10)	1.9mm (1.2-2.6)	N/A	照射 13.5min (7-22) 治療 45min (26-70)	大腿静脈 60% (6/10) 臍帯静脈 20% (2/10) 大腿動脈・静脈 20% (2/10)
Morville 2017、 2018	管状型 100% tubular	3.2mm (2.3-4.2)	4mm (2.6-6)	照射 9.5min(3-23) 治療 25min(10-60)	大腿静脈 100%
Chien 2020	N/A	2.5mm (1.4-3.4)	8mm (6.7-11)	N/A	大腿静脈 100%
Sathanandam 2020	管状型 86% (86/100) 円錐型 6% (6/100)	4.1mm (1.4-4.0)	10.6mm (5.3-19.2)	照射 10.5min(3-103) 治療 49.0min(14-230)	大腿静脈 98% (98/100) 大腿動脈・静脈 2% (2/100)
Manica JL 2022	N/A	4.0mm (3-5.6)	6.25mm (4-12)	N/A	大腿静脈 100%

Lenoir M 2021	N/A	N/A	N/A	N/A	大腿静脈 100%
Rodriguez 2018	N/A	1.7mm (1-2.5)	7mm (4.3-10.6)	照射 11.7min (6-31) 治療 40.5min (20-78)	N/A
Pamukcu 2018	管状型 15 円錐型 10	2.1mm (1-4)	N/A	照射 15.19(7-33) 治療 39.3min (26-70)	大腿静脈 64% (16/25) 大腿動脈・静脈 28% (7/25) 臍帯静脈 8% (2/25)
Pierre-Marie 2018	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

N/A : not applicable

* Sathanandam 2020 のデータのみ平均値、その他は中央値

CQ12 Full SR CoSTR: COX 阻害薬中のフロセミド併用について

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

(COX: Cyclooxygenase)

Contents

CQ12 FULL SR COSTR: COX 阻害薬中のフロセミド併用について	1
Contents	1
CoSTR title:	3
CoSTR authors and affiliations:	3
Version & date:	3
CoSTR citation:	3
Full SR citation:	3
Conflict of interest (COI: 利益相反):	3
Clinical Question	4
PICOT	4
既存の推奨	5
今回の推奨	5
CoSTR summary	5
今回実施した SR に関して	6
Consensus of Science (科学的根拠のまとめ)	7
今回の推奨 (案) 再掲	12
エビデンスから推奨へ	12
Knowledge gap	15
参考文献リスト:	15

Supplement (補足資料)	17
-------------------	----

CoSTR title:

未熟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

CoSTR authors and affiliations:

寺田有佑* 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
北岡寛己 東京大学医学部附属病院小児科、東京女子医科大学病院新生児科
野崎昌俊 大阪母子医療センター
増谷聡 埼玉医科大学総合医療センター

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

0.93 版・2024 年 12 月 13 日更新

CoSTR citation:

日本語：寺田有佑*, 北岡寛己, 野崎昌俊, 増谷聡. 未熟児動脈管開存症の治療に COX 阻害薬使用中、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. 早産児の動脈管開存症の治療のための診療ガイドライン JEBNeo CoSTR CQ12. 2024 年 3 月.

英語：Yusuke Terada, Hiroki Kitaoka, Masatoshi Nozaki, Satoshi Masutani.

Is the use of furosemide effective during cyclooxygenase inhibitor therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants? JEBNeo CoSTR for the Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Patent Ductus Arteriosus of Preterm Infants (CQ12) March 2023.

Full SR citation:

Kitaoka H. Y. Terada K. Tanaka M. Nozaki S. Masutani T. Isayama and K. Toyoshima.
Furosemide for patent ductus arteriosus during cyclooxygenase inhibitor therapy: A systematic review Pediatric International. 202466(1): e15822.

Conflict of interest (COI: 利益相反):

当 CoSTR 作成において寺田有佑、北岡寛己、野崎昌俊、増谷聡は資金的・専門的・知的 COI はない

Clinical Question

未熟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

PICOT

Population:

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

Intervention:

フロセミドを併用する

Comparators:

フロセミドを併用しない

Outcomes:

動脈管閉鎖の失敗/死亡/神経学発達障害/乏尿性腎不全/高カリウム血症/壊死性腸炎/重症頭蓋内出血/脳室周囲白質軟化症/慢性肺疾患/肺出血/

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

無作為化比較試験(RCT: randomized controlled trials)とする

非無作為化試験、interrupted time series、コホート研究、症例対照研究、before and after studies、症例集積報告、症例報告、会議録や抄録のみの研究、動物実験のみの研究は除外する

抄録だけではなく、原文も含めて英語で作成された原著論文のみを採用する

検索 Database は MEDLINE(OVID interface)、Embase(EBSCO interface)、Cochrane Central Register of Controlled Trials、CINAHL(The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)、医中誌とする

関連論文の参考文献のハンドサーチも行う

Trial registrations of the Clinical Trials.gov、EU Clinical Trials Register、

Australian New Zealand Clinical Trials Registry と現在進行中のトライアルも検索する

Definitions, other notes for PICOT:

新生児慢性肺疾患(CLD: 修正週数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析によるデータの統合の際には JEBNeo の定義に従う。)

重症頭蓋内出血(sIVH: Papille の分類 Grade III or IV)

壊死性腸炎(NEC: Bell の分類 2a 以上)

神経発達障害(NDI: 脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害)

未熟児網膜症(ROP: 国際分類 Stage 3 以降)

既存の推奨

未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ阻害薬使用中、一律のフロセミドの併用は奨められない。(J-Prep 2010)

未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ阻害薬使用中、脱水所見があり、尿素窒素/クレアチニン比がおよそ 20mg/mg 以上を示すような症例にはフロセミドは併用すべきでない。(J-Prep 2010)

今回の推奨

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)

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 阻害薬を使用された児 (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シ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。

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 週以上での相対リスクは 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。

今回実施した SR に関して

方法

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 阻害薬を使用された児(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)ことに比べて有効かというリサーチクエスチョンを設定し、SR を行った。本 SR は PRISMA ガイドラインに準じて行い、プロトコルは事前に International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)に登録した。(登録番号：CRD42023492719)

選択基準と除外基準

検索対象は RCT のみとした。非 RCT、コホート研究、interrupted time series、before and after studies、症例対照研究、症例集積報告、症例報告、会議録や抄録のみの報告、動物実験のみの研究、英語または日本語以外の言語で発表された研究は除外した

検索対象データベースは MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane CENTRAL, 医中誌とした。検索は 2023 年 11 月 16 日に行った。検索式は Full SR を参照。

データ抽出

タイトル、抄録スクリーニングは 2 人(寺田、北岡)により独立して行い、相違があった場合は合議の上解決した。全文評価も 2 人により独立して行い、相違があった場合には合議の上解決した。合議によっても相違が解決しない場合、3 人目の著者(増谷)により判断を行った。

データ解析

データ解析は Review manager 5.4 により行った。主要アウトカムとして動脈管閉鎖の失敗を設定し、副次アウトカムとして、死亡、急性腎障害、慢性肺疾患、高カリウム血症、壊死性腸炎、神経発達障害、脳室周囲白質軟化症、肺出血、重症脳室内出血とした。また、下記についてサブグループ解析を計画した。

1. 使用する COX 阻害薬の種類(インドメタシン、イブプロフェン)
2. 在胎週数(<28 週、≥28 週)

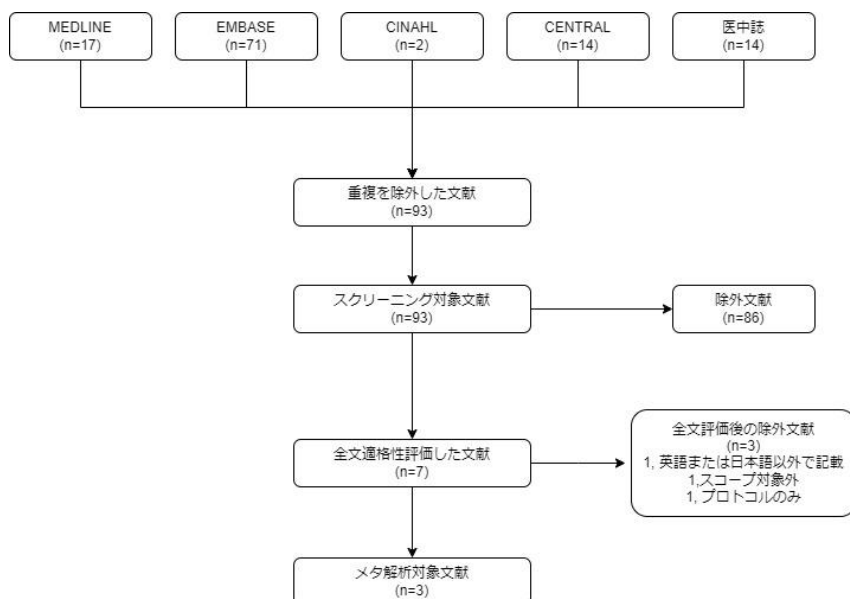
詳細な解析手法、それぞれの言葉の定義については Full SR 論文を参照のこと。

Consensus of Science（科学的根拠のまとめ）

文献スクリーニングの詳細

文献検索の結果、一次スクリーニング対象は 93 件で二次スクリーニング対象は 7 件、解析対象となった論文数は 3 件で、対象患者数は 121 例であった(図 1,表 1)

文献検索フローチャート



対象研究のまとめ

解析対象論文のまとめ

著者(発行年)	実施国	研究デザイン	在胎週数・体重	対象数	投与方法	最終評価時期
Yeh (1982)	アメリカ	単施設 RCT	在胎<37 週	n=19 フロセミド群 10 プラセボ群 9	インドメタシン 0.3mg/kg 単回投与 投与前にフロセミド 1mg/kg 投与	インドメタシン投与後 24 時間
Romagnoli (1997)	イタリア	単施設 RCT	在胎<37 週 出生体重<1750g	n=34 フロセミド群 16 プラセボ群 18	インドメタシン 0.2mg/kg 12 時間毎 3 回 各回投与前にフロセミド 1mg/kg 投与	インドメタシン最終投与後 24 時間
Lee (2010)	韓国	施設 RCT	在胎<34 週 出生体重<2000g	n=68 フロセミド群 35 プラセボ群 33	インドメタシン 生後 48 時間以内の児は 0.2,0.1,0.1mg/kg 生後 48 時間以降の児は 0.2,0.2,0.2mg/kg 12 時間毎 3 回 各回投与前にフロセミド 1mg/kg 投与	退院時

リスクバイアス評価

動脈管閉鎖の失敗、死亡、急性腎障害以外のアウトカムについては対象論文中に記載がなく、検討することはできなかった。Yeh らの論文では封筒を用いた患者割り付けを行っており(Yeh 1982)、Romagnoli らの論文は割り付け方法について十分な記載がなかった(Romagnoli 1997)。Lee らの論文では動脈管閉鎖の失敗については 5/68(7.3%)、急性腎障害については 16/68(24%)の欠測があった(Lee 2010)。Yeh らの研究では動脈管閉鎖を心雑音で診断していた(Yeh 1982)。いずれの研究も事前の研究計画について確認できなかった。以上を総合すると、いずれのアウトカムもバイアスリスクは High、もしくは Some concerns の結果であった。

リスクオブバイアス

Intention to treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	1	Lee 2010	Furosemide	Placebo	Failure of PDA Closure I		+	+	+	+	!	+	Low risk
	2	Lee 2010	Furosemide	Placebo	Mortality	1	+	+	+	+	!	!	Some concerns
	3	Lee 2010	Furosemide	Placebo	Acute renal failure	1	+	+	+	+	!	+	High risk
	4	Yeh 1982	Furosemide	Indomethacin alone	Failure of PDA Closure I		+	+	+	+	!	+	
	5	Romagnoli 1997	Furosemide	Indomethacin alone	Failure of PDA Closure I		!	+	+	+	!	!	
													D1 Randomisation process
													D2 Deviations from the intended interventions
													D3 Missing outcome data
													D4 Measurement of the outcome
													D5 Selection of the reported result

GRADE 評価

エビデンスの確実性 (Certainty) に関して、GRADE アプローチを用いて評価した

リスクオブバイアスについては先述のとおり高いと判断し、いずれのアウトカムも serious と判定した。

異質性については、動脈管閉鎖の失敗では $I^2=11\%$ と低く異質性の帰無仮説について $p=0.32$ であることから not serious と判断した。死亡、急性腎障害は対象論文が 1 つであり異質性はなく not serious と判定した。

非直接性について、動脈管閉鎖の失敗については、Yeh らの研究(Yeh 1982)ではインドメタシンの単回投与、Romagnoli らの研究(Romagnoli 1997)は各回 0.2mg/kg と国内の添付文書の用量とは異なる投与量により得られた結果であることから serious と判定した。死亡、急性腎障害については、対象となった Lee らの研究(Lee 2010)は国内の添付文書と同一の投与法であったため not serious と判定した。

非精確性については、Benefit Threshold 0.8, Harm threshold 1.25 を基準に評価し、動脈管閉鎖の失敗と死亡については very serious、急性腎障害については not serious と判定した

他のエビデンスの確実性を変動させる要素はみられないことより、いずれのアウトカムも very low と判定した。

GRADE EP table

確実性の評価（Certainty assessment）							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	Furosemide	Placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Failure of PDF closure												
3	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	21/60 (35.0%)	12/56 (21.4%)	RR 1.54 (0.80 to 2.98)	116 more per 1,000 (from 43 fewer to 424 more)	⊕○○○ Very low	重大
Death												
1	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	3/35 (8.6%)	4/33 (12.1%)	RR 0.71 (0.17 to 2.92)	35 fewer per 1,000 (from 101 fewer to 233 more)	⊕○○○ Very low	重大
Acute Renal Failure												
1	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,c}	none	20/34 (58.8%)	3/29 (10.3%)	RR 4.96 (1.80 to 13.62)	410 more per 1,000 (from 83 more to 1,000 more)	⊕○○○ Very low	重大

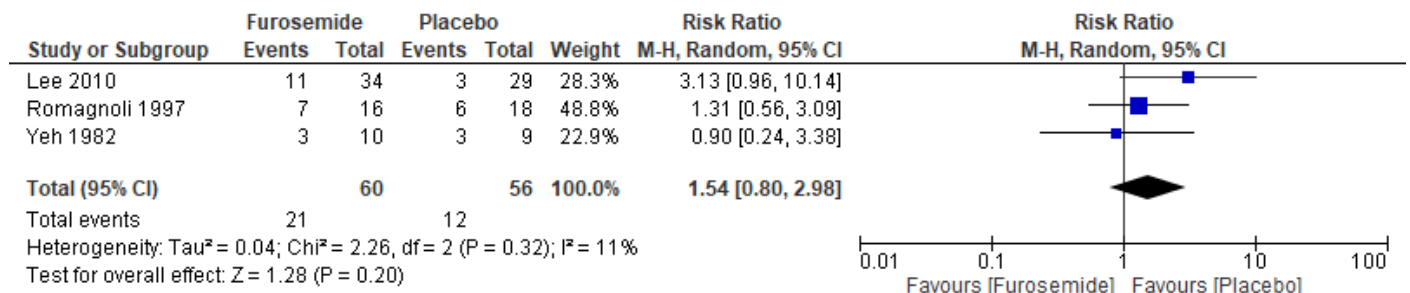
CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

GRADE EP table Explanations

- a. All studies had high to some concern risk of bias due to data missing and unconfirmed prior research plan.
- b. Wide confidence intervals.
- c. Small sample size.

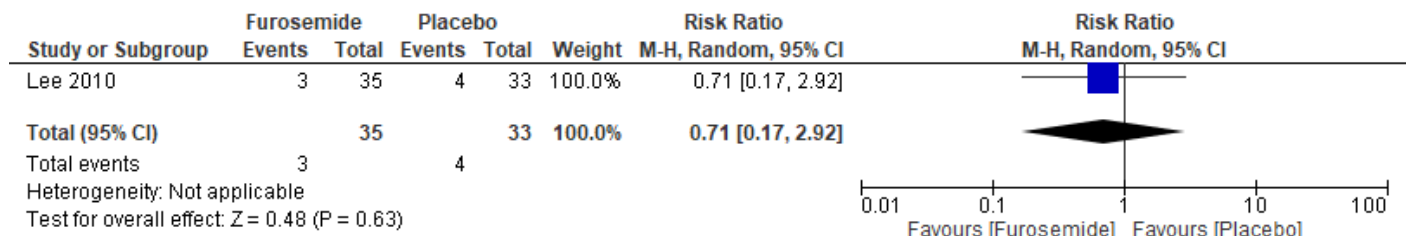
結果のまとめ

アウトカム 1：動脈管閉鎖の失敗



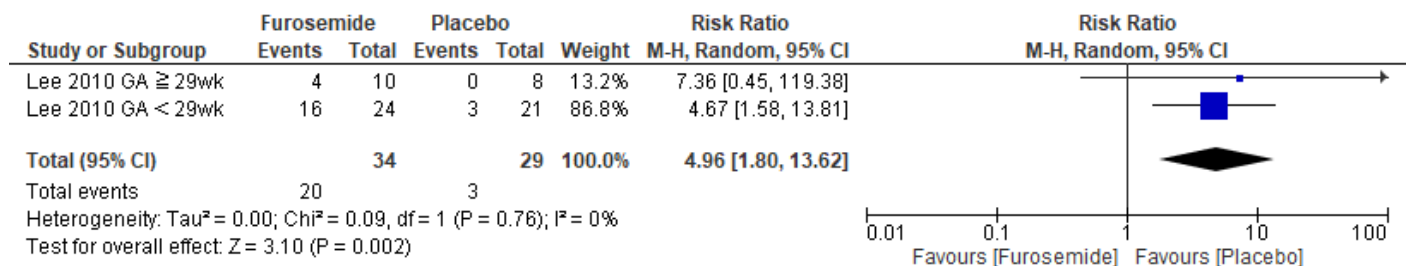
3 件の RCT 116 例を対象としたメタ解析では相対リスクは 1.54(95%CI 0.80-2.98)、絶対効果 1000 人あたり 116 人(95% CI -43-424)であった(非常に低いエビデンスの確実性)(図 3)

アウトカム 2：死亡



1 つの RCT 68 例を対象としたメタ解析では相対リスクは 0.71(95%CI 0.17-2.92)、絶対効果 1000 人あたり-35 人(95% CI -101-233)であった(非常に低いエビデンスの確実性)(図 4)

アウトカム 3:急性腎障害



1 つの RCT 63 例を対象としたメタ解析では相対リスクは 4.96(95%CI 1.80-13.62)、絶対効果 1000 人あたり 410 人(95% CI 83-1000)であった(非常に低いエビデンスの確実性)

COX 阻害薬を投与中の未熟児動脈管開存症の児に対しフロセミドを投与することの有益性はメタ解析で示されなかった。解析対象とした 3 つの RCT で COX 阻害薬投与中のフロセミド投与前後の尿量や電解質の変化を報告していた。いずれもフロセミド併用によってインドメタシン投与後 12 時間後の尿量が有意に増加していた。事前に設定した SR のプロトコルでは尿量や電解質の変化はアウトカムに設定しておら

ず、post hoc にこれらをアウトカムに設定したメタ解析を検討したが、各研究において平均差の標準偏差が示されていないためメタ解析は施行できなかった。

サブグループ解析の結果

急性腎障害についてのみ在胎週数でのサブグループ分析が可能であった。当初在胎 28 週未満、28 週以上のサブグループ解析を予定していたが、対象とした論文のサブグループに従い、事後に在胎 29 週前後でのサブグループ解析を行った。在胎 29 週以上での急性腎障害の相対リスクは 7.36(95%CI 0.45-119.38)、絶対効果 1000 人あたり 658 人(95% CI -57-1000)であり、在胎 29 週未満での急性腎障害の相対リスクは 4.67(95%CI 1.58-13.81)、絶対効果 1000 人あたり 380 人(95% CI 60-1000)であった。なお、解析対象となった Lee らの論文における急性腎障害は生後 2 週間までの間に行われたインドメタシンの初回コース終了後に血清クレアチニンが 1.6mg/dL より大きくなることと定義されていた。(Lee 2010)。

乏尿性腎不全・高カリウム血症については各論文の結果から標準偏差の算出が行えず、メタ解析は行えなかった。その他のアウトカムである、神経学発達障害、壊死性腸炎、重症頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症、慢性肺疾患、肺出血については対象となった研究で解析可能な言及がなされていないため解析できなかった。Lee らの論文において、慢性肺疾患、壊死性腸炎はフロセミドの使用有無による有意差がなかったことが記載されていたが、データは提示されていない(Lee 2010)。

サブグループ解析について、在胎週数は当初<28 週、 ≥ 28 週の条件でサブグループ分類をする予定であったが、出生体重・在胎週数に関して解析可能な記載があったのは Lee らの論文のみであったため、その研究デザインに準じ<29 週、 ≥ 29 週での解析とした(Lee 2010)。COX 阻害薬の種類について、今回対象となった論文はいずれもインドメタシンを使用しており COX 阻害薬でのサブグループ解析はできなかった。動脈管開存症の程度や BUN/Cr 比に関してはいずれも解析可能な記載がなされておらずサブグループ解析はできなかった。

今回の推奨（案）再掲

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)

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

JUDGEMENT							
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	●	○	○	○

推奨へと至った考え方

未熟児動脈管開存症に対するシクロオキシゲナーゼ阻害薬使用中にフロセミドを併用することは、利尿・うっ血軽減・腎機能の改善の期待と、動脈管の閉鎖を妨げるかもしれないリスク増大の懸念を併せ持ち (Itabashi 2003)、フロセミドを投与しないことに比べてより効果的であるかは明らかではない。Brion らによる同様の疑問に対しての SR では COX 阻害薬投与中のフロセミド投与と動脈管閉鎖の失敗との関連に有意差はなかったが、同 SR は以降、20 年以上更新されていない (Brion 2001)。2018 年にイブプロフェンが未熟児動脈管の治療薬としてインドメタシンに加えて保険収載され、Brion らの報告の時代と比べて異なる治療選択が行われている可能性も高く、新たな研究を含めた新規の知見を得るため今回の SR を計画した。

本 SR の結果は Brion らの SR (Brion 2001) と同様に COX 阻害薬使用中の未熟児動脈管開存症の児において、フロセミド投与による動脈管閉鎖の失敗は有意に増加しなかった。また、死亡のリスクについても有意差はみられなかった。急性腎障害の相対リスクは有意に増加し、サブグループ解析では特に在胎 29 週未満の児においては急性腎障害の相対リスクは有意に増加した。以上から、今回の SR ではフロセミド投与の有益性は示されなかった。

しかし、対象となった RCT のバイアスリスクはいずれのアウトカムについても High、もしくは Some concerns であり、症例数も少なかった。また、GRADE アプローチを用いたエビデンスの確実性評価でもいずれのアウトカムについても確実性は very low であり、十分に信頼のおける結果は得られなかった。また、副次評価項目として設定したアウトカムの大半は対象論文で検討されておらず、本 SR では検討できなかった。

また、今回対象となった研究において、それぞれの研究でのインドメタシンの投与法が、本邦の添付文書上の使用法と異なるものが含まれていることにも注意が必要である。Lee らによる研究 (Lee 2010) は現在国内で添付文書に記載された投与法であったが、Romagnoli らの研究 (Romagnoli 1997) は各回 0.2mg/kg と現在と投与量が異なっており、Yeh らの研究 (Yeh 1982) ではインドメタシンの単回投与により得られた結果である。加えて、いずれの研究においてもフロセミドが COX 阻害薬の投与と同時に、すなわち COX 阻害薬による尿量減少に対して効果発現が期待できるタイミングより前に投与されていた点にも注意が必要である。また、動脈管閉鎖の評価時期も Lee らの研究 (Lee 2010) では退院時に確認をしていたが、Yeh らや Romagnoli らの研究 (Yeh 1982, Romagnoli 1997) ではインドメタシン投与終了から 24 時間の時点であり、治療後に再開通した動脈管については検討されていない。さらに、今回アウトカムとして設定した急性腎障害も、インドメタシン投与後の一時的な病態であり、長期的な腎機能への影響が検討されたわけではない。そのため、急性腎障害の増加が、患者の長期予後に影響を与えるかについては不明である。

以上から、本 SR の結果からは COX 阻害薬の投与は **現状では COX 阻害薬投与中のフロセミドの併用について積極的に支持するエビデンスは乏しく、一律のフロセミド投与は推奨しないこととした**。しかし、得られた

エビデンスの質は低く、弱い推奨とした。また、本 SR は COX 阻害薬投与中に一律にフロセミドを併用したことを検討したものであり、今回の SR で明らかとなった有害性についても信頼度が低く、個別の病態や必要性に応じて COX 阻害薬投与中にフロセミドを併用することを否定するものではない。

Knowledge gap

- ・今回解析対象となった論文はいずれも対象患者数が少数であり、バイアスリスクの高いものであったことから、今回の CQ に対するより正確な答えに近づくためには十分な患者数を有し、バイアスリスクの低いランダム化試験が必要である
- ・動脈管閉鎖の失敗、死亡、急性腎障害以外のアウトカムについては今回の SR では検討できず、それ以外のアウトカムについては今後の検討が必要である。
- ・インドメタシン投与下におけるフロセミド併用についての RCT は Lee らの研究(Lee 2010)を最後に 10 年以上行われていない。未熟児動脈管開存症の内科的治療としてインドメタシン以外にイブプロフェンが国内保険適応となり、アセトアミノフェンについても知見が集積しつつある(Mitra 2023)。イブプロフェン投与中、また、アセトアミノフェン投与中のフロセミドの効果については検討できていない。未熟児動脈管開存症の治療におけるフロセミドの効果について今後の研究が期待される。

参考文献リスト:

- Brion 2001: Brion L. P and D. Campbell. Furosemide for symptomatic patent ductus arteriosus in indomethacin-treated infants. Cochrane Database Systematic Reviews. 2001(3): CD001148.
- Itabashi 2003: Itabashi K. T. Ohno and H. Nishida. Indomethacin responsiveness of patent ductus arteriosus and renal abnormalities in preterm infants treated with indomethacin. The Journal of Pediatrics. 2003143(2): 203–7.
- Lee 2010: Lee B. S. S. Y. Byun M. L. Chung J. Y. Chang H. Y. Kim E. A. R. Kim K. S. Kim and S. Y. Pi. Effect of furosemide on ductal closure and renal function in indomethacin-treated preterm infants during the early neonatal period. Neonatology. 201098(2): 191–9.
- Mitra 2023: Mitra S. W. P. de Boode D. E. Weisz and P.S. Shah. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews. Cochrane Database Systematic Reviews. 2023(4): CD013588.
- Romagnoli 1997: Romagnoli C. E. Zecca P. Papacci M. P. De Carolis R Giannini. F Gallini and G Tortorolo. Furosemide does not prevent indomethacin-induced renal side effects in preterm infants. Clinical Pharmacology & Therapeutics 199762(2): 181–6.

Yeh 1982: Yeh T.F. A. Wilks J. Singh M. Betkerur L. Lilien and R. S. Pildes. Furosemide prevents the renal side effects of indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. Journal of Pediatrics 1982101(3): 433–7.

J-Prep 2010: 日本未熟児新生児学会・標準化検討委員会 J-prep ガイドライン作成チーム. 根拠と相違に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドライン

Supplement (補足資料)

Question

未熟児動脈管開存症の治療に COX 阻害薬使用中、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？

対象	在胎 37 週未満で出生し動脈管開存症と診断され COX 阻害薬を使用した児
介入	フロセミドを併用する
比較対象	フロセミドを併用しない
アウトカム	動脈管閉鎖の失敗/死亡/神経学発達障害/乏尿性腎不全/高カリウム血症/壊死性腸炎/重症頭蓋内出血/脳室周囲白質軟化症/慢性肺疾患/肺出血

Evidence to decision tablet

問題		
この問題は優先事項ですか？		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	未熟児動脈管開存症の治療中、フロセミドの併用は、利尿・うっ血軽減・腎機能の改善の期待と、動脈管の閉鎖を妨げるかもしれないリスクの増大の懸念を併せ持ち、フロセミドを投与しないことに比べてより効果的であるかは明らかではない。	
望ましい効果		
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	有益性は示されなかった	
望ましくない効果		
予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	動脈管閉鎖の失敗、死亡は増やさないが特に在胎 29 未満の早産児においてクレアチニンが上昇する可能性がある	
--	---	--

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	対象となった RCT はいずれも症例数は少なく、バイアスリスクは高く、症例数は少なく確実性は低いと判断した	

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性がありますか？

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	・未熟児動脈管開存症の内科的な管理方針や早産児の水分投与計画は各施設によって多様性があることが想定される。COX 阻害薬投与中に積極的にフロセミドを使用する施設では本 CQ の重要性は高い。 ・動脈管の外科治療、カテーテル治療が可能な施設においては COX 阻害薬のリスクを回避するために外科治療を選択できる。しかし、外科治療、カテーテル治療が不可能な施設においては、循環動態が不安定な低出生体重児を搬送するリスクを避けるため、薬剤による内科的管理への依存度が高い。このように動脈管治療方針は施設間差が大きく、フロセミド投与が内科的管理の主要手段である COX 阻害薬の効果に及ぼす影響の重要度は施設や医師により変動し得る。	

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> 比較対照が優位 <input checked="" type="radio"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="radio"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="radio"/> おそらく介入が優位 <input type="radio"/> 介入が優位 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>・今回の SR では明らかな有益性や動脈管閉鎖の失敗、死亡について有意な差は示されず、急性腎障害の有害性のみが示された。</p> <p>・急性腎障害は有意に増加しているものの一過性な病態であり、今回の SR は COX 阻害薬投与時に一律にフロセミドを投与した研究を対象としており実際の臨床でのフロセミドの投与方法とは乖離がある。また、対象となった研究数も少なく、研究の質も低い。そのため今回示された有害性が著しく高いものであるとは判断できない。</p>	

必要資源量

資源要件（コスト）はどの程度大きいですか？

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> 大きなコスト <input type="radio"/> 中等度のコスト <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどのコストや節減 <input type="radio"/> 中等度の節減 <input type="radio"/> 大きな節減 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>・静注用フロセミドの薬価は 1 アンプルあたり約 60 円と安価であり COX 阻害薬の投与回数も限られていることから本邦の医療においてコスト面は問題とならない</p>	

必要資源量に関するエビデンスの確実性

必要資源量（コスト）に関するエビデンスの確実性はなんですか？

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	コストの確実性に関しての研究は見当たらない	

費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照を支持しますか？

Judgement	Research evidence	Additional considerations

● 採用研究なし	<ul style="list-style-type: none"> ・本 SR では費用、費用対効果については対象としておらず、対象となった研究の中にもこれらについて報告した研究は無かった。 ・しかし、静注用フロセミドにかかるコストは安価であり、使用にかかわるコスト変動は問題とならない。 	
公平性 医療上の不公平さへの影響は何ですか？		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> 減る <input type="radio"/> おそらく減る <input checked="" type="radio"/> おそらく影響無し <input type="radio"/> おそらく増える <input type="radio"/> 増える <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<ul style="list-style-type: none"> ・日本国内においてフロセミドは一般的に使用されており安価なため経済的な問題ともなりにくい ・動脈管閉鎖の失敗や死亡を有意に増加させず治療可能な急性腎障害を増加させるという今回の結果も含め医療の公平性にはほとんど影響を与えないと考える 	
容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<ul style="list-style-type: none"> ・日本国内においてフロセミドは広く普及しており安価であるため十分に受け入れられる 	
実行可能性 その介入は実行可能ですか？		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<ul style="list-style-type: none"> ・日本国内においてフロセミドは広く普及しており安価であるため十分に実行可能である 	

CQ13 Full SR CoSTR: 未熟児動脈管開存症に対するカテコラミンの使用

(CoSTR: Consensus of science and treatment recommendation)

Contents

CQ13 Full SR CoSTR: 未熟児動脈管開存症に対するカテコラミンの使用.....	1
Contents.....	1
CoSTR title :	2
CoSTR authors and affiliations:	2
Version & date :	2
CoSTR citation:.....	2
Full SR citation:	2
Conflict of interest (COI: 利益相反):	2
Clinical Question	3
PICOT	3
既存の推奨:.....	4
今回の推奨.....	4
CoSTR summary.....	4
今回実施した SR に関して	5
Consensus of Science （科学的根拠のまとめ）	6
今回の推奨の再掲	12
エビデンスから推奨へ.....	12
Knowledge gap.....	13
参考文献リスト:.....	13

CoSTR title:

未熟児動脈管開存症に対するカテコラミンの使用

CoSTR authors and affiliations:

神澤 孝洋* 名古屋大学医学部附属病院

中村 奈見 愛知医科大学病院

神谷 雄作 岡山医療センター

武岡 真美 三重大学医学部附属病院

市川 泰広 横浜市立大学病院

鈴木 健吾 岡山大学病院

*Corresponding author (責任著者)

Version & date:

1.0 版・2024 年 12 月 15 日更新

CoSTR citation:

日本語：神澤 孝洋*、中村 奈見、神谷 雄作、武岡 真美、市川 泰広、鈴木 健吾。

未熟児動脈管開存症に対するカテコラミンの使用について。早産児の動脈管開存症の治療のための診療ガイドライン。JEBNeo CoSTR CQ13. 2024 年 5 月。

英語：Takahiro Kanzawa, Nami Nakamura, Yusaku Kamiya, Mami Takeoka, Ichikawa Yasuhiro, Kengo Suzuki. The Use of Catecholamines for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Japan Evidence Based Neonatology (JEBNeo) CoSTR for the Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Patent Ductus Arteriosus of Preterm Infants. (CQ13) May 2024.

Full SR citation:

なし

Conflict of interest (COI: 利益相反):

当 CoSTR 作成において神澤 孝洋*、市川 泰広、神谷 雄作、鈴木 健吾、武岡 真美、中村 奈見は資金的・専門的・知的 COI はない

Clinical Question

未熟児動脈管開存症の児に対するカテコラミンの使用は、未熟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？

PICOT

Population:

生後 1 か月以内に hsPDA(hemodynamically significant patent ductus arteriosus)または症候性動脈管開存症(症候性 PDA)を有する在胎 37 週未満の早産児(シクロオキシゲナーゼ(Cyclooxygenase : COX) 阻害薬使用の有無は問わない)

Intervention:

カテコラミン投与(低用量ドパミン(5 μ g/kg/min 未満)、高用量ドパミン(5 μ g/kg/min 以上)、ドブタミン、ノルアドレナリン、アドレナリンのいずれか)

Comparators:

無治療またはプラセボ治療

Outcomes:

入院中の死亡、神経発達障害、重症脳室内出血、嚢胞性脳室周囲白質軟化症、肺出血、壊死性腸炎、新生児慢性肺疾患、慢性腎障害、乏尿・腎機能障害、動脈管開存症治療の失敗

Type of studies (study designs), Language, Time, etc:

無作為化比較試験(RCT: randomized controlled trial)、非無作為化比較試験、interrupted time series、cohort studies、case-control studies、before-and-after studies とする。

症例集積報告、症例報告、会議録や抄録のみの研究、動物実験のみの研究は除外する。

抄録だけでなく、原文も含めて英語で作成された原著論文のみを採用する。

検索 Database は PubMed とする。関連論文の参考文献のハンドサーチも行う。

Definitions, other notes for PICOT:

hsPDA または症候性 PDA: JEBNeo の定義に従う。

カテコラミン: 低用量ドパミン(5 μ g/kg/min 未満)、高用量ドパミン(5 μ g/kg/min 以上)、ドブタミン、ノルアドレナリン、アドレナリンのいずれか

神経発達障害(neurodevelopmental impairment (NDI)): 脳性麻痺、認知障害、視覚・聴覚障害

重症脳室内出血(severe Intraventricular Hemorrhage (sIVH)): Papile grades III または IV
 嚢胞性脳室周囲白質軟化症(cystic periventricular leukomalacia(cPVL))
 壊死性腸炎(necrotising Enterocolitis (NEC)): Bell 病期分類で 2a 以上
 新生児慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease(CLD)/ Bronchopulmonary Dysplasia(BPD)):修正週
 数 36 週においても酸素投与や CPAP や人工呼吸器による呼吸補助が必要な状態。メタ解析による
 データの統合の際には JEBNeo の定義に従う。
 慢性腎障害: 糸球体濾過量(GFR)の低下またはタンパク尿/微量アルブミン尿の検出
 乏尿・腎機能障害: 尿量が 1ml/kg/h 未満の乏尿、または血清 Cr が 40 μ mol/L(0.45mg/dL)以上
 の上昇のいずれか
 動脈管開存症治療の失敗: 退院時の動脈管開存ないし動脈管結紮術の施行

既存の推奨:

症候性未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン治療の腎障害の予防や治療の目的でドパミンを一律に投与することは奨められない。(J-Prep 2010)

症候性未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン治療の腎障害の予防や治療の目的でドブタミンを一律に投与することは奨められない。(J-Prep 2010)

症候性未熟児動脈管開存症の動脈管閉鎖目的でドパミン・ドブタミンを一律に投与することは奨められない。(J-Prep 2010)

今回の推奨

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）

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) 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。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。

今回実施した SR に関して

方法

生後 1 か月以内で hsPDA または症候性 PDA を有する在胎 37 週未満の早産児 (P) に対して、カテコラミンを投与する(I)ことが無治療またはプラセボ治療(C)に比べて 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というリサーチクエスチョンを設定し、SR を行った。

選択基準と除外基準

検索対象は RCT、非 RCT、interrupted time series、cohort studies、case-control studies、before-and-after studies とした。症例集積報告、症例報告、会議録や抄録のみの研究、動物実験のみの研究、英語または日本語以外の言語で発表された研究は除外した。

検索対象データベースは PubMed とした。検索は 2022 年 12 月 25 日に行った。

データ抽出

タイトル、抄録スクリーニングは 2 人(中村、武岡)により独立して行い、相違があった場合は合議の上解決した。全文評価も 2 人により独立して行い、相違があった場合には合議の上解決した。合議によっても相違が解決しない場合、3 人目の著者(神澤)により判断を行った。

データ解析

データ解析は Review manager 5.4 により行った。主要アウトカムとして入院中の死亡を設定し、副次アウトカムとして、神経発達障害、重症脳室内出血、嚢胞性脳室周囲白質軟化症、肺出血、壊死性腸炎、新生児慢性肺疾患、慢性腎障害、乏尿・腎機能障害、動脈管開存症治療の失敗とした。また、下記についてサブグループ解析を計画した。

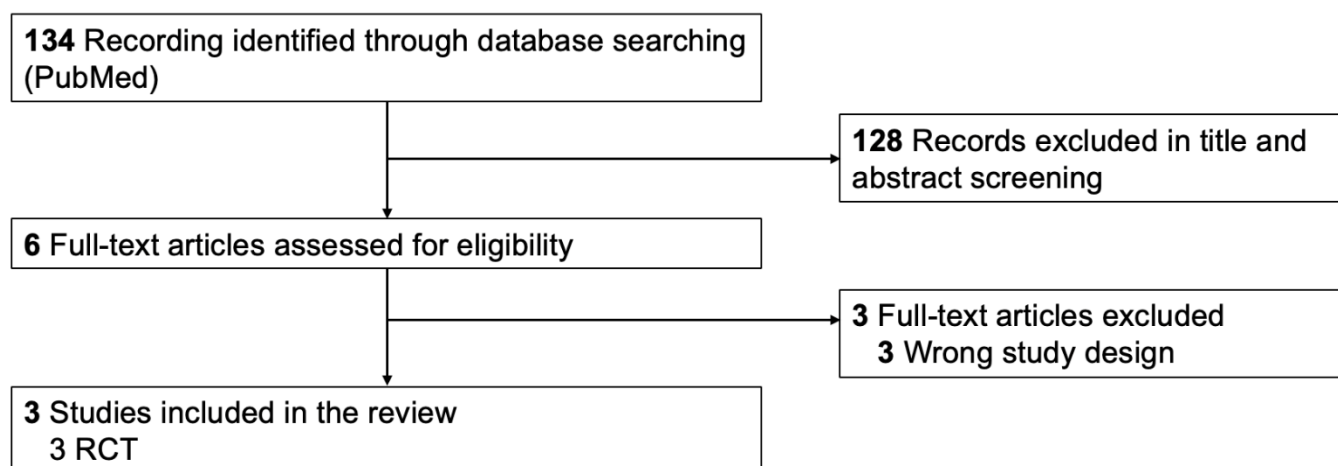
1. 在胎週数(<28 週、 \geq 28 週)
2. COX 阻害薬の使用の有無
3. カテコラミンの種類(低用量ドパミン($5\mu\text{g/kg/min}$ 未満)、高用量ドパミン($5\mu\text{g/kg/min}$ 以上)、ドブタミン、ノルアドレナリン、アドレナリン)

Consensus of Science（科学的根拠のまとめ）

文献スクリーニングの詳細

文献検索の結果、一次スクリーニング対象は 134 件で二次スクリーニング対象は 6 件、解析対象となった論文数は 3 件で、対象患者数は 85 例であった。

文献検索フローチャート



対象研究のまとめ

解析対象論文のまとめ




著者 (発行年)	実施国	研究デザイン	対象患者	対象数	投与量・方法	評価したアウトカム
Seri (1984)	ハンガリー	単施設 RCT	在胎<34 週 hsPDA を有する	n=16 カテコラミン群 8 プラセボ群 7	インドメタシン ドパミン 2-4µg/kg/min	血圧、尿量、血清浸透圧、血清ナトリウム、血清 クレアチニン、尿中浸透圧、尿中ナトリウム、尿 中クレアチニン、尿ナトリウム排泄率、FNa、 Ena、SeNa
Fajardo (1992)	カナダ	単施設 RCT	在胎<36 週 hsPDA を有する	n=36 カテコラミン群 24 プラセボ群 12	インドメタシン ドパミン 2µg/kg/min もしくは 5µg/kg/min	尿量、血中クレアチニン、尿ナトリウム排泄率
Baenziger (1999)	スイス	単施設 RCT	在胎<37 週 症候性 PDA	n=33 カテコラミン群 18 プラセボ群 14	インドメタシン ドパミン 4µg/kg/min	尿量、血中クレアチニン、尿ナトリウム排泄率、 体重、収縮期血圧、PDA 治療の成功数、フロセミ ド使用数

リスクバイアス評価

腎機能障害、動脈管閉鎖の失敗以外のアウトカムについては対象論文中に記載がなく、検討することはできなかった。Seri らの論文では封筒を用いた患者割り付けを行っていた(Seri 1984)。Fajardo ら、Baenziger らの論文は割り付け方法について十分な記載がなかったため some concern とした(Fajardo 1992, Baenziger 1999)。全ての研究において、意図した介入からの逸脱、アウトカムの欠損、アウトカムの測定方法、報告された結果の選択のリスクは low であった。以上を総合すると、いずれのアウトカムもバイアスリスクは Some concerns もしくは low の結果であった。

リスクオブバイアス

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Baenziger	IND	IND+DOA	腎機能障害	NA	!	+	+	+	+	!
Baenziger	IND	IND+DOA	PDA治療失敗	NA	!	+	+	+	+	!
Fajardo	IND+placebo	IND+DOA	PDA治療失敗	NA	!	+	+	+	+	!
Seri	IND	IND+DOA	PDA治療失敗	NA	+	+	+	+	+	+

 low risk
  some concern
  high risk

D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

GRADE 評価

エビデンスの確実性（Certainty）に関して、GRADE アプローチを用いて評価した。リスクオブバイアスについては先述のとおり高いと判断し、いずれのアウトカムも serious と判定した。異質性については、PDA 治療失敗では $I^2=0\%$ であり not serious と判断した。腎機能障害は対象論文が 1 つであり異質性はなく not serious と判定した。非直接性について、動脈管治療失敗については、Seri らの研究(Seri 1984)、Fajaro らの研究(Fajaro 1992)、Baenziger らの研究(Baenziger 1999)では、動脈管治療失敗が異なる定義より得られた結果であることから serious と判定した。腎機能障害は対象論文が 1 つであり not serious と判定した。非精確性については、動脈管治療失敗、腎機能障害に関してサンプルサイズが小さく、95%信頼区間が広く、95%信頼区間に有益性と有害性両方を含むことから very serious と判定した。他のエビデンスの確実性を変動させる要素はみられないことより、いずれのアウトカムも very low と判定した。

GRADE EP table Explanations

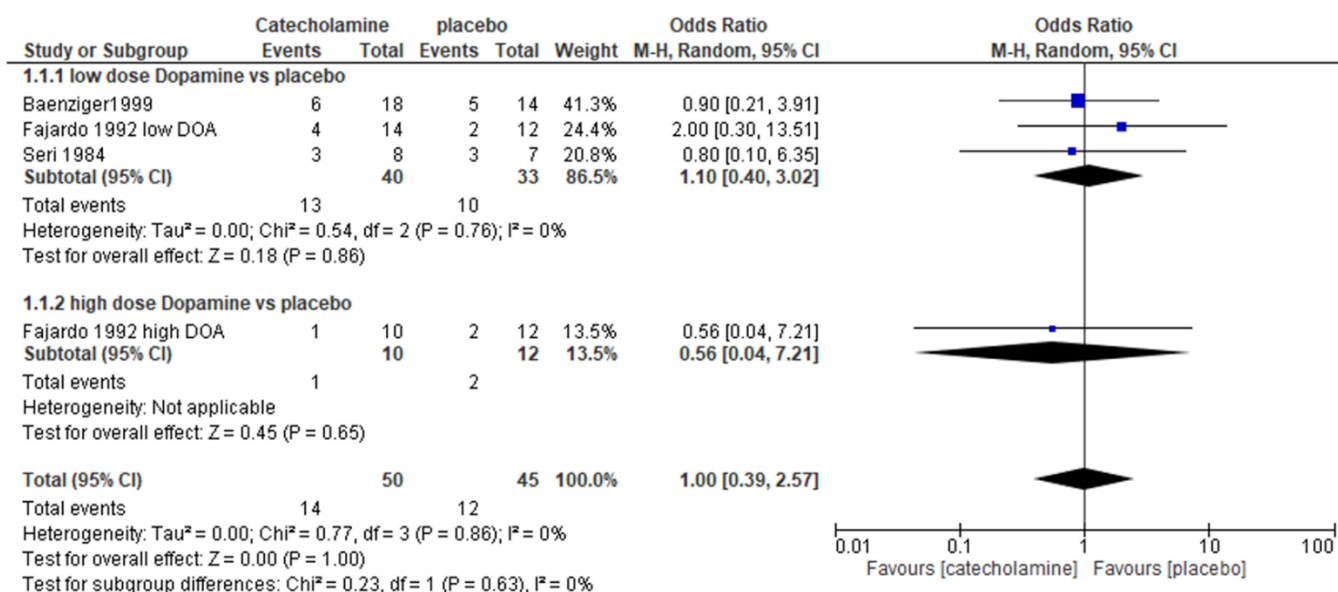
- a. ROB2 で some concern であり一段階下げて深刻
- b. Outcome で治療の失敗についての定義が揃っておらず一段階下げて深刻
- c. メタ解析で幅が広く、無害にも有害にもまたがっているため二段階下げて非常に深刻

GRADE EP table

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	カテコラミン	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
動脈管治療失敗												
3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	なし	14/50 (28.0%)	12/45 (26.7%)	OR 1.00 (0.39 to 2.57)	0 fewer per 1,000 (from 481 fewer to 1,238 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
腎機能障害												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	7/18 (38.9%)	8/14 (57.1%)	OR 0.48 (0.12 to 1.98)	297 fewer per 1,000 (from 502 fewer to 560 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

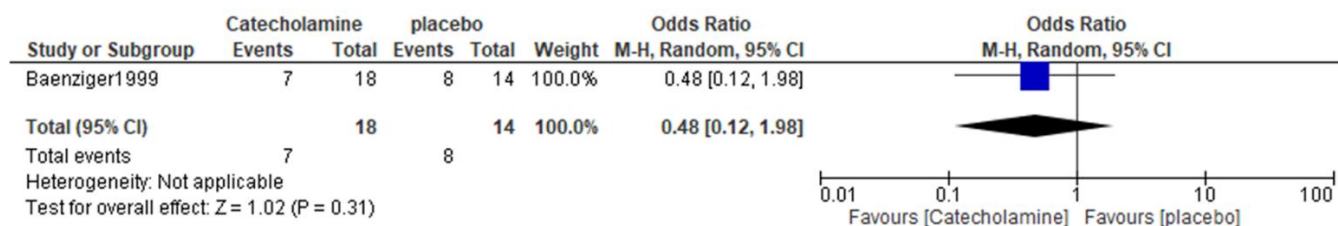
結果のまとめ

アウトカム 1 : 動脈管治療失敗



3つのRCT85例を対象としたメタ解析では相対リスクは1.00 (95%CI 0.39-2.59)、絶対効果1000人あたり0人(95% CI -481-1,238)であった(非常に低いエビデンスの確実性)

アウトカム 2 : 腎機能障害



1つのRCT 32例を対象としたメタ解析では相対リスクは0.48 (95%CI 0.12-1.98)、絶対効果1000人あたり297人(95% CI -502-560)であった(非常に低いエビデンスの確実性)

サブグループ解析の結果

今回対象となった論文は、いずれも在胎週数に関して解析可能な記載がなくサブグループ解析は不可能であった。また、いずれもインドメタシンを使用、ドパミンを使用しており、COX 阻害薬でのサブグループ解析、カテコラミンの種類でのサブグループ解析は不可能であった。

今回の推奨の再掲

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）

エビデンスから推奨へ

Summary of judgements

	JUDGEMENT						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ●	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

推奨へと至った考え方

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を有する早産児に対して **現状では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、一律のカテコラミン投与は推奨しないこととした。しかし、得られたエビデンスの質は低く、弱い推奨とした。**

Knowledge gap

- ・ 解析評価の対象の 3 編について在胎週数が概ね 28-30 週前後であるため超早産児にはこの結果は適応できない。
- ・ 観察研究まで含めたが対象となる文献が得られなかったことから、今回の検索式では拾えていない観察研究が存在する可能性がある。

参考文献リスト:

- Baezinger 1999 : Oskar Baenziger et al. Can Dopamine Prevent the Renal Side Effects of Indomethacin? A Prospective Randomized Clinical Study. Klin. Pädiatr. 21i (1999) 438-441.
- Barrington 2002 : Barrington KJ et al. Dopamine versus no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin-treated preterm newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD003213.
- Fajardo 1992 : Carlos A. Fajardo et al. Effect of dopamine on failure of indomethacin to close the patent ductus arteriosus. The Journal of Pediatrics November 1992 Volume 121 Number 5, Part 1.
- Seri 1985 : Istvan Seri et al. The use of dopamine for the prevention of the renal side effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus. The International journal of pediatric nephrology January 1985 5(4):209-14.

J-Prep 2010: 日本未熟児新生児学会・標準化検討委員会 J-prep ガイドライン作成チーム. 根拠と相違に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドライン