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

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)

緒 言

診療ガイドラインは診療マニュアルとは異なり、〈考え方〉を含めた理解のうえで臨床応用することが期待される。したがって、このガイドラインは研修医や診療経験の少ない医師が未熟児動脈管開存症(PDA)に直面したときに、未熟児PDA診療に精通した医師がそばにいなくとも〈後遺症なき動脈管閉鎖〉という目標に辿り着くための〈標準的な医療〉を伝えることを目的に作成した。ガイドラインを診療の傍らで〈根拠の情報源〉として活用し、それぞれの目の前の早産児の状態・状況にあった診療方針の決定に活用されることを願う。

ガイドライン作成法

新生児医療関連のメーリングリストなどで、協力者を募集した(2007年1月)。最終的には全国 41 施設から 66 名の協力者(新生児科医、小児循環器科医、小児科医、疫学者、図書館員)で J-PreP(Japanese Preterm PDA)ガイドラインチームを結成し、ガイドライン作成に取り組んだ(図 1)。

未熟児 PDA の診療について臨床現場での現状を調査するために、2006 年にインターネットを用いて、新生児医療連絡会、新生児医療フォーラム、日本周産期循環管理研究会のメーリングリストを中心に全国の約120 施設にアンケート調査を行った。アンケート結果をもとに、未熟児 PDA の予防・診断・治療などの分野別に、18の〈臨床上の疑問: Clinical question(CQ)〉を設定した(2007 年 7 月)。

図書館員による系統的な文献検索を行った(2008年

別刷請求先:〒232-8555 神奈川県横浜市南区六ツ川 2-138-4 神奈川県立こども医療センター新生 児未熟児科 豊島勝昭 2月)。医学系の文献データベース MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library および医学中央雑誌から、システマティック・レビューおよびランダム化比較試験(RCT)を中心とする文献を網羅的に検索した。またこれらのデータベースに採録されていない文献も、専門家の人的ネットワークにより追加した。

検索された延べ 2,322 文献は Web 上の J-PreP 専用データベース (SENJU) に書誌情報を登録した。その上で、CQ ごとの担当チームが、メーリングリストを活用しつつ、各 CQ に合致した質の高い研究を採択し、114編の文献の批判的吟味を行った。得られた科学的根拠は構造化抄録に沿ってデータを抽出した(2008年8月)。また、既存の新生児医療データベースなどの解析や新たなメタ解析により科学的根拠の創生が必要と考えられる場合は、データ解析結果等も検討した。構造化抄録にまとめた科学的根拠を基に CQ に対する仮推奨文を作成した。各推奨について根拠の強さと推奨グレードとして図2を使用した。(推奨グレードは根拠になる〈情報の確かさ〉を示すのであって、推奨の重要度を示すものではない。)

CQ4 は未熟児 PDA の診断に関するものであったが、検討には診断研究のシステマティック・レビューといった高度な疫学的手法を用いる必要があると同時に、治療と診断の科学的根拠は一体化させて検討するという最新の診療ガイドライン作成法の潮流を鑑み、本ガイドライン作成では「診断」についての推奨を示さない判断とした。

各 CQ の科学的根拠をまとめ (2008 年 9 月), 仮推 奨を策定し (2008 年 10 月), 第 53 回日本未熟児新生 児学会学術集会にて発表 (2008 年 12 月) した ¹⁾。推 奨の実効性や量的研究では反映できない点を加味する ために, 地域性を踏まえて公募した新生児科医 (13 名), 小児循環器科医 (1 名), 心臓血管外科医 (1 名),



図 1 J-PreP メンバー表

●根拠の強さ

研究デザインと質	非常に質が高く、その まま利用可能な研究	利用可能だが, すこ し注意が必要な研究	質やその他の理由 で利用不能な研究	
ランダム化比較試験あるいはランダム化 比較試験のシステマティック・レビュー	1 ++	1 +	1 —	
非ランダム化比較試験あるいは分析的疫 学研究	2++	2 +	2 –	
事例研究,症例報告あるいは学会などからの専門家の意見	3++	3 +	3 –	

●推奨グレード (根拠になる情報の確かさ・強さを示すものであり重要度を示すものではない)

推奨グレード	
1 ++	А
1+, 2++, 2+	В
3++, 3+	С
研究の根拠の強さが「一」の場合は推奨策定の上では参考にしない	

図2 根拠の強さと推奨グレード

疫学者(1名),新生児病棟看護師(1名),薬剤師(1名),NICU患者家族(1名)の計19名にてデルフィ変法による総意形成を行い(2008年12月~2009年1月に計3回),さらにホームページやメーリングリストを中心とした意見公募を行い、それらを参考にして33推奨を決定し、ガイドライン完成に至った(2009年11月)。ガイドライン作成経過や全構造化抄録、推奨の科学的根拠の詳細などを含めたガイドライン完全版は、今後出版予定であると共に、財団法人日本医療機

能評価機構の医療情報サービス Minds ホームページ (http://minds.jcqhc.or.jp/) にも公開予定である。

未熟児動脈管開存症に関する診療の流れ

18 の CQ を未熟児 PDA の診療の流れに沿って、危 険因子・未熟児 PDA に対する予防的薬物投与・診断・ 治療・全身管理・併用療法・手術・再開存の治療方針 に大別して、未熟児動脈管開存症に関する診療の流れ を図3に示した。推奨一覧を表1に示した。

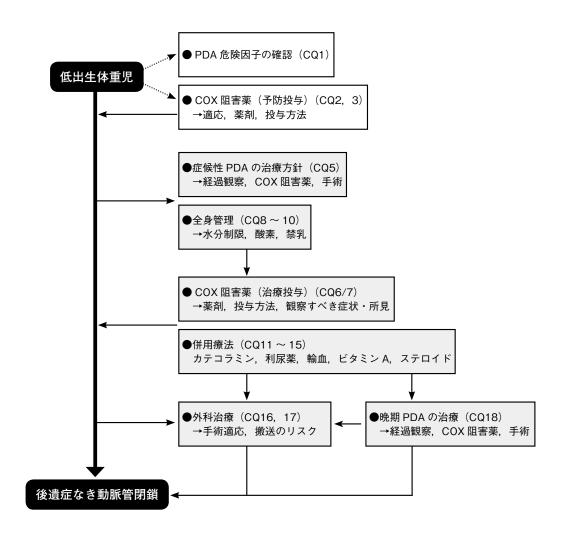


図3 未熟児動脈管開存症の診療の流れと Clinical question (CQ)

表 1 33の推奨

	Clinical question(CQ)と推奨文	推奨 グレード
CQ1	未熟児動脈管開存症の危険因子は何か?	
No.1	低出生体重児の診療において、水分過剰投与は未熟児動脈管開存症の発症率を増加させるため、避けるべきである。	В
No.2	未熟児動脈管開存症の発症予防の観点からも、新生児呼吸窮追症候群の治療の際にはサーファクタント投与が奨められる。	А
No.3	未熟児動脈管開存症の発症予防の観点からは、新生児呼吸窮迫症候群を発症した児へのフロセミドの一律投与は奨められない。	С
No.4	未熟児動脈管開存症の発症予防の観点からも,在胎34週以前の早産が予測される場合,出生前ステロイド投与が奨められる。	С
No.5	慢性肺疾患予防を目的とした新生児への出生後の全身ステロイド投与は、未熟児動脈管開存症への影響に関する科学的根拠 が弱い一方で、消化管穿孔や長期神経学的予後への懸念から、合併症のリスクを十分考慮し、使用に関しては慎重な検討が 奨められる。	В
No.6	下記の治療は単独では未熟児動脈管開存症の危険因子という強い科学的根拠は認められない。各治療が必要と判断された場合は、各々の疾患の病態に合わせて施行することが奨められる。	
	 ・臍帯の後期結紮 ・予防的サーファクタント投与 ・高頻度振動換気法 ・同期的間欠的強制換気法 ・従量式換気法 ・一酸化窒素吸入療法 ・持続的陽圧換気 (DPAP, N-CPAP) ・permissive hypercapnia ・吸入ステロイド療法 ・甲状腺ホルモン製剤 ・ドバミン ・脂肪製剤 ・アルブミン製剤 ・光線療法 ・モルヒネ 	
CQ2	生後早期の予防的な(一律の)シクロオキシゲナーゼ阻害薬の投与は,選択的投与に比べて効果的か?	
No.7	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。	A
No.8	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。	A
CQ3	生後早期の予防的な投与としてより効果的なシクロオキシゲナーゼ阻害薬(インドメタシン・メフェナム酸・スリンダク・イブプロフェン)は何か、またより効果的な投与方法(投与量、投与方法、投与間隔)は何か?	
No.9	未熟児動脈管開存症予防のために、生後早期にシクロオキシゲナーゼ阻害薬の予防投与を行う場合、インドメタシンの使用 が奨められる。	В
No.10	未熟児動脈管開存症予防のために、インドメタシンで予防投与を行う場合、生後 6 時間以内に 0.1mg/kg/dose を、6 時間の 持続静注により投与することが奨められる。動脈管の閉鎖が得られない場合、24 時間毎に 3 回までの投与を考慮する。	С
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?	
No.11	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。	В
No.12	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。	В

CQ4 については本文を参考

CQ6	症候性未熟児動脈管開存症において,推奨されるシクロオキシゲナーゼ阻害薬,およびその投与方法は何か?	
No.13	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、インドメタシンが奨められる。	A
No.14	症候性未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与は、 $0.1\sim0.2$ mg/kg/ 回を $12\sim24$ 時間毎に連続 3 回までの静脈内投与が奨められる。	В
No.15	インドメタシン投与において、急速静注は奨められない。	С
CQ7	未熟児動脈管開存症において,シクロオキシゲナーゼ阻害薬の使用中に観察するべき臨床症状,検査異常は何か?	
No.16	未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与時には、投与回数を問わず少なくとも以下のものはモニタリングすべきである。 ・尿量、血清クレアチニン値(予防的投与時) ・尿量、血糖値、血清ナトリウム値(治療的投与時)	A B
No.17	未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン投与時には投与回数を問わず壊死性腸炎・消化管穿孔の腹部膨満・血便・胆汁 様胃液吸引・腹壁色の変化などの症状や超音波検査・X線写真での腸管壁内ガス像・門脈内ガス像・腹腔内遊離ガス像など の所見を一両日中は注意して観察すべきである。	С
No.18	インドメタシンの投与回数がやむを得ず連続4回を越える場合には、壊死性腸炎の上記症状に特に注意すべきである。	В
CQ8	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,経管栄養の中止は,経管栄養継続に比べて壊死性腸炎や 消化管穿孔の予防により効果的か?	
No.19	未熟児動脈管開存症に対してシクロオキシゲナーゼ阻害薬を投与する際に,一律に経管栄養を中止することは奨められない。	С
CQ9	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,吸入酸素濃度を調節することは,投与方針を変えないことに比べてより効果的か?	
No.20	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を使用中、一律に吸入酸素濃度を調節することは奨められない。 吸入酸素濃度を増加させることで動脈管の収縮に寄与する可能性はあるが、動脈管の閉鎖傾向を認めず、肺血流増加の所見 が見られた場合には、吸入酸素濃度を低下させることの検討を奨める。	С
CQ10	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,投与水分量の制限は効果的か?	
No.21	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、水分過剰投与を避け水分量の調節を行うことが奨められる。その際、過度の水分制限とならないように脱水症、循環不全等の有害事象の発症に注意する必要がある。	В
CQ11	カテコラミン (ドパミンとドブタミン) 投与は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副作用の改善と動脈管閉鎖率の上昇に対して有効か?	
No.22	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。	В
No.23	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。	С
No.24	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。	С
CQ12	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,一律赤血球輸血は選択的輸血に比べてより効果か?	
No.25	未熟児動脈管開存症で、シクロオキシゲナーゼ阻害薬の併用療法として、一律に赤血球輸血をすることは奨められない。	В
CQ13	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, ステロイドの併用はステロイドを投与しないことに比べてより効果的か?	
No.26	未熟児動脈管開存症の治療を目的としたステロイド投与は奨められない。	С

CQ14	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, ビタミン A の併用はビタミン A を投与しないことに比べてより効果的か?	
No.27	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,一律のビタミン A の併用は奨められない。	В
CQ15	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,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?	
No.28	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。	В
No.29	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。	В
CQ16	未熟児動脈管開存症においてより効果的な手術の基準(臨床症状,検査所見)は何か?	
No.30	未熟児動脈管開存症において、循環、呼吸、栄養状態、腎機能、胸部 X 線および超音波検査所見などを指標とし、①経過観察、②内科治療(水分制限、インドメタシン投与など)の禁忌・効果・副作用、③施設毎の手術の経験・問題点を、継続的に天秤にかけての手術適応の決定を奨める。	С
No.31	未熟児動脈管開存症による心不全があり、壊死性腸炎や腎不全を合併した状況では、施設毎の手術に関わる総合的リスクを 考慮した上で、迅速に手術決定することを奨める。	С
CQ17	未熟児動脈管開存症の手術において手術件数が多い施設での治療は少ない施設での治療に比べて合併症は少ないか(効果的か)?	
No.32	未熟児動脈管開存症の手術において、可能な限り手術件数が多い施設で治療を行うことが望ましい。	С
CQ18	インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症について,経過観察・インドメタシン継続・手術で最も効果的な治療 は何か?	
No.33	インドメタシン抵抗性の晩期未熟児動脈管開存症および再開存例に対し、科学的根拠のある治療方法はない。よって以下の項目について検討を行い、方針を決定することを奨める。 ・治療介入の必要性は肺血流量の増加、体血流量の減少、心不全の重症度を評価する。 ・方針は(1)経過観察、(2)COX 阻害薬の継続、(3)動脈管閉鎖術のいずれかを選択する。 ・肺血流量増加による呼吸障害、水分制限を必要とする心不全、体血流量減少による乏尿や腎機能異常などの症状を認めない場合は慎重な経過観察を奨める。 ・肺血流量増加のため呼吸管理を必要とする場合、心不全のため水分制限を必要とする状態、体血流量減少のため乏尿、腎機能異常を認める場合で、COX 阻害薬の使用により副作用を生じる場合は速やかに動脈管閉鎖術を決定することを奨める。	С

科学的根拠のまとめ

1. 未熟児 PDA 発症予防(CQ1, 2, 3)

〈CQ1:推奨 No.1 ~ 6〉

介入可能な 18 の暴露因子に限定して, 科学的根拠 をまとめた。

出生前因子として母体ステロイド投与 ^{2)~4)}, 臍帯 後期結紮 ⁵⁾, 出生後因子として, サーファクタント投与 ^{6)~18)}, 高頻度振動換気 ^{19)~21)}, 同期的間欠的強制換気法 ²²⁾, 従量式換気法 ²³⁾, 一酸化窒素吸入療法 ²⁴⁾, 持続的陽圧換気 ²⁵⁾, Permissive Hypercapnia (高二酸化炭素血症を許容する呼吸管理) ²⁶⁾, 出生後ステロイド投与 ^{27)~35)}, 甲状腺ホルモン製剤 ^{36)~38)}, ドパミ

ン³⁹⁾, 利尿薬 ⁴⁰⁾, 水分過剰投与 ⁴¹⁾, 脂肪製剤 ⁴²⁾, アルブミン補充療法 ⁴³⁾, 光線療法 ⁴⁴⁾⁴⁵⁾, モルヒネ ⁴⁶⁾⁴⁷⁾について検討した。サーファクタントと出生前ステロイドは未熟児 PDA の発症を減少させるという科学的根拠がある。明らかな未熟児 PDA の危険因子といえる強い科学的根拠は見出せなかった。

〈CQ2:推奨 No.7, 8〉

超低出生体重児におけるシクロオキシゲナーゼ阻害薬(COX 阻害薬)の予防投与に関する研究(インドメタシン予防投与 21 編,イブプロフェン 5 編) $^{48)\sim55}$ に日本の Neonatal Research Network(NRN Japan)の既発表データ $^{56)\sim57}$ を加えて,新たにメタ分析を行った。インドメタシンの予防投与は,短期的には,

症候性未熟児 PDA 予防と動脈管閉鎖術の減少, 重症 脳室内出血(IVH)や肺出血の発症予防に効果的であ る。副作用としては、尿量減少を認めるのみで、新生 児慢性肺疾患 (CLD), 壞死性腸炎 (NEC), 出血傾 向などの発症率には有意な差を認めていない。その一 方で、長期的には死亡率や神経発達予後の改善を示す には至っていない。個々の研究レベルでは、NRN Japan による研究 57) が、より出生体重が軽いサブグ ループにおける脳性麻痺または死亡の減少を示してい る。また、Vohr らの研究 52) では、長期的精神発達予 後についての評価指標の一部で、改善傾向がみられて いる。インドメタシン予防投与の短期的効果として. 症候性 PDA,動脈管閉鎖術,重症 IVH,肺出血の予 防効果が示されており、これらの改善を目的として、 インドメタシンを一律に投与することは奨められる。 特に、動脈管閉鎖術を行えない施設や、重症 IVH の 発症が多い施設における有効性は高いと考えられる。 ただし、メタ分析において、IVH など短期的な予後 の改善が示されているにもかかわらず、長期的発達予 後の改善が認められていない点には留意する必要があ る。これは、症例によっては不必要なインドメタシン の投与により、予後が悪化している可能性が否定でき ないためである。よって、一律のインドメタシン予防 投与の是非も含めて, 投与対象については, 更なる検 討が必要である。

〈CQ3:推奨 No.9, 10〉

CQ に合致した 7 編の研究に NRN Japan の既発表データを加えて検討した $^{48)\sim52(57)\sim61)}$ 。イブプロフェン予防投与には重大な副作用の報告がある上, IVH の予防効果も認めなかった。生後早期の予防投与において,より効果的な COX 阻害薬としては, IVH の減少に科学的根拠のあるインドメタシンが推奨される。

インドメタシンのより効果的な予防投与方法については質の高い科学的根拠は見出せなかった。NRN Japan の研究では、投与時間が6時間と、長時間の投与時間に設定してあるが、投与量、間隔、回数は、他のランダム化比較試験と同様であった。NRN Japanの研究の投与方法を現状での推奨とした。

2. 未熟児 PDA の初期治療(CQ5, 8, 9, 10)

〈CQ5:推奨 No.11, 12〉

CQ に合致した 11 編の研究で検討した ^{62)~72)}。COX

阻害薬投与は経過観察に比べ、有意に動脈管閉鎖率を上昇させ、動脈管閉鎖術の必要性を低下させる ^{62)~70)}。一方で、死亡率や精神運動発達には有意差を認めなかった ^{62)~70)}。動脈管閉鎖術は経過観察に比べ死亡率、CLD の発症率に有意差を認めなかった ⁷¹⁾。動脈管閉鎖術は COX 阻害薬に比べて動脈管閉鎖率が有意に高かったが、死亡率および CLD、NEC、IVH の発症率に有意差を認めず、気胸と未熟児網膜症の発症率は有意に高かった ⁷²⁾。

生存率や長期予後に関する質の高い科学的根拠は見出せなかったが、COX 阻害薬は経過観察に比べて動脈管閉鎖率が高く、動脈管閉鎖術が必要となる可能性を低下させる。また、死亡率や長期予後を悪化させる根拠も無い。

動脈管閉鎖術はもっとも確実に動脈管の閉鎖が期待できる治療法であるが、動脈管閉鎖術の可能な施設が限定され、動脈管閉鎖術自体の侵襲もある。現時点では初期治療として一律に動脈管閉鎖術を行うことは奨められない。まず、試みられる標準的治療として、COX 阻害薬が奨められる。

〈CQ8: 推奨 No.19〉

CQ に合致した質の高い研究は見出せず, コホート研究 ⁷³⁾ を参考にして検討した。現時点で, COX 阻害薬を投与する際に, 経管栄養継続に比較して経管栄養を中止することの優位性は示されていない。一方で, 生後早期からの母乳の有効性については, 一定のコンセンサスが得られてきていることから, 一律に経管栄養を中止することは奨められない。

〈CQ9: 推奨 No.20〉

CQ に合致した質の高い研究は見出せず, 1編の横断研究を抽出し検討した ⁷⁴⁾。酸素飽和度を高めに維持することで, 動脈管の収縮に寄与する可能性はあるが, 十分な科学的根拠のもとに推奨することはできない。一方, 酸素飽和度を高めにすることにより生じる肺血管拡張作用は動脈管収縮作用より小さい可能性がある。したがって, 肺血管拡張による肺血流量増加を抑制するため一律に吸入酸素濃度を低下させることは奨められない。

〈CQ10:推奨 No.21〉

CQ に合致した質の高い研究は見出せず、早産児疾患と水分制限の関連について論じたシステマティック・レビュー 41) で検討した。本研究には COX 阻害薬

使用の有無が明記されておらず、未熟児 PDA の治療に COX 阻害薬使用中、投与水分量の制限が効果的であるという科学的根拠に乏しい。しかし、水分制限により統計学的有意差をもって体重減少率は増加したが、未熟児 PDA および NEC の発症率は減少した。本研究における水分制限群の投与水分量は日本の標準的投与水分量に比べ同等あるいはわずかに少ない程度であり、コントロール群の投与水分量は日本の現状を考えると過剰投与であると思われる。水分制限により未熟児 PDA の発症を低下させることが期待されるが、過度の水分制限により脱水症、循環不全等の有害事象の発症が高くなる可能性があり、このような有害事象発症のリスクを十分考慮する必要がある。

3. 未熟児 PDA の併用療法 (CQ6, 7, 11, 12, 13, 14, 15)

〈CQ6:推奨 No.13, 14, 15〉

CQ に合致した 3 編のシステマティック・レビューと、4 編の RCT をもとに検討した ^{62)66)75)~79)}。

症候性 PDA に対する治療薬として科学的根拠のあ る COX 阻害薬は、インドメタシンとイブプロフェンで ある。PDA に対する治療効果では有意な差異はなか った。イブプロフェンはインドメタシンより血清クレア チニンの上昇や乏尿といった腎臓への影響が少ないこ とから, 腎機能低下症例において有用な可能性がある。 しかし、イブプロフェン予防投与における重篤な有害 事象として新生児遷延性肺高血圧症の報告がある 75) ため、治療投与においても肺血管への影響が懸念され る。イブプロフェンの治療投与において、肺高血圧に ついて検討された研究が少ない。また、CLD につい ては、統計学的有意差には至らなかったが、イブプロ フェン治療群で頻度が高い傾向であった。現時点で, イブプロフェンがインドメタシンより有用な症候性 PDA に対する治療薬であるという科学的根拠は十分ではな い。本邦での保険適応はインドメタシンのみであるこ とから,インドメタシンを標準的治療として推奨する。 インドメタシンの投与時期・投与量・投与経路・投 与時間において、科学的根拠のある、より有効な投与 方法は見出せなかった。多くの研究で1回量0.1~ 0.2mg/kg を採用していることから, 現時点では 0.1 ~ 0.2mg/kg/回の12~24時間毎投与が奨められる。 静注用インドメタシンの添付文書には生後日齢により

 $0.1 \sim 0.25 \text{mg/kg/}$ 回の投与方法が記載されているが、 0.25 mg/kg/ 回の研究は少なく、 0.2 mg/kg/ 回以下を推奨とした。

1回の静注時間についての質の高い科学的根拠は見出せなかった。しかし、エコー所見のみではあるが、急速静注療法では脳・上腸間膜動脈等の血流が低下する報告があり、臓器血流が大きく変化する可能性がある。したがって、インドメタシンの静注療法について、急速静注は奨められない。

投与回数は、12~24時間間隔で連続4回以上投与 しても動脈管への効果に有意な差異はなく、NECの 発症が増加するため、12~24時間間隔の連続投与は 3回までが奨められる。

〈CQ7:推奨 No.16, 17, 18〉

CQ に合致した 14 編の研究で検討した ^{48)~51)60)63)69)} ^{76)80)~83)}。CQ6 でイブプロフェン投与は推奨されないとしたので、本 CQ においてもイブプロフェンについて推奨を行わないこととした。インドメタシンの予防投与においては尿量減少、血清クレアチニン値の上昇がみられるが、臨床的な意義は乏しい。インドメタシンの治療投与に関する検討では、質の高い科学的根拠は見出せなかった。インドメタシン投与方法に関しては1回投与量が少なく、投与間隔が長いほうが腎障害を軽減できる。NEC は、連続4回以上の投与で有意に増加するが、投与回数が少なくても発症しうる重篤な副作用と判断し、推奨に記載した。

〈CQ11:推奨 No.22, 23, 24〉

ドブタミン(DOB)については CQ に合致した質の高い研究は見出せなかった。ドパミン(DOA)については CQ に合致した 1 編のシステマティック・レビューで検討した ⁸⁴¹。カテコラミン(DOA と DOB)投与が動脈管閉鎖率へ影響を及ぼすという質の高い科学的根拠は見出せなかった。カテコラミン投与がインドメタシンの腎障害を軽減するという科学的根拠は、DOA のわずかな尿量増加作用のみであった。DOAもしくは DOB の投与が未熟児 PDA に対して有効か否かの科学的根拠は見出せなかった。

〈CQ12: 推奨 No.25〉

CQ に合致した質の高い研究は見出せなかった。そのため、早産児に対する輸血時期について論じた RCT ⁸⁵⁾ と観察研究 ⁸⁶⁾ を抽出し検討した。未熟児 PDA に対する輸血の効果は明らかでなく、現時点では未熟児

PDA に対して COX 阻害薬を使用する際に,一律に 赤血球輸血の併用を推奨するには科学的根拠が不十分 である。COX 阻害薬の治療効果,心拡大や心不全の 有無,ヘモグロビン値および乳酸値などをふまえて赤 血球輸血の適応を検討することが奨められる。

〈CQ13: 推奨 No.26〉

COX 阻害薬とステロイドの併用療法やステロイド単独投与療法による動脈管収縮作用を検討した質の高い科学的根拠は得られなかった。現時点では、未熟児 PDAに対するステロイド投与の効果や至適投与方法は不明である。一方、CLD の予防としての生後早期ステロイド投与において消化管合併症などの発症が有意に増加するという科学的根拠が得られた 29~32)34)35)。現時点においては未熟児 PDA の治療を目的としたステロイド投与を標準的な治療としては奨められない。

〈CQ14: 推奨 No.27〉

CQに合致した 2 編の RCT について検討を加えた 8788)。動物実験より、ビタミン A の未熟児 PDA への治療効果が期待されている。しかし、臨床研究において、未熟児 PDA に対し COX 阻害薬使用中にビタミン A を併用することを有効とする科学的根拠は得られなかった。現時点では、未熟児 PDA に対して COX 阻害薬とビタミン A を一律に併用することは奨められない。

〈CQ15:推奨 No.28, 29〉

CQ に合致した 1 編のシステマティック・レビュー 40 で検討した。未熟児 PDA に対する COX 阻害薬投与の際に、フロセミドの併用は未熟児 PDA の治療に効果的であるという科学的根拠は乏しい。尿素窒素 / クレアチニン比が 20mg/mg 以上の群におけるフロセミドは、尿量は増加するものの、腎機能の改善は示されず、脱水例が多いと想定される状況で有意な体重減少をもたらした。また、フロセミドによる PDA 発症のリスクの増加 89 が今回の検討で否定されたわけではない 400。

フロセミドの作用は、投与量、循環血液量や動脈管の短絡量、血圧、酸塩基平衡、腎機能などさまざまな要因により影響を受ける。したがって、フロセミドの併用は、尿量の増加から得られる効果と、諸々の有害事象のリスクを個々の症例で慎重に判断した上で、投与量についても十分に吟味の上なされるべきであり、一律の投与は奨められない。

4. 晩期の未熟児 PDA の治療(CQ16, 17, 18) 〈CQ16:推奨 No.30, 31〉

CQ に合致した RCT は見出せなかった。その上で、コホート研究についても追加検索を行い、検討を加えた。しかしながら、未熟児 PDA の手術基準に関して質の高い科学的根拠は見出せなかった。

手術適応の決定には、当該施設の治療成績が不可欠のため、施設毎で検討することが必要である。一般的に未熟児 PDA の重症度の指標と考えられている所見を推奨 No.30 に挙げ、手術基準の指標として推奨した。手術の時機を逸するべきではないと一般に考えられている状態を推奨 NO.31 に挙げ、迅速に手術を検討するよう推奨した。

〈CQ17: 推奨 No.32〉

CQ に合致した研究は見出せなかった。文献検索以 外で上記 CQ を解決するために、日本における大規模 なデータベースである NRN Japan のデータを用いて 比較観察研究を試みた。対象は2003~2005年の登録 患者 7.949 例中, 先天異常を除き PDA と診断された 2,223 例とした。登録 63 施設を動脈管閉鎖術の件数で 33.3 パーセンタイルにより, 多い施設(A)群, 中間(B) 群, 少ない施設(C)群の3群に分け, 動脈管閉鎖術 の有無で新生児予後についてロジスティック回帰分析 を用いて比較した。動脈管閉鎖手術件数が多い施設で 行われる治療ほど退院時死亡を少なくする可能性が示 唆された。手術目的で他施設への搬送を検討する時は, 手術の必要性・緊急性の有無とともに、搬送時間や距 離などの搬送に伴うリスク、当該施設における治療成 績や動脈管閉鎖術件数を具体的に検討することが望ま しい。施設毎にその地域性や施設を取り巻く環境など で搬送に伴うリスクや搬送先施設の選択は大きく異な るため、上記推奨を参考の上、施設毎の地域にあった 最終的に判断することを奨める。

〈CQ18: 推奨 No.33〉

CQ に合致した研究は見出せなかった。その上で、動脈管に対する内科的治療ないし動脈管閉鎖術に関して検討された1編のシステマティック・レビューを抽出した⁷²⁾。COX 阻害薬抵抗性の晩期未熟児 PDA および再開存症例に対し、COX 阻害薬治療の継続、動脈管閉鎖術、経過観察のうち、いずれかが他の2つに比べて効果的であるという科学的根拠は不十分である。肺血流量増加、体血流量減少および心不全の重症

度を、臨床症状や胸部単純レントゲン写真、エコー所見、血液検査から判定する。症状や異常所見のない場合は治療を行うよりも慎重な経過観察を行うことを奨める。症状があり、COX 阻害薬の効果に乏しい場合や副作用を認める場合は手術を選択することを奨める。

結 語

J-PreP ガイドラインは未熟児 PDA の理想的医療を示す〈ゴール〉ではなく、現時点の標準的医療を皆で確認する〈スタートライン〉である。未熟児 PDA の診療に携わるにあたっては、本ガイドラインで示された現時点での科学的根拠を確認することが望まれる。

その一方で、根拠が明らかなことのみ施行するだけでは目の前の早産児を救えない状況もある。根拠が明らかでない問題に対して、施設内の医療スタッフ、患者家族、多施設の医療者などと話し合ってよりよい治療法を一緒に考えていく協力体制にこそ、〈医療の標準化〉はある。この J-PreP ガイドラインを〈話し合いの叩き台〉にして、未来の未熟児 PDA 診療を含めたより良い新生児医療を多くの皆様と一緒に考え、模索していけることを期待する。

文 献

- 1) 豊島勝昭,森臨太郎,三ツ橋偉子,西原正泰,小谷牧,諫 山哲哉他. 医療の標準化 PDAの診断と治療. 日未熟児 新生児会誌 2009:21(2):191-198.
- Amorim MM, Santos LC, Faúndes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999; 180
 1283-1288.
- 3) Eronen M, Kari A, Pesonen E, Hallman M. The effect of antenatal dexamethasone administration on the fetal and neonatal ductus arteriosus: a randomized double-blind study. Am J Dis Child 1993: 147 (2): 187-92.
- Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. Obstet Gynecol 1989; 73 (5 Pt 1): 721-726.
- 5) Ibrahim HM, Krouskop RW, Lewis DF, Dhanireddy R. Placental transfusion: umbilical cord clamping and preterm infants. J Perinatol 2000: 20 (6): 351-354.
- Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000511.
- 7) Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane

- Database Syst Rev 2000; (2): CD001079.
- 8) Gortner L, Bartmann P, Pohlandt F, Bernsau U, Porz F, Hellwege HH, et al. Early treatment of respiratory distress syndrome with bovine surfactant in very preterm infants: a multicenter controlled clinical trial. Pediatr Pulmonol 1992: 14 (1): 4-9.
- 9) Corbet AJ, Long WA, Murphy DJ, Garcia-Prats JA, Lombardy LR, Wold DE. Reduced mortality in small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant. J Paediatr Child Health 1991:27 (4): 245-240
- 10) Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001149.
- 11) Hennes HM, Lee MB, Rimm AA, Shapiro DL. Surfactant replacement therapy in respiratory distress syndrome. Meta-analysis of clinical trials of single-dose surfactant extracts. Am J Dis Child. 1991: 145 (1): 102-104. Erratum in: Am J Dis Child 1992: 146 (5): 534.
- 12) Fujiwara T, Konishi M, Chida S, Okuyama K, Ogawa Y, Takeuchi Y, et al. The Surfactant-TA Study Group. Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: final analysis of a multicenter, double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. Pediatrics 1990; 86 (5): 753-764.
- 13) Reller MD, Buffkin DC, Colasurdo MA, Rice MJ, McDonald RW. Ductal patency in neonates with respiratory distress syndrome. A randomized surfactant trial. Am J Dis Child 1991; 145 (9): 1017-1020.
- 14) Heldt GP, Pesonen E, Merritt TA, Elias W, Sahn DJ. Closure of the ductus arteriosus and mechanics of breathing in preterm infants after surfactant replacement therapy. Pediatr Res 1989: 25 (3): 305-310.
- 15) Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2004; (3): CD003063
- 16) Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001456.
- 17) Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000141
- 18) Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2001; (2): CD000510.
- 19) Van Reempts P, Borstlap C, Laroche S, Van der Auwera

- JC. Early use of high frequency ventilation in the premature neonate. Eur J Pediatr 2003; 162 (4): 219-226
- 20) Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, et al. The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. Pediatrics 1996; 98 (6 Pt 1): 1044-1057.
- 21) Keszler M, Donn SM, Bucciarelli RL, Alverson DC, Hart M, Lunyong V, et al. Multicenter controlled trial comparing high-frequency jet ventilation and conventional mechanical ventilation in newborn infants with pulmonary interstitial emphysema. J Pediatr 1991; 119 (1 Pt 1): 85-93.
- 22) Bernstein G, Mannino FL, Heldt GP, Callahan JD, Bull DH, Sola A, et al. Randomized multicenter trial comparing synchronized and conventional intermittent mandatory ventilation in neonates. J Pediatr 1996; 128 (4): 453-463.
- 23) McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD003666.
- 24) Hascoet JM, Fresson J, Claris O, Hamon I, Lombet J, Liska A, et al. The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants. J Pediatr. 2005: 146 (3): 318-323.
- 25) Robertson NJ, Hamilton PA. Randomised trial of elective continuous positive airway pressure (CPAP) compared with rescue CPAP after extubation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998; 79 (1): F58.
- 26) Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. Pediatrics 1999; 104 (5 Pt 1): 1082-1088.
- 27) Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev 2003; (1): CD002058.
- 28) Fok TF, Lam K, Dolovich M, Ng PC, Wong W, Cheung KL, et al. Randomised controlled study of early use of inhaled corticosteroid in preterm infants with respiratory distress syndrome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999: 80 (3): F203-208.
- 29) Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, Saarela T, Nikolajev K, Andersson S, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in highrisk infants. J Pediatr 2005: 146 (5): 632-637.
- 30) Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. Pediatrics 2004: 114 (6): 1649-1657.
- 31) Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal

- (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003; (1): CD001146.
- 32) Anttila E, Peltoniemi O, Haumont D, Herting E, ter Horst H, Heinonen K, et al. Early neonatal dexamethasone treatment for prevention of bronchopulmonary dysplasia. Randomised trial and meta-analysis evaluating the duration of dexamethasone therapy. Eur J Pediatr 2005; 164 (8): 472-481.
- 33) Arias-Camison JM, Lau J, Cole CH, Frantz ID 3rd. Metaanalysis of dexamethasone therapy started in the first 15 days of life for prevention of chronic lung disease in premature infants. Pediatr Pulmonol 1999; 28 (3): 167-174.
- 34) Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease. Pediatrics. 2001: 108 (3): 741-748.
- 35) Morales P, Rastogi A, Bez ML, Akintorin SM, Pyati S, Andes SM, et al. Effect of dexamethasone therapy on the neonatal ductus arteriosus. Pediatr Cardiol 1998: 19 (3): 225-229.
- 36) Osborn DA, Hunt RW. Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD005945.
- 37) Osborn DA, Hunt RW. Postnatal thyroid hormones for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD005946.
- 38) Osborn DA, Hunt RW. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2007: (1): CD005948.
- 39) Valverde E, Pellicer A, Madero R, Elorza D, Quero J, Cabañas F. Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes. Pediatrics 2006: 117 (6): e1213-1222.
- 40) Brion LP, Soll RF. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD001454.
- 41) Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD000503.
- 42) Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2005; (2): CD005256.
- 43) Jardine LA, Jenkins-Manning S, Davies MW. Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2004; (3): CD004208.
- 44) Rosenfeld W, Sadhev S, Brunot V, Jhaveri R, Zabaleta I, Evans HE. Phototherapy effect on the incidence of patent ductus arteriosus in premature infants: prevention with

- chest shielding. Pediatrics 1986; 78 (1): 10-14.
- 45) Travadi J, Simmer K, Ramsay J, Doherty D, Hagan R. Patent ductus arteriosus in extremely preterm infants receiving phototherapy: does shielding the chest make a difference? A randomized, controlled trial. Acta Paediatr 2006: 95 (11): 1418-1423.
- 46) Bhandari V, Bergqvist LL, Kronsberg SS, Barton BA, Anand KJ. NEOPAIN Trial Investigators Group. Morphine administration and short-term pulmonary outcomes among ventilated preterm infants. Pediatrics 2005: 116 (2): 352-359.
- 47) Quinn MW, Wild J, Dean HG, Hartley R, Rushforth JA, Puntis JW, et al. Randomised double-blind controlled trial of effect of morphine on catecholamine concentrations in ventilated pre-term babies. Lancet 1993 Aug 7; 342 (8867): 324-327.
- 48) Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2002: (3): CD000174.
- 49) Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2006; (1): CD004213.
- 50) Kumar Nair PA, Pai MG, Gazal HA, Da Costa DE, Al Khusaiby SM. Indomethacin prophylaxis for intraventricular hemorrhage in very low birth weight babies. Indian Pediatr 2004; 41 (6): 551-558.
- 51) Dani C, Bertini G, Pezzati M, Poggi C, Guerrini P, Martano C, et al. IntraVentricular Ibuprofen Study Group. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study. Pediatrics 2005: 115 (6): 1529-1535.
- 52) Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, et al. School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. Pediatrics 2003: 111 (4 Pt 1): e340-346.
- 53) Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Rozé JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. Lancet 2002 Apr 27: 359 (9316): 1486-1488.
- 54) Bellini C, Campone F, Serra G. Pulmonary hypertension following L-lysine ibuprofen therapy in a preterm infant with patent ductus arteriosus. CMAJ 2006; 174 (13): 1843-1844.
- 55) Gournay V, Roze JC, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoet JM, et al. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004 Nov 27-Dec 3: 364 (9449): 1939-1944.
- 56) 平野慎也, 藤村正哲, 楠田聡, 青谷裕文. 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. 日小児臨薬理会誌 2007; 20(1): 98-102.
- 57) Hirano S, Fujimura M, Kusuda S, Aotani H. Neonatal Research Network Japan. Prevalence of cerebral palsy at 3-5 years of age who participated in an RCT for the prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in Japanese extremely low birthweight infants. Presented at: PAS 2008. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting: 2008 May 3-6: Honolulu, HI.
- 58) Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, et al. TIPP Investigators. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). J Pediatr 2006: 148 (6): 730-734.
- 59) Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Effect of early targeted indomethacin on the ductus arteriosus and blood flow to the upper body and brain in the preterm infant. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003: 88 (6): F477-482.
- 60) Sangtawesin V, Sangtawesin C, Raksasinborisut C, Sathirakul K, Kanjanapattanakul W, Khorana M, et al. Oral ibuprofen prophylaxis for symptomatic patent ductus arteriosus of prematurity. J Med Assoc Thai 2006; 89 (3): 314-321.
- 61) Su BH, Lin HC, Chiu HY, Hsieh HY, Chen HH, Tsai YC. Comparison of ibuprofen and indometacin for early-targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008: 93 (2): F94-99.
- 62) Peckham GJ, Miettinen OS, Ellison RC, Kraybill EN, Gersony WM, Zierler S, et al. Clinical course to 1 year of age in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a multicenter randomized trial of indomethacin. J Pediatr 1984: 105 (2): 285-291.
- 63) Rudd P, Montanez P, Hallidie-Smith K, Silverman M. Indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: double blind trial. Arch Dis Child 1983; 58 (4): 267-270.
- 64) Yeh TF, Goldbarg HR, Henek T, Thalji A, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus: causes of death and one-year follow-up. Am J Dis Child 1982: 136 (9): 803-807.
- 65) Mullett MD, Croghan TW, Myerberg DZ, Krall JM, Neal WA. Indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in prematures. Clin Pediatr (Phila) 1982; 21 (4): 217-220
- 66) Merritt TA, Harris JP, Roghmann K, Wood B, Campanella V, Alexson C, et al. Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial. J Pediatr 1981; 99 (2): 281-286.

- 67) Yanagi RM, Wilson A, Newfeld EA, Aziz KU, Hunt CE. Indomethacin treatment for symptomatic patent ductus arteriosus: a double-blind control study. Pediatrics 1981; 67 (5): 647-652.
- 68) Neu J, Ariagno RL, Johnson JD, Pitlick PT, Cohen RS, Beets CL, et al. A double blind study of the effects of oral indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus who failed medical management. Pediatr Pharmacol (New York) 1981: 1 (3): 245-249.
- 69) Yeh TF, Luken JA, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus: a double-blind controlled study. J Pediatr 1981: 98 (1): 137-145.
- 70) Nestrud RM, Hill DE, Arrington RW, Beard AG, Dungan WT, Lau PY, et al. Indomethacin treatment in patent ductus arteriosus. A double-blind study utilizing indomethacin plasma levels. Dev Pharmacol Ther 1980; 1 (2-3): 125-136.
- 71) Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. J Pediatr 1978: 93 (4): 647-651.
- 72) Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2008: (1): CD003951.
- 73) Bellander M, Ley D, Polberger S, Hellström-Westas L. Tolerance to early human milk feeding is not compromised by indomethacin in preterm infants with persistent ductus arteriosus. Acta Paediatr 2003; 92 (9): 1074-1078.
- 74) Skinner JR, Hunter S, Poets CF, Milligan DW, Southall D, Hey EN. Haemodynamic effects of altering arterial oxygen saturation in preterm infants with respiratory failure. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999: 80 (2): F81-87.
- 75) Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD003481.
- 76) 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): 205-211.
- 77) 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.
- 78) Görk AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1):

- CD006071.
- 79) Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD003480.
- Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003; (2): CD003745.
- 81) Lai TH, Soong WJ, Hwang B. Indomethacin for the prevention of symptomatic patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi 1990; 31 (1): 17-23.
- 82) Betkerur MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS. Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. Pediatrics 1981: 68 (1): 99-102.
- 83) Yeh TF, Raval D, Lilien LD, Srinivasan G, Pildes RS. Decreased plasma glucose following indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. Pediatr Pharmacol (New York) 1982: 2 (3): 171-177.
- 84) Barrington K, Brion LP. Dopamine versus no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin-treated preterm newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2002; (3): CD003213.
- 85) Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. Pediatrics 2005; 115 (6): 1685-1691.
- 86) Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metze BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. J Pediatr 2000: 136 (2): 220-224.
- 87) Ravishankar C, Nafday S, Green RS, Kamenir S, Lorber R, Stacewicz-Sapuntzakis M, et al. A trial of vitamin A therapy to facilitate ductal closure in premature infants. J Pediatr. 2003: 143 (5): 644-648. Erratum in: J Pediatr 2004: 144 (3): 412.
- 88) Wardle SP, Hughes A, Chen S, Shaw NJ. Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84 (1): F9-F13.
- 89) Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome. N Engl J Med 1983 Mar 31: 308 (13): 743-738.